



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
E INMUNOLOGÍA**

**“PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR ASOCIADOS A MARCADORES
GENÉTICOS EN POBLACIÓN ANDALUZA”**

TESIS DOCTORAL

MARÍA A. RAMOS MOLINA

Sevilla, 2015

Tesis Doctoral
Para optar al título de Doctor en Bioquímica Médica y Biología
Molecular e Inmunología.

Doctorando: María A. Ramos Molina.

CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	1
1.2	FACTORES DE RIESGO PARA LA ECV	4
1.2.1	<i>Dislipemias</i>	9
1.2.2	<i>Hipertensión</i>	10
1.2.3	<i>Consumo de Tabaco</i>	12
1.2.4	<i>Inactividad física</i>	13
1.2.5	<i>Obesidad</i>	14
1.2.6	<i>Diabetes Mellitus</i>	15
1.3	BIOMARCADORES EMERGENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	17
1.3.1	<i>Resistencia a la Insulina (RI)</i>	18
1.3.2	<i>Proteína C Reactiva ultrasensible</i>	19
1.3.3	<i>Homocisteína</i>	20
1.3.4	<i>Lipoproteína a (Lp(a))</i>	21
1.4	PROCESO FISIOPATOLÓGICO DE LA ATROSCLEROSIS	22
1.5	MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DE GENES ASOCIADOS A FACTORES CARDIOVASCULARES	23
1.6	CARACTERÍSTICAS DE LA APOLIPOPROTEINA E	26
1.6.1	<i>Función de la Apolipoproteína E</i>	26
1.6.2	<i>Genética</i>	27
1.6.3	<i>Polimorfismo de la Apo E</i>	27
1.6.4	<i>Distribución y asociación del polimorfismo</i>	29
1.7	CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR $\beta 3$ ADRENÉRGICO	34
1.7.1	<i>Función del receptor $\beta 3$ Adrenérgico</i>	34
1.7.2	<i>Polimorfismo del receptor $\beta 3$ Adrenérgico</i>	35
1.8	DESCRIPCIÓN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y DEL POLIMORFISMO I/D	36
1.8.1	<i>Función de la Enzima convertidora de Angitensina</i>	36
1.8.2	<i>Genética de la Enzima convertidora de Angitensina</i>	37
1.8.3	<i>Polimorfismo Inserción/Delección de la Enzima convertidora de Angitensina</i>	38
1.8.4	<i>Relación con la hipertensión Arterial</i>	39
1.8.5	<i>Relación con cardiopatías e infarto de miocardio</i>	40
1.8.6	<i>Relación con otras patologías</i>	41
1.9	DESCRIPCIÓN DE LA ENZIMA METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA Y EL POLIMORFISMO C677T	42
1.9.1	<i>Función de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa</i>	42
1.9.2	<i>Metabolismo de la homocisteína</i>	43
1.9.3	<i>Polimorfismo del gen de la enzima MTHFR</i>	43
1.9.4	<i>Fisiopatología de la hiperhomocisteinemia</i>	45
1.9.5	<i>Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular</i>	45
1.9.6	<i>La Homocisteína y la Enfermedad Cardiovascular</i>	46
2	OBJETIVOS	50
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	50
2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	50
3	MATERIAL Y METODOS	51
3.1	TIPO DE ESTUDIO	51
3.2	ÁMBITO DE ESTUDIO	51
3.3	PERIODO DE ESTUDIO	51
3.4	UNIDADES DE ESTUDIO	51
3.4.1	<i>Criterio de inclusión</i>	51
3.4.2	<i>Criterios de exclusión</i>	51
3.5	TAMAÑO MUESTRAL	52
3.6	FUENTES DE INFORMACIÓN	52

3.6.1	<i>Cuaderno de recogida de datos (CRD) y analítica junto con encuesta dietética</i>	52
3.6.2	<i>Búsqueda bibliográfica</i>	53
3.7	VARIABLES DE ESTUDIO	54
3.7.1	<i>Variables demográficas</i>	54
3.7.2	<i>Antecedentes de ECV</i>	54
3.7.3	<i>Antecedentes familiares en primer grado de cardiopatía coronaria</i>	54
3.7.4	<i>Hábitos de vida</i>	55
3.7.5	<i>Ejercicio físico</i>	56
3.7.6	<i>Encuesta dietética</i>	56
3.7.7	<i>Medidas antropométricas</i>	56
3.8	VARIABLES ANALÍTICAS	57
3.8.1	<i>Factores de riesgo cardiovascular presentes</i>	58
3.8.2	<i>Factores genéticos</i>	59
3.9	RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS	60
3.9.1	<i>Recogida de los datos</i>	60
3.9.2	<i>Instrumentos de medición</i>	60
3.9.3	<i>Exploración física</i>	61
3.9.4	<i>Analítica</i>	61
3.10	SITUACIONES ESPECIALES EN LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	62
3.11	TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DE LOS CUATRO POLIMORFISMOS GENÉTICOS	63
3.11.1	<i>Extracción de ADN</i>	63
3.11.2	<i>Amplificación del ADN mediante PCR en tiempo real</i>	64
3.11.3	<i>Detección de Mutaciones y sondas de hibridación</i>	65
3.11.4	<i>Determinación de las frecuencias alélicas</i>	65
3.12	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	67
3.13	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	68
3.13.1	<i>Análisis Exploratorio de datos</i>	68
3.13.2	<i>Análisis descriptivo</i>	68
3.13.3	<i>Análisis de regresión logística</i>	70
4	RESULTADOS	71
4.1	CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	71
4.2	DESCRIPCIÓN DE LAS PREVALENCIAS DE LOS DISTINTOS POLIMORFISMOS Y SUS FRECUENCIAS ALÉLICAS	83
4.3	POLIMORFISMO DE LA APOLIPOPROTEÍNA E	88
4.4	POLIMORFISMO DEL RECEPTOR B 3 ADRENÉRGICO	93
4.5	POLIMORFISMO DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA	98
4.6	POLIMORFISMO DE LA ENZIMA METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA	103
4.7	MODELO PREDICTIVO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	108
5	DISCUSIÓN	114
6	CONCLUSIONES	131
7	INDICE DE FIGURAS Y TABLAS	133
8	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	135
9	BIBLIOGRAFÍA	139
10	ANEXOS	156
11	RESUMEN	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

1 INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1 Enfermedades cardiovasculares

Según los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁾, estas enfermedades constituyen la principal causa de mortalidad en todo el mundo y también en los países desarrollados. En 2013 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, cifra que representa un 31% de todas las muertes registradas a nivel mundial, de las que 7,4 millones se debieron a cardiopatía coronaria y 6,7 millones a accidentes cerebrovasculares ⁽¹⁾.

Además, tres de cada cuatro fallecimientos por esta causa se producen en países de un menor desarrollo socioeconómico, de los que 16 millones son atribuibles a enfermedades no transmisibles en personas menores de 70 años ⁽²⁾. En las últimas dos décadas las muertes por esta causa han disminuido en los países desarrollados, pero han aumentado en los países menos favorecidos socioeconómicamente ⁽³⁾ ⁽⁴⁾.

Se estima que a nivel global se producirá un aumento de la prevalencia, llegando a situarse en las próximas décadas en torno a los 23 millones de muertes al año en todo el mundo ⁽³⁾ ⁽⁵⁾.

En la Unión Europea (UE), también se sitúan como la principal causa de morbimortalidad en adultos, llegando a suponer una fuente importante de discapacidad y representando alrededor del 12% del gasto total en asistencia sanitaria.

En España en el año 2013, se produjeron 117.484 muertes por esta causa (63.997 mujeres, y 53.787 hombres), lo que supone el 30% del total de los fallecimientos ⁽⁶⁾.

Tabla 1 Principales causas de mortalidad por sexo en España. 2013

Principales causas de mortalidad en España*		
	Mujeres	Hombres
Tumores	22,7	33,9
Enfermedades del sistema circulatorio	33,6	26,8
Enfermedades del sistema respiratorio	9,6	12,2
Enfermedades del sistema digestivo	4,8	5,1
Causas externas de mortalidad	2,8	4,6
Enfermedades del sistema nervioso y de los órgano de los sentidos	6,9	4,2

*INE 2013 (datos publicados 27 febrero de 2015)

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen también en España, la primera causa de mortalidad. En las mujeres es la primera causa de muerte (en hombres, la segunda tras los tumores) y por grupos específicos de edad, se sitúan como la primera causa a partir de los 70 años de edad, situándose en segunda posición también en personas de mediana edad.

La enfermedad isquémica del corazón (CI) y la enfermedad cerebrovascular serían las que producen un mayor número de muertes, llegando a suponer hasta un 60% de la mortalidad por esta causa: el 31% por enfermedad coronaria (siendo mayor en hombres con un 39% vs 25% en las mujeres) y el 29% por ictus (mayor en las mujeres, con un 31% vs 27% en varones). Además, estas dos constituyen la tercera y cuarta causas, respectivamente, de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). Específicamente, en las mujeres, en las que la primera causa de pérdida de AVAD es la demencia, por el contrario, en los hombres pasa a ser la principal la cardiopatía isquémica ⁽⁷⁾.

Hay importantes diferencias geográficas según mortalidad por ECV en España (Tabla 2). En los datos del año 2013 Galicia se situó como primera comunidad por número de fallecimientos a causa de enfermedad cardiovascular,

seguida de Andalucía y Asturias. Las cifras estandarizadas según población se situaron con tasas más elevadas en el Principado de Asturias, Galicia, Castilla y León, Aragón y Extremadura (8).

Tabla 2 Porcentaje de mortalidad por comunidades autónomas, comparativa mente todas las causas y enfermedad cardiovascular.

Comunidades Autónomas CC.AA	Todas las causas	Enfermedad CV	%
Galicia	30.433	10.264	33,7
Andalucía	65.629	21.674	33,0
Asturias, Principado de	12.722	4.174	32,9
Ceuta	531	174	32,7
Rioja, La	2.871	917	32,0
Aragón	13.353	4.215	31,6
Comunitat Valenciana	40.519	12.690	31,3
Extremadura	11.043	3.421	31,0
Murcia, Región de	10.115	3.106	30,7
Balears, Illes	7.660	2.346	30,6
Melilla	461	139	30,2
Castilla y León*	27.507	8.290	30,1
Castilla-La Mancha	18.228	5.424	29,8
Navarra, Comunidad de	5.323	1.572	29,5
Cantabria	5.603	1.579	28,2
Catalunya	60.807	17.026	28,0
País Vasco	19.720	5.419	27,5
Madrid, Comunidad de	42.393	11.149	26,3
Canarias	13.621	3112	22,9

*INE 2013 (Datos Publicados Feb 2015)

Nuestra comunidad autónoma andaluza presenta uno de los porcentajes más altos de mortalidad por esta causa, a pesar de ser una de las menos envejecidas de España, lo que se debería en gran medida, a la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (7) (9).

No se conocen con exactitud las razones del patrón geográfico de la mortalidad cardiovascular en España, pero se supone que entre los factores

determinantes se encuentren el nivel socioeconómico, la actividad física y factores dietéticos, como el consumo de frutas, pescado y vino, así como factores que actúan desde edades muy tempranas ⁽⁷⁾.

La variabilidad existente en las políticas de prevención cardiovascular entre las comunidades autónomas es muy amplia ⁽¹⁰⁾, se hace necesario, por tanto, implementar una guía de prevención cardiovascular común consensuada, incentivar la inclusión del RCV en la historia clínica electrónica, promover la evaluación del riesgo y su inclusión entre los indicadores de atención de calidad, con mayor relevancia en la gestión de los estilos de vida.

Todas las diferencias respecto a las tasas de mayor o menor mortalidad de las distintas regiones reflejarían, asumiendo una dependencia fundamental de factores ambientales modificables, el grado de prevención potencialmente alcanzable en cada una de ellas ⁽¹⁰⁾.

1.2 Factores de riesgo para la ECV

La sociedad de consumo en la que vivimos nos induce a llevar una vida poco saludable y las consecuencias para nuestra salud son perniciosas. Si tenemos en cuenta las desigualdades sociales, el contexto económico y la explosión demográfica de las últimas décadas, tendremos una visión objetiva de los factores que influyen en el deterioro de nuestra salud, si nos centramos en los que afectan específicamente a la salud cardiovascular, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tendrían una alta prevalencia en nuestro país, igual o superior a la del resto de países de nuestro entorno europeo y con una tendencia a aumentar añadiendo que además el control de estos se considera en general poco óptimo ⁽⁷⁾ ⁽¹¹⁾.

El enfoque global del riesgo cardiovascular (RCV) significaría obtener una reducción del riesgo a través de la actuación sinérgica sobre los distintos FRCV de manera individual. Estos factores se definen, como una característica biológica, hábito o estilo de vida, que aumentaría la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular, en aquellos individuos que los presentan. Debido a ello y por tratarse de una probabilidad, la ausencia de estos factores no

excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, igualmente la presencia tampoco implica necesariamente su aparición ⁽¹²⁾.

Estos factores de riesgo cardiovascular se han clasificado clínicamente como, *no modificables* (edad, sexo, factores genéticos/antecedentes e historial familiar) y *modificables* o clásicos como la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia/dislipemias, sobrepeso/obesidad, precisamente estos serían los de mayor interés debido a la mayor evidencia clínica de asociación causal con la enfermedad cardiovascular, además de ser los más frecuentes en la población ⁽¹³⁾.

Otros FRCV asociados a un mayor riesgo serían, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad bajo junto con los triglicéridos altos, así como la expresión de partículas LDL pequeñas y densas, componentes habituales del denominado *síndrome metabólico* (junto con la presión arterial alta, la glucemia elevada y la obesidad abdominal), todo esto conllevaría un mayor riesgo cardiovascular y de desarrollo de diabetes. Aunque no existe una evidencia definitiva de su papel etiológico, podrían tener un papel de marcador intermedio siendo más distal en la cadena de desarrollo patogénico, que la de otros factores de riesgo.

Además, actualmente se concede gran relevancia para el RCV a los factores psicosociales, como el bajo nivel socioeconómico, el aislamiento social, la depresión, así como el estrés laboral o en el ámbito familiar; aparte de asociarse a un mayor RCV, estos factores empeoran el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica establecida y dificultarían el control de los FRCV clásicos ⁽¹⁴⁾.

Se realizaron varios estudios de base poblacional en los que se analizaron los FRCV clásicos y su prevalencia en población española. Uno de ellos es el estudio ERICE ⁽¹⁵⁾, en la última década del siglo pasado, analizaron las prevalencias por grupos de edad, sexo y zona geográfica, mostrando un aumento progresivo de la hipertensión arterial (HTA) y de la diabetes mellitus (DM) con la edad, en ambos sexos, los más frecuentes en la población española por orden decreciente fueron: la

hipercolesterolemia (Colesterol total (CoT) >200 mg/dl) (46,7%), HTA (37,6%), tabaquismo (32,2%), la obesidad (22,8%) y por último, la Diabetes Mellitus (6,2%).

Por áreas geográficas, las prevalencias ajustadas más elevadas se observaron para la HTA (42%) para el tabaquismo (34,2%) y para la obesidad (26,5%). En el área sur-este; la obesidad fue también muy frecuente y de prevalencias parecidas a las zonas del sur, las más frecuentes en el área mediterránea, la hipercolesterolemia (54,8%) (CoT > 200 mg/dl) y la diabetes mellitus (7,8%).

En otro de los estudios, DARIOS ⁽¹⁶⁾; en la primera década de este siglo, las prevalencias de HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo y DM, siguieron mostrándose elevadas en la población de entre 35 y 74 años. Por regiones geográficas, Canarias, Extremadura y Andalucía, presentaron mayor número de FRCV y significativamente más prevalentes, HTA (47% en hombres y el 39% en mujeres), dislipemia (CoT \geq 250 mg/dl) (43% y 40%), obesidad, (29% en ambos sexos), tabaquismo (33% y 21%) y DM (16% y 11%), respectivamente.

En el caso del estudio IBERICAN ⁽¹⁷⁾, multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes atendidos en las consultas de atención primaria, la dislipemia y la HTA fueron las de mayor prevalencia. En otro de ellos sobre población mayor de 65 años, el estudio DERIVA ⁽¹⁸⁾, fue la hipertensión el FR más frecuente tanto en varones (63,8%) como mujeres (69,7%), seguido de diabetes en varones (36,2%) y sedentarismo en mujeres (36,0%).

Analizando las prevalencias de factores de riesgo por regiones, en el estudio en una región del norte, concretamente una población catalana ⁽¹⁹⁾, los FR más prevalentes fueron la hipercolesterolemia junto con la HTA y DM. En el estudio Hermex ⁽²⁰⁾, sobre población del sur (datos incluidos en el estudio Daríos), se analizaron las prevalencias de Extremadura siendo la obesidad el factor de riesgo más prevalente en hombres de mediana edad. Comparado con otros estudios anteriores se observó un aumento a partir de los 65 años de alrededor del 50% en las prevalencias de obesidad. En el estudio poblacional realizado en la comunidad de Madrid ⁽²¹⁾, la prevalencia de diabetes tenía una posición intermedia entre las

comunidades, en este caso fueron el sobrepeso y la obesidad los factores más prevalentes.

Tabla 3 Distintas prevalencias de FRCV entre comunidades autónomas y estudios de ámbito nacional.

		ERICE (2008) (15)	PREDIMERC (2010) (21)	CATALAN (2014) (19)
VARIABLES	SEXO			
Hipercolesterolemia (%)	Hombre	19,2	23,3 (TOTAL)	41,0
	Mujer	20,7	--	39,0
Tabaquismo (%)	Hombre	35,9	--	--
	Mujer	13	--	--
Hipertensión Arterial (%)	Hombre	48,5	29,3 (TOTAL)	32,7
	Mujer	51	--	34,5
PCR (%)	Hombre	--	--	--
	Mujer	--	--	--
Obesidad (%)	Hombre	21,9	21,7 (TOTAL)	--
	Mujer	30,1	--	--
Obesidad Abdominal (%)	Hombre	--	23,9 (TOTAL)	--
	Mujer	--	--	--
Dislipemia (%)	Hombre	--	--	--
	Mujer	--	--	--
Sedentarismo	Hombre	--	85,5 (TOTAL)	--
	Mujer	--	--	--
Fumador	Hombre	--	28,4 (TOTAL)	--
	Mujer	--	--	--
Fumador Actual	Hombre	--	--	--
	Mujer	--	--	--
Ex Fumador (%)	Hombre	--	--	--
	Mujer	--	--	--
Diabetes (%)	Hombre	8,9	8,1 (TOTAL)	16,0
	Mujer	8,7	--	12,0

El estudio Di@bet.es ⁽²²⁾ de ámbito nacional y también de base poblacional, más recientemente ha informado sobre prevalencias de FR cardiometabólicos y su asociación con el estilo de vida, desde una perspectiva general de España y comparativamente con Andalucía (Tabla 4), mostrando una mayor prevalencia de FRCV en Andalucía, en estrecha correlación con la obesidad, el estilo de vida

sedentaria e indicadores estrechamente relacionados con una situación socioeconómica desfavorecida.

Las prevalencias de los datos ajustados para la población española de diabetes mellitus, hipertensión, títulos elevados de PCRus y obesidad fueron significativamente superiores en nuestra región en comparación con el resto de España.

Tabla 4 Prevalencias de los principales factores de riesgo cardiovascular por edad y según área geográfica, Andalucía /Resto de España. 2014.

VARIABLES Di@bet.es 2014 ⁽²²⁾	Resto España	Andalucía
	(%) IC (95%)	(%) IC (95%)
Hipercolesterolemia (CoT \geq 200 mg/L o medicación)	49,3 (47,6;51,0)	50,3 (47,7;52,9)
Tabaquismo (Fumador 1 cig./día o más)	27,4 (26,0;28,9)	29 (26,7;31,3)
Hipertensión Arterial (PA \geq 140/90 mmHg o medicación)	39,9 (38,3;41,5)	43,9 (41,4;46,4)
PCRus (valores \geq 3 mg/L)	28,3 (26,8;29,8)	32 (29,6;34,5)
Obesidad (IMC \geq 30 Kg/m ²)	26,6 (25,2;28,1)	37 (34,6;39,5)
Obesidad Abdominal (PC \geq 102 cm hombres, \geq 88 cm mujeres)	40,5 (38,9;42,2)	54,6 (52,1;57,2)
Diabetes (Glucosa ayunas \geq 126mg/L y/o Glucemia a las 2h. 200 \geq mg/L y/o medicación)	12,5 (11,4;13,6)	16,3 (14,4;18,1)

Según este estudio, el RCV en España en la población de mediana edad es moderado (43,4%), la prevención y el grado de control de los FRCV clásicos y no clásicos sigue siendo baja, lo que coincide con otros estudios previos ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾. La situación en nuestro país es muy similar a las tendencias observadas en otros países de nuestro entorno ⁽²³⁾ en cuanto al control y las prevalencias de los factores de riesgo, según el estudio Eurika a nivel europeo, solo la mitad de los individuos alcanzarían los objetivos de prevención primaria de presión arterial, lípidos séricos y diabetes mellitus. Tampoco en prevención secundaria se alcanzaron los objetivos

de tratamiento de estos FRCV en una parte importante de la población de alto riesgo (22).

1.2.1 Dislipemias

La relación entre el colesterol total y la aterosclerosis se han analizado en distintos trabajos de investigación, mostrando una persistente asociación entre las cifras de colesterol sérico total y un riesgo cardiovascular elevado, indicando además que los cambios de las concentraciones de colesterol total debidas a intervenciones sanitarias principalmente farmacológicas, se relacionarían con cambios en las tasas de incidencia de enfermedad (24). La prevalencia aportada sobre población española en los datos del estudio Daríos (2011) (16), se aprecian unas cifras que son similares a las de otros países de nuestro ámbito (23). El colesterol plasmático se asoció a un aumento del riesgo CV, constituiría por tanto, un marcador útil para predecir la enfermedad; por otro lado, las concentraciones de LDL reflejaban también una asociación con el riesgo aumentado de enfermedad (25). Respecto al papel de los triglicéridos como factor de riesgo independiente, se ha mostrado controvertido y aunque se han presentado algunas evidencias clínicas, se han suscitado dudas acerca de la relación observada (26).

En diversos estudios posteriores, se han relacionado, igualmente, las concentraciones elevadas de colesterol asociado a HDL y una más baja probabilidad de padecer enfermedad con respecto a los sujetos con menores concentraciones; se consideraría que el colesterol HDL tendría un papel como factor de riesgo, con una relación inversamente relacionada con el riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedad. Es por ello que se estimó que un mínimo aumento en la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, se relacionaría con una disminución total del riesgo arterial coronario (27) (28).

1.2.2 Hipertensión

La hipertensión sigue siendo, junto con la hipercolesterolemia y la obesidad, uno de los FRCV más prevalentes en nuestra sociedad ^{(15) (16) (18) (19)} pero además, de los pacientes diagnosticados como hipertensos, más de la mitad de la población de riesgo no tienen un control adecuado; en distintos estudios realizados sobre base poblacional ^{(22) (29)}, se han informado prevalencias de presión arterial por encima de los valores establecidos, (<140-90 mmHg) entre el 30% hasta más del 50%; siendo la prevalencia de HTA en edades más avanzadas hasta del 67% e incluso el 75%,. En estos estudios se ha podido comprobar que menos de la mitad de los hipertensos conocían su situación y un porcentaje ligeramente menor tenía controlada su PA en valores por debajo de las cifras de referencia ⁽¹⁶⁾.

La hipertensión arterial resulta de la interacción entre factores no modificables como los genéticos y factores potencialmente modificables, los ambientales y los hábitos de vida ⁽³⁰⁾, aunque las bases genéticas de la enfermedad están establecidas, teniendo en cuenta la fisiopatología multifactorial de la HTA los estudios se han centrado entre otras, en las siguientes áreas:

- 1) Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): Gen de la enzima conversiva de angiotensina (ECA), del angiotensinógeno (AGT), del receptor AT1 de la angiotensina II, de la aldosterona sintetasa.
- 2) Manejo renal del sodio: Gen del canal epitelial del sodio (EnaC). Gen de la subunidad beta-3 de la proteína G (GNB3). Gen de la kinasa 4 del receptor acoplado a la proteína G (GRK 4). Gen del péptido atrial natriurético (PAN). Gen del receptor tipo B del péptido natriurético.
- 3) Función endotelial: Gen de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), de los receptores de endotelina 1 (ET-1).
- 4) Receptores adrenérgicos: Gen del receptor adrenérgico alfa 1 A, del receptor adrenérgico beta 2.
- 5) Estrés oxidativo: Gen de la catalasa, de la interleukina 6, de la leptina, y de la sintetasa de óxido nítrico endotelial.

El desarrollo de la biología molecular y la genética han posibilitado estos avances en los últimos años. Sin embargo el conocimiento de las alteraciones genéticas causantes de la HTA no ha sido del todo determinante para conocer su etiología. Hasta el momento se han identificado mutaciones genéticas responsables de algunas formas de hipertensión de origen mendeliano, pero no han sido definitivos en cuanto a la identificación de los genes candidatos involucrados en la herencia de esta ⁽³⁰⁾.

Algunos trabajos han demostrado que los individuos con PA normal-alta tenían una mayor prevalencia de FR cardiovasculares y metabólicos que aquellos con PA óptima, mostrando los primeros signos de disfunción endotelial y estrés oxidativo, alteraciones con una asociación continua, independiente, gradual y positiva, con los parámetros de evolución cardiovascular ⁽³¹⁾. Anteriormente ya el séptimo informe del “Joint National Committee” ⁽³²⁾, había definido una nueva clasificación de la presión arterial para los adultos ≥ 18 años, incluyendo una categoría pre-HTA, para personas que presentaban un aumento claro del riesgo de progresión a hipertensión arterial.

Existe también una mayor prevalencia de lesiones en órganos diana al igual que de ECV, entre los pacientes hipertensos que también presentaban diabetes tipo 2 comparados con los pacientes hipertensos no diabéticos con 3 o más de los restantes factores de riesgo cardiovascular ⁽³³⁾.

En ensayos clínicos se ha comprobado como el tratamiento antihipertensivo disminuye la morbimortalidad cardiovascular tanto en pacientes jóvenes con HTA sistólica y diastólica, como en pacientes de edad avanzada con HTA sistólica aislada. El beneficio es evidente en ambos sexos y se ha demostrado con las principales clases terapéuticas de antihipertensivos ⁽³⁴⁾.

Las prevalencias de hipertensión en población andaluza se mostraron en torno al 30%, siendo más prevalentes en el sexo masculino (32,5% vs 27,4%), y en consonancia con los países de nuestro ámbito ⁽²³⁾.

1.2.3 Consumo de Tabaco

El hábito tabáquico es conocido por ser una de las principales causas de mortalidad entre los adultos de mediana edad, pero el impacto en la salud y los beneficios de dejar este hábito se han mantenido limitados a lo largo del tiempo. Llevado a cabo el estudio comparativo en este sentido, entre la influencia de fumar y del cese del hábito, sobre la mortalidad por cualquier causa en personas adultas de ≥ 60 años o más, se puso de manifiesto que fumar sigue siendo un fuerte factor de riesgo de mortalidad prematura en las personas mayores y se pudo poner de manifiesto como la cesación de este hábito se mostró beneficioso incluso a edades avanzadas ⁽³⁵⁾.

La asociación entre el hábito de fumar y el carcinoma pulmonar fue la primera relación que se llegó a identificar clínicamente; sin embargo la relación del hábito tabáquico con la enfermedad cardiovascular, se comenzó a estudiar a raíz de los datos recogidos y analizados de la cohorte del estudio Framingham ⁽³⁶⁾ en la década de los 60, no encontrándose en ese momento una relación consistente. Por el contrario los análisis posteriores combinando los datos de cohortes de Framingham con estudios como el Albany (Nueva York) sobre población masculina, pusieron de manifiesto el riesgo aumentado de infarto de miocardio y muerte súbita que presentaban los fumadores, poniendo de relieve como el consumo de cigarrillos podría estar relacionado y predecir en gran medida, el infarto de miocardio, la mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria (ECC), así como la mortalidad por cualquier causa ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾. Este aumento del riesgo se relacionaba con el número de cigarrillos/día, los ex fumadores manifestaron similar morbimortalidad a los que nunca habían fumado; resultados que fueron puestos de manifiesto y sustentados también en nuestro país por similares estudios epidemiológicos ⁽³⁷⁾, posteriormente otros análisis confirmaron los primeros hallazgos sobre los beneficios de dejar de fumar para la prevención primaria de la ECV y la prevención secundaria tras un infarto agudo de miocardio. El tabaquismo se sigue manteniendo actualmente como un factor de riesgo a combatir en los programas de prevención para la salud en los sistemas sanitarios de los países desarrollados ⁽³⁸⁾.

La prevalencia del hábito tabáquico actualmente en España se asemeja a la mayoría de los países de la Unión Europea, con una prevalencia de fumadores en torno al 30% de media para la población general, siendo el consumo más elevado en hombres (22) (24).

1.2.4 Inactividad física

La inactividad física o conducta sedentaria, definida en nuestro estudio, como actividad laboral sedentaria junto con falta de ejercicio habitual en el tiempo libre, se ha relacionado con el aumento de factores de riesgo cardiovascular (14) (15) (16) (22). La sustitución de al menos diez minutos de inactividad diaria, por ejercicio físico, se pudo asociar con una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, no siendo equivalente la sustitución equivalente con una actividad física vigorosa, que mostraba una leve asociación beneficiosa, pero que a su vez tendía a ser de menos relevancia en personas mayores (39).

El riesgo relativo de muerte por ECV en personas sedentarias, se calcula casi el doble frente a las personas activas, en algunos estudios (39) (40), se podría concluir que las diferencias en las prevalencias de los factores de riesgo conocidos, explicarían una gran parte de la asociación inversa observada entre la actividad física y la enfermedad (40). Los elementos que reducían este riesgo en mayor medida eran los biomarcadores inflamatorios/hemostáticos seguidos de la presión arterial, el índice de masa corporal y la hemoglobina glicosilada HbA1c junto con la diabetes (40).

La prescripción de realizar ejercicio como medicina, se evidencia en el tratamiento de múltiples enfermedades de diferente etiología, que hemos podido ver reflejado en las revisiones bibliográficas (41), las cuales incluyen entre otras: las enfermedades psiquiátricas (depresión, ansiedad, estrés, esquizofrenia); enfermedades neurológicas (demencia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple); enfermedades metabólicas y enfermedades cardiovasculares (obesidad, hiperlipidemia, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico, diabetes tipo 2, diabetes de tipo 1, hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca,

apoplejía cerebral y claudicación intermitente); además se trataría de un elemento de primera relevancia de las políticas preventivas a lo largo de la vida ⁽⁴²⁾.

1.2.5 Obesidad

La obesidad supone un trastorno metabólico crónico asociado a numerosas comorbilidades, como cardiopatías, ECV, diabetes tipo 2, hipertensión, al igual que determinados cánceres, entre otras ⁽⁴³⁾. El exceso de peso y la obesidad puede dar lugar a la diabetes además de a hipertensión y dislipemias ⁽¹⁶⁾ ⁽²²⁾. Esto sin duda, se supone más complejo debido a que muchos estudios muestran a la hiperglucemia en los niveles de pre-diabetes como un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares; además la obesidad central o abdominal puede tener un mayor efecto perjudicial que el peso total (IMC), añadiendo también que la relación entre el metabolismo de lípidos y la hiperglucemia se revela como una relación compleja. Por otra parte, la obesidad en ausencia de intolerancia a la glucosa se asocia con las enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca ⁽⁴⁴⁾.

La prevalencia de la obesidad en España se considera alta. El sobrepeso, según el estudio Darios, ⁽¹⁶⁾ ⁽⁴⁵⁾, se situó en unos porcentajes de 51% en hombres y 36% en mujeres, además la obesidad general fue del 28% en ambos sexos y la obesidad abdominal fue de 46% (36% en hombres y 55% en mujeres). El sobrepeso y la obesidad abdominal, se asociaron significativamente con la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia y el riesgo coronario ⁽⁴⁵⁾.

Las prevalencias de obesidad se mostraron sin embargo, significativamente superiores en nuestra región ⁽²²⁾. Los datos ajustados para la obesidad general fueron del 37% y de obesidad abdominal 54% más relacionada ésta con trastornos cardiometabólicos, estas cifras indican una alta frecuencia de obesidad como factor de riesgo cardiovascular en Andalucía. La prevención y el control del sobrepeso y la obesidad, tanto en adultos y niños, se supone un elemento clave para la prevención tanto de los factores de riesgo como de la enfermedad cardiovascular ⁽⁴⁶⁾. Los datos

relacionados para la comunidad autónoma de Andalucía muestran una prevalencia de obesidad abdominal total alta y mayor prevalencia en mujeres, que aumentaría con la edad, a medida que se envejece ⁽¹⁶⁾.

1.2.6 Diabetes Mellitus

La diabetes está considerada como un factor de riesgo independiente para la aparición y el aumento de la probabilidad de algún tipo de enfermedad cardiovascular ⁽⁴⁷⁾. Además la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes y predispone a la hipertensión y a la dislipemia ⁽¹⁶⁾ ⁽⁴⁵⁾. En conjunto, estas patologías se consideran sinérgicas para el aumento del riesgo de algún tipo de enfermedad cardiovascular, además serían la principal causa de morbilidad así como de mortalidad en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁽⁴⁸⁾.

La prevalencia de DM estimada a nivel mundial en 2011, según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), se situó en torno al 8,3%, que supone 366,3 millones de personas entre 20 y 79 años. Las estimaciones para el año 2030 prevén un incremento en el número de afectados, que significaría que el 9,9 % de la población adulta mundial tendrían diabetes (551 millones de personas) ⁽⁴⁹⁾. Las estimaciones sugieren que más del 8% de la población residente en países de la UE entre 20 y 79 años de edad –52,6 millones de personas– padecían diabetes en 2011. En el continente europeo existe una disparidad en las prevalencias entre países, siendo las cifras DM tipo 1, superiores en países del norte.

En el estudio epidemiológico (di@bet.es) ⁽²²⁾ del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) en España, la prevalencia de diabetes para mayores de 18 años fue de 13,8 % (IC 95%: 12,8-14,7). Del total de este porcentaje, la diabetes desconocida se situó en un 6,0 % (IC95%: 5,4-6,7).

Respecto a los estados prediabéticos, la glucemia basal alterada (GBA) suponía un 3,4 % (IC 95 %: 2,9-4,0) y la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) un 9,2 % (IC95%: 8,2-10,2), siendo las personas que combinaban estas dos últimas

situaciones el 2,2 % (IC95%: 1,7-2,7), por ello se concluyó que los trastornos relacionados con el metabolismo hidrocarbonado suponen alrededor de un 28 % de la población estudiada. La prevalencia de DM es superior estadísticamente en hombres que en mujeres, predominio que se mantiene en todas las categorías de trastornos del metabolismo hidrocarbonado. Estos datos estarían en la línea de los publicados por la federación internacional de diabetes (IDF) ⁽⁴⁹⁾.

Según los datos de nuestra comunidad autónoma, aportados por el proceso asistencial sobre intervenciones sanitarias en diabetes, las personas que presentan obesidad verían aumentado el riesgo de padecer Diabetes Mellitus, siendo superior para las mujeres en un rango de 4 a 5 veces y de 2 a 3 veces para los hombres, respecto a los que no presentaban obesidad, la intolerancia a la glucosa se asocia también a un aumento del riesgo elevado de aparición de enfermedad cardiovascular ⁽⁵⁰⁾.

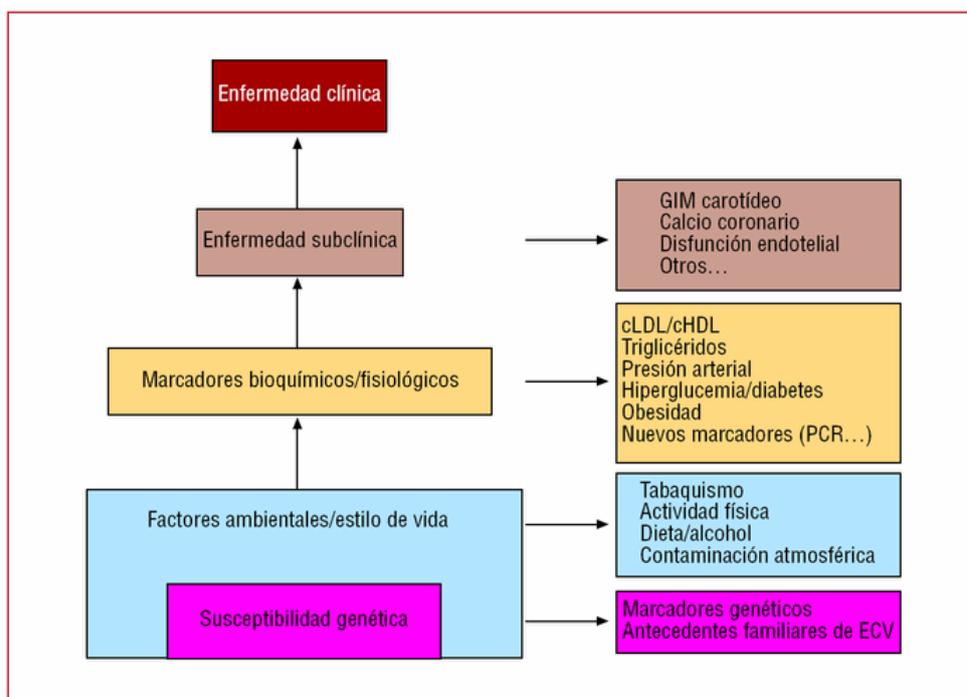
Además, la intolerancia a la glucosa contribuye a aumentar la probabilidad de aparición de hipertrigliceridemia, cHDL bajo, presión arterial alta y obesidad, que generalmente preceden a la aparición de la diabetes ⁽⁴⁸⁾. Igualmente, se ha señalado la resistencia a la insulina como predisponente o facilitador para la manifestación de signos fisiopatológicos, anteriores a la aparición de la enfermedad ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵²⁾, la combinación de al menos tres de estos factores de riesgo CV ⁽⁵³⁾ en una misma persona, sería considerada como una entidad independiente llamada síndrome metabólico, existiendo controversia acerca del mecanismo común para el desarrollo del síndrome y el valor que aporta a este diagnóstico cada uno de los componentes de riesgo a nivel individual ⁽⁵⁴⁾. La resistencia a la insulina se cree que desempeña un papel primordial en la conexión de los diferentes componentes del síndrome metabólico, que junto con la adición de la resistencia a la insulina se demostraría que pueden alterar el metabolismo de la glucosa, como también el de los lípidos.

1.3 Biomarcadores emergentes de riesgo cardiovascular

En la actualidad, los factores de riesgo cardiovascular clásicos, ya establecidos y utilizados para calcular el riesgo cardiovascular (RCV) pueden no estar presentes entre el 10 y el 50% de los casos de enfermedad acontecida, por lo que pueden no explicar por tanto completamente la aparición de la ECV. Estos nuevos marcadores de RCV, también conocidos como factores de riesgo emergentes, podrían influir en el desarrollo de la aterosclerosis así como en la valoración de estos a la hora de predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular ⁽⁵⁵⁾, los factores que podrían contribuir a facilitar la estratificación del riesgo y con ello, la actividad preventiva o terapéutica, que entre otros serían;

- Marcadores de inflamación (Insulinemia, Proteína C reactiva, fibrinógeno, HbAc1.)
- Homocisteína
- Lipoproteína(a)
- Aterosclerosis subclínica
- Factores de riesgo genéticos

En la figura 1, se describe la relación de los distintos factores predisponentes a la enfermedad como los factores de riesgo clásicos, los factores emergentes, las características bioquímicas/fisiológicas de riesgo, la susceptibilidad genética, y los estilos de vida.



(Fuente: Revista Española de Cardiología. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart study. Christopher J O'Donnell, Roberto Elosua).

(cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; GIM: grosor intimomedial; PCRus: proteína C reactiva.)

Figura 1: Esquema de los distintos factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

1.3.1 Resistencia a la Insulina (RI)

La resistencia a la insulina inducida por la obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes tipo 2 (DMT2). La lipólisis basal de células de grasas se eleva durante la obesidad y está estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina. La inhibición de la lipólisis de los adipocitos, por tanto, puede ser una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento de resistencia a la insulina y la prevención de la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad ⁽⁵⁶⁾.

Un aumento de la lipólisis basal puede también modificar el perfil de secreción de tejido adiposo, que influyen en toda sensibilidad a la insulina sistémica. La modulación de los flujos de ácidos grasos y supuestamente, de patrón de secreción de células de grasa, puede explicar la mejora de la sensibilidad a la insulina sistémica y el metabolismo de la glucosa.

La RI se considera por tanto, un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, debido a la asociación existente con la presencia de factores de riesgo como la obesidad o la diabetes ⁽⁵¹⁾. En un estudio llevado a cabo sobre participantes no obesos, pero con una prevalencia de RI del 95,2%, y con dos o más factores de riesgo presentes, como DM tipo 2 y/o Intolerancia a la glucosa, dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia y/o c- HDL bajo), hiperuricemia y HTA, se pudo demostrar una relación entre la nivel de insulinemia y la incidencia de enfermedad coronaria ⁽⁵⁷⁾.

Desde un punto de vista de hábitos de vida saludable, se ha asociado la calidad en la alimentación con resistencia a la insulina, en estudios sobre población americana ⁽⁵⁸⁾, en función del género y si se trataba de población con normopeso o población con sobrepeso u obesidad se han mostrado diferencias en cuanto a RI respecto a la calidad alimentaria. Por tanto, mejorar la calidad de la alimentación se postula de gran ayuda para reducir la resistencia a la insulina, uno de los principales factores de riesgo subyacentes para la diabetes ⁽²²⁾.

1.3.2 Proteína C Reactiva ultrasensible

Varios estudios han señalado a la proteína C reactiva (PCRus) como posible factor predictor de recidivas de eventos vasculares y de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o ictus ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾, también se ha postulado como marcador de riesgo cardiovascular en estudios a nivel de prevención primaria; igualmente existiría una asociación entre PCRus alta y la severidad del accidente cerebrovascular (AVC). Está considerado como un indicador de mal pronóstico entre otras patologías, en la cirugía de revascularización percutánea ⁽⁶¹⁾, puede actuar también como un marcador inflamatorio relacionado con la severidad de accidentes cerebrovasculares y mortalidad a largo plazo. Por tanto la PCRus se trataría de un predictor independiente de mortalidad a largo plazo tras un episodio de ictus isquémico o derrame cerebral ⁽⁶²⁾.

Los sujetos que presentaban diabetes, además mostraban alta prevalencia de obesidad, niveles más elevados de PCRus, colesterol-LDL y triglicéridos ⁽²²⁾, lo que se interpreta como una coexistencia de la dislipemia y una situación inflamatoria en la diabetes (*los diabéticos resultaron casi 6 veces más propensos a niveles altos de PCRus frente a los no diabéticos*); lo que señala a este marcador inflamatorio como un predictor de riesgo cardiovascular ⁽⁶³⁾.

Otros estudios de seguimiento, a través de mediciones individuales de PCRus, asociaron elevaciones de esta con un mayor riesgo de diabetes. Incrementos grandes o elevaciones sostenidas de PCRus pueden estar asociados con un riesgo aún mayor enfermedades cardiovasculares y mortalidad ⁽⁶⁴⁾.

Además, numerosos estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto la asociación entre los marcadores de inflamación sistémica y las medidas indirectas de índice de resistencia a la insulina. El Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), proporcionó una gran evidencia relacionando concentraciones de PCRus, otros marcadores inflamatorios como el fibrinógeno y el recuento leucocitario, con la sensibilidad a la insulina ⁽⁶⁵⁾.

1.3.3 Homocisteína

La identificación de la homocistinuria, como entidad patológica posibilitó la descripción del papel de la homocisteína como factor de riesgo en el desarrollo de ECV, esta anomalía caracterizada, entre otras manifestaciones clínicas, por la presencia de niveles de homocisteína extremadamente altos tanto en sangre como en orina, también se asocia a trombosis venosas y arteriales a edades tempranas ⁽⁶⁶⁾.

El gen *que* codifica para la enzima, cuya variante polimórfica C677T, se asocia con deficiencias en la enzima, provocaría elevados niveles plasmáticos de homocisteína (tHcy); el metabolismo de esta hiperhomocisteinemia, genera radicales libres, a su vez involucrados en el estrés oxidativo. Las concentraciones de homocisteína en el límite superior de lo que podría considerarse normal (5-15,0 $\mu\text{mol/L}$), suponen un aumento del riesgo cardiovascular con respecto a las que presentan concentraciones más bajas, por lo que este riesgo puede considerarse gradual e incluso proporcional a las concentraciones plasmáticas ⁽⁶⁷⁾.

Otros condicionantes, como la edad, el sexo masculino, el consumo de tabaco, alcohol y café, la insuficiencia renal y la HTA, son también determinantes de aumento de los niveles de homocisteína sérica ⁽⁶⁶⁾ ⁽⁶⁸⁾.

Diferentes estudios ⁽⁵²⁾ ⁽⁶⁸⁾ han demostrado que la homocisteína es un predictor potente e independiente de enfermedad coronaria, vascular cerebral así como de arteriopatía periférica, ensayos clínicos han demostrado como la suplementación con ácido fólico, vitamina B₁₂ y B₆, reducían significativamente las concentraciones plasmáticas de homocisteína, pero este hecho, por el contrario, no tuvo impacto en la reducción de eventos cardiovasculares ⁽⁶⁹⁾.

1.3.4 Lipoproteína a (Lp(a))

Este grupo de partículas LDL se caracterizan por ser parecidas al plasminógeno, pero carecen de su efecto mediador de la fibrinólisis. Son nocivas debido a la atracción por la fibrina en las lesiones de la íntima. Compiten con el plasminógeno y bloquean el efecto potenciador de la lisis del coágulo en los accidentes coronarios agudos, además de anular el efecto activador de la plasmina sobre el factor de crecimiento tisular (TGF- β), y el efecto inhibidor de la proliferación y migración de las células musculares lisas. Se ha encontrado en la fibrina de la matriz extracelular, y también dentro de las células espumosas de las lesiones ateromatosas de la pared arterial ⁽¹²⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽⁷⁰⁾.

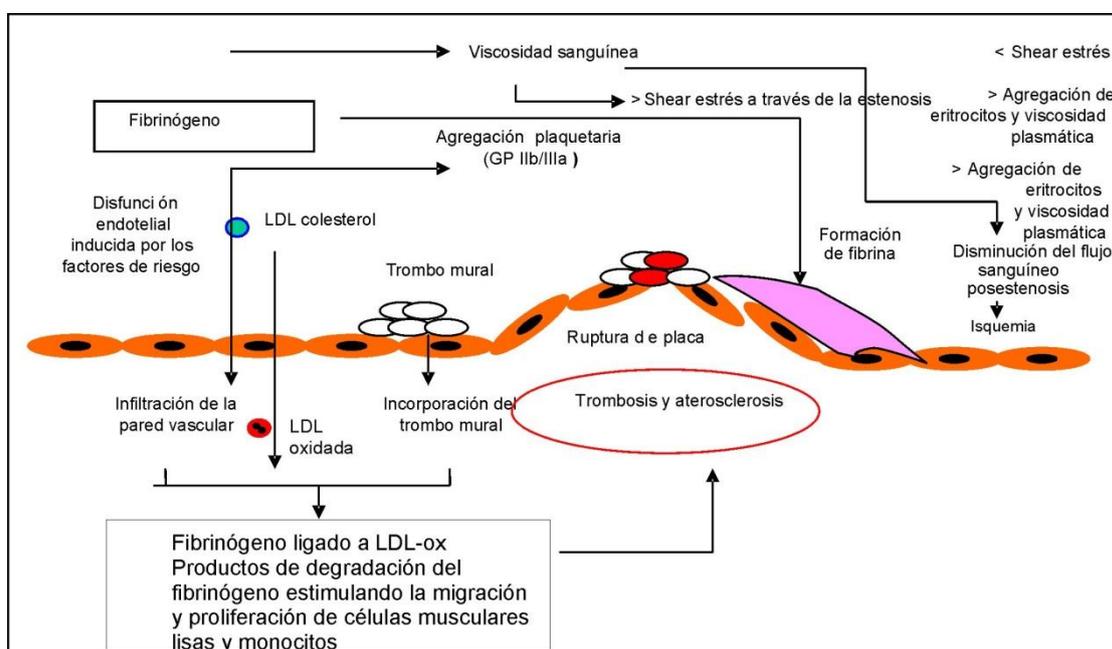
Algunos estudios prospectivos han demostrado como la concentración de Lp(a) estaba asociada con riesgo CV aumentado, por lo que la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (SEA), ha recomendado la detección de Lp(a) en pacientes jóvenes con FRCV o antecedentes de cardiopatía isquémica temprana antes de los 45 años y con hipercolesterolemia familiar ⁽⁷¹⁾.

La Lp(a) presenta además un pronóstico desfavorable en los pacientes con infarto de miocardio. En un ensayo clínico llevado a cabo en países escandinavos, "estudio 4S" la mortalidad de los pacientes analizados con una concentración elevada de Lp(a) a los 5 años, se mostró doble, en comparación con los que manifestaban niveles normales de lipoproteína ⁽⁷²⁾.

1.4 Proceso fisiopatológico de la aterosclerosis

Se trata de un proceso inflamatorio crónico y progresivo que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares, caracterizado por el engrosamiento de la capa íntima-media de los vasos, con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias, se considera así mismo, la base fisiopatológica de la enfermedad cardiovascular.

La aterosclerosis generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis, produciéndose el comienzo de las manifestaciones clínicas. La presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otras regiones vasculares (73).



(Fuente. Adaptado a Lowe GDO. Universidad UNILUX, Santos, Brasil.2006)

Figura 2 Proceso fisiopatológico de formación de la placa aterotrombótica.

Los factores de riesgo cardiovascular, favorecen el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (Figura 2), el poder predictivo de estos factores es

diferente para los distintos subsistemas vasculares del organismo. Así, el colesterol tiene mayor poder predictivo para el árbol coronario, el tabaco para el vascular periférico y la hipertensión arterial (HTA) para el sistema cerebrovascular ⁽⁷⁴⁾.

Se estima que, la capacidad predictiva de ECV que tienen los factores de riesgo clásicos no llega al 50 % ⁽⁵⁵⁾, se hace necesario entonces considerar otra serie de factores de riesgo, entre los nuevos marcadores emergentes, analizaremos los marcadores genéticos.

Desde el punto de vista genético, la enfermedad arterial coronaria (EAC) se clasifica como una enfermedad compleja, aunque puedan existir formas que presenten herencia mendeliana simple (Las enfermedades mendelianas, causadas por mutaciones en un gen, ocasionan un cambio funcional deletéreo en la proteína que codifican, lo que implicaría un riesgo elevado de aparición de la enfermedad), como es el caso de la hipercolesterolemia familiar, causada por mutaciones que afectan a los genes del receptor de c-LDL, *PCSK9* y *ApoB*, provocando una concentración alta de colesterol plasmático ⁽⁷⁵⁾.

Por el contrario las enfermedades complejas, como son las causadas por alteraciones de polimorfismos de nucleótido simple (SNP), consistentes en el cambio de una base en la secuencia de ADN, y que tienen su origen en la interacción entre polimorfismos que originan pequeños efectos en múltiples genes a lo largo de todo el genoma, pero que a su vez, estos cambios que originarían, se verían modulados por los factores de riesgo ambientales y de hábitos de vida ⁽⁷⁶⁾.

1.5 Métodos de identificación de genes asociados a factores cardiovasculares

La asociación entre polimorfismos genéticos y las enfermedades cardiovasculares es compleja y sus interacciones con otros factores de riesgo modulan y condicionan la aparición de las mismas. Mediante los estudios de casos y controles, se identificaron las asociaciones entre algunos polimorfismos y el Infarto agudo de miocardio; algunos de ellos son: MTHFR-(C677T), CETP, eNOS, Glu298Asp,

Protrombina G20210A, Factor de coagulación 5(Leiden), AT1R(1166A/C), ApoB, ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$, ACE(DD), LPL (Ser447Ter), pero aun así, muchas de estas asociaciones han representado falsos positivos ⁽⁷⁷⁾.

Las posibles variantes de origen genético que contribuirían al aumento del riesgo de la enfermedad cardiovascular, de los cuales en los últimos años se han identificado fundamentalmente, mediante de tres enfoques: el *análisis de ligamiento* en estudios familiares, los análisis de *asociación genética* y los estudios de *asociación genómica completa* (GWAS, genome-wide association studies), o análisis de genoma completo ⁽⁷⁸⁾. Para las formas mendelianas de enfermedades cardiovasculares, los estudios familiares han sido exitosos en la identificación de la mutación y el gen causal asociado. Por su parte, los estudios de asociación genética han permitido la identificación de genes candidatos asociados a susceptibilidad para enfermedades cardiovasculares en ciertas poblaciones.

1.5.1.1 Estudios de genoma completo en el riesgo cardiovascular

Finalmente, los estudios de genoma completo, han cobrado una importancia significativa en la investigación de la genética de dichas enfermedades, debido al estudio de cientos de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), posibilitando la identificación de nuevas rutas genéticas asociadas a la enfermedad ⁽⁷⁷⁾. Estos nuevos estudios han demostrado asociación entre polimorfismos de nucleótido simple, enfermedad arterial coronaria (EAC) e infarto de miocardio en diversas regiones cromosómicas: 1p13.1, 2q36.3, 9p21 y 10q11.21. En concreto los SNP de 9p21 se ha indicado que conformarían un haplotipo de riesgo; además se ha demostrado que la incorporación de información genética de los SNP de riesgo de esta región cromosómica (9p21) mejoraría la predicción del riesgo cardiovascular a largo plazo estimado por medio del *score* o tablas de riesgo de Framingham, facilitando así la reclasificación de individuos en categorías de riesgo más ajustadas ⁽⁷⁶⁾.

Los estudios GWAS ⁽⁷⁸⁾ se están utilizando en el descubrimiento de *loci* asociados, además de con la enfermedad cardiaca, el infarto de miocardio, diabetes

mellitus tipo 2, otras enfermedades de tipo autoinmune como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, además de enfermedad bipolar y otras detalladas en el catálogo de estudios GWAS ⁽⁷⁹⁾. Las ventajas de estos estudios de asociación con respecto a otros estudios genéticos de asociación, provienen de la utilización de grandes tamaños muestrales, la genotipación automatizada de los SNP de todo el genoma por medio de microchips de ADN, no solo restringida a genes candidatos. A este respecto los resultados del proyecto HapMap ⁽⁸⁰⁾ sobre las frecuencias genotípicas y estructura haplotípica han permitido la selección de los SNP mínimos que se deberían genotipar, para poder identificar los polimorfismos que permitirían capturar la mayor parte de la variabilidad genética común en el genoma humano ⁽⁷⁶⁾.

1.5.1.2 Polimorfismos en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis se considera como la principal causante de la enfermedad cardiovascular ⁽⁵⁵⁾. Se trata de una enfermedad multifactorial, caracterizada por procesos inflamatorios y de internalización continua de moléculas lipídicas al interior del vaso. Los estudios de genes candidato han proporcionado conocimiento acerca de la fisiopatología de esta enfermedad y han permitido la postulación de algunos polimorfismos como responsables de la susceptibilidad genética para esta disfunción en diversas poblaciones.

En particular, los polimorfismos que modulan ciertas vías moleculares tales como el estrés oxidativo, el metabolismo lipídico y la trombogénesis se asocian con el desarrollo de la aterosclerosis y de las enfermedades cardiovasculares. Aunque el hallazgo de nuevos genes asociados a la enfermedad cardiovascular a través de enfoques como el escaneo global del genoma GWA ⁽⁷⁸⁾ ha contribuido al entendimiento del desarrollo de esta condición, a pesar de que el conocimiento causal asociado a estos, aún es limitado y poco concluyente.

Las principales vías moleculares involucradas en la fisiopatología de las dos principales enfermedades cardiovasculares (accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria) que influyen a distintos niveles serían: el estrés oxidativo, metabolismo y transporte lipídico, los procesos inflamatorios (moléculas

proinflamatorias) y la circulación vascular-coagulación y la fibrinólisis ⁽⁷⁷⁾, los cuales están ampliamente tratados en la literatura científica consultada, y asociados fuertemente con el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares.

Los polimorfismos de la Apolipoproteína E, receptor β 3 Adrenérgico, enzima convertidora de angiotensina y la Metilentetrahidrofolato reductasa, tratados en el presente estudio, se han identificado en múltiples estudios como posibles factores para el riesgo de las principales patologías cardiovasculares ^{(81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88)}, entre otras, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, las de mayor prevalencia entre las enfermedades no transmisibles (ENT) en los países desarrollados y cada vez más en los de menores recursos socioeconómicos a lo largo de todo el mundo ^{(1) (3) (4)}.

1.6 Características de la Apolipoproteína E

1.6.1 Función de la Apolipoproteína E

La apolipoproteína E es un componente importante de las lipoproteínas del plasma, además de su relevancia en el metabolismo lipoprotéico celular a través de su acción como un ligando del receptor. Otras funciones importantes de la Apo E incluyen la inmunomodulación y la regeneración nerviosa ⁽⁸⁹⁾. Se trata de una proteína constituida por 299 aminoácidos, cuya función principal es el transporte de lipoproteínas, vitaminas liposolubles y colesterol hacia el sistema linfático y circulatorio. Esta se sintetiza fundamentalmente en el hígado, aunque se encuentra en otros tejidos, como el cerebro, riñón y bazo. En el sistema nervioso, las células no neuronales, los astrocitos y la microglía principalmente, serían los productores de esta, mientras que algunas neuronas tienden también a expresar los receptores de esta lipoproteína ⁽⁹⁰⁾.

El polimorfismo que codifica para las variantes más comunes de la Apo E; es uno de los más ampliamente estudiados ^{(81) (90) (91) (92) (93)} en base a su influencia en el metabolismo lipídico como también en las concentraciones lipídicas y su relación con la enfermedad cardiovascular, además se le ha relacionado en

diversos estudios con el desarrollo de la fisiopatología de la aterosclerosis, los niveles de colesterol c-LDL ⁽⁹⁴⁾, el riesgo coronario y la cardiopatía isquémica ⁽⁸¹⁾ ⁽⁹¹⁾ ⁽⁹⁰⁾.

1.6.2 Genética

El gen que codifica para esta lipoproteína se sitúa en el cromosoma 19 (19q13.2) consta de cuatro exones y tres intrones, con un total de 3.597 Pb. Se trata de un locus pleomórfico, y sus tres variantes alélicas ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) que dan lugar a seis posibles genotipos, $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$, que se traducen en tres isoformas de la proteína: una ApoE- $\epsilon 3$ normal, y otras dos isoformas de esta, ApoE- $\epsilon 2$ junto con ApoE- $\epsilon 4$ disfuncionales, estas difieren una de la otra solo por un aminoácido sustituido en las posiciones 112 y 158. Estas alteraciones en la secuencia del gen, aun solo afectando a un nucleótido, tienen sin embargo consecuencias fisiológicas a nivel lipídico ⁽⁹⁴⁾, sobre todo asociado a manifestaciones cognitivas ⁽⁹⁵⁾ y enfermedades cardiovasculares ⁽⁸²⁾.

El alelo $\epsilon 4$ se asociaría, en general, a concentraciones más elevadas de colesterol total y de colesterol LDL, mientras que el alelo $\epsilon 2$ lo haría a concentraciones más bajas ⁽⁹⁶⁾. Diferentes estudios han demostrado también que los portadores del alelo $\epsilon 4$ tienen una elevada prevalencia de enfermedad coronaria ⁽⁸¹⁾, una mayor extensión de la arteriosclerosis ⁽⁹¹⁾ y una mayor tasa de infarto agudo de miocardio y mortalidad por causa coronaria, que los no portadores del alelo $\epsilon 4$ ⁽⁸³⁾.

1.6.3 Polimorfismo de la Apo E

La asociación entre las variantes del polimorfismo del gen de la apolipoproteína (Apo ϵ) o su producto proteico (Apo E) y la regulación del metabolismo del colesterol través de los factores de riesgo y las enfermedades

cardiovasculares ⁽⁸¹⁾ ⁽⁸⁹⁾ ⁽⁹⁰⁾ ⁽⁹¹⁾, es, como venimos tratando, el objeto de multitud de estudios.

Esta variante polimórfica tiene efectos funcionales sobre metabolismo de las lipoproteínas mediada a través de la unión hepática, absorción, y el catabolismo de los quilomicrones, restos de quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y subespecies de lipoproteínas de alta densidad. La Apo E es el ligando principal para dos receptores, el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) (también conocido como el receptor B/E) que se encuentra en el hígado y otros tejidos y un receptor Apo E que se haya específicamente en el hígado. La interacción de estos complejos de lipoproteínas con sus receptores constituye la base para la regulación metabólica del colesterol.

Los defectos del polimorfismo de la Apolipoproteína E resultan en una disbetalipoproteinemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo III, en el que la incapacidad de eliminar adecuadamente a los quilomicrones, VLDL y remanentes de la LDL, causan un incremento continuo de colesterol y triglicéridos en sangre ⁽⁸¹⁾.

De igual manera y a pesar de que estas variantes se las ha asociado en diversos estudios a la enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus.; sin embargo los distintos genotipos producen valores predictivos pobres en cuanto a la detección de aterosclerosis clínicamente definida, a pesar de las asociaciones positivas de algunos trabajos, por lo que no se ha podido establecer una relación clara igualmente con resultados definitivos para la enfermedad coronaria ⁽⁹¹⁾.

Se pudo comprobar por otra parte, en base a otros estudios consultados, que la prevalencia de la enfermedad coronaria en las mujeres sería inferior al de los hombres en todas las edades ⁽⁹⁷⁾. Incluso en entidades genéticas graves, tales como la hipercolesterolemia familiar, la aparición de la enfermedad cardiovascular, es

menor en las mujeres, por lo que estos polimorfismos se mostrarían como sexo-dependiente en su asociación con la patología cardiovascular.

En general, los condicionantes no modificables como el género o la edad parecen ejercer influencia sobre el perfil de lípidos en plasma. Se han estudiado los niveles medios de colesterol c-HDL, y de triglicéridos, para ambos géneros, la fracción de colesterol c-HDL se mostró en niveles más altos, mientras que los niveles de triglicéridos fueron más bajos para las mujeres. Otros estudios en esta línea, han propuesto recientemente como muchos de los genes implicados en el metabolismo de los lípidos y sus polimorfismos, se expresarían de algún modo con un patrón de dimorfismo sexual para cada género ⁽⁹⁸⁾.

Además de las asociaciones genotipo-fenotipo con la enfermedad vascular, los alelos e isoformas de Apo E tiene otras implicaciones a nivel cognitivo, también se han asociado fuertemente, en varios trabajos, con las demencias y la enfermedad más comúnmente diagnosticada, la enfermedad de Alzheimer ⁽⁹⁵⁾.

La Asociación Americana del Corazón (AHA) no menciona el locus de Apo E como un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares, pero sí incluye la historia familiar de antecedentes de cardiopatías y otros eventos cardiovasculares. Así mismo este polimorfismo no ayuda a explicar las tasas interpopulacionales de mortalidad por cardiopatía, pero si se postula como factor de influencia en el transcurso de la enfermedad mediante la interacción entre genotipo-fármacos, lo que podría tener alguna influencia en el curso de la enfermedad, de una manera favorable en pacientes tratados ⁽⁹⁵⁾.

1.6.4 Distribución y asociación del polimorfismo

La descripción de las frecuencias y distribución en las poblaciones a lo largo de varios de países se reflejo en un estudio, como parte del proyecto “ApoEurope Project” ⁽⁹⁹⁾ para los distintos países de Europa, llevando a cabo la determinación de las concentraciones séricas; además se identificaron las variantes del

polimorfismo de Apo E, se llevó a cabo el análisis de sujetos sanos de edades comprendidas entre 25-64 años reclutados en seis países europeos: Finlandia; Francia; Grecia; Irlanda del Norte; Portugal y España. Las variables que influyeron en la concentración de Apo E, fueron la edad y el sexo, que resultaron significativamente mayores en hombres de mediana edad que en mujeres. La concentración en suero de Apo E fue mayor en portadores de $\epsilon 2$ y la más baja en los portadores $\epsilon 4$ en cada país estudiado, con una frecuencia significativamente mayor del alelo $\epsilon 4$ en las regiones y países del norte.

El principal hallazgo de este estudio, fue un aumento claro de gradiente norte-sur en la concentración en suero de la apolipoproteína, independientemente de la edad, el sexo y el genotipo Apo E. En sujetos de edades más jóvenes y con el genotipo ApoE $\epsilon 3 / \epsilon 3$, se mostró una concentración mayor en el Sur-Este (Grecia), en comparación con el Norte (Finlandia), para el genotipo $\epsilon 4 / \epsilon 4$ las prevalencias en cambio fueron mayores en países del norte que en los países más al sur, como Grecia o Portugal.

Tabla 5 Prevalencia de polimorfismo apo E en diferentes países europeos, en el año 2000.

	Finlandia	Francia	Grecia	Irlanda del Norte	Portugal	España
Frecuencias observadas*(%)		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
$\epsilon 3 / \epsilon 3$	57,1	62,4	74,1	61,2	70,5	64,6
$\epsilon 3 / \epsilon 4$	28,3	19,2	10,0	26,0	15,9	19,0
$\epsilon 2 / \epsilon 4$	2,0	2,1	0,16	1,1	1,0	1,0
$\epsilon 4 / \epsilon 4$	3,1	1,7	0,7	1,7	1,3	1,0
Frecuencias relativas de alelos						
$\epsilon 2$	0.0617	0.0866	0.0524	0.0519	0.0634	0.0766
$\epsilon 3$	0.7598	0.7899	0.8622	0.7922	0.8395	0.8081
$\epsilon 4$	0.1784	0.1235	0.0854	0.1558	0.0971	0.1152

Para la distribución tanto de la Apo E como del polimorfismo, la zona geográfica se reveló un factor importante a tener en cuenta, para estudiar la concentración en suero en función de la distribución geográfica, analizando igualmente la distribución del polimorfismo.

La distribución alélica, se asemeja bastante a las observadas en otras poblaciones, en un estudio sobre varios marcadores genéticos de riesgo, se evaluaron las frecuencias alélicas de la población de Marruecos ⁽¹⁰⁰⁾, para el polimorfismo ApoE mostrando las siguientes frecuencias, 11,3%, 78,6% y 10,2% para los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, respectivamente. La distribución alélica de Apo E en la población general según la literatura científica consultada ⁽⁸²⁾, mostró un predominio del alelo $\epsilon 3$, seguido de lejos por alelo $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$, respectivamente. Se destacó el hecho de que el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ se mostrara significativamente más prevalente entre los sujetos que habían padecido un ictus isquémico.

La distribución de las cuatro variantes principales de ApoE en otros estudios poblacionales consultados, ⁽¹⁰¹⁾ para los distintos genotipos fueron: $\epsilon 3 / \epsilon 3$ (73,9%), $\epsilon 3 / \epsilon 4$ (17,4%), $\epsilon 2 / \epsilon 3$ (6,5%), y $\epsilon 2 / \epsilon 4$ (2,2%) con unas frecuencias alélicas para $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ del 4,3%, 85,9% y 9,8%, respectivamente. Destacó el alelo $\epsilon 2$ mostrando una frecuencia más baja en hipercolesterolémicos que la reportada previamente para población control (7,2%). La ECV fue una de las principales causas de mortalidad con una prevalencia mayores en hombres que en mujeres, lo que estaba paralelamente relacionado con la frecuencia alélica $\epsilon 4$ superior también en hombres que en mujeres.

Con respecto al colesterol-LDL; un estudio en nuestro país, analizó la relación de las isoformas de ApoE y las variables bioquímicas antropométricas y de estilo de vida, según los genotipos y alelos de la Apo E; resultó que los portadores del alelo $\epsilon 4$ tenían concentraciones más elevadas de c-LDL y con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, incluso tras ajustar por sexo, edad y variables de estilo de vida. Los sujetos portadores del alelo $\epsilon 2$ tenían concentraciones de triglicéridos más altos que los no portadores. La prevalencia de enfermedad cardiaca fue proporcionalmente más alta en los portadores del alelo $\epsilon 4$, que en los portadores $\epsilon 2$ y en los homocigotos para $\epsilon 3$ ⁽¹⁰²⁾.

Varios trabajos ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾ han documentado una relación de los genotipos de ApoE con ictus isquémico, que aumentaría el riesgo cardiovascular en el caso del $\epsilon 4/\epsilon 4$. La asociación del genotipo ApoE se mostró de un modo positivo en relación con los niveles aumentados de c-LDL, lo que apoyaría un papel causal de c-LDL en el

accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, la asociación de genotipo Apo E con otros biomarcadores cardiovasculares, como lipoproteína (a), proteína C reactiva y triglicéridos no fue demostrada ⁽⁹²⁾ ⁽¹⁰⁴⁾.

Se observó una asociación significativa del alelo $\epsilon 4$, especialmente el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$, con infarto de miocardio. Los datos aportados a partir de metaanálisis sobre poblaciones asiáticas ⁽⁹³⁾, pusieron igualmente de manifiesto, que los portadores del alelo $\epsilon 4$ tenían aumentado en un 40% el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC), mientras que el alelo $\epsilon 2$ no tenía ninguna asociación significativa con la enfermedad.

La estrecha relación de genotipos de Apo E con la Enfermedad de Alzheimer, también ha estudiada en diversos procesos biológicos asociados, además del transporte de las lipoproteínas, se ha relacionado también con las rutas de regulación inmunológica y la capacidad cognitiva ⁽⁹⁴⁾ incluyendo la enfermedad de Alzheimer (EA) ⁽¹⁰⁵⁾. En otros estudios se ha documentado que entre los pacientes diagnosticados con EA, eran portadores de al menos una copia del alelo $\epsilon 4$, del 40% al 65% de los estudiados; aunque hay que añadir, sin embargo la sospecha de la existencia de otros factores involucrados, basado en el hecho de que al menos, una tercera parte de los pacientes con enfermedad de Alzheimer resultan Apo $\epsilon 4$ negativos, e igualmente se han estudiado sujetos que aun portando los dos alelos en homocigosis, no desarrollaron la enfermedad ⁽¹⁰⁶⁾.

Relacionando el genotipo de Apo E con la enfermedad arterial coronaria y con Diabetes tipo 2; se ha encontrado que este polimorfismo puede influir en la concentración de lípidos en plasma y una correlación con la enfermedad arterial coronaria (EAC). El polimorfismo del gen apoE también se asociaría con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁽¹⁰⁷⁾ con presencia o no de ECC, además aumentaría el riesgo entre los sujetos con obesidad y / o hábito de fumar, condiciones asociadas con el estrés oxidativo.

Tabla 6 Frecuencias de distribución de los genotipos y alelos de Apo E para sujetos control, con diabetes o EAC y diabetes 2012 ⁽¹⁰⁷⁾.

Frequency distribution of apoE genotypes and alleles in Hardy-Weinberg Equilibrium			
Genotype	Controls (n = 149)	T2DM (n = 155)	T2DM + CAD (n = 147)*
E2/E2	2 (1.34%)	1 (0.64%)	1 (0.68%)
E3/E3	113 (75.83%)	117 (75.48%)	88 (59.86%)
E4/E4	1 (0.67%)	4 (2.58%)	1 (0.68%)
E2/E3	12 (8.05%)	2 (1.29%)	11 (7.48%)
E2/E4	0 (0%)	1 (0.64%)	0 (0%)
E3/E4	21 (14.09%)	30 (19.35%)	46 (31.29%)
p-value	0.198	0.0001	0.157
Allele ε2(95% CI)	0.05(0.03 - 0.08)	0.02(0.01 - 0.04)	0.04(0.02 - 0.07)
Allele ε3(95% CI)	0.87(0.82 - 0.90)	0.86(0.81 - 0.89)	0.79 (0.74 - 0.83)
Allele ε4(95% CI)	0.07(0.05 - 0.11)	0.13 (0.09 - 0.16)	0.16 (0.12 - 0.21)

*T2DM: (diabetes tipo 2)

*CAD: (enfermedad arterial coronaria)

Los estudios que han analizado los parámetros de modificación del riesgo del infarto de miocardio, la aterosclerosis coronaria y la mortalidad por enfermedad coronaria ⁽¹⁰⁸⁾, en función de la zona de procedencia; han comprobado cómo el genotipo Apo E 4 se vio incrementado constantemente en las regiones orientales, en comparación con los asentamientos occidentales en poblaciones de Finlandia, El lugar de nacimiento fue un factor de alteración del riesgo para enfermedades del corazón que a su vez fue modificada por el alelo ApoE ε4, todo esto sindicaría diferencias genéticas en la susceptibilidad para ECV entre regiones de procedencia.

En cambio, en dos estudios de intervención, (el estudio 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study ⁽¹⁰⁹⁾ (sobre población del norte) y el estudio GISSI ⁽¹¹⁰⁾ (población del sur de Europa) se pudo comprobar como los portadores del alelo Apo E ε4, no presentaron diferencias en cuanto al riesgo en función de la zona de residencia, en ambas regiones se mostraron aumentados los factores de riesgo para la mortalidad por causas cardiovasculares.

1.7 Características del receptor β 3 Adrenérgico

1.7.1 Función del receptor β 3 Adrenérgico

Los receptores beta-adrenérgicos se han subdividido en tres tipos: beta1, beta2 y receptores beta3 adrenérgicos. Los receptores beta1-adrenérgicos son predominantes en el tejido cardiaco, los receptores beta2-adrenérgicos en el sistema respiratorio y los receptores beta3-adrenérgicos en los tejidos adiposos.

Sin embargo, desde la identificación del receptor beta3, Emorine et al. ⁽⁸⁴⁾, numerosos estudios experimentales han confirmado su presencia en varios tipos de tejidos. A diferencia de los receptores beta1 y beta2-adrenérgicos, se ha demostrado que los receptores adrenérgicos-beta3 manifiestan efectos cardio-depresores en ventrículos humanos, lo que no encajaba con sus propiedades estimulantes de la adenilato-ciclasa en otros tejidos. En este sentido, el papel de los receptores beta3-adrenérgicos, se asoció con la regulación de la función cardiaca, hecho que puede ser de gran importancia en condiciones patológicas, sin embargo no está claro su posible papel fisiopatológico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular ⁽¹¹¹⁾

A nivel metabólico se considera el principal implicado en la regulación de la termogénesis y la lipólisis en el tejido adiposo. El gen que codifica para el receptor β 3 adrenérgico fue localizado en el genoma humano en el cromosoma 8p12-p11.2., posee una homología de secuencia del 51% con el receptor beta 1 adrenérgico (β 1 ADR) y del 46% con el receptor beta 2 adrenérgico (β 2 ADR), el gen que codifica para el β 3 ADR contiene intrones, secuencias que no se expresan, lo que favorecería la presencia de varias isoformas de este receptor ⁽¹¹²⁾.

1.7.2 Polimorfismo del receptor β_3 Adrenérgico

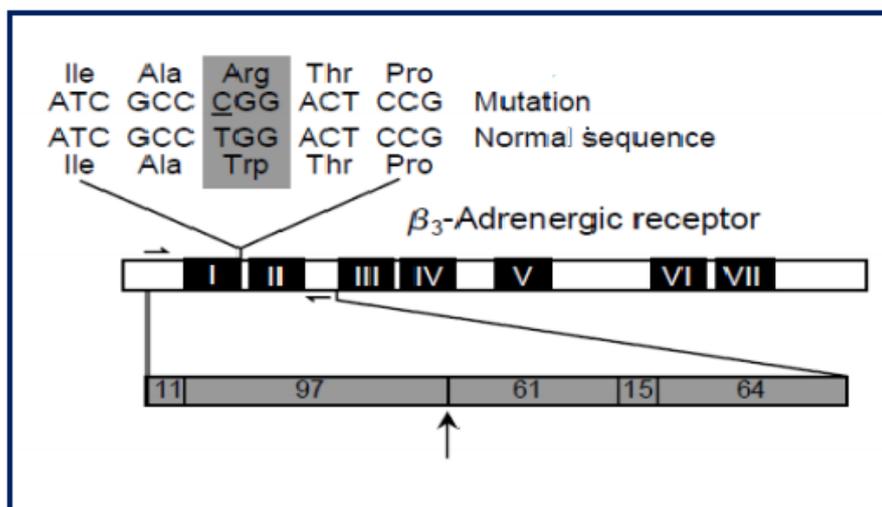


Figura 3 Estructura del gen del receptor β_3 ADR y su polimorfismo.

La mutación del gen codificante para el receptor β_3 ADR, se localiza en la posición 64 de la secuencia sustituido con un residuo de timidina en lugar de citosina, y que en la traducción conduce a la sustitución de triptófano (Trp 64) por arginina (Arg 64), esta modificación se postularía como causante de un mayor aumento del índice de masa corporal y la disminución del metabolismo basal. Los datos, sin embargo, difieren en gran medida entre las diferentes poblaciones estudiadas no llegando a ser concluyentes.

Aunque no hay una unanimidad en la definición de este polimorfismo como marcador de riesgo y asociado a aumento de obesidad, el β_3 ADR, se viene estudiando por su implicación como un posible gen candidato en sujetos obesos, debido al efecto funcional de alteración de la lipólisis estimulada por catecolaminas que tiene la mutación sobre los adipocitos, causa principal de la disminución referida en la tasa metabólica basal ⁽¹¹³⁾.

En relación con el aumento de peso y la obesidad, distintos estudios han asociado también el polimorfismo Trp64Arg con estas alteraciones metabólicas, aumento de peso y tendencia a la obesidad ⁽¹¹⁴⁾ ⁽¹¹⁵⁾. Por el contrario, otros trabajos sobre obesidad y disminución de la tasa metabólica no han podido ser concluyentes

al respecto, para estos autores, no existiría relación con la obesidad ⁽¹¹⁶⁾ además estos parámetros se mostrarían independientes, incluso ante un cierto grado de actividad física, según los datos referidos. ⁽¹¹⁷⁾.

Otros estudios que han analizado la asociación entre el riesgo de obesidad y el polimorfismo $\beta 3$ ADR, han concluido que los sujetos en etapas tempranas y que presentaban el alelo T, tenían un riesgo considerablemente mayor de desarrollar obesidad respecto a los no portadores del alelo, independientemente de su sexo o la actividad física ⁽¹¹⁸⁾. También en esta línea, otros trabajos de investigación lo han asociado a una mayor tendencia a desarrollar resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión ⁽¹¹⁹⁾ ⁽¹²⁰⁾.

En algunos pacientes portadores de la variable heterocigota CT de este polimorfismo, se ha encontrado también correlación con una elevada presión arterial diastólica (PAD), aumentando la aparición de la diabetes no insulino-dependiente en los más jóvenes, así como un aumento de resistencia a la insulina y tendencia a la diabetes gestacional ⁽¹²¹⁾.

1.8 Descripción de la Enzima Convertidora de Angiotensina y del polimorfismo I/D

1.8.1 Función de la Enzima convertidora de Angitensina

Esta enzima se sintetiza en tejidos como el sistema nervioso central (SNC), riñones y pulmón, convirtiendo la angiotensina I en angiotensina II, actuando a nivel del incremento de la acción vasoconstrictora arterial. Está codificada por el gen del mismo nombre, el péptido fisiológicamente activo angiotensina II, controla el balance electrolítico en los fluidos corporales y la presión sanguínea a través del sistema renina-angiotensina- aldosterona. Se ha encontrado que está presente en el endotelio de los vasos sanguíneos (corazón, pulmón, riñón, vasos sanguíneos, músculo liso) y en el plasma sanguíneo; la angiotensina II es un potente agente

vasoconstrictor lo que provoca que se eleve la resistencia vascular periférica aumentando así la tensión arterial (122).

1.8.2 Genética de la Enzima convertidora de Angitensina

El gen que codifica para esta enzima, está localizado en el cromosoma 17 q23 humano, se han identificado dos tipos de isoenzimas, una sistémica y una testicular. Fue en la isoenzima sistémica donde se determinó la existencia de un polimorfismo inserción/delección (I/D) situado en el intrón 16 del gen que codifica para esta enzima. La inserción, en sí misma, se corresponde con una secuencia repetitiva “alu” de la cadena de ADN y tiene una longitud de 287 Pb. Esta inserción encubre una secuencia muy similar a un elemento silenciador, la cual puede explicar que, sujetos con uno o dos alelos D tengan los niveles enzimáticos hasta un 50% más bajo que los portadores del genotipo II, sin afectación de la actividad enzimática (123).

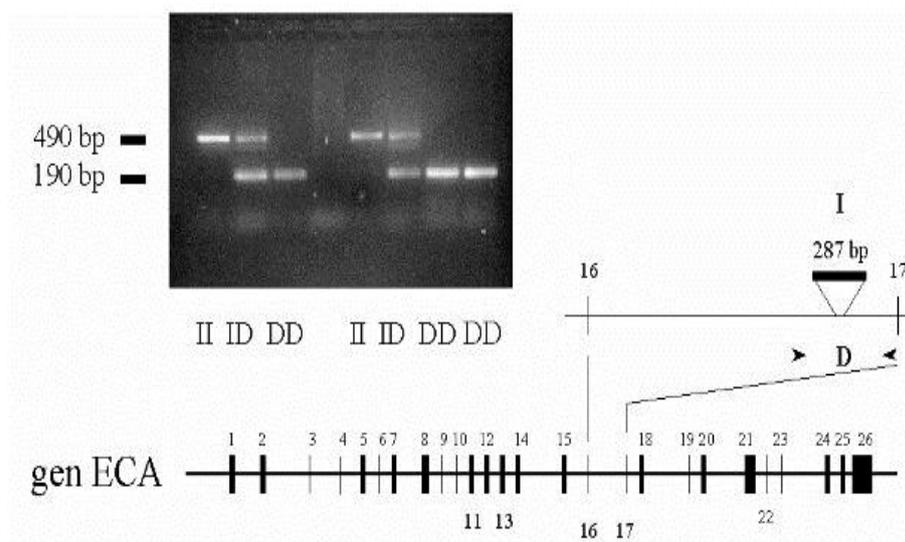


Figura 4 Esquema de la estructura del gen ECA y determinación del polimorfismo I/D.

Estructura del gen de la ECA. Los 26 exones están representados por barras verticales. La parte central de la figura es una ampliación del intrón 16, donde se encuentra localizado el polimorfismo, con la inserción del fragmento Alu de 287 pares de bases (bp). Las puntas de flecha indican la posición aproximada del par de cebadores para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En la parte inferior de la figura se representa un gel de agarosa en el que se resuelven los productos de la PCR, con los diferentes genotipos en la parte superior del gel y el tamaño molecular indicado en la parte izquierda del gel.

(Fuente: Esteban poch lopez de briñas. Servicio de Nefrología. Institut d'Investigacions biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic i Provincia, Barcelona, España).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona, a través de sus conocidas acciones vasculares, cardíacas, renales y sobre el SNC, desempeña un papel primordial en la regulación de la volemia y de la excreción de sodio, y por tanto en el control de la PA, por lo que los genes que codifican la síntesis de los diversos componentes del sistema han sido estudiados como los candidatos más atractivos para explicar las bases genéticas de la HTA. En el gen de la ECA, existe un polimorfismo consistente en la presencia (inserción-I) o ausencia (delección-D) de un fragmento de 287 Pb que determina el 50 % de la variación en las concentraciones séricas y tisulares de la ECA. Las personas homocigotas para el alelo (D) tienen un valor de la enzima doble que los homocigotos para el alelo (I), los portadores del genotipo heterocigoto (ID) presentarían valores intermedios.

Los estudios de este polimorfismo en relación con la HTA han mostrado resultados muy contradictorios, si bien inicialmente se describió su asociación con HTA, la mayoría de trabajos han sido negativos, incluyendo algunos realizados en población española.

Sin embargo, en población americana, se pudo concluir que el genotipo DD, se asociaba a HTA además de a valores más elevados de PA en varones, y no así en mujeres. Por el contrario a nivel exploratorio existiría suficiente evidencia para establecer la asociación entre el genotipo DD y una amplia gama de complicaciones ateroscleróticas y microvasculares. Estas discrepancias se deberían, principalmente, a los escasos efectos que tendría la expresión de un solo gen sobre la PA. Sólo el estudio de la interacción entre diversos genes pondría de manifiesto variaciones de los valores en la PA ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾.

1.8.3 Polimorfismo Inserción/Delección de la Enzima convertidora de Angiotensina

Son varios los estudios que han analizado la relación de este polimorfismo (I/D) con eventos cardiovasculares como la hipertensión, accidente cerebrovascular e IAM ⁽³²⁾ ⁽³³⁾. Así como a mayores niveles de presión arterial ⁽³¹⁾, obesidad y

aumento del riesgo cardiovascular ⁽⁸²⁾. El genotipo DD ha sido asociado además a mayores niveles plasmáticos de la enzima y una actividad incrementada de esta, en relación a la actividad que presentarían los sujetos portadores del genotipo II ⁽¹²²⁾.

1.8.4 Relación con la hipertensión Arterial

Otros estudios han indicado que el polimorfismo (I/D) actuaría un como factor de riesgo para desarrollar daño renal en diabetes tipo I ⁽⁸⁵⁾; en este caso, el alelo D estaría asociado igualmente a una alta predisposición para desarrollar HTA esencial, lo que a su vez, favorecería la aparición de patologías cardiovasculares. Las elevaciones enzimáticas no solo en circulación periférica, sino en intersticio tisular supondrían un importante factor a analizar en la determinación de la concentración local de esta enzima además de sus posibles efectos protectores y/o agravantes, especialmente el manifestado en tejido cardiaco ⁽⁸⁶⁾.

A pesar de todo, no se encontraron evidencias de asociación entre genotipos del polimorfismo (I/D) y los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, o bien los resultados fueron contradictorios ⁽¹²⁴⁾, aunque otros estudios en cambio, con mayor tamaño de muestra ⁽¹²⁵⁾, llegaron a encontrar asociación entre este polimorfismo y la hipertensión, o bien, la presencia del alelo D asociado a un cierto papel predictor para el aumento del riesgo de hipertensión ⁽¹²⁶⁾.

Por otra parte, se encontró suficiente evidencia para establecer una asociación entre el genotipo DD y mostrar una amplia gama de complicaciones a nivel aterosclerótico y microvascular ⁽¹²⁷⁾. En valoraciones sobre la efectividad de tratamientos con inhibidores de la enzima, en relación con los polimorfismos, se llegó a encontrar mayor respuesta entre los pacientes portadores del genotipo DD que fueron tratados con inhibidores de la enzima, esta relación se asociaría a una cierta susceptibilidad de los portadores del genotipo DD para mostrar los efectos de una menor actividad enzimática ⁽¹²⁸⁾.

1.8.5 Relación con cardiopatías e infarto de miocardio

En un estudio llevados a cabo sobre niveles plasmáticos de esta enzima, en pacientes que ya habían padecido algún evento isquémico cardiaco, que además eran portadores del alelo D, los niveles de enzima plasmática descendieron con la edad, indicando una cierta influencia del factor edad sobre los niveles plasmáticos de esta, lo que se podría interpretar como un aumento del riesgo para infarto agudo de miocardio, independiente de la presencia del polimorfismo (I/D) ⁽¹²⁹⁾.

En investigaciones desarrolladas sobre pacientes diagnosticados de patología arterial coronaria e infarto de miocardio, el incremento de la actividad de la enzima no se mostró como un factor de riesgo de patología arterial coronaria, por lo que se indicó la importancia de la presencia del polimorfismo DD para el desarrollo de patología cardiaca, sin verse interferida la relación por factores de riesgo como, consumo de tabaco, obesidad o hiperlipemias ⁽¹³⁰⁾. Además, el genotipo DD no solo se encontró asociado al aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes afectados, sino que también se apreciaba una mayor asociación de este con eventos cardiovasculares en hijos de padres con antecedentes cardiacos y portadores del genotipo DD ⁽¹³¹⁾ lo que hace consistente la idea de que se tratase de un posible factor de riesgo, ser portador del polimorfismo de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

También se han identificaron aumentos de la actividad cardiaca de la enzima en individuos fallecidos de causas no cardíacas, se observó un incremento de los niveles cardiacos de angiotensina II ⁽¹²³⁾, lo que podría ser explicado por el incremento de la reactividad a sustancias como la fenilefrina, observada en los portadores DD, además de por un aumento sobre la degradación de la bradiquinina, que se identificó principalmente en los sujetos portadores del alelo D ⁽¹³²⁾ ⁽¹³³⁾. Se ha podido comprobar igualmente, la actividad del polimorfismo de la ECA sobre el ritmo cardiaco, el genotipo DD de la enzima actuó como un potente factor de riesgo de patología coronaria y fallo cardiaco en sujetos considerados como de bajo riesgo, si se consideraba el riesgo en base a los parámetros de peso corporal ⁽¹²⁹⁾.

1.8.6 Relación con otras patologías

En relación con la existencia de un sistema SRAA, expresado en tejido cerebral, varios estudios clínicos así como epidemiológicos, han sugerido que este polimorfismo estaría relacionado con aterosclerosis de aparición precoz en arterias carótidas detectándose aumento del espesor de estas en el árbol cerebral ⁽¹³⁴⁾, incluso sería la causa del riesgo aumentado en niños portadores cuyos padres habían padecido un accidente cerebro vascular antes de los 45 años, que se manifestaría a partir de un aumento del grosor de la capa íntima media de la carótida ⁽¹³⁵⁾. Se encontró relación con alteraciones cognitivas en pacientes de edad avanzada así como también en pacientes con migraña portadores del genotipo (DD) ⁽¹³⁶⁾ ⁽¹³⁷⁾.

En el riñón, se ha observado un aumento del riesgo de progresión de patología renal en los diabéticos, relacionado con un aumento de los niveles enzimáticos, considerando la presencia del polimorfismo DD como uno de los factores agravantes ⁽¹³⁸⁾. Del mismo modo se ha relacionado a los portadores de esta variante, con la rápida evolución en pacientes afectados de riñón poliquístico a insuficiencia renal terminal ⁽¹³⁹⁾. Se ha identificado también la relación con resistencia a la insulina y aumento de la glucemia, en los portadores del genotipo DD, lo que podría explicar, en parte cierto aumento del riesgo vascular ⁽¹⁴⁰⁾. Tenemos que resaltar que a pesar de que las pruebas experimentales y clínicas se muestran ciertamente convincentes a favor del papel causal de la enzima convertidora de angiotensina en la enfermedad coronaria, la implicación del polimorfismo (I/D) no refleja una relación causal como factor de riesgo, generando este hecho cierta controversia.

1.9 Descripción de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa y el polimorfismo C677T

1.9.1 Función de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa

Esta enzima es la encargada de catalizar la remetilación de homocisteína a metionina. Cuando su actividad está alterada, repercute tanto en el metabolismo de la homocisteína como en el metabolismo de algunos neurotransmisores y otras tantas reacciones metabólicas diferentes.

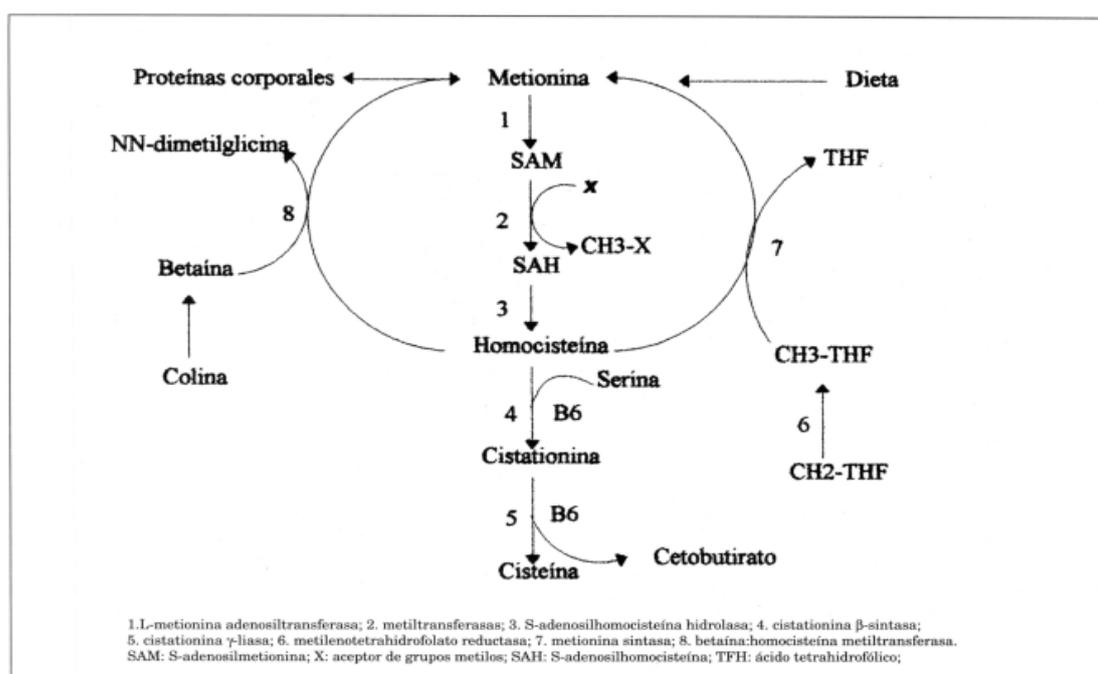


Figura 5 Ciclo del metabolismo de la homocisteína.

(Fuente: Acta Médica Colombiana Vol. 25 N° 3 ~ Mayo-Junio ~ 2000).

A partir de su relación con niveles séricos elevados de homocisteína, en pacientes que presentaban homocistinuria, se identificó a la homocisteína como una molécula relacionada con la aparición de eventos isquémicos, así como trombosis venosas acontecidas a edades tempranas ⁽¹⁴¹⁾ ⁽¹⁴²⁾

1.9.2 Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína se metaboliza fundamentalmente a través de 2 posibles vías: la remetilación y la transulfuración. Más de la mitad de la homocisteína metabólica sigue la vía de la transulfuración, combinándose de forma irreversible con serina para formar cistationina, a través de una enzima que depende de la vitamina B₆: la cistationina β -sintasa (CBS). La cistationina se transformará en cisteína y finalmente en sulfato, que será excretado por la orina.

La segunda vía de eliminación de la homocisteína es su remetilación y reciclaje a metionina, a través de un mecanismo íntimamente asociado a los folatos en el que participa la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa, que se activa a través de la cobalamina, precursor de la vitamina B₁₂ ⁽¹⁴³⁾.

En situaciones basales de exceso de metionina se vería reprimida la vía de la remetilación, por el contrario, cuando se dan situaciones de déficit de metionina se vería aumentada la proporción de homocisteína que es reciclada a metionina. Por tanto las concentraciones plasmáticas de homocisteína están influidas por las concentraciones de folato, cobalamina y vitamina B₆ además de por la actividad del resto de las enzimas que intervienen en las vías metabólicas de la remetilación y de la transulfuración.

1.9.3 Polimorfismo del gen de la enzima MTHFR

Los polimorfismos que afectan a las enzimas que metabolizan la homocisteína se considera otra de las causas de hiperhomocisteinemia. El polimorfismo más frecuente es el que afecta al gen que codifica para la enzima metilentetrahidrofolato reductasa ⁽¹⁴⁴⁾.

El polimorfismo metilentetrahidrofolato reductasa se asocia con diversas enfermedades que afectarían a diferentes niveles en el organismo (vascular, cáncer, neurología, diabetes, psoriasis, etc.) La distribución y prevalencia del polimorfismo del C677T se ha considerado variable según la ubicación geográfica y el origen étnico ⁽⁶⁶⁾ ⁽¹⁴⁵⁾.

El sitio del gen que codifica para la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, se localiza en el cromosoma 1 en el extremo del brazo corto (1p36.6). Esta enzima es importante para el metabolismo del folato que es un proceso integral para el metabolismo celular en el ADN el ARN y las proteínas de la metilación.

Se trata de una de las mutaciones que afectan al gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductas, C677T, se encuentra en el exón 4 y afecta a la conversión de valina a alanina en el codón -222-, reduciendo la actividad de esta enzima. Los sujetos homocigotos mutados tienen niveles más altos de homocisteína, mientras que los sujetos mutados heterocigotos tienen ligeramente elevados los niveles de homocisteína, comparados con los controles normales. Los individuos homocigotos para la mutación C677T (Ala 222Val) los que presentan el genotipo TT, tienen unas concentraciones séricas de enzima más bajas, unos mayores requerimientos nutricionales de folato y unas concentraciones de homocisteína (tHcy), más altas que aquellos que son portadores de un genotipo (CT) o (CC) ⁽¹⁴⁴⁾.

La hiperhomocisteinemia está considerada como un FRCV emergente, para diversas enfermedades cardiovasculares y con creciente importancia en el impacto sobre la morbimortalidad en los pacientes con patologías establecidas; se han implementado nuevas estrategias de prevención y recomendaciones nutricionales en los sujetos que se consideran susceptibles, como la administración de suplementos de vitamina B₁₂ y ácido fólico, cuya acción se vería reflejada en la reducción de los niveles de homocisteína en plasma; formando parte de los programas para el impulso de la prevención para la salud ⁽⁶⁸⁾.

Algunos estudios ⁽⁶⁸⁾ ⁽¹⁴⁴⁾, igualmente han relacionado el aumento del riesgo cardiovascular con el genotipo TT de la MTHFR. En un estudio a nivel europeo, se puso de manifiesto como los individuos portadores del genotipo TT tenían concentraciones de homocisteína mayores que los portadores del genotipo CC, además la presencia del polimorfismo de riesgo se relacionó con un aumento del riesgo cardiovascular ⁽¹⁴⁶⁾. Sin embargo, en algún otro se mostró una asociación débil, o no se asociaba con el aumento del riesgo de enfermedad.

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína, se verían influidas por factores nutricionales, factores genéticos, la edad, el sexo, así como la menopausia y otras variables fisiológicas relacionadas con los hábitos de vida ⁽⁶⁶⁾. Un amplio porcentaje de los casos de hiperhomocisteinemia registrados en un estudio llevado a cabo sobre población general ⁽¹⁴⁴⁾, se relacionaron con concentraciones plasmáticas bajas de folatos; el déficit en la dieta tanto de folatos, como de vitaminas del grupo B, se manifestó como la principal causa de la alteración metabólica ⁽¹⁴⁷⁾. En relación a las frecuencias del polimorfismo en la población, un trabajo sobre prevalencias del polimorfismo en la población americana, se observó una prevalencia del genotipo TT con carácter homocigoto del 14%, prevalencia que se mostró superior a la de los países del norte de Europa, pero en cambio, similar a la de los países mediterráneos ⁽¹⁴⁵⁾.

1.9.4 Fisiopatología de la hiperhomocisteinemia

En el estudio histológico arterial de la carótida, se observó un engrosamiento de las capas íntima-media, además de la afectación de las células musculares lisas y del colágeno intersticial, junto con la alteración de la lámina elástica interna y proliferación del tejido conjuntivo perivascular ⁽¹⁴⁸⁾, se observó así mismo, la agresión a las células endoteliales provocada por las especies reactivas de oxígeno durante la autooxidación de la homocisteína en el plasma, lo que podría constituir el mecanismo inicial por el que la hiperhomocisteinemia causa procesos patológicos como la arteriosclerosis y la trombosis ⁽¹⁴⁹⁾.

1.9.5 Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular

El poder predictivo de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular se considera mayor en los pacientes que ya han sufrido un episodio isquémico, independientemente del órgano afectado y en los que tienen patologías preexistentes que predisponen a la trombosis, como la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, el lupus eritematoso y el tromboembolismo venoso ⁽⁶⁶⁾. También

se considera factor de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer ⁽¹⁵⁰⁾, que guardaría una relación independiente y gradual con el nivel de deterioro cognitivo ⁽¹⁵¹⁾. Sin embargo, la mayoría de estudios, apoyarían la hipótesis de que el exceso de homocisteína plasmática esta asociado a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica ⁽⁸⁷⁾.

Recientes estudios llevados a cabo a través de proyectos GWAS ⁽⁷⁸⁾, han identificado un grupo de SNP para riesgo presión arterial y/o de hipertensión, analizados los polimorfismos entre población infantil ⁽¹⁵²⁾, no se pudo concluir una relación significativa entre el polimorfismo C677T con la PA elevada, o con el riesgo aumentado de hipertensión, sin embargo sí que se comprobó esta asociación con el riesgo de HTA en otro en el que se mostró significativamente asociada la hipertensión, con la presencia del polimorfismo TT, tanto en población europea como asiática ⁽¹⁵³⁾.

En un ensayo doble ciego realizado en población asiática, se analizó la asociación entre la administración de ácido fólico y la prevención de la aterosclerosis, mostrando una asociación positiva en la prevención de esta, a partir de la suplementación con ácido fólico, observándose un mayor beneficio en los sujetos portadores de genotipo TT ⁽¹⁵⁴⁾.

En un estudio transversal se analizaron los niveles plasmáticos de tHcy y la presencia del polimorfismo de riesgo C677T, comprobándose la asociación entre los niveles elevados de tHcy y la enfermedad arterial coronaria EAC, estimada con la escala de riesgo coronaria de Framingham, asociación esta que se mostró independiente de la presencia del polimorfismo C677T; igualmente otros estudios han encontrado asociación entre los niveles de homocisteína, las concentraciones de ácido fólico y la presencia de enfermedad cardiovascular ⁽⁸⁸⁾.

1.9.6 La Homocisteína y la Enfermedad Cardiovascular

La relación entre la hiperhomocisteinemia y el riesgo asociado a presentar hipercolesterolemia así como enfermedad cardiovascular mostraría una asociación

independiente de otros factores de riesgo ⁽¹⁵⁵⁾. En pacientes con ictus isquémico aterotrombótico, los portadores del genotipo TT, presentaban una mayor probabilidad de desarrollar esta patología, ⁽¹⁵⁶⁾ se comprobaría así la existencia de una cierta relación entre la frecuencia del polimorfismo MTHFR (C677>T) y el riesgo aumentado de accidente isquémico aterotrombótico. Un nivel elevado de homocisteína plasmática total (tHcy) se ha asociado de una manera independiente con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC), los niveles de homocisteína se verían afectados por el estilo de vida, además de por una predisposición genética, entre otros, debido a los genotipos del polimorfismo (C677>T) ⁽¹⁵⁷⁾.

JUSTIFICACIÓN Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Hemos podido constatar como en los últimos años se vienen desarrollando estudios epidemiológicos de prevalencia tanto de base poblacional como estudios de intervención, de marcadores genéticos de riesgo asociados a determinadas patologías principalmente de origen neoplásico y cardiovascular. Este notable desarrollo de la identificación de polimorfismos genéticos se han visto favorecido, entre otros factores, por el conocimiento alcanzado en base a la finalización de la secuenciación del genoma humano, y del creciente desarrollo de técnicas específicas en genética y biología molecular, para la identificación de polimorfismos genéticos ^{(76) (78) (77)}.

Aun sabiendo que la prevalencia de los polimorfismos genéticos y sus frecuencias en las poblaciones, son independientes de la edad y el sexo a nivel individual, a nivel colectivo sí que se producen variaciones de las frecuencias y distribuciones poblacionales, en determinados grupos étnicos o razas; además del factor genético, también es necesario saber, en qué medida influye el entorno ambiental y sociocultural en el que se desarrolla cada persona, para poder valorar todo ello conjuntamente y calcular el riesgo de padecer una determinada patología cardiovascular a lo largo de la vida.

En la actualidad en la comunidad andaluza solo disponemos del estudio DRECA2⁽¹⁵⁸⁾, de ámbito regional y de base poblacional, como datos de referencia para este tipo de estudios, y por otra parte son escasos y con tamaños muestrales reducidos los realizados en otros lugares de España⁽¹⁰²⁾. Se han llevado a cabo otros estudios poblacionales en el resto del país, incluidos la mayoría de ellos en el estudio Daríos⁽¹⁶⁾, que hagan referencia a cuáles son las prevalencias y distribución de los marcadores genéticos, y su relación con factores de riesgo cardiovascular como diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad, así como su asociación con factores de riesgo emergentes y dieta mediterránea, e incremento del riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

Es necesario la realización de estudios epidemiológicos de amplio calado en nuestro país, dirigidos a detectar a la población con mayor riesgo cardiovascular, en base a una predisposición genética en conjunción con el entorno ambiental y hábitos de vida⁽¹⁰²⁾, tarea ésta en la que se vislumbra como prioritario y de gran eficacia la adopción de medidas preventivas, así como comprobar la evolución en el tiempo, mediante estudios de prospectivos de seguimiento de los factores de riesgo cardiovasculares y la morbimortalidad que generan en las poblaciones, modulado todo, por los cambios en los hábitos socioculturales y de vida que se están desarrollando en la actualidad⁽¹⁵⁹⁾⁽¹⁶⁰⁾.

El objeto del estudio de los polimorfismos incluidos en nuestro trabajo (Apo E, β 3 ADR, ECA, y MTHFR), está basado en la demanda a través de consulta clínica y de modo rutinario, de estos biomarcadores genéticos por parte de los especialistas de área de las diferentes unidades y servicios del complejo Hospitalario Virgen del Rocío (SAS), en base a la sospecha clínica y la evidencia científica, a través de la alteración de los procesos que regulan y en los que se ven involucrados, como las funciones a nivel lipídico, cardiometabólico y de modulación enzimática. Estas disfunciones llevarían a la alteración fisiológica y funcional de cada uno de los territorios del árbol vascular afectados.

Por tanto y en base a todo lo expuesto, el objetivo principal del presente estudio es determinar la distribución y prevalencia y de estos cuatro polimorfismos genéticos en la población andaluza.

Y en una segunda parte, nos proponemos conocer la asociación de estos cuatro polimorfismos con los principales factores de riesgo cardiovascular clásicos, así como su relación con factores de riesgo emergentes, con el grado de adherencia a la dieta mediterránea y con la presencia o no de enfermedad cardiovascular.

Se trata de un estudio de investigación pionero en la investigación epidemiológica a nivel regional, que intenta conocer e informar la prevalencia, describir la distribución y ver la asociación de marcadores genéticos con los factores de riesgo cardiovascular en Andalucía, además de identificar las mutaciones asociadas al incremento del riesgo de padecer determinadas patologías cardiovasculares en nuestra población, así como en que medida influyen y modulan los estilos de vida, el entorno ambiental para producir un incremento del riesgo de desarrollar alguno de los factores de riesgo clásicos biomarcadores emergentes o de enfermedad cardiovascular ⁽³⁾ (12).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Conocer la Prevalencia de los polimorfismos genéticos (genotipos de la Apo E, polimorfismos del receptor β -3 adrenérgico, polimorfismos del gen de la ECA y mutación del gen MTHFR) en la población andaluza de entre 21 y 75 años en el año 2008.

2.2 Objetivos Secundarios

1. Conocer la relación de polimorfismos genéticos del Gen de la Apo E, polimorfismos del receptor β -3 adrenérgico, polimorfismos del gen de la ECA y mutación del gen MTHFR con los factores de riesgo cardiovascular clásicos,
2. Estudiar la relación de polimorfismos genéticos del Gen de la Apo E, polimorfismos del receptor β -3 adrenérgico, polimorfismos del gen de la ECA y mutación del gen MTHFR, con factores de riesgo cardiovascular emergentes, (homocisteína, Lp(a), proteína C reactiva, resistencia a la insulina y hemoglobina glicosilada (HbA1c).
3. Estudiar la asociación de la presencia de polimorfismos genéticos del Gen de la Apo E, polimorfismos del receptor β -3 adrenérgico, polimorfismos del gen de la ECA y mutación del gen MTHFR con el grado de adherencia al modelo de dieta mediterránea.
4. Identificar hipotéticos factores relacionados con enfermedad cardiovascular, en base a los polimorfismos genéticos, características sociodemográficas, hábitos de vida y factores de riesgo clásicos y emergentes.

3 MATERIAL Y METODOS

3.1 Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo transversal.

3.2 Ámbito de estudio

Población de la Comunidad Autónoma de Andalucía, atendiendo a criterios de representatividad por edad, sexo, tamaño poblacional y distribución provincial.

Han participado 35 unidades de gestión clínica (UGC), pertenecientes a 22 Distritos de Atención Primaria, los participantes fueron seleccionados a lo largo de toda la comunidad, siendo representativos de la población y distribuidos homogéneamente en cada una de las 8 provincias.

3.3 Periodo de estudio

Desde enero de 2005 a diciembre de 2008.

3.4 Unidades de estudio

3.4.1 Criterio de inclusión

- Edad entre 21 y 75.
- Aceptar participar mediante la firma del correspondiente consentimiento informado (Anexo 1).
- Tener secuenciado los polimorfismos genéticos.

3.4.2 Criterios de exclusión

- No poder ser localizado tras búsqueda manual en la base de datos de usuarios (BDU) del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).
- Fallecimiento.

- Residir fuera de Andalucía.

3.5 Tamaño muestral

La muestra se seleccionó mediante un muestreo aleatorio polietápico, estratificado por área geográfica (rural/urbana), sexo y edad, a partir del patrón municipal de habitantes. El cálculo del tamaño muestral y el diseño de la técnica de muestreo quedó reflejado en el trabajo de tesis doctoral “Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en población andaluza” sobre la misma cohorte DRECA 2 del presente estudio ⁽¹⁵⁸⁾ ⁽¹⁶¹⁾ . La muestra inicial fue de 2.721, resultando una muestra final estudiada de 2.395 personas, descontadas las pérdidas (Tabla 7). Para las prevalencias estimadas de los polimorfismos de riesgo estudiados, con un nivel de confianza de las estimaciones del 95%, el error máximo en las estimaciones es menor del 2%.

Las pérdidas durante el estudio se debieron principalmente, a las causas que aparecen en la tabla 7, se muestra la distribución de los participantes de la cohorte inicial del DRECA 2 perdidos en el desarrollo del estudio, así como sus motivos.

Tabla 7 Pérdidas en la muestra inicial del Estudio.

Motivos de pérdida	n
	% del total cohorte DRECA 2
No aceptaron participar	156 4,7%
No localizados en BDU	58 2,1%
Fallecimiento	92 3,4%
Residir fuera de Andalucía	20 0,7%
TOTAL	326 11,9%

3.6 Fuentes de información

3.6.1 Cuaderno de recogida de datos (CRD) y analítica junto con encuesta dietética

Cuestionario semiestructurado para la entrevista clínica personalizada.
(Anexo 2)

- Cuestionario para la valoración de la adherencia al modelo de dieta mediterránea. Consta 14 preguntas, que se interpreta como una variable cuantitativa continua en la que a mayor puntuación, mayor grado de adherencia y como una variable dicotómica en la que una puntuación, ≤ 8 significa baja adherencia y ≥ 9 alta adherencia (Anexo 3).
- Historia Electrónica Única de Salud de Andalucía (DIRAYA)

3.6.2 Búsqueda bibliográfica

Realizada en motor de búsqueda y bases de datos Pubmed y Medline.

Descriptores MESH y Búsquedas en Pubmed:

Cardiovascular risk

Cardiovascular risk factor

hypertension and cross-sectional study

obesity and cross-sectional study

dislipemia and cross-sectional study

Peripheral Arterial Disease

(Apolipoproteins E OR angiotensin converting enzyme OR Receptors, Adrenergic, beta-3 OR MTHFR) AND epidemiology

Apolipoprotein E, allele $\epsilon 4$

Trp64Arg polymorphism,

$\beta 3$ Adrenergic

Receptors Adrenergic beta-3

Angiotensin Converting Enzyme, ACE

I/D polymorfism

Metilen Tetrahidrofolate reductase C677>T

Cross-sectional study

Coronary heart disease

Cerebrovascular disease

Peripheric arteriopathy

Cardiovascular disease

Prevalence.

Se crearon alertas en Pubmed de actualización sobre los términos introducidos.

3.7 Variables de Estudio

Las variables seleccionadas han sido: (Anexo 4).

3.7.1 Variables demográficas

Datos de identificación (nombre y apellidos, fecha de nacimiento y sexo)

Localización (dirección, teléfono, DNI y NHUSA)

Profesión (clasificada en manual ligera moderada o intensa)

3.7.2 Antecedentes de ECV

Definida como el diagnóstico previo o actual de cardiopatía Isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio); enfermedad cerebrovascular (ictus isquémico o hemorrágico, ataque isquémico transitorio, demencia vascular, endarterectomía o angioplastia carotídea) y arteriopatía periférica (claudicación intermitente o antecedentes de angioplastia o cirugía vascular periférica). En todos los casos se recogió la fecha del diagnóstico del proceso y se revisaron las historias clínicas para su confirmación.

3.7.3 Antecedentes familiares en primer grado de cardiopatía coronaria

Existencia de historia familiar de Ángor, cardiopatía isquémica o muerte súbita, en familiares de primer grado varones (padre) menores de 55 años y/o familiares de primer grado mujeres (madre) menores de 65 años.

3.7.4 Hábitos de vida

- **Consumo de tabaco.** Se consideró fumador al individuo que consumía regularmente cualquier cantidad de tabaco en el momento de la entrevista o que lo había abandonado hacía menos de 1 año.
El resto se consideraron exfumadores o no fumadores. Se recogió la duración en años del hábito, el número de cigarrillos/día en fumadores y exfumadores y la duración de la abstinencia en años en estos últimos.
- **Consumo de alcohol.** Ingesta semanal de vinos, cervezas, licores y combinados, medida en “*Unidades de Bebida Estándar*” (UBE), calculándose los gramos de alcohol consumidos por semana (Tabla 8).

Tabla 8 Unidad Basica Estándar de bebida.

Tipo de Bebida	Cantidad	UBE
Vino	1 vaso (100 ml)	1
	1 litro	10
Cerveza	1 caña/botellín (250 ml)	1
	1 litro	5
Licores	1 copa (50 ml)	2
	1 carajillo (25 ml)	1
	1 combinado (50 ml)	2
	1 litro	40

Se valoró la ingesta semanal de vinos, cervezas, licores y combinados, medida en UBE. En función del consumo, se definieron tres grupos según los criterios de la Organización Mundial de la Salud ⁽¹⁶²⁾ Esta variable se ha clasificado en 3 categorías diferenciadas por sexo, en función de las UBE consumidas por semana.

- **Consumo de Bajo Riesgo:** si se consumen de 0 a 10 UBE por semana en las mujeres y en hombres de 0 a 16 UBE por semana.

- **Consumo Peligroso:** si la ingesta de alcohol oscila de 11 a 17 UBE/semana en mujeres y de 17 a 28 UBE/semana en los hombres.
- **Consumo de Riesgo:** en mujeres más de 17 UBE/ semana y más de 28 en hombres.

3.7.5 Ejercicio físico

Se tiene en cuenta el ejercicio físico practicado en el trabajo o actividad habitual del individuo y el que realiza en su tiempo libre. Se recogió como: Ninguno, Ligero, Moderado o Intenso.

Se han considerado sedentarios a las personas que permanecían sentadas la mayor parte de la jornada laboral y reconocían no hacer ejercicio físico en su tiempo libre

3.7.6 Encuesta dietética

Cuestionario para valoración del grado de adherencia al patrón de dieta (Anexo 3).

3.7.7 Medidas antropométricas

Se ha recogido el peso en kilogramos, la talla en metros, el índice de masa corporal (Índice de Masa Corporal (IMC = $\text{Peso} / \text{Talla}^2$), clasificado según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁶³⁾:

- o Normopeso $\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$.
- o Sobrepeso $\text{IMC} 25\text{-}29,9 \text{ Kg/m}^2$.
- o Obesidad $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$.

El perímetro abdominal, como medida de obesidad central, sigue los criterios del Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP ATP III), que considera valores normales menores a 102 y 88 centímetros en hombres y mujeres, respectivamente.

Valor medio de dos determinaciones de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (mmHg).

Si la PA es $\geq 140/90$ mmHg, se confirmará el diagnóstico de hipertensión en al menos dos visitas posteriores.

3.8 Variables analíticas

Estudio lipídico;

- Colesterol Total
- Colesterol-HDL
- Colesterol-LDL
- Triglicéridos
- Lipoproteína (a)

Además se ha realizado el análisis para niveles plasmáticos de;

- Glucemia basal (mg/dl)
- Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$ ó mmol/L), (normal < inferior a $15 \mu\text{mol/L}$)
- Insulina ($\mu\text{U/ml}$ ó pmol/L)
- HbA1C (%)
- PCR de alta sensibilidad (mg/l).

Los valores considerados normales siguen las recomendaciones internacionales, a excepción de la homocisteína que se estimó normal una cifra inferior a $15 \mu\text{mol/L}$, determinada a partir de la distribución de esta variable en una muestra de población andaluza sana, realizada en el propio laboratorio de referencia del estudio. (Anexo 5)

- índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) se ha calculado: Índice HOMA = glucemia basal (en mmol/l) x insulina basal en (μ U/ml) / 22,5 \times 18.

Para la definición del valor del índice HOMA a partir del cual se consideraría que existe una situación de insulinoresistencia el procedimiento sería: del total de la muestra se seleccionó un subgrupo de 190 individuos sin características clínicas y analíticas de resistencia a la insulina (edad entre 30 y 60 años, ausencia de antecedentes personales de DM, glucemia basal inferior a 110 mg/dl, normopresión arterial, no utilización de fármacos antihipertensivos, concentración de triglicéridos plasmáticos menor de 150 mg/dl, no presencia de ECV, normopeso e inexistencia de obesidad abdominal). Se consideró que existía una situación de RI cuando el índice HOMA era superior al percentil 90 de esta submuestra, que era \geq 2,09.

3.8.1 Factores de riesgo cardiovascular presentes

Se valora la presencia previa de diabetes, hipertensión arterial y dislipemia, obesidad central o abdominal. Se consideró que una persona tenía algún FRCV, si estaba diagnosticada por un médico en cualquier visita previa o si recibía tratamiento farmacológico específico en el momento del estudio o si se realizaba el diagnóstico en el transcurso del estudio. En los dos primeros supuestos se recogió la fecha del diagnóstico y el tratamiento realizado por el paciente, y en el tercero se utilizaron los criterios diagnósticos recomendados en guías internacionales y nacionales.

3.8.1.1 Diabetes

- Diagnosticada por un médico en cualquier visita previa o recibir tratamiento farmacológico antidiabético en la actualidad. Se recogió la fecha del diagnóstico y el tratamiento actual del paciente (sólo dieta, tratamiento oral, insulina o combinaciones).
- Diagnóstico en el transcurso del estudio utilizando los criterios de la

American Diabetes Association ⁽¹⁶⁴⁾.

3.8.1.2 Hipertensión Arterial

- Diagnosticada por un médico en cualquier visita previa o recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo en la actualidad. Se recogió la fecha del diagnóstico y el tratamiento actual (número y clase de fármacos antihipertensivos).
- Diagnóstico en el transcurso del estudio utilizando los criterios de la European Society of Hypertension (ESH) y de la European Society of Cardiology (ESC) 2007 ⁽¹⁶⁵⁾.

3.8.1.3 Dislipemia

- Diagnosticada por un médico en cualquier visita previa o recibir tratamiento farmacológico hipolipemiente en la actualidad. Se recogió la fecha del diagnóstico y tratamiento seguido (dieta y/o tipo de fármacos).
- Diagnóstico en el transcurso del estudio mediante dos determinaciones analíticas con colesterol total ≥ 240 mg/dl, o triglicéridos ≥ 200 mg/dl, o c-HDL < 40 mg/dl ⁽¹⁶⁶⁾.

3.8.2 Factores genéticos

Se identificaron las variables genóticas presentes en nuestra población, para cada uno de los cuatro polimorfismos:

- Genotipos del polimorfismo de la Apolipoproteína E: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$.
- Genotipos del polimorfismo (Trp64Arg) del receptor β -3 adrenérgico: CC, CT, TT.
- Genotipos del polimorfismo inserción, delección (I/D) del gen de la enzima convertidora de angiotensina: II, ID, DD.

- Genotipos de la mutación (C677T) del gen que codifica la enzima metilentetrahidrofolato reductasa: CC, CT, TT.

3.9 Recogida y Análisis de Datos

3.9.1 Recogida de los datos

La captación de los participantes del estudio se ha efectuado mediante llamada telefónica hecha por el médico de familia del participante y refuerzo postal, con una carta personalizada invitándolo a participar en el estudio.

Si la persona acepta se le informa de forma adecuada sobre las actividades que se van a realizar y sobre los motivos del mismo, firmando posteriormente el correspondiente consentimiento informado. Finalmente se acuerda el día y la hora de la cita que le resulta más conveniente.

La información fue recogida por personal propio del centro de salud previamente entrenado apoyado por un profesional coordinador del estudio, que además gestionaba una base de datos centralizada del estudio.

3.9.2 Instrumentos de medición

Las herramientas de medición que se han utilizado son un cuestionario semiestructurado para la entrevista clínica personalizada, un cuestionario validado de frecuencia de consumo de alimentos en un año, con 139 preguntas, que incluye el promedio de consumo de un listado de alimentos durante el último año y la frecuencia de consumo va de “nunca o casi nunca” hasta “más de 6 veces al día” y un cuestionario para la valoración de la adherencia al modelo de dieta mediterránea 14 preguntas, que se interpreta como una variable cuantitativa continua en la que a mayor puntuación, mayor grado de adherencia y como una variable dicotómica en la que una puntuación, ≤ 8 significa baja adherencia y ≥ 9 alta adherencia. (Anexo 3)

3.9.3 Exploración física

Se pesó y midió al sujeto descalzo y en ropa interior, utilizando báscula y tallímetro calibrados. El perímetro abdominal se midió con la persona de pie, con una cinta métrica ajustada a la piel, a la altura del borde superior de las crestas ilíacas, al final de una espiración no forzada.

Como cifra de presión arterial (PA), se consideró el valor medio de dos determinaciones de la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (mmHg). La toma de la PA se hizo siguiendo las recomendaciones internacionales y empleando un aparato de medida semiautomático validado o aneroide calibrado. Se hicieron dos tomas de PA, una al principio y otra al final de la entrevista, y se promediaron las cifras obtenidas. Si la PA era $\geq 140/90$ mmHg, en ausencia de diagnóstico previo de HTA, se confirmó este en al menos dos visitas posteriores.

3.9.4 Analítica

La extracción sanguínea se realizó en el centro de salud habitual del participante, tras ayuno de 12 horas. Todas las determinaciones analíticas se han realizado en el Laboratorio de Análisis y Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, garantizando el transporte adecuado de las muestras. Se mantiene una seroteca y genoteca siguiendo las recomendaciones técnicas internacionales de conservación de las muestras; con el objeto de poder realizar repetición de analíticas en situaciones específicas, extensión de las variables de estudio a medida que el conocimiento científico se amplíe y participación en otros estudios colaborativos.

Los métodos utilizados para la determinación de las variables analíticas y genéticas se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 9 Métodos de determinación de laboratorio y equipos de medida.

Variable	Método	Equipo
Glucosa Colesterol total cHDL cLDL Triglicéridos	Enzimático	Modular (Roche Diagnostics)
Lipoproteína (a)	Test inmunoturbidimétrico con uso de anticuerpos	Modular (Roche Diagnostics)
Creatinina	Espectrofotométrico enzimático automatizado	Analizador Cobas C (Roche Diagnostics)
HbA1C	Cromatografía líquida de alta resolución con detección UV/VIS (HPLC U/V) automatizada	Analizador Bio-Rad
PCR us	Inmunonefelométrico con partículas intensificadoras (anticuerpo monoclonal anti PCR)	Nefelómetro BN-II (Dade-Behering)
Insulina	Inmunofluorescencia-time-resolved, con marcador de Europio	AutoDelfia (Perkin-Elmer)
Homocisteína	Inmunofluorescencia polarizada	IMX (Abbot)
Factores Genéticos	PCR a tiempo real, con detección FRET (Transferencia-Fluorescencia)	Light-Cycler (Roche Diagnostics GmbH)

Los valores de normalidad de referencia para las variables bioquímicas se recogen en el (Anexo 5).

3.10 Situaciones especiales en las pruebas diagnósticas

- Se producen cuando en las pruebas analíticas se sobrepasan los parámetros de referencia para la *Glucemia Basal*, se hizo una nueva determinación analítica en un día diferente para confirmar el diagnóstico de *Glucemia basal alterada (GBA)* o *Diabetes* ⁽¹⁶⁴⁾.
- Se producen cuando en las pruebas analíticas se sobrepasan los parámetros de referencia para el *Colesterol Total* ≥ 240 mg/dl, o

Triglicéridos ≥ 200 mg/dl, o c-HDL < 40 mg/dl, se hizo una nueva determinación analítica en un plazo de entre 1-4 semanas tras la primera para confirmar el diagnóstico de *Dislipemia*.

3.11 Técnica de determinación de los cuatro polimorfismos genéticos

3.11.1 Extracción de ADN

Los pasos necesarios para correcta extracción y purificación del ADN mediante un procedimiento químico son:

1. Sangre periférica con solución de EDTA y centrifugado, retirando sobrenadante y reservando el pellet.
2. Lisis de las células leucocitarias. Las sales desnaturalizantes ayudan a romper la estructura tridimensional de macromoléculas como las proteínas o los ácidos nucleicos consiguiendo su desnaturalización. Se adiciona el detergente SDS para eliminar las membranas.
3. Degradación de la fracción proteica asociada al ADN. Se consigue mediante la adición de una proteasa, se precipitaran mejor con la ayuda de sales como el acetato de amonio o el acetato sódico.
4. Purificación. *Consta de 3 fases:*
 - Precipitación del ADN. Este es insoluble en alcohol, por lo que se puede precipitar con isopropanol y recuperar mediante una centrifugación.
 - Lavado del pellet. Se realiza con alcohol frío volviendo a centrifugarse.
 - Recuperación. El sedimento se puede resuspender en agua o tampón Tris tras ser secado completamente.

La confirmación de la presencia de ADN se lleva a cabo mediante electroforesis en un gel de agarosa y posterior tinción con bromuro de etidio y observación con luz UV o directamente al espectrofotómetro mediante espectro de

absorción de 200 a 350 nm. El ADN purificado se puede cuantificar con un espectrofluorímetro mediante el uso de fluoróforos específicos.

3.11.2 Amplificación del ADN mediante PCR en tiempo real

Se utilizó la técnica basada en la reacción en cadena de polimerasa, que consiste en la desnaturalización por calor y síntesis repetitiva durante varios ciclos de la cadena de ADN, a través de procedimientos estandarizados que se realizaron con cebadores o “primers” previamente diseñados para cada muestra, nucleótidos y polimerasas específicas, el proceso se desarrolló en un termociclador en tiempo real, en el que, a medida que avanza el proceso aumenta la detección de fluorescencia emitida por partículas añadidas o fluoróforos.

El proceso se lleva a cabo con aire frío y caliente que proporciona rampas rápidas de 30 ciclos en 20 minutos. El proceso de *PCR* se monitoriza mediante la cuantificación de la fluorescencia de estos fluoróforos que se unen al DNA o con sondas de hibridación, para monitorizar la cantidad de una secuencia inicial específica.

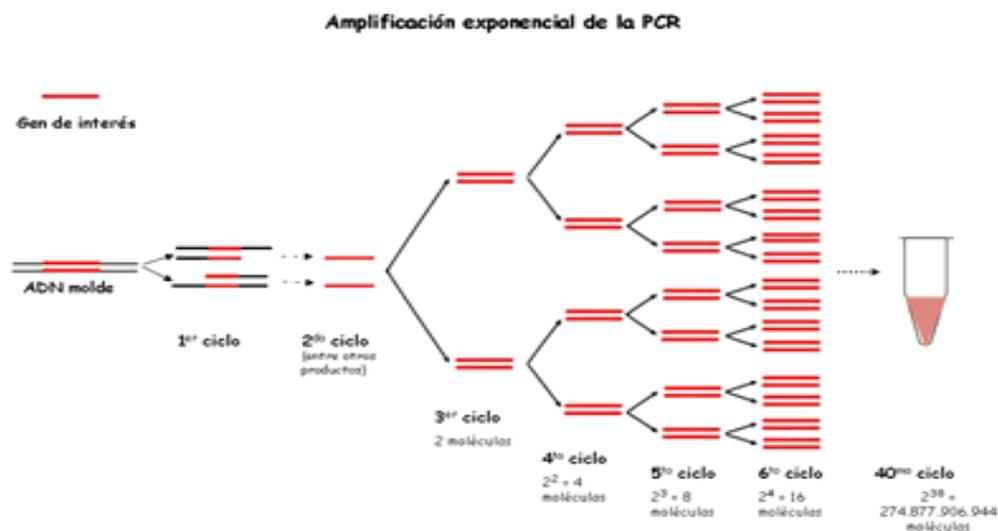


Figura 6 Reacción en cadena de la polimerasa PCR.

3.11.3 Detección de Mutaciones y sondas de hibridación

Las sondas de hibridación son irradiadas con un diodo que emite luz azul (470nm), que excita los fluoróforos amarillos como la fluoresceína.

Esta aproximación por fluorescencia específica se basa en la Transferencia de Energía de Resonancia Fluorescente - Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET). Durante la FRET, un fluoróforo dador, que es excitado por una fuente de luz LED, transfiere su energía a un fluoróforo aceptor solo cuando se encuentra situado en proximidad directa con el primero. El fluoróforo aceptor emite luz de larga longitud de onda, que es detectada en canales específicos. La LED no excita al fluoróforo aceptor.

Las sondas de hibridación para el LightCycler®, HybProbes, consisten en un par de oligonucleótidos que pueden unirse próximos en un ácido nucleico "blanco" de la cadena inicial. El principio FRET depende de la estrecha proximidad entre los fluoróforos. La cantidad de sonda hibridada aumenta a medida que aumenta la cantidad de producto de la *PCR*. La señal es proporcional a la cantidad de amplificado. El grupo libre 3'-hidroxilo del extremo se bloquea generalmente con un fosfato para evitar su extensión por la polimerasa. La distancia entre ambos fluoróforos es fundamental para asegurar un funcionamiento óptimo (distancia molecular de 4 a 25 Å). También es importante la temperatura de fusión (T_m), para asegurar que la mitad de las moléculas estén unidas a la sonda. El termociclador a través de las sondas permite la detección de mutaciones mediante la monitorización del cambio de comportamiento que ocurre en las curvas de fusión de las sondas. ⁽¹⁶⁷⁾.

3.11.4 Determinación de las frecuencias alélicas

Principio de Hardy-Weinberg, este establece que en una población suficientemente grande, en la que los apareamientos se producen al azar y que no se encuentra sometida a mutación, selección o migración, las frecuencias génicas y

genotípicas se mantienen constantes de una generación a otra, una vez alcanzado un estado de equilibrio que en los loci autosómicos se alcanza tras una generación (168).

Dadas las frecuencias génicas o alélicas, en el pool génico de una población, es posible calcular las frecuencias esperadas de los genotipos y fenotipos de la progenie. Si p = porcentaje del alelo A (dominante) y q = el porcentaje del alelo a (recesivo), se pueden reproducir todas las posibles combinaciones al azar de estos gametos.

Frecuencias fenotípicas, genotípicas y alélicas o génicas.

Locus A: Alelos A_1 y A_2

Genotipos: A_1A_1 ; A_1A_2 ; A_2A_2

Frecuencias genotípicas de una población: las proporciones de individuos de cada genotipo que están presentes en la población.

Número de individuos de un genotipo/Número total de individuos

Frecuencias génicas: las proporciones de los diferentes alelos en cada locus, presentes en la población sería de forma general:

Genotipos	Nº de individuos	Frecuencias genotípicas
A_1A_1	n_1	$n_1/N = D$ (Dominante)
A_1A_2	n_2	$n_2/N = H$ (Heterocigoto)
A_2A_2	n_3	$n_3/N = R$ (Recesivo)
Total	N	$1 \Rightarrow 100\%$

$$D + H + R = 1$$

Las frecuencias alélicas las calculamos según las frecuencias genotípicas:

$$p = D + (1/2) H$$

$$q = R + (1/2) H$$

$$p + q = 1.$$

Los porcentajes de los gametos A y a, deberán sumar 100%. Conociendo la frecuencia de un alelo y si el sistema genético analizado tiene 2, podría calcularse la frecuencia del segundo.

Genotipos	Nº de individuos	Frecuencias genotípicas
A ₁ A ₁	n ₁	n ₁ /N
A ₁ A ₂	n ₂	n ₂ /N
A ₁ A ₃	n ₃	n ₃ /N
A ₂ A ₂	n ₄	n ₄ /N
A ₂ A ₃	n ₅	n ₅ /N
A ₃ A ₃	n ₆	n ₆ /N
N (total)		1 => 100%

Las frecuencias alélicas para polimorfismos con tres alelos serán:

$$p = n_1 + (n_2/N / 2) + (n_3/N / 2)$$

$$q = n_4 + (n_2/N / 2) + (n_5/N / 2)$$

$$r = n_6 + (n_3/N / 2) + (n_5/N / 2)$$

$$p + q + r = 1$$

3.12 Consideraciones Éticas y Legales

En el presente estudio se garantizaron los principios éticos comúnmente aceptados en investigación biomédica con seres humanos: respeto a la persona o autonomía (cada sujeto decidió, de forma voluntaria e informada, sobre aquellas actividades a las que fue sometido); se solicitó el consentimiento escrito al paciente (Anexo 1), tras ser informado de los objetivos y metodología del estudio, actividades que pudieron ser objeto de su participación, así como de posibles consecuencias (beneficios y molestias) que trajeron consigo el hecho de participar en el estudio; además, se informó a los pacientes sobre las restricciones a terceros en el acceso a los datos, los procedimientos para preservar la confidencialidad y la forma de publicación de los resultados; a) no maleficencia (la prioridad del estudio fue siempre no causar daño ni perjuicio a los sujetos de estudio); b) beneficencia y justicia (ningún miembro del colectivo al que fue dirigido el estudio fue excluido en función de la edad, sexo, raza o condición socioeconómica).

A los pacientes que intervinieron se les garantizó privacidad, intimidad y anonimato de la información obtenida en el estudio y se mantuvo y se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92 de 29 de Octubre sobre la regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, modificada por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

Para obtener y documentar el consentimiento informado, se asumieron los requisitos legales aplicables y las directrices de Buena Práctica Clínica de la IHC (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of pharmaceuticals for Human Use), así como los requisitos de la Declaración de Helsinki.

Los datos analizados en este trabajo pertenecen y se engloban dentro del estudio epidemiológico Dreca 2, que fue aprobado y autorizado por el Comité de Ética e Investigación Sanitaria del Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla.

3.13 Análisis estadístico

3.13.1 Análisis Exploratorio de datos

Se realizó una exploración de los datos, generando estadísticos de resumen y representaciones gráficas para todos los casos y de forma separada, para grupos de casos. Este procedimiento se ha utilizado para identificar valores atípicos y caracterizar diferencias entre subgrupos.

3.13.2 Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas (DE) o, en caso de distribuciones muy asimétricas, con medianas (Me) y percentiles (P_{25} y P_{75}), mientras que las variables cualitativas con frecuencias

(n) y porcentajes (%). Estas medidas se determinaron globalmente y para grupos de casos. La descripción de la muestra se ha completado con distintas representaciones gráficas según el tipo de información (numérica/ no numérica). Se obtuvieron estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% para los diferentes índices obtenidos.

3.13.2.1 Análisis inferencial bivalente

Comparación de proporciones. Para estudiar la relación entre variables cualitativas, se han elaborado tablas de contingencia y se ha aplicado el test de la Chi-cuadrado, la Chi-cuadrado con corrección de continuidad, el test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas según criterios de aplicación).

Los resultados se completaron con la realización de Tests de Tendencia con Proporciones, para confirmar la relación lineal entre dichas variables no numéricas, si procede. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementaron con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.

Comparación de medias. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se ha utilizado el test de comparación de medias t-Student una vez validados los requisitos de independencia de las observaciones, normalidad (test de Shapiro-Wilks) en función del tamaño de los subgrupos) e igualdad de varianza (test de Levene).

En caso de no cumplirse este último requisito se ha realizado el test de la t-Student con la corrección de Welch, y si no cumplía el requisito de normalidad la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantificaron dichas diferencias.

En caso de más de dos grupos de estudio, se ha realizado la prueba de ANOVA (*análisis de la varianza*), una vez valorados los supuestos de distribuciones, o en su defecto el test de Kruskal-Wallis. En aquellos contrastes de hipótesis que

resultaron significativos se han realizado pruebas a posteriori con el nivel de significación global corregido.

En todas las pruebas se ha considerado un nivel de significación de 0,05. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementaron con intervalos de confianza (IC) al 95% para diferencias de medias o proporciones.

3.13.3 Análisis de regresión logística

Se ha aplicado para relacionar una variable dependiente dicotómica (presencia/ ausencia de evento cardiovascular) con un conjunto de variables independientes (hipotéticas variables predictoras: características sociodemográficas, estilos de vida, FRCV clásicos, FRCV emergentes y polimorfismos).

El método selecciona el mejor conjunto de variables predictoras del evento de entre aquellas variables que en el análisis univariante resultaron significativamente relacionadas con la variable dependiente a un nivel de significación inferior a 0.15. Las variables incluidas en el modelo final permiten establecer la probabilidad de ocurrencia de la variable dependiente dadas las características de las hipotéticas variables predictivas.

Dado el carácter cualitativo de algunas variables, para su inclusión como covariables se procedió a la creación de variables “dummy” o variables de diseño. Para las variables incluidas en el modelo se ha calculado la razón de las ventajas “odds ratio” (OR) y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS Statistics, versión 22.0.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterización de la muestra de la población estudiada

Se han estudiado un total de 2.395 personas de edades comprendidas entre 21 y 75 años, siendo el promedio de la misma de 45,3 (15,4) años. El 53,0% (n= 1.270) de la muestra eran mujeres y el resto hombres. La edad media de las mujeres estudiadas es de 45,3 (15,2) años y la de los hombres de 45,1 (15,2) años, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (P=0,700).

En relación a la ocupación, las personas que tienen un trabajo manual ligero representan el 39,3% del total, con un porcentaje mayor en mujeres (49,6%) frente a hombres (27,6%); seguido por los que realizan una actividad laboral manual, moderada y por último la actividad intensa, siendo en este caso el porcentaje mayor en hombres (15,0%) frente al 3,8% de las mujeres. Se han encontrado diferencias significativas estadísticamente en la distribución del tipo de trabajo y el sexo ($p < 0,001$) (Tablas 11 y 12).

4.1.1 Antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular

Analizando los datos sobre antecedentes familiares y personales, los relativos a IAM en familiares de 1^{er} grado (padre, madre) se mostraron superiores los del padre (12,2% frente a 8,0%), para la muerte súbita en cambio, en el padre es de 1,8% frente a 0,7% en la madre. (Tabla 10)

Los antecedentes personales para enfermedad cardiovascular son los de mayor frecuencia, con un 5,7%, en los sujetos analizados, para la cardiopatía isquémica y para enfermedad vascular cerebral se sitúan en 4,1% y 1,5% respectivamente. (Tabla 10)

Tabla 10 Antecedentes personales y familiares de ECV de la muestra.

Antecedentes ECV	n (%)	IC (95%)
n= 2.395		
Antecedentes Familiares ECV		
Padre Angor (n=1.895)	117 (6,2)	(5,1;7,3)
Padre IAM (n=1.895)	232 (12,2)	(10,8;13,8)
Padre Muerte Súbita (n=1.885)	34 (1,8)	(1,2;2,5)
Madre Angor(n=1.895)	121 (6,4)	(5,3;7,6)
Madre IAM (n=1.894)	152 (8,0)	(6,8;9,3)
Madre Muerte Súbita (n=1.884)	14 (0,7)	(0,4;1,2)
Hermano Angor (n=1.895)	35(1,8)	(1,2;2,5)
Hermano IAM (n=1.894)	106(5,6)	(4,5;6,6)
Hermano Muerte Súbita (n=1.884)	17(0,9)	(0,4;1,3)
Antecedentes Personales ECV		
Cardiopatía Isquémica (n=2268)	93(4,1)	(3,3;4,9)
Enfermedad Cardiovascular (n= 2267)	130 (5,7)	(4,7;6,7)
Enfermedad Cerebrovascular (n= 2268)	34 (1,5)	(1,0;2,0)
Arteriopatía Periférica (n=2268)	14 (0,6)	(0,4;1,0)

4.1.2 Hábitos de vida de la muestra

En relación al consumo de tabaco fuman el 31,5% de la población estudiada, 29,0% de las mujeres y el 34,5% de los hombres. Por grupos de edad, el porcentaje de fumadores es mayor en los de 30 a 44 años, siendo en este grupo mayor el

porcentaje de mujeres fumadoras que el de hombres. En el resto de los grupos de edad el número de hombres fumadores es mayor al de mujeres y el hábito disminuye a partir de los 45 años, en ambos sexos.

El 91,0% refieren un consumo de alcohol de bajo riesgo. La inmensa mayoría de las mujeres (99,2%) tienen un consumo prudente o bajo, en hombres este porcentaje es algo menor, con un 14,7% de los hombres que presentan un consumo moderado o elevado. No existen diferencias importantes entre los diferentes grupos de edad.

Realiza un trabajo que requiere una actividad física moderada o intensa el 29,8% de la población (25% de las mujeres frente al 37,5% de los hombres).

En el tiempo libre, realiza ejercicio físico moderado o intenso el 18,4% (13,5% de las mujeres y el 24% de los hombres). Por grupos de edad, a mayor edad menor práctica de ejercicio físico, realizando los hombres más ejercicio físico, que las mujeres en todas las edades.

La población de estudio tiene una adherencia al patrón de dieta mediterránea alto. El 67,5% de las personas tiene una puntuación de 9 o más. Este porcentaje es mayor en mujeres (70,9%) que en hombres (63,7%). En general las mujeres tienen un patrón de adherencia mejor que los hombres, sobre todo en los grupos de edad más jóvenes, la adherencia a la dieta mediterránea continua siendo progresiva y alta en las mujeres a medida que aumenta la edad. (Tablas 11, 12 y 13)

Tabla 11 Hábitos de vida de la muestra.

Hábitos de vida	n (%)	IC (95%)
Consumo Tabaco (n=2.373)		
No fumador	1.207 (50,9)	(48,8; 52,9)
Exfumador	417 (17,6)	(16,0; 19,1)
Fumador	749 (31,5)	(29,7; 33,5)
Consumo Alcohol (UBE/semana) (n=2.168)		
Bajo Riesgo (M:0-10, H:0-16)	1.972 (91,0)	(89,7; 92,2)
Peligroso (M:11-17, H:17-28)	120 (5,5)	(4,5; 6,5)
Riesgo Alto (M>17, H>28)	76 (3,5)	(2,7; 4,3)
Ejercicio en el trabajo (n=2.340)		
Manual	699 (29,9)	(27,9; 31,7)
Ligero	919 (39,3)	(37,3; 41,3)
Moderado	511 (21,8)	(20,1; 23,5)
Intenso	211 (9,0)	(7,8; 10,2)
Ejercicio en el tiempo libre (n=2.336)		
No lo realiza	928 (39,7)	(37,7; 41,7)
Ligero	978 (41,9)	(39,8; 43,8)
Moderado	318 (13,6)	(12,2; 15,0)
Intenso	112 (4,8)	(3,9; 5,7)
Sedentarismo (trabajo y t^o libre) (n=2.348)	86 (3,7)	(2,9; 4,4)
Adherencia a Dieta Mediterránea (n=2.361)		
Alta Adherencia (≥ 9 puntos)	1.594 (67,5)	(65,6; 69,4)
Baja Adherencia (≤ 8 puntos)	767 (32,5)	(30,5; 34,4)

Tabla 12 Hábitos de vida de la muestra por sexo.

Hábitos de vida	Mujeres (n=1.263)		Hombres (n=1.110)		P
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Consumo de Tabaco	(n=1.263)		(n=1.110)		<0,001
No fumador	760 (60,2)	(57,4;63,0)	447 (40,3)	(37,4;43,2)	
Exfumador	137 (10,8)	(9,1;12,6)	280 (25,2)	(22,6;27,8)	
Fumador	366 (29,0)	(26,4;31,5)	383 (34,5)	(31,7;37,3)	
Consumo de Alcohol (UBE/semana)	(n=1.113)		(n=1.055)		<0,001
Bajo Riesgo (M:0-10, H:0-16)	1072 (96,3)	(95,2;97,5)	900 (85,3)	(78,7;83,4)	
Peligroso (M:11-17, H:17-28)	32 (2,9)	(1,8;3,9)	88 (8,3)	(6,6;10,1)	
Riesgo Alto (M>17, H>28)	9 (0,8)	(0,2;1,4)	67 (6,4)	(4,8;7,9)	
Ejercicio en el trabajo	(n=1.244)		(n=1.096)		<0,001
Manual	316 (25,4)	(22,9;27,9)	383 (34,9)	(32,1;37,8)	
Ligero	617 (49,6)	(46,8;52,4)	302 (27,6)	(24,9;30,2)	
Moderado	264 (21,2)	(18,9;23,5)	247 (22,5)	(20,0;25,1)	
Intenso	47 (3,8)	(2,7;4,9)	164 (15,0)	(12,8;17,1)	
Ejercicio en el tiempo libre	(n=1.239)		(n=1.097)		<0,001
No lo realiza	560 (45,2)	(42,4;48,0)	368 (33,5)	(30,7;36,4)	
Ligero	512 (41,3)	(38,5;44,1)	466 (42,5)	(39,5;45,5)	
Moderado	124 (10,0)	(8,3;11,7)	194 (17,7)	(15,4;20,0)	
Intenso	43 (3,5)	(2,4;4,5)	69 (6,3)	(4,8;7,8)	
Sedentarismo (trabajo y t ^o libre)	27 (2,2)	(21,0;41,7)	59 (5,4)	(58,2;79,0)	
Adherencia a Dieta Mediterránea	(n=1.256)		(n=1.105)		<0,001
Alta Adherencia (≥ 9 puntos)	890 (70,9)	(68,3;73,4)	704 (63,7)	(60,8;66,6)	
Baja Adherencia (≤ 8 puntos)	366 (29,1)	(26,6;31,7)	401 (36,3)	(33,4;39,2)	

Tabla 13 Hábitos de vida de la muestra por grupos de edad.

Hábitos de vida	21-29		30-44		45-59		60-75		P
	n (%)	IC 95%							
Consumo de tabaco	(n=431)		(n=753)		(n=649)		(n=540)		<0,001
No fumador	234 (54,3)	(49,5;59,1)	337 (44,8)	(41,1;48,4)	289 (44,5)	(40,6;48,4)	347 (64,3)	(60,1;68,4)	
Exfumador	24 (5,6)	(3,3;7,9)	109 (14,5)	(11,9;17,1)	157 (24,2)	(20,8;27,6)	127 (23,5)	(19,9;27,2)	
Fumador	173 (40,1)	(35,4;44,9)	307 (40,7)	(37,2;44,3)	203 (31,3)	(27,6;34,9)	66 (12,2)	(9,4;15,1)	
Consumo de alcohol (UBE/semana)	(n=396)		(n=689)		(n=601)		(n=482)		0,830
Bajo Riesgo (M:0-10, H:0-16)	364 (91,9)	(89,1;94,7)	636 (92,3)	(90,2;94,4)	528 (87,8)	(85,2;90,6)	444 (92,1)	(89,6;94,6)	
Peligroso (M:11-17, H:17-28)	22 (5,6)	(3,2;7,9)	30 (4,4)	(2,8;6,0)	46 (7,7)	(5,5;9,9)	22 (4,6)	(2,6;6,5)	
Riesgo Alto (M>17, H>28)	10 (2,5)	(0,9;4,2)	23 (3,3)	(1,9;4,8)	27 (4,5)	(2,8;6,2)	16 (3,3)	(1,6;5,0)	
Ejercicio libre en el trabajo	(n=427)		(n=744)		(n=646)		(n=523)		<0,001
Manual	170 (39,8)	(35,1;44,6)	195 (26,2)	(23,0;29,4)	170 (26,3)	(22,8;29,8)	164 (31,4)	(27,3;35,4)	
Ligero	118 (27,6)	(23,3;32,0)	291 (39,1)	(35,5;42,7)	279 (43,2)	(39,3;47,1)	231 (44,2)	(39,8;48,5)	
Moderado	82 (19,3)	(15,4;23,1)	178 (23,9)	(20,8;27,1)	142 (22,0)	(18,7;25,3)	109 (20,8)	(17,3;24,4)	
Intenso	57 (13,3)	(10,0;16,7)	80 (10,8)	(8,5;13,0)	55 (8,5)	(6,3;10,7)	19 (3,6)	(1,9;5,3)	
Ejercicio libre en el tiempo libre	(n=428)		(n=743)		(n=641)		(n=524)		<0,001
No lo realiza	154 (36,0)	(31,3;40,6)	327 (44,0)	(40,4;47,6)	246 (38,4)	(34,5;42,2)	201 (38,4)	(34,1;42,6)	
Ligero	139 (32,5)	(27,9;37,0)	282 (38,0)	(34,4;41,5)	289 (45,1)	(41,2;49,0)	268 (51,1)	(46,8;55,5)	
Moderado	98 (22,9)	(18,8;27,0)	99 (13,3)	(10,8;15,8)	78 (12,2)	(9,6;14,8)	43 (8,2)	(5,8;10,7)	
Intenso	37 (8,6)	(5,9;11,4)	35 (4,7)	(3,1;6,3)	28 (4,3)	(2,7;6,0)	12 (2,3)	(0,9;3,7)	
Adherencia a Dieta Mediterránea	(n=430)		(n=750)		(n=644)		(n=537)		<0,001
Alta Adherencia (≥ 9 puntos)	229 (53,3)	(48,4;58,1)	487 (64,9)	(61,5;68,4)	479 (74,4)	(70,9;77,8)	399 (74,3)	(70,5;78,1)	
Baja Adherencia (≤ 8 puntos)	201 (46,7)	(41,9;51,6)	263 (35,1)	(31,6;38,6)	165 (25,6)	(22,2;29,1)	138 (25,7)	(21,9;29,5)	

4.1.3 Análisis de las variables bioquímicas, antropométricas y clínicas de la muestra

Las características basales de la mayoría de las variables clínicas y bioquímicas se encuentran dentro de los rangos de normalidad (tabla 14 y 15), siendo, en general, mejor en mujeres que en hombres, a excepción del perímetro abdominal, que es significativamente desfavorable en estas. Entre las variables clínicas, las cifras de PAS y PAD están dentro de la normalidad en ambos sexos, mientras que el IMC está en el rango considerado como sobrepeso en ambos sexos.

El perímetro abdominal presenta valores medios normales en hombres y aumentados en mujeres. Por grupos de edad, las mujeres más jóvenes presentan un IMC < 25 kg/m² y un perímetro de cintura < 88 centímetros. Por el contrario, todos los grupos de edad de los hombres tienen un IMC > 25 kg/m² y solo los hombres mayores de 60 años tienen un perímetro de cintura > 102 centímetros (tabla 5).

Para las variables bioquímicas de glucemia basal, HbA1C, insulinemia, perfil de lípidos (CT, cLDL, cHDL, triglicéridos) y creatinina están dentro de los valores considerados normales, en general, con diferencias favorables para las mujeres. Estas variables aumentan con la edad en ambos sexos, sin llegar a presentar valores en categorías consideradas como patológicas (tabla 15).

Los biomarcadores que se han relacionado con la enfermedad vascular y medidos en el estudio son: Lp(a) y los marcadores inflamatorios, homocisteína y PCR de alta sensibilidad también presentan valores medios normales y mejor en mujeres que en hombres, sin diferencias significativas salvo para la homocisteína y PCRus (tabla 14 y 15).

Tabla 14 Variables bioquímicas, antropométricas y clínicas.

Variables	n	Media (DE)	IC 95%	Me (P ₂₅ , P ₇₅)
Edad (años)	2.395	45,3 (15,4)	(44,7;45,9)	44,2 (32,0;57,5)
IMC (Kg/m ²)	2.375	27,8 (5,1)	(27,6;28)	27,3 (24,2;30,7)
PAS (mmHg)	2.371	120,0 (18,2)	(119,3;120,7)	120 (109,5;130,0)
PAD (mmHg)	2.371	72,8 (11,5)	(72,3;73,3)	72,5 (65,0;80,0)
Glucemia basal (mg/dl)	2.350	91,2 (29,9)	(89,9;92,4)	85 (77,0;95,0)
Colesterol total (mg/dl)	2.389	198,0 (39,6)	(196,4;199,6)	195 (170,0;223,0)
c-HDL (mg/dl)	2.350	53,6 (13,1)	(50,1;54,1)	53 (44,0;62,0)
c-LDL (mg/dl)	2.354	117,3 (32,1)	(116;118,6)	115 (94,0;139,0)
Triglicéridos (mg/dl)	2.386	124 (79,7)	(120,8;127,2)	103 (73,0;150,0)
Lipoproteína a (mg/dl)	1.993	32,4 (23,8)	(31,3;33,4)	24 (14,0;46,0)
Homocisteína (μmol/L)	2.377	12,8 (4,5)	(12,6;13)	12,2 (9,7;15,1)
PCRus (mg/L)	2.355	3 (3,7)	(2,9;3,2)	1,6 (0,8;3,7)
Insulinemia (μU/ml)	2.167	8,4 (4,3)	(8,2;8,6)	7,7 (5,1;11,1)
Indice HOMA	2.127	1,9 (1,4)	(1,8;2)	1,6 (1,2;2,5)

Tabla 15 Variables bioquímicas, antropométricas y clínicas por sexo.

Variables	Mujeres		Hombres		p
	Media (DE)	IC 95%	Media (DE)	IC 95%	
Edad (años)	45,3 (15,2)	(44,5;46,1)	45,1 (15,6)	(44,2;46,0)	0,700
IMC (Kg/m ²)	27,3 (5,5)	(26,9;27,6)	27,7 (3,9)	(27,4;28,0)	0,052
Perímetro Abdominal	92,7 (15,5)	(91,8; 93,6)	98,7 (12,1)	(98,0; 99,4)	< 0,001
PAS (mmHg)	115,8 (18,5)	(114,8;116,8)	122,6 (17,3)	(121,6;123,6)	<0,001
PAD (mmHg)	70,8 (11,3)	(70,2;71,5)	74,4 (11,0)	(73,8;75,1)	<0,001
Glucemia basal (mg/dl)	86,0 (21,5)	(84,6;87,4)	91,9 (31,3)	(89,7;94,1)	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	196,7 (36,2)	(194,3;199,1)	194,5 (36,8)	(191,9;197,1)	0,142
c-HDL (mg/dl)	59,6 (12,6)	(58,8;60,5)	48,7 (11,1)	(48,0;49,5)	<0,001
c-LDL (mg/dl)	116,8 (31,8)	(114,7;119,0)	118,3 (32,2)	(116,1;120,7)	0,176
Triglicéridos (mg/dl)	116,8 (31,8)	(115,0;118,5)	139,1 (86,2)	(134,0;144,1)	<0,001
Lipoproteína a (mg/dl)	32,4 (23,8)	(30,8;34,0)	31,8 (23,9)	(30,2;33,5)	0,175
Homocisteína (μmol/L)	11,4 (3,8)	(11,2;11,7)	14,0 (4,2)	(13,7;14,2)	<0,001
PCRus (mg/L)	3,0 (3,8)	(2,8;3,3)	2,5 (3,2)	(2,3;2,8)	<0,001
Insulinemia (μU/ml)	8,2 (4,1)	(8,0;8,6)	8,5 (4,5)	(8,2;8,9)	0,117
Índice HOMA	1,8 (1,2)	(1,7;1,9)	2,0 (1,5)	(1,9;2,1)	0,001

4.1.4 Análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos

La prevalencia de los FRCV clásicos es superior en hombres que en mujeres para todos los factores estudiados, salvo para la obesidad de tipo central. En todos ellos se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Un 27,4% de las mujeres es hipertensa frente al 32,5% de los hombres ($p=0,009$). El 51,3% de los hombres presenta dislipemia, siendo la prevalencia de esta en las mujeres del 36,3%, ($p<0,001$). La prevalencia de diabetes en mujeres y hombres es del 10% y del 13% respectivamente ($p=0,024$). En relación a la obesidad abdominal (obesidad central), un 58,9% de las mujeres la presentan y los hombres el 36,1%, siendo este el único factor donde la prevalencia es mayor en mujeres que en hombre. El IMC (obesidad periférica) presenta valores de obesidad similares en

mujeres y hombres (29,9% y 29,8% respectivamente), siendo muy superior el porcentaje de sobrepeso en hombres (47,1%) que en mujeres (32,5%).(Tabla 16)

4.1.4.1 Análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos por sexo

Tabla 16 Factores de riesgos cardiovascular clásicos por sexo.

Factores de Riesgo Clásicos	Mujeres		Hombres		p
	n (%)	IC (95%) (n=1.246)	n (%)	IC (95%) (n=1105)	
HTA (previa o en exploración actual)	342 (27,4)	(24,9;30,0)	359 (32,5)	(9,7;35,3)	0,009
		(n=1.226)		(n=1.101)	
Dislipemia (previa o TG >200, CT >240, HDL <40 mg/dl en analítica actual)	445 (36,3)	(33,6;39,0)	565 (51,3)	(48,3;54,3)	<0,001
		(n=1.243)		(n=1.088)	
Diabetes (previa o glucosa >125 mg/dl, en analítica actual)	124 (10,0)	(8,3;11,7)	141 (13,0)	(10,9;15,0)	0,024
		(n=1.239)		(n=1.091)	
Obesidad abdominal (AHA/NHLBI)	730 (58,9)	(56,1;61,7)	394 (36,1)	(33,2;39,0)	<0,001
		(n=1.260)		(n=1.115)	
IMC (kg/m ²)					
Normopeso	473 (37,5)	(34,8;40,3)	258 (23,1)	(20,6;25,7)	
Sobrepeso	410 (32,5)	(29,9;35,2)	525 (47,1)	(44,1;50,1)	<0,001
Obesidad	377 (29,9)	(27,4;32,5)	332 (29,8)	(27,0;32,5)	

La prevalencia de FRCV clásicos aumenta con la edad, de forma que a más edad mayor prevalencia de factores de RCV clásicos. Este patrón se cumple para todos los factores de riesgo estudiados.(Tabla 17)

4.1.4.2 Análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos por grupos de edad

Tabla 17 Factores de riesgos cardiovascular clásicos por grupo de edad.

Factores RCV Clásicos	21-29		30-44		45-59		60-75		p
	n (%)	IC (95%)							
		(n=424)		(n=742)		(n=645)		(n=540)	
HTA (previa o en exploración actual)	13 (3,1)	(1,3;4,7)	74 (10,0)	(7,8;12,2)	235 (36,4)	(32,6;40,2)	379 (70,2)	(66,2;74,1)	<0,001
		(n=422)		(n=732)		(n=635)		(n=538)	
Dislipemia (previa o TG >200, CT >240, HDL <40 mg/dl en analítica actual)	92 (21,8)	(17,7;25,9)	288 (31,1)	(27,7;34,6)	355 (55,9)	(52,0;59,8)	335 (62,3)	(61,9;70,1)	<0,001
		(n=422)		(n=732)		(n=635)		(n=538)	
Diabetes (previa o glucosa >125 mg/dl, en analítica actual)	5 (1,2)	(0,4;2,7)	15 (2,0)	(1,0;3,1)	84 (13,2)	(10,5;15,9)	161 (30,0)	(26,0;33,9)	<0,001
		(n=420)		(n=741)		(n=638)		(n=531)	
Obesidad abdominal (AHA/NHLBI)	107 (25,5)	(21,2;29,8)	283 (38,2)	(34,6;41,8)	357 (56,0)	(52,0;60,0)	377 (71,0)	(67,0;75,0)	<0,001
		(n=432)		(n=752)		(n=652)		(n=539)	
IMC (kg/m ²)									
Normopeso	235 (54,4)	(49,6;59,2)	291 (38,7)	(35,1;42,2)	146 (22,4)	(19,1;25,7)	59 (10,9)	(8,2;13,7)	
Sobrepeso	135 (31,3)	(26,8;35,7)	308 (41,0)	(37,4;44,5)	283 (43,4)	(39,5;47,3)	209 (38,8)	(34,6;43,0)	<0,001
Obesidad	62 (14,4)	(10,9;17,8)	153 (20,3)	(17,4;23,3)	223 (34,2)	(30,5;37,9)	271 (50,3)	(46,0;55,0)	

4.1.5 Análisis de los factores de riesgo cardiovascular emergentes

Los factores de riesgo emergentes mas prevalentes fueron la lipoproteína (a) en mujeres (24,1%) seguida de la homocisteína en hombres (14,2%), la insulinemia el indice HOMA y la HbA1c se mostraron en rangos de normalidad; por grupos de edad la HbA1c, se ve aumentada con la edad. Los factores mas prevalentes son la Lp (a) en mujeres 33,1% frente a 31,6% en hombres, seguido de la homocisteína en hombres 14,2% frente a 11,7% en mujeres, el menos prevalente es el indice HOMA en mujeres con 1,8% frente a 2,0% en hombres, seguido de la PCRus, 3,3% en mujeres y 2,7% en hombres. (Tabla 18)

La prevalencia de FRCV emergentes no presenta cambios con la edad. Este patrón se cumple para todos los factores de riesgo estudiados.(Tabla 19)

Tabla 18 Factores de riesgos cardiovascular emergentes por sexo.

Factores RCV emergentes	Mujeres			Hombres			p
	Media (DE)	IC (95%)	Me(P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE)	IC (95%)	Me(P ₂₅ ;P ₇₅)	
		(n=1.033)			(n=960)		
Lipoproteína (a) (mg/dl)	33,1 (24,1)	(31,6;34,6)	25,0 (14,0;48,0)	31,6 (23,5)	(30,6;33,1)	23,0 (13,0;44,9)	<0,001
		(n=1.261)			(n=1.112)		
Homocisteína (μmol/L)	11,7 (4,0)	(11,4;11,9)	10,9 (9,0;13,5)	14,2 (4,5)	(14,0;14,5)	13,6 (11,2;16,4)	<0,001
		(n=1.252)			(n=1.103)		
PCRus (mg/L)	3,3 (4,0)	(3,0;3,5)	1,7 (0,8;4,3)	2,7 (3,6)	(2,5;2,9)	1,5 (0,8;3,3)	<0,001
		(n=1.170)			(n=997)		
Insulinemia (μU/ml)	8,3 (4,3)	(8,1;8,5)	7,6 (5,1;10,7)	8,6 (4,4)	(8,3;8,9)	7,8 (5,2;11,5)	<0,001
		(n=1.153)			(n=974)		
Indice HOMA	1,8 (1,2)	(1,8;1,9)	1,5 (1,0;2,4)	2,0 (1,5)	(1,9;2,1)	1,7 (1,1;2,6)	<0,001
		(n=1.269)			(n=1.123)		
HbA1c (%)	5,4 (0,7)	(5,3;5,5)	5,3 (4,9;5,6)	5,6 (0,9)	(5,5;5,6)	5,4 (5,1;5,8)	<0,001

Tabla 19 Factores de riesgos cardiovascular emergentes por grupo de edad.

Factores de riesgo Emergentes	21-29			30-44			45-59			60-75		p
	Media (DE)	IC (95%)	Me(P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE)	IC (95%)	Me(P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE)	IC (95%)	Me(P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE) IC (95%) Me(P ₂₅ ;P ₇₅)		
		(n=370)			(n=630)			(n=545)		(n=448)		
Lipoproteína a (mg/dl)	31,3 (24,0)	(28,9;33,8)	22,0 (13,2;47,3)	31,6 (24,1)	(29,7;33,5)	22,0 (13,3;44,0)	33,2 (23,4)	(31,2;35,1)	26,0 (14,0;47,6)	33,5 (23,9) (31,2;35,7) 25,0 (14,0;48,0)	<0,001	
		(n=429)			(n=754)			(n=648)		(n=542)		
Homocisteína (μmol/L)	12,6 (4,3)	(12,2;13,0)	11,9 (9,5;14,9)	12,0 (4,3)	(12,4;13,1)	11,3 (9,0;14,2)	12,8 (4,2)	(12,4;13,1)	12,2 (9,9;14,6)	14,3 (4,6) (13,9;14,7) 13,6 (11,0;17,0)	<0,001	
		(n=430)			(n=747)			(n=646)		(n=532)		
PCR (mg/L)	2,6 (3,6)	(2,3;3,0)	1,2 (0,6;3,1)	2,6 (3,6)	(2,4;2,9)	1,2 (0,6;3,1)	3,0 (3,6)	(2,7;3,3)	1,7 (0,9;3,9)	3,8 (4,1) (3,4;4,1) 2,3 (1,2;4,8)	<0,001	
		(n=397)			(n=705)			(n=591)		(n=474)		
Insulinemia (μU/ml)	7,9 (4,0)	(7,5;8,3)	7,3 (4,9;10,2)	7,8 (4,2)	(7,5;8,1)	7,0 (4,6;10,2)	8,6 (4,4)	(8,2;9,0)	7,8 (5,2;11,1)	9,7 (4,5) (9,3;10,1) 9,3 (6,1;12,7)	<0,001	
		(n=389)			(n=694)			(n=580)		(n=464)		
Índice HOMA	1,6 (0,9)	(1,5;1,7)	1,4 (0,9;2,0)	1,6 (1,0)	(1,5;1,7)	1,4 (0,9;2,1)	2,0 (1,3)	(1,8;2,1)	1,7 (1,1;2,7)	2,5 (1,8) (2,4;2,7) 2,2 (1,4;3,1)	<0,001	
		(n=434)			(n=759)			(n=653)		(n=546)		
HbA1c (%)	5,1 (0,5)	(5,1;5,2)	5,1 (4,8;5,3)	5,3 (0,6)	(5,2;5,3)	5,2 (4,9;5,5)	5,6 (0,9)	(5,6;5,7)	5,4 (5,1;5,9)	5,9 (1,0) (5,8;6,0) 5,6 (5,3;6,1)	<0,001	

4.2 Descripción de las prevalencias de los distintos polimorfismos y sus frecuencias alélicas

4.2.1 Prevalencias de los genotipos y frecuencias alélicas del polimorfismo de la Apo lipoproteína E

De los cuatro polimorfismos, el genotipo más frecuente es el $\beta 3$ Adrenérgico TT (84,7%) seguido del Apo E $\epsilon 3\epsilon 3$ (70,6%), el menos prevalente es el Apo E $\epsilon 2\epsilon 2$ (0,3%). Entre las frecuencias alélicas la más frecuente es la del marcador β -3ADR T (92%), seguido del marcador Apo E $\epsilon 3$ (84%), el menos frecuente de todos es el Apo E $\epsilon 2$ (6%), seguido del β -3ADR C (8%).

Del polimorfismo de Apo E el genotipo más prevalente es el E3/ E3 con un 70,6%, de ellos el que presenta más asociación con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular es el genotipo E4/E4 que muestra una prevalencia de 1,3%, el de menor frecuencia es el genotipo E2/E2 con el 0,3%; en cuanto a los alelos, la frecuencia más prevalente es la del alelo $\epsilon 3$ con un 84%. (Tabla 20)

Tabla 20 Prevalencias y frecuencias alélicas del polimorfismo de la Apolipoproteína E.

Apo E (n=2.395)		n (%)	IC (95%)
Apo E 22		7 (0,3)	(0,1;0,5)
Apo E 23		243 (10,2)	(8,9;11,4)
Apo E 24		31 (1,3)	(0,8;1,8)
Apo E 33		1.691 (70,6)	(68,8;72,5)
Apo E 34		391 (16,3)	(14,8;17,8)
Apo E 44		32 (1,3)	(0,9;1,8)
Alelos			
Frecuencia alélica	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
	0,06 (0,008; 0,11)	0,84 (0,763; 0,916)	0,1 (0,036; 0,163)

4.2.2 Prevalencias de los genotipos y de las frecuencias alélicas del polimorfismo del receptor β 3 adrenérgico

El genotipo más prevalente del β -3ADR es el (TT) con un 84,3%, de ellos el que presenta más asociación con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, el genotipo (CT) muestra una prevalencia de 14,9%, el de menor frecuencia es el genotipo (CC) con el 0,4%; en cuanto a los alelos, la frecuencia más prevalente es la del alelo T con un 92%. (Tabla 21)

Tabla 21 Prevalencias y frecuencias alélicas del polimorfismo del receptor β 3 Adrenérgico.

β -3ADR (n=2.395)	n (%)	IC (95%)
β -3ADR CC	9 (0,4)	(0,1;0,6)
β -3ADR CT	357 (14,9)	(13,5;16,4)
β -3ADR TT	2.029 (84,7)	(83,3;86,2)

Alelos		
Frecuencia alélica	C	T
	0,08 (0,021;0,138)	0,92 (0,861; 0,978)

4.2.3 Prevalencia de los genotipos y de las frecuencias alélicas del polimorfismo I/D de la enzima convertidora de angiotensina

El genotipo más prevalente de la ECA es el (II) con un 45,8%, de ellos el que presenta una asociación más fuerte con el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, el genotipo (DD) muestra una prevalencia de 11,4%; en cuanto a los alelos, la frecuencia más prevalente es la del alelo I con un 67%. (Tabla 22)

Tabla 22 Prevalencias y frecuencias alélicas del polimorfismo de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

ECA (n=2.395)	n (%)	IC (95%)
ECA II	1.097 (45,8)	(43,8;47,8)
ECA ID	1.026 (42,8)	(40,8;44,8)
ECA DD	272 (11,4)	(10,1;12,6)

Alelos		
Frecuencia alélica	I	D
	0,67 (0,572; 0,767)	0,33 (0,232; 0,427)

4.2.4 Prevalencia de los genotipos y de las frecuencias alélicas del polimorfismo del gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa

El genotipo más prevalente es el MTHFR (CT) con un 47,9%, de ellos el que presenta más asociación al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, MTHFR (TT) muestra una prevalencia del 15,1%; en cuanto a los alelos la frecuencia más prevalentes es la del alelo C con un 61%. (Tabla 23)

Tabla 23 Prevalencias y frecuencias alélicas del polimorfismo de la enzima Metilentetrahidrofolato Reductasa.

MTHFR (n=2.394)	n (%)	IC (95%)
MTHFR CC	886 (37,0)	(35,1;39,0)
MTHFR CT	1.146 (47,9)	(45,8;49,9)
MTHFR TT	362 (15,1)	(13,7;16,6)

Alelos		
Frecuencia alélica	C	T
	0,61 (0,509; 0,710)	0,39 (0,289;0,490)

4.2.5 Prevalencias de los genotipos de la Apolipoproteína E, del receptor β 3 Adrenérgico de la enzima convertidora de angiotensina, y de la metilentetrahidrofolato reductasa por sexo

En las tablas 24 y 25 se presentan las frecuencias de los polimorfismos estudiados según sexo y grupos de edad. No se ha encontrado diferencias significativas por sexo para ninguno de los polimorfismos estudiados. Al igual que no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas por grupos de edad. (Tablas 24 y 25)

Tabla 24 Prevalencias de los polimorfismos Apo E, β 3 ADR, ECA, MTFHR por sexo.

Polimorfismos por sexo	Mujeres (n=1.270)		Hombres (n=1.125)		P
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Apo E					0,917
Apo E 22	5 (0,4)	(0,1;0,9)	2 (0,2)	(0,0;0,6)	
Apo E 23	133 (10,5)	(8,7;12,2)	110 (9,8)	(8,0;11,6)	
Apo E 24	17 (1,3)	(0,7;2,0)	14 (1,2)	(0,6;1,9)	
Apo E 33	894 (70,4)	(67,8;73,0)	797 (70,8)	(68,1;73,5)	
Apo E 34	205 (16,1)	(14,1;18,2)	186 (16,5)	(14,3;18,7)	
Apo E 44	16 (1,3)	(0,6;1,9)	16 (1,4)	(0,7;2,2)	
β-3ADR					0,921
β-3ADR CC	5 (0,4)	(0,1;0,9)	4 (0,4)	(0,1;1,0)	
β-3ADR CT	186 (14,6)	(12,7;16,6)	171 (15,2)	(13,1;17,3)	
β-3ADR TT	1.079 (85,0)	(83,0;87,0)	950 (84,4)	(82,3;86,6)	
ECA					0,283
ECA II	585 (46,1)	(43,3;48,8)	512 (45,5)	(42,6;48,5)	
ECA ID	530 (41,7)	(39,0;44,5)	496 (44,1)	(41,1;47,0)	
ECA DD	155 (12,2)	(10,4;14,0)	117 (10,4)	(8,6;12,2)	
MTHFR					0,998
MTHFR CC	469 (37,0)	(34,3;39,7)	417 (37,1)	(34,2;40,0)	
MTHFR CT	608 (47,9)	(45,1;50,7)	538 (47,8)	(44,9;50,8)	
MTHFR TT	192 (15,1)	(13,1;17,1)	170 (15,1)	(13,0;17,2)	

4.2.6 Prevalencias de los genotipos de la Apolipoproteína E, del receptor β 3 Adrenérgico de la enzima convertidora de angiotensina, y de la metilentetrahidrofolato reductasa por grupos de edad

Tabla 25 Prevalencias de los polimorfismos de Apo E, β 3 ADR, ECA, MTFHR por grupo de edad.

Polimorfismos Apo E, β 3 ADR, ECA, MTFHR	Edad (años)								
	21-29 (n=434)		30-44 (n=759)		45-59 (n=655)		60-75 (n=547)		Total (n=2.395)
Grupos de Edad	n (%)	IC (95%)	n (%)						
Apo E 22	1 (0,2)	(0,0;1,3)	2 (0,3)	(0,0;0,9)	3 (0,5)	(0,1;1,3)	1 (0,2)	(0,0;1,0)	7 (0,3)
Apo E 23	46 (10,6)	(7,6;13,6)	73 (9,6)	(7,5;11,8)	71 (10,8)	(8,4;13,3)	53 (9,7)	(7,1;12,3)	243 (10,1)
Apo E 24	11 (2,5)	(0,9;4,1)	8 (1,1)	(0,3;1,8)	5 (0,9)	(0,2;1,8)	6 (1,1)	(0,1;2,1)	31 (1,3)
Apo E 33	307 (70,7)	(66,3;75,1)	534 (70,4)	(67,0;73,7)	453 (69,2)	(65,5;72,8)	397 (72,5)	(68,7;76,4)	1.691 (70,6)
Apo E 34	63 (14,6)	(11,1;17,9)	131 (17,2)	(14,5;20,0)	115 (17,5)	(14,6;20,5)	82 (15,0)	(11,9;18,1)	391 (16,4)
Apo E 44	6 (1,4)	(0,2;2,6)	11 (1,4)	(0,5;2,4)	7 (1,1)	(0,2;1,9)	8 (1,5)	(0,4;2,6)	32 (1,3)
ECA DD	51 (11,8)	(8,6;14,9)	87 (11,5)	(9,1;13,8)	70 (10,7)	(8,2;13,1)	64 (11,7)	(8,9;14,5)	272 (11,4)
ECA ID	177 (40,7)	(36,0;45,5)	317 (41,7)	(38,2;45,3)	297 (45,3)	(41,5;49,2)	235 (43,0)	(38,7;47,2)	1.026 (42,8)
ECA II	206 (47,5)	(42,7;52,3)	355 (46,8)	(43,2;50,4)	288 (44,0)	(40,1;47,8)	248 (45,3)	(41,1;49,6)	1.097 (45,8)
β-3ADR CC	2 (0,5)	(0,1;1,7)	3 (0,4)	(0,1;1,2)	3 (0,5)	(0,1;1,3)	1 (0,2)	(0,0;1,0)	9 (0,4)
β-3ADR CT	64 (14,7)	(11,3;18,2)	124 (16,3)	(13,6;19,0)	83 (12,7)	(10,0;15,3)	86 (15,7)	(12,6;18,9)	357 (14,9)
β-3ADR TT	368 (84,8)	(81,3;88,3)	632 (83,3)	(80,5;86,0)	569 (86,8)	(84,2;89,5)	460 (84,1)	(80,9;87,3)	2.029 (84,7)
									(n=2.394)
MTHFR CC	163 (37,6)	(32,9;42,2)	306 (40,4)	(36,8;43,9)	227 (34,7)	(30,9;38,4)	190 (34,8)	(30,7;38,8)	886 (37,0)
MTHFR CT	205 (47,2)	(42,4;52,0)	349 (46,0)	(42,4;49,6)	320 (48,8)	(45,0;52,8)	272 (49,7)	(45,4;54,0)	1.146 (47,9)
MTHFR TT	66 (15,2)	(11,7;18,7)	103 (13,6)	(11,1;16,1)	108 (16,5)	(13,6;19,4)	85 (15,5)	(12,4;18,7)	362 (15,1)

4.3 Polimorfismo de la Apolipoproteína E

Presencia de los genotipos del polimorfismo para los antecedentes familiares y personales hábitos de vida, factores de riesgo cardiovascular clásicos, factores de riesgo cardiovascular emergentes y perfil lipídico

4.3.1 Antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular

Los antecedentes familiares para el polimorfismo de riesgo Apo E (24,34,44), se mostraron significativamente superiores para Ángor en el padre, (8,8% frente a 5,5%), no apreciándose diferencias para los antecedentes en la madre; los antecedentes personales se mostraron significativamente más prevalentes para el polimorfismo de riesgo, Angor, (3,7% frente a 2,0%), IAM, la cardiopatía isquémica, (6,8% frente a 3,5%) y la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. (Tabla 26)

Tabla 26 Polimorfismo de riesgo Apo E por antecedentes personales y familiares de ECV.

Antecedentes polimorfismo de riesgo Apo E	Apo E (22,23,33)		Apo E (24,34,44)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Antecedentes Familiares ECV					
Padre Angor	(n=1.532) 85 (5,5)	(4,4;6,7)	(n=363) 32 (8,8)	(5,8;11,9)	0,028
Padre IAM	(n=1.531) 17 (11,5)	(9,9;13,1)	(n=363) 56 (15,4)	(11,6;19,3)	0,049
Padre Muerte Súbita	(n=1.522) 31 (2,0)	(1,3;2,8)	(n=363) 3 (0,8)	(0,2;2,4)	0,181
Madre Angor	(n=1.531) 100 (6,5)	(5,3;7,8)	(n=364) 21 (5,8)	(3,2;8,3)	0,678
Madre IAM	(n=1.531) 123 (8,0)	(6,6;9,4)	(n=363) 29 (8,1)	(5,1;10,9)	1,000
Madre Muerte Súbita	(n=1.522) 10 (0,7)	(0,2;1,1)	(n=362) 4 (1,1)	(0,3;2,8)	0,581
Antecedentes Personales ECV					
AP Angor	(n=1.842) 36 (2,0)	(1,3;2,6)	(n=428) 16 (3,7)	(1,8;5,7)	0,041
AP IAM	(n=1.840) 30 (1,6)	(1,0;2,2)	(n=428) 14 (3,3)	(1,5;5,1)	0,043
Cardiopatía Isquémica	(n=1.840) 64 (3,5)	(2,6;4,3)	(n=428) 29 (6,8)	(4,3;9,3)	0,002
Enfermedad Cardiovascular	(n=1.840) 94 (5,1)	(4,1;6,1)	(n=427) 36 (8,4)	(5,7;11,2)	0,008
Enfermedad Cerebrovascular	(n=1.840) 25 (1,4)	(7,8;1,9)	(n=428) 9 (2,1)	(0,6;3,6)	0,002
Arteriopatía Periférica	(n=1.840) 13 (0,7)	(0,3;1,1)	(n=428) 1 (0,2)	(0,0;1,3)	0,261

4.3.2 Polimorfismos de riesgo y hábitos de vida

La distribución de los diferentes hábitos de vida estudiados es similar según la presencia del polimorfismo Apo E (22,23,33) y (24,34,44) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para el consumo de tabaco, alcohol, ejercicio en el trabajo y tiempo libre, ni adherencia a dieta mediterránea. (Tabla 27)

Tabla 27 Polimorfismo de riesgo Apo E por hábitos de vida

Hábitos de vida polimorfismo de riesgo Apo E	Apo E (22,23,33)		Apo E (24,34,44)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Consumo de Tabaco		(n=1.923)		(n=450)	0,634
No fumador	983 (51,1)	(48,8;53,4)	224 (49,8)	(45,1;54,5)	
Exfumador	331 (17,2)	(15,5;18,9)	86 (19,1)	(15,4;22,9)	
Fumador	609 (31,7)	(29,6;33,8)	140 (31,1)	(26,7;35,5)	
Consumo de Alcohol (UBE/semana)		(n=1.764)		(n=404)	0,633
Bajo Riesgo (M:0-10, H:0-16)	1.609 (91,2)	(89,9;92,6)	363 (89,9)	(86,8;92,9)	
Peligroso (M:11-17, H:17-28)	96 (5,5)	(4,4;6,5)	24 (5,9)	(3,5;8,4)	
Riesgo Alto (M>17, H>28)	59 (3,3)	(2,5;4,2)	17 (4,2)	(2,1;6,3)	
Ejercicio en el trabajo		(n=1.896)		(n=444)	0,199
Manual	559 (29,5)	(27,4;31,6)	140 (31,5)	(27,1;36,0)	
Ligero	762 (40,2)	(38,0;42,4)	157 (35,4)	(30,8;39,9)	
Moderado	412 (21,7)	(19,8;23,6)	99 (22,3)	(18,3;26,3)	
Intenso	163 (8,6)	(7,3;9,9)	48 (10,8)	(7,8;13,8)	
Ejercicio en el tiempo libre		(n=1.892)		(n=444)	0,076
No lo realiza	753 (39,8)	(37,6;42,0)	175 (39,4)	(34,8;44,1)	
Ligero	786 (41,5)	(39,3;43,8)	192 (43,2)	(38,5;48,0)	
Moderado	270 (14,3)	(12,7;15,9)	48 (10,8)	(7,8;13,8)	
Intenso	83 (4,4)	(3,4;5,3)	29 (6,5)	(4,1;8,9)	
Adherencia a Dieta Mediterránea		(n=1911)		(n=450)	0,850
Alta Adherencia (≥ 9 puntos)	1288 (67,4)	(65,3;69,5)	306 (68,0)	(63,6;72,4)	
Baja Adherencia (≤ 8 puntos)	623 (32,6)	(30,5;34,7)	144 (32,0)	(27,6;36,4)	

Para los factores de riesgo clásicos y el Apo E (24,34,44), se encontró relación significativa con el diagnóstico de dislipemia (*previa o TG ≥200, CT ≥240, HDL <40 mg/dl en analítica actual*), (41,9% frente a 49,7%) el resto de factores de riesgo no tuvieron significación estadística, HTA, diabetes, obesidad abdominal e índice de masa corporal, con presencia del polimorfismo. (Tabla 28)

4.3.3 Polimorfismo de riesgo y factores de riesgo cardiovascular clásicos

Tabla 28 Polimorfismo de riesgo Apo E por factores de riesgo clásicos

Factores clásicos polimorfismo de riesgo Apo E	Apo E (22,23,33)		Apo E (24,34,44)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
		(n=1.902)		(n=449)	
HTA (<i>previa o en exploración actual</i>)	576 (30,3)	(28,2;32,4)	125 (27,8)	(23,6;32,1)	0,337
		(n=1.884)		(n=443)	
Dislipemia (<i>previa o TG ≥200, CT ≥240, HDL <40 mg/dl en analítica actual</i>)	790 (41,9)	(39,7;44,2)	220 (49,7)	(44,9;54,4)	0,040
		(n=1.883)		(n=444)	
Diabetes (<i>previa o glucosa >125 mg/dl, en analítica actual</i>)	215 (11,4)	(10,0;12,9)	50 (11,3)	(8,2;14,3)	0,937
		(n=1.889)		(n=441)	
Obesidad abdominal (<i>criterio AHA/NHLBI</i>)	911 (48,2)	(46,0;50,5)	213 (48,3)	(43,5;53,1)	0,978
IMC (<i>kg/m2</i>)		(n=1.924)		(n=451)	
Normopeso	603 (31,3)	(29,2;33,4)	128 (28,4)	(24,1;32,7)	
Sobrepeso	738 (38,4)	(36,2;40,6)	197 (43,7)	(39,0;48,4)	0,113
Obesidad	583 (30,3)	(28,2;32,4)	127 (27,9)	(23,9;32,4)	

4.3.4 F Polimorfismo de riesgo y factores de riesgo emergentes

Para los factores de riesgo emergentes y el Apo E (24,34,44), se encontró relación significativa con los niveles elevados de PCRus [3,1(3,8) frente a 2,5(3,3)] $p < 0,001$, no encontrándose sin embargo relación estadísticamente significativa para el resto de factores emergentes, Lp(a), Homocisteína, insulina, índice HOMA o hemoglobina glicosilada. (Tabla 29)

Tabla 29 Polimorfismo de riesgo Apo E por factores de riesgo emergentes.

Factores emergentes polimorfismo de riesgo Apo E	Apo E (22,23,33)			Apo E (24,34,44)			p
	Media (DE)	IC (95%) (n=1.611)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE)	IC (95%) (n=3829)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
Lipoproteína a (mg/dl)	32,2 (23,7)	(31,0;33,4)	24,0 (14,0;46,0)	33,0 (24,5)	(30,6;35,5)	25,0 (14,0;50,0)	0,672
Homocisteína (μ mol/L)	12,8 (4,5)	(12,6;13,0)	12,2 (9,7;15,0)	13,1 (4,4)	(12,6;13,5)	12,3 (10,0;15,3)	0,176
PCRus (mg/L)	3,1 (3,8)	(2,9;3,3)	1,6 (0,8;3,9)	2,5 (3,3)	(2,2;2,8)	1,2 (0,7;3,0)	< 0,001
Insulinemia (μ U/ml)	8,4 (4,4)	(8,2;8,6)	7,7 (5,1;11,1)	8,5 (4,2)	(8,0;8,8)	7,8 (5,2;11,1)	0,797
Índice HOMA	1,9 (1,4)	(1,8;2,0)	1,6 (1,0;2,5)	2,0 (1,3)	(1,8;2,1)	1,7 (1,1;2,5)	0,189
HbA1c (%)	5,5 (0,8)	(5,4;5,5)	5,3 (5,1;5,7)	5,5 (0,8)	(5,4;5,5)	5,3 (5,1;5,7)	0,602

4.3.5 Polimorfismos de riesgo para el perfil lipídico

Se encontró una relación estadísticamente significativa de todos los componentes del perfil lipídico, y la presencia del polimorfismo de riesgo Apo E (24,34,44); triglicéridos, [122,7(80,1) frente a 128,7(78,0)], colesterol total, [197,0(39,4) frente a 202,1(40,4)], c-HDL, [54,1(13,2) frente a 52,0(12,8)], así como c-LDL, [116,1(31,5) frente a 122,5(34,0)]. (Tabla 30)

Tabla 30 Polimorfismo de riesgo Apo E para el perfil lipídico.

Apo E	Apo E (22,23,33)			Apo E (24,34,44)			p
	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
	(n=1.933)			(n=453)			
Triglicéridos (mg/dl)	122,7 (80,1)	(119,3;126,4)	102,0 (72,0;148,0)	128,7 (78,0)	(121,5;136,9)	107,0 (78,0;155,0)	0,040
	(n=1.935)			(n=454)			
Colesterol Total (mg/dl)	197,0 (39,4)	(195,3;198,8)	194,0 (170,0;221,0)	202,1 (40,4)	(198,4;205,9)	199,0 (172,0;233,0)	0,008
	(n=1.903)			(n=447)			
HDL (mg/dl)	54,1 (13,2)	(53,5;54,7)	53,0 (45,0;63,0)	52,0 (12,8)	(51,0;53,1)	51,0 (42,0;60,0)	0,001
	(n=1.909)			(n=445)			
LDL (Método directo) (mg/dl)	116,1 (31,5)	(114,7;117,6)	114,0 (94,0;138,0)	122,5 (34,0)	(119,3;126,7)	122,0 (96,0;148,0)	<0,001

4.4 Polimorfismo del receptor β 3 Adrenérgico

4.4.1 Antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del polimorfismo β 3ADR (CC,TT) y β 3ADR (CT) según antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, tanto para enfermedad cardiovascular (5,0% frente a 9,7%), como cerebrovascular (1,0% frente a 4,4%).

El resto de antecedentes para familiares en primer grado, Ángor, infarto de miocardio, muerte súbita, así como los personales, ángor, infarto de miocardio, cardiopatías y arteriopatía periférica, no varían significativamente en su distribución respecto a los distintos genotipos. (Tabla 31)

Tabla 31 Polimorfismo de riesgo β 3 ADR para antecedentes familiares y personales.

Antecedentes polimorfismo de riesgo β 3ADR	β 3ADR(CC,TT)		β 3ADR(CT)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Antecedentes					
Familiares ECV					
Padre Angor	(n=1.610) 100 (6,2)	(5,0;7,4)	(n=285) 17 (6,0)	(3,0;8,9)	0,979
Padre IAM	(n=1.609) 202 (12,6)	(10,9;14,2)	(n=285) 30 (10,5)	(6,8;14,3)	0,387
Padre Muerte Súbita	(n=1.602) 32 (2,0)	(1,3;2,7)	(n=283) 2 (0,7)	(0,1;2,5)	0,207
Madre Angor	(n=1.610) 110 (6,8)	(5,6;8,1)	(n=285) 11 (3,9)	(1,4;6,3)	0,078
Madre IAM	(n=1.609) 130 (8,1)	(6,7;9,4)	(n=285) 22 (7,7)	(4,4;11,0)	0,930
Madre Muerte Súbita	(n=1.602) 13 (0,8)	(0,3;1,3)	(n=282) 1 (0,4)	(0,0;2,0)	0,654
Antecedentes					
Personales ECV					
AP Angor	(n=1.931) 42 (2,2)	(1,5;2,9)	(n=339) 10 (2,9)	(1,0;4,9)	0,495
AP IAM	(n=1.929) 33 (1,7)	(1,1;2,3)	(n=339) 11 (3,2)	(1,2;5,3)	0,094
Cardiopatía Isquémica	(n=1.929) 75 (3,9)	(3,0;4,8)	(n=339) 18 (5,3)	(2,8;7,8)	0,223
Enfermedad Cardiovascular	(n=1.928) 97 (5,0)	(4,0;6,0)	(n=339) 33 (9,7)	(6,4;13,0)	<0,001
Enfermedad Cerebrovascular	(n=1.929) 19 (1,0)	(0,5;1,5)	(n=339) 15 (4,4)	(2,1;6,8)	<0,001
Arteriopatía Periférica	(n=1.929) 10 (0,5)	(0,2;0,9)	(n=339) 4 (1,2)	(0,3;3,0)	0,152

4.4.2 Hábitos de vida para el polimorfismo del receptor β 3 Adrenérgico

La distribución de los diferentes hábitos de vida estudiados es similar según la presencia del polimorfismo β 3ADR (CC, TT) y β 3ADR (CT), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para el consumo de tabaco, alcohol, ejercicio en el trabajo y tiempo libre, ni adherencia a dieta mediterránea. (Tabla 32)

Tabla 32 Polimorfismo de riesgo β 3 ADR por hábitos de vida.

Hábitos de vida β 3 ADR	(CC,TT)		CT		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Consumo de Tabaco		(n=2.021)		(n=352)	0,834
No fumador	1.023 (50,6)	(48,4;52,8)	184 (52,3)	(46,9;57,6)	
Exfumador	358 (17,7)	(16,0;19,4)	59 (16,7)	(12,7;20,8)	
Fumador	640 (31,7)	(29,6;33,7)	109 (31,0)	(26,0;35,9)	
Consumo de Alcohol (UBE/semana)		(n=1.847)		(n=321)	0,416
Bajo Riesgo (M:0-10, H:0-16)	1.674 (90,6)	(89,3;92,0)	298 (92,8)	(89,9;95,8)	
Peligroso (M:11-17, H:17-28)	105 (5,7)	(4,6;6,8)	15 (4,7)	(2,2;7,1)	
Riesgo Alto (M>17, H>28)	68 (3,7)	(2,8;4,6)	8 (2,5)	(0,6;4,4)	
Ejercicio en el trabajo		(n=1.993)		(n=347)	
Manual	592 (29,7)	(27,7;31,7)	107 (30,8)	(25,8;35,8)	0,346
Ligero	797 (40,0)	(37,8;42,2)	122 (35,2)	(30,0;40,3)	
Moderado	426 (21,4)	(19,6;23,2)	85 (24,5)	(19,8;29,2)	
Intenso	178 (8,9)	(7,7;10,2)	33 (9,5)	(6,3;12,7)	
Ejercicio en el tiempo libre		(n=1.989)		(n=347)	
No lo realiza	798 (40,1)	(37,9;42,3)	130 (37,5)	(32,2;42,7)	0,724
Ligero	826 (41,5)	(39,3;43,7)	152 (43,7)	(38,4;49,2)	
Moderado	272 (13,7)	(12,1;15,2)	46 (13,3)	(9,5;17,0)	
Intenso	93 (4,7)	(3,7;5,6)	19 (5,5)	(2,9;8,0)	
Adherencia a Dieta Mediterránea		(n=2.010)		(n=351)	
Alta Adherencia (≥ 9 puntos)	1.353 (67,3)	(65,2;69,4)	241 (68,7)	(63,7;73,7)	0,663
Baja Adherencia (≤ 8 puntos)	657 (32,7)	(30,6;34,8)	110 (31,3)	(26,3;36,3)	

4.4.3 Factores de riesgo cardiovascular clásicos para el polimorfismo del receptor β 3 Adrenérgico

En el análisis de la relación entre el Polimorfismo de riesgo β 3 ADR por factores de riesgo clásicos se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del IMC y el β 3 ADR (CT), en sus tres categorías, normopeso, sobrepeso y obesidad general; no siendo las diferencias observadas significativas para la HTA, Dislipemia, Diabetes y Obesidad abdominal. (Tabla 33)

Tabla 33 Polimorfismo de riesgo β 3 ADR por factores de riesgo clásicos.

Polimorfismo de riesgo β 3 ADR	β 3 ADR (CC, TT)		β 3 ADR (CT)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
		(n=2.002)		(n=349)	
HTA (previa o en exploración actual)	598 (29,9)	(27,8;31,9)	103 (29,5)	(24,6;34,4)	0,943
		(n=1.979)		(n=348)	
Dislipemia (previa o TG >200, CT <240, HDL <40 mg/dl en analítica actual)	864 (43,7)	(41,5;45,9)	146 (42,0)	(36,6;47,3)	0,594
		(n=1.982)		(n=349)	
Diabetes (previa o glucosa >125 mg/dl, en analítica actual)	225 (11,4)	(9,9;12,8)	40 (11,5)	(8,0;15,0)	0,953
		(n=1.985)		(n=345)	
Obesidad abdominal (criterio AHA/NHLBI)	963 (48,5)	(46,3;50,7)	161 (46,7)	(41,3;52,1)	0,565
		(n=2.024)		(n=351)	
IMC (kg/m ²)					
Normopeso	605 (29,9)	(27,9;31,9)	126 (35,9)	(30,7;41,1)	
Sobrepeso	789 (39,0)	(36,8;41,1)	146 (41,6)	(36,3;46,9)	0,003
Obesidad	630 (31,1)	(29,1;33,2)	79 (22,5)	(18,0;27,0)	

4.4.4 Factores de riesgo cardiovascular emergentes para el polimorfismo del receptor β 3 Adrenérgico

No se han encontrado diferencias entre la distribución de los factores de riesgo cardiovascular emergentes: Lipoproteína (a), Homocisteína, PCRus, Insulinemia, Índice HOMA, HbA1c y la presencia de polimorfismos β 3 ADR (CC,TT) y β 3 ADR (CT). (Tabla 34)

Tabla 34 Polimorfismo de riesgo β 3 ADR por factores de riesgo emergentes.

β 3 ADR	β 3 ADR (CC,TT)			β 3 ADR (CT)			<i>p</i>
	Media (DE)	IC (95%) (n=1.702)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE)	IC (95%) (n=291)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
Lipoproteína (a) (mg/dl)	32,3 (23,6)	(31,2;33,5)	24,0 (14,0;46,0)	32,7 (25,3)	(29,8;35,6)	24,0 (13,0;47,2)	0,735
		(n=2.019)			(n=354)		
Homocisteína (μmol/L)	12,8 (4,5)	(12,6;13,0)	12,2 (9,7;15,1)	17,7 (3,8)	(17,5;17,9)	12,5 (9,8;15,1)	0,671
		(n=2.005)			(n=350)		
PCRus (mg/L)	3,0 (3,8)	(2,8;3,2)	1,6 (0,8;3,7)	2,8 (3,6)	(2,4;3,2)	1,3 (0,7;3,6)	0,073
		(n=1.849)			(n=318)		
Insulinemia (μU/ml)	8,4 (4,3)	(8,2;8,6)	7,8 (5,1;11,1)	8,4 (4,4)	(8,0;8,9)	7,5 (5,0;11,1)	0,841
		(n=1.814)			(n=313)		
Índice HOMA	1,9 (1,3)	(1,9;2,0)	1,6 (1,5;2,4)	1,9 (1,4)	(1,8;2,1)	1,6 (1,0;2,6)	0,875
		(n=2.055)			(n=356)		
HbA1c (%)	5,5 (0,8)	(5,4;5,5)	5,3 (5,1;5,7)	5,5 (0,9)	(5,4;5,6)	5,3 (5,1;5,7)	0,543

4.4.5 Polimorfismo del receptor β 3 Adrenérgico para el perfil lipídico

En el análisis de la relación entre el Polimorfismo de riesgo β 3 ADR y el perfil lipídico, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del colesterol total, triglicéridos, c-HDL y c-LDL. (Tabla 35)

Tabla 35 Polimorfismo de riesgo β 3 ADR para el perfil lipídico.

β 3 ADR	β 3 ADR (CC,TT)			β 3 ADR (CT)			p
	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	
	(n=2.030)			(n=356)			
Triglicéridos (mg/dl)	123,8 (80,0)	(120,3;127,3)	103,0 (72,0;150,0)	124,8 (7,9)	(116,6;132,9)	103,0 (77,0;150,0)	0,580
	(n=2.033)			(n=356)			
Colesterol Total (mg/dl)	196,6 (40,0)	(196,6;200,1)	195,0 (170,0;223,0)	196,1 (38,2)	(192,1;200,0)	195,0 (169,0;225,7)	0,594
	(n=2.000)			(n=350)			
HDL (mg/dl)	53,8 (13,2)	(53,2;54,4)	53,0 (44,0;62,0)	52,7 (12,5)	(51,4;54,0)	52,0 (43,0;61,0)	0,186
	(n=2.000)			(n=354)			
LDL Método directo (mg/dl)	117,3 (32,0)	(115,9;118,7)	116,0 (94,0;139,0)	117,8 (32,8)	(114,3;121,2)	114,0 (93,0;143,2)	0,804

4.5 Polimorfismo de la Enzima convertidora de Angiotensina

Presencia del polimorfismo de riesgo cardiovascular de la ECA, para antecedentes familiares y personales, hábitos de vida, factores de riesgo cardiovascular clásicos, factores de riesgo cardiovascular emergentes y perfil lipídico.

4.5.1 Antecedentes familiares y personales para el polimorfismo de la ECA

Las prevalencias de ángor, infarto de miocardio y muerte súbita, para familiares de primer grado, se mostraron en rangos no significativos, al igual que los antecedentes personales. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del polimorfismo ECA (II, ID) y ECA (DD), según antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular. (Tabla 36)

Tabla 36 Polimorfismo de riesgo ECA para antecedentes personales y familiares de ECV.

Antecedentes polimorfismo de riesgo ECA	ECA (II, ID)		ECA (DD)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Antecedentes Familiares					
ECV					
Padre Ángor	(n=1.688) 108 (6,4)	(5,2;7,6)	(n=207) 9 (4,3)	(1,3;7,4)	0,316
Padre IAM	(n=1.687) 207 (12,3)	(10,7;13,9)	(n=207) 25 (12,1)	(7,4;16,8)	1,000
Padre Muerte Súbita	(n=1.679) 29 (1,7)	(1,1;2,4)	(n=206) 5 (2,4)	(0,8;5,6)	0,663
Madre Ángor	(n=1.688) 115 (6,8)	(5,6;8,0)	(n=207) 6 (2,9)	(0,4;5,4)	0,043
Madre IAM	(n=1.687) 141 (8,4)	(7,0;9,7)	(n=207) 11 (5,3)	(2,0;8,6)	0,166
Madre Muerte Súbita	(n=1.678) 13 (0,8)	(0,3;1,2)	(n=206) 1(0,5)	(0,0;2,7)	0,979
Antecedentes Personales					
ECV					
AP Ángor	(n=2.015) 45 (2,2)	(1,6;2,9)	(n=255) 7 (2,7)	(0,5;4,9)	0,770
AP IAM	(n=2.013) 39 (1,9)	(1,3;2,6)	(n=255) 5 (2,0)	(0,6;4,5)	1,000
Cardiopatía Isquémica	(n=1.929) 75 (3,9)	(3,0;4,8)	(n=339) 18 (5,3)	(2,8;7,8)	0,223
Enfermedad Cardiovascular	(n=2.013) 116 (5,8)	(4,7;6,8)	(n=254) 14 (5,5)	(2,5;8,5)	0,831
Enfermedad Cerebrovascular	(n=2.014) 29 (1,4)	(0,9;2,0)	(n=254) 5 (2,0)	(0,6;4,5)	0,514
Arteriopatía Periférica	(n=2.014) 13 (0,6)	(0,3;1,0)	(n=254) 1 (0,4)	(0,0;2,2)	0,529

4.5.2 Hábitos de vida para el polimorfismo de la ECA

La distribución de los diferentes hábitos de vida estudiados es similar según la presencia del polimorfismo ECA (II, ID) y ECA (DD), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para el consumo de tabaco, alcohol, ejercicio en el trabajo y tiempo libre, ni adherencia a dieta mediterránea. (Tabla 37)

Tabla 37 Polimorfismo de riesgo ECA por hábitos de vida.

Hábitos de vida ECA	ECA (II, ID)	ECA (DD)	
	n (%) IC (95%)	n (%) IC (95%)	p
Consumo de Tabaco	(n=2.104)	(n=269)	0,332
No fumador	1.075 (51,1) (48,9;53,3)	132(49,1)(42,9;55,2)	
Exfumador	375 (17,8) (16,2;19,5)	42 (15,6) (11,1;20,1)	
Fumador	654 (31,1) (29,1;33,1)	95 (35,3) (29,4;41,2)	
Consumo de Alcohol (UBE/semana)	(n=1.924)	(n=244)	0,737
Bajo Riesgo (M:0-10, H:0-16)	1.747(90,8)(89,5;92,1)	225 (92,2) (88,7;95,8)	
Peligroso (M:11-17, H:17-28)	109 (5,7) (4,6;6,7)	11 (4,5) (1,7;7,3)	
Riesgo Alto (M>17, H>28)	68 (3,5) (2,7;4,4)	8 (3,3) (0,8;5,7)	
Ejercicio en el trabajo	(n=2.077)	(n=263)	0,673
Manual	623 (30,0) (28,0;32,0)	76 (28,9) (23,2;34,6)	
Ligero	816 (39,2) (37,2;41,4)	103 (39,2) (33,1;45,3)	
Moderado	456 (22,0) (20,2;23,8)	55 (20,9) (15,8;26,0)	
Intenso	182 (8,8) (7,5;10,0)	29 (11,0) (7,1;15,0)	
Ejercicio en el tiempo libre	(n=2.072)	(n=264)	0,533
No lo realiza	813 (39,2) (37,1;41,4)	115 (43,6) (37,4;49,7)	
Ligero	874 (42,2) (40,0;44,3)	104 (39,3) (33,3;45,5)	
Moderado	283 (13,7) (12,2;15,2)	35 (13,3) (9,0;17,5)	
Intenso	102 (4,9) (4,0;5,9)	10 (3,8) (1,3;6,3)	
Adherencia a Dieta Mediterránea	(n=2.098)	(n=263)	0,490
Alta Adherencia (≥ 9 puntos)	1.411 (67,3) (65,2;69,3)	183 (69,6) (63,8;75,3)	
Baja Adherencia (≤ 8 puntos)	687 (32,7) (30,7;34,8)	80 (30,4) (24,7;36,2)	

4.5.3 Factores de riesgo clásicos para el polimorfismo de la ECA

En el análisis de la relación entre la distribución del Polimorfismo de riesgo ECA (II, ID) y (DD) por factores de riesgo clásicos, no se ha encontrado relación, manteniéndose las diferencias observadas no significativas para la HTA, Dislipemia, Diabetes, Obesidad abdominal o IMC., según la distribución del polimorfismo, ECA (II,ID) y ECA (DD). (Tabla 38)

Tabla 38 Polimorfismo de riesgo ECA por factores de riesgo clásicos.

Polimorfismo de ECA	ECA (II, ID)		ECA (DD)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
	(n=2.089)		(n=262)		
HTA (<i>previa o en exploración actual</i>)	628 (30,1)	(28,1; 32,1)	73 (27,9)	(22,2; 33,5)	0,508
	(n=2.064)		(n=263)		
Dislipemia (<i>previa o TG >200, CT <240, HDL <40 mg/dl en analítica actual</i>)	901 (43,7)	(41,5; 45,8)	109 (41,4)	(35,3;47,6)	0,539
	(n=2.072)		(n=259)		
Diabetes (<i>previa o glucosa >125 mg/dl, en analítica actual</i>)	240 (11,6)	(10,2;13,0)	25 (9,7)	(5,9;13,4)	0,413
	(n=2.068)		(n=262)		
Obesidad abdominal	995 (48,1)	(45,9;50,3)	129 (49,2)	(43,0;55,5)	0,782
IMC (<i>kg/m²</i>)	(n=2.106)		(n=269)		
Normopeso	642 (30,5)	(28,5;32,5)	89 (33,1)	(27,3;38,9)	0,669
Sobrepeso	834 (39,6)	(37,5;41,7)	101 (37,5)	(31,6;43,5)	
Obesidad	630 (29,9)	(27,9;31,9)	79 (29,4)	(23,7;35,0)	

4.5.4 Factores de riesgo emergentes para el polimorfismo de la ECA

No se han encontrado diferencias entre los factores de riesgo cardiovasculares emergentes: Lipoproteína (a), Homocisteína, PCRus, Insulinemia, Índice HOMA, HbA1c y la presencia de polimorfismos ECA (II, ID) y ECA (DD). (Tabla 39)

Tabla 39 Polimorfismo de riesgo ECA por factores de riesgo emergentes.

ECA	ECA (II, ID)			ECA (DD)			p
	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=1.766)	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=227)	
Lipoproteína a (mg/dl)	32,1 (23,7)	(31,0;33,2)	24,0 (13,1;46,0) (n=2.103)	34,4 (24,5)	(31,2;37,6)	25,0 (15,0;48,0) (n=270)	0,123
Homocisteína (μmol/L)	12,9 (4,5)	(12,7;13,1)	12,2 (9,8;15,1) (n=2.083)	12,6 (4,3)	(12,1;13,2)	12,0 (9,4;15,2) (n=272)	0,301
PCR (mg/L)	3,0 (3,8)	(2,9;3,2)	1,6 (0,8;3,8) (n=1.917)	2,6 (3,0)	(2,2;3,0)	1,4 (0,7;3,4) (n=250)	0,139
Insulinemia (μU/ml)	8,5 (4,4)	(8,3;8,7)	7,7 (5,1;11,1) (n=1.884)	8,3 (4,1)	(7,8;8,8)	7,8 (5,1;10,6) (n=243)	0,780
Índice HOMA	1,9 (1,4)	(1,9;2,0)	1,6 (1,0;2,5) (n=2.120)	1,8 (1,1)	(1,7;2,0)	1,6 (1,0;2,3) (n=272)	0,555
HbA1c (%)	5,5 (0,8)	(5,4;5,5)	5,3 (5,1;5,7)	5,4 (0,6)	(5,4;5,5)	5,3 (5,1;5,7)	0,945

4.5.5 Polimorfismo de la ECA para el perfil lipídico

En el análisis de la relación entre la distribución del polimorfismo ECA (II, ID) y ECA (DD) y el perfil lipídico, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del colesterol c-HDL ECA (II, ID) [53,4(40,0) frente a ECA (DD) 55,3(36,6)] $p=0,025$, no ha habido diferencias para el resto de parámetros, Colesterol total, triglicéridos, y c-LDL. (Tabla 40)

Tabla 40 Polimorfismo de riesgo ECA para el perfil lipídico.

ECA	ECA (II, ID)	ECA (DD)	<i>p</i>
	Media (DE) IC (95%) Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=2.115)	Media (DE) IC (95%) Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=271)	
Triglicéridos (mg/dl)	125,0 (81,1) (121,6;128,5) 104,0 (74,0;151,0) (n=2.118)	115,8 (67,9) (107,6;123,9) 97,0 (68,0;139,0) (n=271)	0,080
Colesterol Total (mg/dl)	198,0 (40,0) (196,3;200,0) 194,0 (170,0;223,0) (n=2.082)	198,3 (36,6) (194,0;203,0) 197,0 (171,0;224,0) (n=268)	0,200
HDL (mg/dl)	53,4 (13,1) (53,0;54,0) 52,0 (44,0;62,0) (n=2.084)	55,3 (13,0) (53,7;56,8) 54,0 (47,0;63,0) (n=270)	0,025
LDL (Método directo) (mg/dl)	117,1 (32,1) (115,7;118,5) 115,0 (94,0;139,0)	119,2 (32,2) (115,3;123,0) 118,5 (96,0;140,2)	0,200

4.6 Polimorfismo de la enzima Metilentetrahidrofolato reductasa

Presencia del polimorfismo de riesgo cardiovascular MTHFR, para antecedentes familiares y personales, hábitos de vida, factores de riesgo cardiovascular clásicos, factores de riesgo cardiovascular emergentes y perfil lipídico.

4.6.1 Antecedentes familiares y personales para el polimorfismo de la enzima MTHFR

Las prevalencias de angor, infarto de miocardio y muerte súbita, para familiares de primer grado, se mostraron en rangos no significativos, al igual que los antecedentes personales. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del polimorfismo MTHFR (CC,CT) y MTHFR (TT) según antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular. (Tabla 41)

Tabla 41 Polimorfismo de riesgo de la enzima MTHFR para antecedentes personales y familiares de ECV.

Antecedentes polimorfismo de riesgo MTHFR	MTHFR (CC,CT)		MTHFR (TT)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
Antecedentes Familiares ECV					
Padre Angor	(n=1.614) 103 (6,4)	(5,2;7,6)	(n=280) 14 (5,5)	(2,3;7,7)	0,452
Padre IAM	(n=1.613) 209 (13,0)	(11,3;14,6)	(n=280) 22 (7,9)	(4,5;11,2)	0,021
Padre Muerte Súbita	(n=1.604) 27 (1,7)	(1,0;2,3)	(n=280) 7 (2,5)	(0,5;4,5)	0,481
Madre Angor	(n=1.613) 99 (6,1)	(4,9;7,3)	(n=281) 21 (7,5)	(4,2;10,7)	0,474
Madre IAM	(n=1.613) 130 (8,1)	(6,7;9,4)	(n=280) 22 (7,9)	(4,5;11,2)	1,000
Madre Muerte Súbita	(n=1.603) 12 (0,7)	(0,3;1,2)	(n=280) 2 (0,7)	(0,1;2,6)	1,000
Antecedentes Personales ECV					
AP Angor	(n=1.921) 45 (2,3)	(1,6;3,0)	(n=348) 7 (2,0)	(0,4;3,6)	0,853
AP IAM	(n=1.919) 37 (1,9)	(1,3;2,6)	(n=348) 7 (2,0)	(0,4;3,6)	1,000
Cardiopatía Isquémica	(n=1.919) 81 (4,2)	(3,3;6,2)	(n=348) 12 (3,4)	(1,4;5,5)	0,504
Enfermedad Cardiovascular	(n=1.919) 115 (6,0)	(4,9;7,1)	(n=347) 15 (4,3)	(2,0;6,6)	0,218
Enfermedad Cerebrovascular	(n=1.920) 31 (1,6)	(1,0;2,2)	(n=347) 3 (0,9)	(0,2;2,5)	0,290
Arteriopatía Periférica	(n=1.920) 12 (0,6)	(0,3;1,0)	(n=347) 2 (0,6)	(0,1;2,1)	0,915

4.6.2 Hábitos de vida para el polimorfismo de la enzima MTHFR

La distribución de los diferentes hábitos de vida estudiados, es similar para todos los genotipos del polimorfismo, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas para el consumo de tabaco, alcohol, ejercicio en el trabajo y tiempo libre, ni tampoco en la adherencia a dieta mediterránea. Según la distribución del polimorfismo MTHFR (CC,CT) y MTHFR (TT), los más prevalentes son, en orden descendente, el consumo de alcohol de bajo riesgo, junto con una alta adherencia a dieta mediterránea, sin hábito de fumar, y realizar un ejercicio ligero, tanto en el trabajo como en el tiempo libre. (Tabla 42)

Tabla 42 Polimorfismo de riesgo de la enzima MTHFR para hábitos de vida.

Hábitos de vida MTHFR	(CC,CT)	TT	
	n (%) IC (95%)	n (%) IC (95)	p
Consumo de Tabaco	(n=2.015)	(n=357)	0,803
No fumador	1.019 (50,6) (48,4;52,8)	187 (52,4) (47,1;57,5)	
Exfumador	355 (17,6) (15,9;19,3)	62 (17,4) (13,3;21,4)	
Fumador	641 (31,8) (29,8;33,9)	108 (30,3) (25,3;35,2)	
Consumo de Alcohol (UBE/semana)	(n=1.842)	(n=325)	0,981
Bajo Riesgo (M:0-10, H:0-16)	1.676 (91,0) (89,7;92,3)	295 (90,8) (87,5;94,1)	
Peligroso (M:11-17, H:17-28)	102 (5,5) (4,5;6,6)	18 (5,5) (2,9;8,2)	
Riesgo Alto (M>17, H>28)	64 (3,5) (2,6;4,3)	12 (3,7) (1,5;5,9)	
Ejercicio en el trabajo	(n=1.986)	(n=353)	0,108
Manual	596 (30,0) (28,0;32,1)	103 (29,2) (24,3;34,1)	
Ligero	774 (39,0) (36,8;41,1)	145 (41,1) (35,8;46,4)	
Moderado	446 (22,5) (20,6;24,3)	64 (18,1) (14,0;22,3)	
Intenso	170 (8,6) (7,3;9,8)	41 (11,6) (8,1;15,1)	
Ejercicio en el tiempo libre	(n=1.981)	(n=354)	0,849
No lo realiza	788 (39,8) (37,6;42,0)	140 (39,5) (34,3;44,8)	
Ligero	823 (41,5) (39,3;43,7)	154 (43,5) (38,2;48,8)	
Moderado	273 (13,8) (12,2;15,3)	45 (12,7) (9,1;16,3)	
Intenso	97 (4,9) (3,9;5,9)	15 (4,2) (2,0;6,5)	
Adherencia a Dieta Mediterránea	(n=2.002)	(n=358)	0,637
Alta Adherencia (≥ 9 puntos)	1.347 (67,3) (65,2;69,4)	246 (68,7) (63,8;73,7)	
Baja Adherencia (≤ 8 puntos)	655 (32,7) (30,6;34,8)	112 (31,3) (26,3;36,2)	

4.6.3 Factores de riesgo cardiovascular clásicos para el polimorfismo de la enzima MTHFR

En el análisis entre la distribución del Polimorfismo de riesgo MTHFR (CC, CT) y MTHFR (TT) y los factores de riesgo clásicos, no se ha encontrado relación con estos, no siendo las diferencias observadas significativas para la HTA, Dislipemia, Diabetes, Obesidad abdominal o IMC. Según la distribución del polimorfismo MTHFR (CC,CT) y MTHFR (TT), los más prevalentes son, en orden descendente,

obesidad abdominal, dislipemias, índice de masa corporal, y el menos prevalente es la diabetes con MTHFR (CC,CT) (11,0) frente a MTHFR (TT), (13,3). (Tabla 43)

Tabla 43 Polimorfismo de riesgo de la enzima MTHFR para factores de riesgo clásicos.

Factores clásicos MTHFR	MTHFR (CC, CT)		MTHFR (TT)		p
	n (%)	IC (95%)	n (%)	IC (95%)	
	(n=1.990)		(n=360)		
HTA (previa o en exploración actual)	581 (29,2)	(27,2;31,2)	119 (33,1)	(28,1;38,0)	0,158
	(n=1.972)		(n=354)		
Dislipemia (previa o TG >200, CT <240, HDL <40 mg/dl en analítica actual)	853 (43,3)	(41,0;45,4)	157 (44,4)	(39,0;49,7)	0,746
	(n=1.976)		(n=354)		
Diabetes (previa o glucosa >125 mg/dl, en analítica actual)	218 (11,0)	(9,6;12,4)	46 (13,3)	(9,4;16,6)	0,257
	(n=1.974)		(n=355)		
Obesidad abdominal (Criterio AHA/NHBLI)	945 (47,9)	(45,6;50,1)	178 (50,1)	(44,8;55,5)	0,466
IMC (kg/m ²)	(n=2.015)		(n=359)		
Normopeso	626 (31,1)	(29,0;33,1)	105 (29,2)	(24,4;34,1)	
Sobrepeso	795 (39,5)	(37,3;41,6)	139 (38,7)	(33,5;43,9)	0,596
Obesidad	594 (29,5)	(27,5;31,5)	115 (32,0)	(27,1;37,0)	

4.6.4 Factores de riesgo cardiovascular emergentes para el polimorfismo de la enzima MTHFR

Se han encontrado diferencias significativas entre el polimorfismo de la enzima MTHFR (CC, CT) y (TT) y la distribución de la homocisteína [12,6(4,2) frente a 14,4(5,5)] $p < 0,001$, los restantes factores emergentes: Lipoproteína (a), PCRus, Insulinemia, Índice HOMA, HbA1c, con respecto a la distribución del polimorfismo, no han mostrado diferencias significativas. (Tabla 44)

Tabla 44 Polimorfismo de riesgo de la enzima MTHFR para los factores de riesgo emergentes.

MTHFR	MTHFR (CC, CT)			MTHFR (TT)			p
	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=1.682)	Media (DE)	IC (95%)	Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=310)	
Lipoproteína a (mg/dl)	32,0 (23,7)	(31,0;33,2)	24,0 (14,0;46,0) (n=2.022)	34,3 (24,6)	(31,5;37,1)	26,5 (14,0;49,0) (n=350)	0,130
Homocisteína (μmol/L)	12,6 (4,2)	(12,4;12,8)	12,0 (9,6;14,8) (n=1.995)	14,4 (5,5)	(13,9;15,0)	13,2 (10,5;16,8) (n=359)	<0,001
PCR (mg/L)	3,0 (3,7)	(2,8;3,1)	1,5 (0,8;3,7) (n=1.835)	3,2 (4,0)	(2,8;3,6)	1,8 (0,9;3,9) (n=331)	0,115
Insulinemia (μU/ml)	8,4 (4,4)	(8,2;8,6)	7,7 (5,0;11,1) (n=1.803)	8,6 (4,3)	(8,2;9,1)	7,8 (5,4;11,1) (n=323)	0,284
Índice HOMA	1,9 (1,4)	(1,8;2,0)	1,6 (1,0;2,4) (n=2.029)	2,0 (1,3)	(1,9;2,2)	1,7 (1,1;2,6) (n=362)	0,110
HbA1c (%)	5,5 (0,8)	(5,4;5,5)	5,3 (5,1;5,7)	5,5 (0,8)	(5,4;5,6)	5,3 (5,1;5,7)	0,994

4.6.5 Polimorfismo de la enzima MTHFR para el perfil lipídico

En el análisis de la distribución entre el perfil lipídico y el polimorfismo MTHFR (CC, CT) y (TT) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución del colesterol total, triglicéridos, c-HDL y c-LDL. y el polimorfismo. (Tabla 45)

Tabla 45 Polimorfismo de riesgo de la enzima MTHFR para el perfil lipídico.

MTHFR	MTHFR (CC, CT)	MTHFR (TT)	<i>p</i>
	Media (DE) IC (95%) Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=2.024)	Media (DE) IC (95%) Me (P ₂₅ ;P ₇₅) (n=361)	
Triglicéridos (mg/dl)	124,4 (80,0) (121,0;127,9) 103,0 (73,2;150,0) (n=2.028)	121,6 (78,5) (113,5;129,7) 104,0 (72,0;145,0) (n=360)	0,577
Colesterol Total (mg/dl)	198,4 (39,4) (196,7;200,1) 196,0 (170,0;223,0) (n=1.991)	195,8 (41,2) (191,5;200,0) 190,5 (167,5;221,0) (n=358)	0,139
HDL (mg/dl)	53,6 (13,2) (53,0;54,2) 52,0 (44,0;62,0) (n=1.996)	54,0 (12,8) (52,6;55,3) 54,0 (45,0;62,0) (n=357)	0,375
LDL Método directo (mg/dl)	117,6 (31,9) (116,2;119,0) 116,0 (95,0;140,0)	116,1 (33,2) (112,7;119,6) 111,0 (93,0;137,5)	0,230

4.7 Modelo Predictivo De Enfermedad Cardiovascular

En las siguientes tablas 46, 47, 48 y 49, se presenta el análisis univariante de enfermedad cardiovascular y las distintas hipotéticas variables predictoras estudiadas: características demográficas, hábitos de vida, factores cardiovasculares clásicos, factores cardiovasculares emergentes y los polimorfismos estudiados.

Los que presentan el genotipo con el alelo E4, Apo E (24, 34, 44) tienen 1,7 [IC95%: (1,1 - 2,6), p=0,008] más probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular de los que no lo tienen. Las personas que tienen el polimorfismo Beta 3 ADR (CT), tienen 2 [IC95%:(1,3 - 3,1), p=0,001] veces más posibilidades de presentar enfermedad cardiovascular de los que no lo presentan.

En relación a las características demográficas y hábitos de vida, han resultado relacionados con ECV el sexo, la edad y el tabaquismo. De forma que los

hombres presentan 2 veces más posibilidades de padecer enfermedad cardiovascular que las mujeres. A medida que aumenta la edad aumenta la probabilidad de padecer ECV. (Tabla 46)

Tabla 46. Análisis de regresión logística univariante. Enfermedad Cardiovascular y estilo de vida.

Variable	OR	IC95%	p
Sexo			
Mujer	1		
Hombre	2,0	1,4 - 2,9	< 0,001
Edad			
44 o menos	1		
45 a 59	5,5	2,7 – 11,0	< 0,001
60 o más	20,2	10,7 – 38,3	< 0,001
Adherencia Dieta Mediterránea			
BAJA	1		
ALTA	1,0	0,7 – 1,5	0,968
Consumo de Alcohol			
Bajo Riesgo	1		
Peligroso	0,6	0,2 – 1,8	0,391
Alto Riesgo	0,8	0,2 – 2,5	0,677
Sedentarismo			
NO	1		
SI	0,6	0,2 – 2,0	0,440
Consumo de Tabaco			
No Fumador	1		
Exfumador	2,1	1,4 – 3,2	< 0,001
Fumador	0,5	0,3 – 0,8	0,009

En relación a los factores de riesgo cardiovascular clásicos, han resultado como hipotéticos predictores de enfermedades cardiovascular: dislipemia, Diabetes, hipertensión arterial y obesidad. Los que tienen dislipemia presentan 4,1 veces más probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular que los que no. Los diabéticos tienen 6,7 veces más posibilidades de padecer enfermedad cardiovascular que los no diabéticos.

Los hipertensos, tiene 5,2 veces más posibilidades de padecer ECV que los no hipertensos. A medida que aumenta el IMC aumenta el riesgo de padecer ECV, así como, los que presentan obesidad abdominal tienen 3,3 más posibilidades de tener una ECV que los que no. (Tabla 47)

Tabla 47 Análisis de regresión logística univariante. Enfermedad Cardiovascular y factores de riesgo clásicos.

Variable	OR	IC95%	p
Dislipemia			
NO	1		
SI	4,1	2,7 – 6,1	< 0,001
Diabetes			
NO	1		
SI	6,7	4,6 – 9,8	< 0,001
Índice de Masa Corporal			
Normopeso	1		
Sobrepeso	2,0	1,1 – 3,5	0,020
Obesidad	4,6	2,7 – 7,9	< 0,001
Hipertensión Arterial			
NO	1		
SI	5,2	3,6 – 7,6	< 0,001
Obesidad Abdominal			
NO	1		
SI	3,3	2,2 – 4,9	< 0,001

Del análisis de Enfermedad Cardiovascular y factores de riesgo emergentes mediante regresión logística univariante, han resultados significativos: HbA1c, HiperHOMA, Hiperhomocisteína, hiperinsulina y PCRus. (Tabla 48)

Tabla 48 Análisis de regresión logística univariante. Enfermedad Cardiovascular y factores de riesgo emergentes.

Variable	OR	IC95%	p
HbA1c			
Normal	1		
Glucemia Basal Alterada	3,1	2,0 – 4,7	< 0,001
Diabetes	6,6	4,2 – 10,5	< 0,001
HiperHOMA			
NO	1		
SI	3,1	2,0 – 4,6	< 0,001
HiperHomocisteína			
NO	1		
SI	2,3	1,6 – 3,3	< 0,001
HiperInsulina			
NO	1		
SI	2,0	1,3 – 3,0	< 0,001
Lipoproteína A			
NO	1		
SI	1,3	0,9 – 2,0	0,156
PCRus			
NO	1		
SI	1,8	1,2 – 2,6	0,002

En el análisis univariante de la enfermedad cardiovascular y los polimorfismos estudiados, han resultado significativos la presencia de Apo E (24, 34, 44) y del Beta 3 ADR (CT), de forma que los que tienen el Apo E (24, 34, 44) tienen 1,7 veces más posibilidad de presentar enfermedad cardiovascular que en los que este polimorfismo está ausente, así como, los que presentan el Beta 3 ADR (CT) tienen 2 veces más probabilidad de tener enfermedad cardiovascular que los que no lo poseen. (Tabla 49)

Tabla 49 Análisis de regresión logística univariante. Enfermedad Cardiovascular y polimorfismos de riesgo.

Variable	OR	IC95%	p
Apo E (24, 34, 44)			
Ausente	1		
Presente	1,7	1,1 – 2,6	0,008
Beta 3 ADR (CT)			
Ausente	1		
Presente	2,0	1,3 – 3,1	0,001
ECA (DD)			
Ausente	1		
Presente	1,0	0,5 – 1,7	0,871
MTHFR (TT)			
Ausente	1		
Presente	0,7	0,4 – 1,2	0,220

Al relacionar los polimorfismos estudiados con los factores cardiovasculares clásicos y emergentes se han obtenido los siguientes resultados: los que presentan el Apo E (24, 34, 44), tienen 1,4 [IC95%:(1,1-1,7), p=0,003] veces más posibilidad de ser dislipémicos que los que no lo presentan. Los que presentan el MTHFR (TT) tienen 1,8 [IC95%:(1,4-2,3); p<0,001] más probabilidad de presentar hiperhomocisteína que los que no lo presentan. (Tabla no mostrada)

En la siguiente tabla, igualmente se presenta el modelo de regresión múltiple resultante. Ajustando por el resto de variables, los que presentan el polimorfismo Apo E (24, 34, 44), tienen 1,6 veces más posibilidades de presentar una enfermedad cardiovascular que los que no presentan este polimorfismo. [OR= 1,6 (1,1 -2,6), p= 0,034]. (Tabla 50)

Ajustando por Sexo, Edad, Dislipemia, Diabetes, Obesidad Abdominal y por el Apo E (24, 34, 44), los que presentan el polimorfismo Beta 3 ADR (CT), presentan 2,3 [IC95%: (1,4 – 3,6), p= 0,001], veces más posibilidades de tener una enfermedad cardiovascular que los que no tienen dicho polimorfismo. (Tabla 50)

Tabla 50 Modelo regresión logística multivariante para la enfermedad Cardiovascular.

Variable	OR	IC95%	p
Apo E (24, 34, 44)			
Ausente	1		
Presente	1,6	1,1 – 2,6	0,034
Beta 3 ADR (CT)			
Ausente	1		
Presente	2,3	1,4 – 3,6	0,001
Sexo			
Mujer	1		
Hombre	2,5	1,6 – 3,8	< 0,001
Edad			
44 o menos	1		
45 a 59	3,2	1,6 – 6,7	0,002
60 o más	9,9	5,0 – 19,5	< 0,001
Dislipemia			
NO	1		
SI	2,1	1,3 – 3,3	0,001
Diabetes			
NO	1		
SI	2,5	1,6 – 3,8	< 0,001
Obesidad Abdominal			
NO	1		
SI	2,1	1,3 – 3,4	0,001

5 DISCUSIÓN

Principales hallazgos

En los últimos años, gran cantidad de estudios epidemiológicos, han analizado las prevalencias de diferentes variantes polimórficas, para establecer las posibles relaciones de estas con los diferentes factores de riesgo y también con la enfermedad cardiovascular. Sin embargo y a pesar de las nuevas técnicas, como las identificaciones de genes candidato o las técnicas de escaneo global del genoma, proporcionando conocimiento acerca de la fisiopatología de esta enfermedad, las relaciones causales, así como la implicación de la carga genética en el desarrollo de la enfermedad, se revela aun limitado y escasamente concluyente.

A día de hoy en nuestra comunidad autónoma no conocemos de ningún otro estudio sobre base poblacional y tamaño muestral similar, que además, analice y aporte información de cada uno de los cuatro polimorfismos que se estudian en el presente trabajo.

Los cuatro polimorfismos analizados en nuestro trabajo, en cambio, están ampliamente tratados en otros estudios epidemiológicos a nivel nacional o de ámbito europeo internacional, tanto de base poblacional, como de otro tipo. Los diseños de los estudios, los tamaños muestrales, las variables analizadas y la edad de la población estudiada, difieren en gran medida entre ellos, al igual que los resultados son también diversos y algunos contradictorios.

Nuestros resultados señalan que las prevalencias de cada uno de los polimorfismos estudiados en nuestra comunidad autónoma y en una población de entre 21 y 75 años, se mantienen en consonancia con los resultados informados por otros estudios similares, si bien algunas de la prevalencias pueden ser más discordantes en base a factores étnicos, de ámbito geográfico u otras causas.

El polimorfismo de mayor prevalencia en nuestra población es el polimorfismo β -3 Adrenérgico (TT) 84,7% [IC95%: (83,3-86,2)], que se mantuvo constante para todos los rangos de edad; seguido del Apo E ϵ 3/ ϵ 3 70,6% [IC95%: (68,8- 72,5)], por el contrario el de menor prevalencia en nuestra población fue el Apo E ϵ 2/ ϵ 2 0,3% [IC95%: (0,1-0,5)], su prevalencia aunque fue superior en mujeres, no lo hizo significativamente; seguido de β -3 Adrenérgico (CC) 0,4% [IC95%: (0,1-0,6)] con idénticas distribuciones entre mujeres y hombres y sin diferencias entre los diferentes grupos de edad.

En función de los parámetros que hemos analizado, factores de riesgo clásicos, emergentes y genéticos para la enfermedad cardiovascular, definidos en base a la revisión bibliográfica y a la literatura consultada, en nuestro análisis de los datos hemos hallado asociación significativa para los polimorfismos de riesgo de los que presentan el alelo Apo E (4) mostrando casi dos veces aumentada la probabilidad de presentar enfermedad cardiovascular que los no portadores. Los que tienen el polimorfismo Beta 3 ADR (CT) tienen 2 veces más posibilidades de presentar enfermedad cardiovascular que los no portadores.

Cuando hemos ajustado por el resto de factores predictores, los que presentan el polimorfismo Apo E (24,34,44), tienen 1,6 veces más posibilidades de presentar una enfermedad cardiovascular que los que no presentan este polimorfismo. [OR= 1,6 (1,1 -2,6), p= 0,034].

Ajustando el modelo predictivo por Sexo, Edad, Dislipemia, Diabetes, Obesidad Abdominal y por el Apo E (24, 34, 44), los que presentan el polimorfismo Beta 3 ADR (CT), presentan 2,3 [IC95%: (1,4- 3,6), p= 0,001], veces más posibilidades de tener una enfermedad cardiovascular que los que no tienen dicho polimorfismo.

Por tanto, en el presente trabajo hemos podido demostrar una asociación de la presencia de dos de los polimorfismos referenciados como de riesgo cardiovascular, polimorfismo Apo E (24, 34, 44) y Beta 3 ADR (CT), con un riesgo

significativamente aumentado, de presentar alguna de las enfermedades cardiovasculares; en base a sus altas prevalencias principalmente, cardiopatía isquémica ⁽⁹²⁾ ⁽⁹³⁾ ⁽¹⁰⁷⁾ ⁽¹⁰⁸⁾ y enfermedad cerebrovascular ⁽¹⁰³⁾ ⁽¹⁰⁴⁾.

Relación con la literatura científica

La relación entre el perfil lipídico y la Apo E, viene dada por la concentración en suero de Apo E y la concentración de colesterol, en parte, determinada por el polimorfismo más común de la Apo E, el alelo $\epsilon 2$ se asociaría con menor colesterol sérico y una mayor concentración de la enzima, mientras que el alelo $\epsilon 4$ está asociado con una baja concentración de esta y una mayor concentración sérica de colesterol ⁽⁸⁹⁾.

Diferentes estudios han demostrado que el alelo $\epsilon 4$ está asociado con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria ⁽⁸¹⁾ ⁽⁹⁰⁾ ⁽⁹¹⁾. No está claro está mediado a través del efecto del genotipo Apo E en los lípidos o a través de otros mecanismos; las diferencias en las tasas de ECC observadas en los distintos países europeos analizados mediante un estudio, en parte, parece que podrían ser explicadas por la prevalencia de los distintos genotipos de la Apo E. Sin duda, como hemos podido comprobar en la revisión bibliográfica, el perfil lipídico es uno de los factores de riesgo más estudiados y relacionado con la enfermedad cardiovascular y los eventos coronarios.

La distribución alélica obtenida en nuestro trabajo, se asemeja bastante a las observadas en otras poblaciones similares, en un estudio sobre varios marcadores genéticos de RCV recientemente, se evaluaron las frecuencias alélicas de la población de Marruecos ⁽¹⁰⁰⁾, para el polimorfismo Apo E mostrando unas prevalencias para los alelos $\epsilon 2$ $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, de 11,3%, 78,6% y 10,2% respectivamente, frente a la mostrada en población andaluza 6,0%, 84,0% y 10,0% igualmente para los alelos $\epsilon 2$ $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, lo que reflejaría un paralelismo en las frecuencias excepto para el alelo $\epsilon 2$, que se mostraría menos prevalente en nuestra población.

Según la literatura consultada, para otros estudios realizados sobre muestras poblacionales diferentes geográficamente de la nuestra ⁽⁸²⁾, la

distribución alélica de Apo E en la población mostró un predominio del alelo $\epsilon 3$ (84,3%), seguido de lejos por alelo $\epsilon 4$ (10,7%) y $\epsilon 2$ (5%) respectivamente; estos datos se asemejan a los porcentajes alélicos de la población estudiada en nuestro trabajo, alelo $\epsilon 3$ (84%), $\epsilon 4$ (10%) y $\epsilon 2$ (6%). Se comprobó también que el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ fue significativamente más prevalente entre los sujetos con ictus isquémico (29,5%) en comparación con los sujetos control (18,8%). Paralelamente a estos datos, hemos comprobado en nuestro trabajo, como los portadores del polimorfismo de riesgo Apo E 4, presentan un riesgo aumentado de cardiopatías con respecto a los no portadores.

La distribución de las cuatro variantes principales de ApoE en otros estudios poblacionales a nivel europeo, ⁽¹⁰³⁾ para los distintos genotipos las prevalencias fueron: $\epsilon 3 / \epsilon 3$ (73,9%), $\epsilon 3 / \epsilon 4$ (17,4%), $\epsilon 2 / \epsilon 3$ (6,5%), y $\epsilon 2 / \epsilon 4$ (2,2%) que resultó igualmente en unas frecuencias alélicas de $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ del 4,3%, 85,9% y 9,8%, respectivamente, muy similares a las observadas en el análisis de nuestros datos. Se destacó el alelo $\epsilon 2$, mostrando una frecuencia más baja en hipercolesterolemicos que la reportada previamente para población control (7,2%). Igualmente la ECV fue una de las principales causas de mortalidad con una prevalencia superior en hombres (12,2% en hombres frente a 7,7% en mujeres), mostrando una relación, curiosamente paralela en sus prevalencias con la frecuencia alélica $\epsilon 4$ del 13,6% en hombres y 6,3% en mujeres. Igualmente en nuestro trabajo hemos obtenido asociación significativa del polimorfismo ApoE 4 y la enfermedad cardiovascular.

En relación con el colesterol-LDL; en un estudio a nivel nacional, se analizó la relación de la ApoE y las variables bioquímicas antropométricas y de estilo de vida, según los genotipos y alelos de esta; resultando en una relación entre los portadores del alelo $\epsilon 4$, y las elevadas concentraciones de c-LDL además de con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria. Los sujetos portadores del alelo $\epsilon 2$ tenían concentraciones de triglicéridos más altos que los no portadores. La prevalencia de enfermedad cardíaca fue proporcionalmente más alta en los portadores del alelo $\epsilon 4$, que en los portadores $\epsilon 2$ y en los homocigotos para $\epsilon 3/\epsilon 3$, tras ajustar por sexo, edad y factores de estilo de vida, datos que se ajustan a los aportados en nuestro

trabajo, relacionando significativamente valores de cLDL y genotipo de riesgo de la Apo⁽¹⁰²⁾.

Respecto al Ictus Isquémico y el polimorfismo Apo E, varios trabajos⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰³⁾ han documentado una relación de los genotipos de ApoE con ictus isquémico, que aumentaría el riesgo cardiovascular en el caso del $\epsilon 4/\epsilon 4$, la asociación del genotipo ApoE fue lineal y positiva en relación con los niveles de c-LDL lo que apoyaría un papel causal de c-LDL en el accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, la asociación de genotipo Apo E con otros biomarcadores cardiovasculares, como lipoproteína (a), proteína C reactiva y triglicéridos no resultó significativa⁽¹⁰⁴⁾.

En relación con Infarto agudo de miocardio⁽⁹²⁾ otros estudios, analizaron las prevalencias de los genotipos de Apo E, obteniendo que el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ tenía una frecuencia superior para los sujetos de estudio, en comparación a la mostrada por los controles, por el contrario la prevalencia del genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$, fue superior en los controles.

Se observó una asociación significativa del alelo $\epsilon 4$, especialmente el genotipo Apo E $\epsilon 3/\epsilon 4$, con infarto de miocardio. Los datos aportados a partir de estudios sobre poblaciones asiáticas⁽⁹³⁾, pusieron igualmente de manifiesto, como los portadores del alelo $\epsilon 4$ tenían aumentado en un 40% el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC), mientras que el alelo $\epsilon 2$ no tenía ninguna asociación significativa con esta enfermedad.

También se ha relacionado no solo con eventos coronarios sino también con diabetes tipo 2, analizando la distribución del polimorfismo con la concentración de lípidos en plasma, se mostró una correlación de la variante Apo E 4 con la enfermedad arterial coronaria (EAC), así mismo, resultó asociado con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁽¹⁰⁷⁾, relación que se mantuvo tanto en presencia previa o no de enfermedad arterial coronaria, además se vio aumentado el riesgo entre los sujetos con obesidad y / o hábito de fumar. Datos de

asociación con la diabetes, que no son significativos para los sujetos analizados en nuestra muestra.

Al igual que para la relación con el riesgo por hábito tabáquico, el alelo $\epsilon 2$ mostró un efecto modulador frente al riesgo de inactividad física, mientras que el alelo $\epsilon 4$ potenció el efecto nocivo de esta con respecto al riesgo de enfermedad coronaria, lo que implicaría que los portadores del alelo $\epsilon 4$ pueden tener un efecto más ventajoso frente a la actividad física, que las personas con otros genotipos de la ApoE. Sin embargo la revisión de estudios previos sobre las interacciones entre la actividad física y los diferentes polimorfismos de la ApoE, sobre el perfil lipídico mostraron resultados contradictorios. Uno de estos reveló que los portadores varones del alelo $\epsilon 4$ tenían mayores efectos protectores de la actividad física en su perfil lipídico, no así las mujeres, posiblemente explicada por ser estos los que tienen el perfil lipídico más desfavorable, por tanto tiene mayor probabilidad de mejorar los parámetros del perfil lipídico con el ejercicio ⁽⁸¹⁾ ⁽⁸³⁾. En los datos analizados en nuestro estudio no se puede relacionar la actividad física y los genotipos de riesgo de Apo E.

En relación de la influencia del sexo y la edad para las concentraciones de Apo E y sus polimorfismos en las poblaciones, una muestra basada en sujetos de entre 40 a 77 años, analizó, tomando de referencia el alelo $\epsilon 3$, como el alelo $\epsilon 4$ mostraba asociación con valores elevados de c-LDL (≥ 160 mg/dl) en las mujeres, los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$, se asociaron con valores de triglicéridos moderadamente elevados (≥ 250 mg / dl) en los hombres, además el alelo $\epsilon 2$ se asoció con unos valores de triglicéridos fuertemente elevados (≥ 500 mg / dl) en los hombres. El efecto del polimorfismo del gen Apo E en la absorción y eliminación de grasa de la dieta ha sido evaluado y se encontró que la retirada de partículas lipídicas en la fase postprandial, se vería retrasada en los portadores del alelo $\epsilon 2$, en comparación con los portadores del alelo $\epsilon 4$.

Esto puede ser apoyado además por el reciente descubrimiento de un polimorfismo situado en la región Apo E del promotor del gen, que determina el nivel de expresión de este gen ⁽⁹⁸⁾, lo que nos llevaría a concluir que, tanto en

mujeres como en hombres, el alelo $\epsilon 4$ se asocia con un perfil lipídico menos favorable y un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, mientras que $\epsilon 2$ muestra los efectos opuestos. Tal asociación parece ser más fuerte en las mujeres que en los hombres y aún más fuerte en las mujeres después de la menopausia. Sin embargo, la contribución exacta del polimorfismo Apo E para las enfermedades cardiacas sigue mostrándose poco clarificadora.

En referencia a la distribución por edad de los polimorfismos, la frecuencia de los diferentes genotipos y alelos de la Apo E en personas de edad avanzada, Schachter et al ⁽¹⁶⁹⁾ demostraron que el alelo $\epsilon 4$ fue significativamente menos frecuente en los centenarios que en los controles (5,2% vs 11,2%, $p < 0,001$), mientras que la frecuencia del alelo $\epsilon 2$ se incrementó significativamente (12,8% vs 6,8%, $p < 0,01$); estos resultados fueron similares a los encontrados por otros grupos de investigación, Lewis et al. ⁽¹⁷⁰⁾, cuando revisaron 15 estudios transversales en los que se relacionaron polimorfismos de la Apo E con la longevidad en la población, se observaron aumentos en las frecuencias de $\epsilon 2$ y en cambio las frecuencias de los alelos $\epsilon 4$ se mostraron relativamente bajas en personas de edad avanzada, comparadas con las poblaciones más jóvenes, lo que respondería a un efector protector del alelo $\epsilon 2$, o quizá también obedecería a una menor esperanza de vida en los portadores de $\epsilon 4$.

Analizando otros estudios, comprobamos como la susceptibilidad genética puede ser modulada con medidas terapéuticas, así se refleja en otros estudios de supervivencia, en población del norte de Europa “Estudio de Supervivencia escandinavo Simvastatina” ⁽¹⁰⁹⁾ en el que un 16% de los portadores de $\epsilon 4$ murieron en comparación con el 9% de los pacientes sin el alelo, correspondiente a una tasa de riesgo de mortalidad de 1,8 (IC 95%, 1,1 a 3,1). El aumento del riesgo no se vio afectado por consideraciones como sexo, edad, presencia de ángor, diabetes, tabaquismo, o la concentración de lípidos séricos en el análisis multivariado; en cambio en otro estudio sobre población del sur de Europa, “GISSI study” ⁽¹¹⁰⁾, con el 16,8% portadores de $\epsilon 4$ de los pacientes analizados y 83,2% no portadores, no

se apreciaron diferencias significativas en términos de mortalidad entre portadores $\epsilon 4$ y no portadores (3,61% vs 3,24%, $p = 0,67$).

Sin embargo, mientras en los no portadores $\epsilon 4$ no se observó diferencia significativa en la mortalidad; entre los pacientes tratados con pravastatina y no tratados (2,81% vs. 3,67%, $P = 0,21$), en los portadores de $\epsilon 4$, se observó una reducción significativa de la mortalidad en aquellos tratados con estatinas, (1,85% vs 5,28%, $p = 0,023$); por tanto observamos que la presencia de polimorfismos de riesgo de Apo E no pueden predecir el riesgo de un evento coronario mayor, en ninguno de los casos, pero sí que indicaría que la susceptibilidad genética a una determinada patología cardiaca se podría modular a través de las acciones terapéuticas.

En otro de los estudios llevado a cabo en diferentes países europeos para analizar el gradiente de Apolipoproteína E en función de la distribución geográfica, se pudo comprobar un gradiente de las concentraciones séricas de la proteína de aumento norte-sur, independiente del polimorfismo genético, de la edad o del sexo (99). No se mostró así la distribución del polimorfismo de riesgo Apo E 4 que mostró mayores prevalencias en países del norte.

En referencia a los polimorfismos de los receptores β -adrenérgicos; y debido a que estos se muestran funcionales en las líneas celulares a las que afectan, se resaltó la importancia de los polimorfismos en las vías de señalización de catecolaminas para la regulación de la lipólisis (112) (119). (120), por lo que la disfunción del receptor se ha señalado como posible causante de la obesidad y la resistencia a la insulina, no resultando los datos en una evidencia clara en relación con la presencia del polimorfismo Trp64Arg y la enfermedad coronaria (119).

Según un estudio realizado sobre las diferencias en la distribución del polimorfismo entre diferentes grupos étnicos, la mutación del gen del receptor Beta 3-adrenérgico (Trp64Arg) se halló con mayor frecuencia en la población de indios de raza (Pima) y los participantes de raza asiática (japoneses) (117), sin

embargo se mostró menos frecuente en población de raza caucásica ⁽¹²¹⁾, en este caso, se relaciona la presencia de la resistencia a la insulina, como una de las principales causas de la asociación del polimorfismo a la obesidad y también a la aparición temprana de diabetes tipo 2; además es posible que esta variación genética tenga influencia sobre las vías de señalización de catecolaminas, a través de alteraciones en la lipólisis de los adipocitos, promoviendo así la obesidad; esta misma asociación se puso de manifiesto en otros estudios de distintos países de Europa, Italia entre otros ⁽¹¹⁴⁾; en los que analizando también la correlación entre el polimorfismo Trp64Arg con el trastorno cardiometabólico, en sujetos con obesidad, se relacionó el polimorfismo con la resistencia a la insulina, al igual que con el índice de masa corporal, no se encontró asociación por el contrario, para la presión arterial o la hemoglobina glicosilada; en los datos de nuestro estudio igualmente, hemos podido comprobar la relación significativa entre los portadores del polimorfismo Trp64Arg (CT) y el IMC, no encontrando relación con las presiones arteriales o la obesidad abdominal.

La interacción entre factores genéticos y ambientales parece influir en gran medida sobre la obesidad, en un estudio de llevado a cabo por la Universidad de Valladolid ⁽¹¹⁶⁾ sobre pacientes ambulatorios no diabéticos pero que mostraban prevalencia de obesidad, se les evaluaron las presiones arteriales, la ingesta nutricional y los parámetros bioquímicos; en los datos que reflejaron los pacientes del grupo mutante Trp64Arg (CT) estos presentaron mayor índice de masa corporal, peso, perímetro de cintura, de masa grasa y valores más elevados de proteína C reactiva comparativamente con grupo de control.

En esta línea un estudio realizado en Japón ⁽¹⁷¹⁾ analizó la relación del polimorfismo Trp64Arg con cambios de peso mediante el seguimiento en una población de japoneses obesos; los participantes con el alelo Arg (T) del β 3-ADR aumentaron significativamente su peso corporal (2,1 +/- 4,7 kg, p = 0,002) y el índice de masa corporal (0,64 +/- 1,6 kg / m², p = 0,006), los participantes sin el alelo Arg del β 3-ADR no cambiaron significativamente en estos parámetros (peso corporal: -0.36 +/- 4,2 kg, p = 0,41; IMC: -0.24 +/- 1,5 kg / m², p = 0,12). Los

resultados mostraron como el alelo Arg (T) de la β 3-ADR se asociaba con cambios a largo plazo en el peso corporal IMC, en los participantes que presentaban obesidad.

Igualmente un grupo investigación en fisiología y nutrición de la Universidad de Navarra ⁽¹¹⁸⁾, analizando la asociación entre el aumento del riesgo de obesidad y el polimorfismo Trp64Arg y midiendo el grado de actividad física, encontró una asociación de riesgo alto [3,84 [(IC 95%) 1,33-11,12]] para esta mutación, entre los participantes más jóvenes (20-35 años); mientras que no hallaron aumento del riesgo entre los portadores de mayor edad (35-60 años). Los sujetos más jóvenes portadores del polimorfismo (CT) mostraron un riesgo considerablemente mayor de desarrollar obesidad, independientemente de su sexo o nivel de actividad física en su tiempo libre.

El polimorfismo I/D de la enzima convertidora de angiotensina, se ha asociado con diferencias en los niveles plasmáticos de esta enzima, además parece que tenga cierta relación con el metabolismo de la grasa corporal y las presiones arteriales ⁽¹²⁷⁾, lo cual se pudo estudiar en uno de los estudios realizados sobre población infantil ⁽¹²²⁾. Este estudio analizó la adiposidad y la manifestación de los fenotipos de la presión arterial, concluyendo que los portadores de la variante genotípica DD de la ECA eran más obesos que los niños analizados portadores del genotipo II.

En relación al infarto agudo de miocardio, en diferentes estudios ⁽⁸⁶⁾ ⁽¹³²⁾, el alelo D se asoció significativamente con un mayor riesgo de infarto de miocardio ⁽¹²⁸⁾ ⁽¹²⁹⁾ en modelos comparativos genéticos (OR (IC del 95%): 1,41 (1,22-1,64)), para los portadores (DD) frente a (II) 1,11 (1,01 a 1,21) mostraron un riesgo aumentado; Los análisis de subgrupos, de acuerdo con las etnias y países de los participantes, también mostraron como el alelo D se asociaba significativamente con un mayor riesgo de IAM, tanto en poblaciones de origen asiático como de

origen caucásico [OR (IC 95%) de DD frente a ID + II: 2,11 (1,65-2,70) para los asiáticos y 1,15 (1,05-1,27) para los caucásicos].

Igualmente en un estudio de seguimiento en relación al polimorfismo con el consumo de tabaco ⁽¹²³⁾ ⁽¹³⁰⁾, se pudo comprobar la interacción entre la variante (DD) y su influencia en el aumento del riesgo de enfermedades cardiacas ⁽¹²⁸⁾ ⁽¹²⁹⁾ así como sobre el aumento de la mortalidad en los portadores del genotipo DD en comparación con el genotipo II, sin embargo esta asociación disminuía con la edad, lo que podría interpretarse como una menor adherencia al consumo de tabaco a mayores edades.

La asociación entre HTA sistémica y el polimorfismo I/D es más controvertido, en una muestra del estudio Framingham Heart Study ⁽¹²⁵⁾ donde se realizó un seguimiento de las medias periódicas de la presión arterial, se encontró asociación y ligamiento genético del locus de la enzima con la HTA y la presión arterial diastólica, en hombres pero no en mujeres; otros estudios también han reportado resultados similares respecto a la asociación de la HTA y el I/D de la ECA, ⁽¹²⁶⁾ ⁽¹²⁸⁾.

En referencia a la HTA, otros estudios ⁽¹³¹⁾, han indicado que sea otro gen, concretamente el de la angiotensina II (angiotensina II, AGT) el que influye para la predisposición a la hipertensión, por el contrario el polimorfismo de la ECA jugaría un papel más intenso en la predisposición a eventos isquémicos agudos. La prevalencia del alelo AGT1R (C1166) fue mayor entre las mujeres hipertensas de lo que fueron los controles (0,30 frente a 0,23; $p = 0,03$), pero no se observó dicha diferencia para los hombres. Los polimorfismos AGT T174M y ECA I / D no se asociaron con la hipertensión. Los pacientes hipertensos que presentaban una historia familiar de IAM antes de los 60 años, tenían una mayor prevalencia del alelo D comparados con los no parentales (0,68 vs 0,56; $p = 0,01$). La prevalencia del alelo D también fue mayor entre los pacientes que informaron de una historia familiar de incidencia de accidente cerebrovascular antes de la edad de 65 años.

Nuestros datos, para el polimorfismo I/D no muestran significación para los datos obtenidos en relación al incremento de riesgo de hipertensión.

Diversas observaciones clínicas y epidemiológicas con respecto a otras patologías, sugieren que los FRCV están asociados también con deterioro de las capacidades cognitivas. Los componentes del SRAA se expresan también en el cerebro, para estimar su impacto potencial en el rendimiento cognitivo, se estudió la asociación entre el funcionamiento cognitivo de los sujetos participantes y el polimorfismo I / D ⁽¹³⁶⁾ ⁽¹³⁷⁾. En una muestra de edades medias altas (59-71 años), los homocigotos (DD) presentaron las puntuaciones cognitivas más bajas. Por otra parte, debemos destacar como el efecto combinado de la presencia de al menos un alelo Apo ϵ 4 junto con la presencia conjunta del polimorfismo ACE (DD), fue un factor de riesgo para el deterioro cognitivo.

Las conclusiones, de la literatura científica que hemos analizado sobre la asociación entre el polimorfismo I/D y la morbimortalidad cardiovascular ⁽⁸⁵⁾ ⁽¹²⁹⁾ ⁽¹⁷²⁾ han sido inconsistentes y poco concluyentes en referencia a una clara asociación entre los efectos del polimorfismo y la aparición del evento cardiovascular, se necesitarían estudios de seguimiento prospectivos o de base poblacional. En nuestro trabajo no hemos encontrado significación estadística para la asociación entre polimorfismo I/D de la ECA para los distintos factores de riesgo principales como HTA, obesidad o diabetes, tampoco se ha podido mostrar relación con el infarto de miocardio o la cardiopatía isquémica.

Respecto al polimorfismo (C677T) de la enzima MTHFR; hemos podido analizar sus posibles asociaciones entre otras, con enfermedad vascular aterosclerótica ⁽¹⁷³⁾ ⁽¹⁴⁶⁾, en donde estudios multicéntricos desarrollados en Europa, evaluaron la magnitud del riesgo de enfermedad vascular asociada con un mayor nivel de homocisteína plasmática y examinaron los efectos de interacción entre elevados niveles de la enzima y los FR clásicos, se demostró que el aumento del nivel de homocisteinemia (que confiere un riesgo independiente de la

enfermedad vascular similar a la de fumar o la hiperlipidemia), aumentó asociado con el tabaquismo y la hipertensión; en el análisis de nuestros datos, hemos comprobado una relación significativa entre el polimorfismo (TT) y niveles elevados de Homocisteína sérica; tHcy (CC, CT) 12,6 [IC(95%) 12,4;12,8] vs (TT) 14,4 [IC(95%) 13,9;15,0]] $p < 0,001$. La asociación entre el marcador de riesgo (TT) y los factores de riesgo clásicos no se ha demostrado.

En el análisis del desarrollo de la aterosclerosis como proceso multifactorial y progresivo, varios estudios, algunos sobre población española ⁽⁸⁷⁾ ⁽¹⁴⁶⁾ ⁽¹⁴⁹⁾, han profundizado en la asociación del polimorfismo C677T y las concentraciones de homocisteína sérica, con aterosclerosis, IAM, y el espesor IMT de la arteria carótida, uno de estos estudios realizado en el norte de Europa ⁽⁶⁷⁾, con participantes de edades de entre (24-39 años), concluyó que no se pudo establecer una relación entre el polimorfismo C677T y el grosor IMT de la arteria carótida, el alelo T sí que tendría algún efecto sobre la capacidad del cumplimiento funcional de la arteria. Comprobando, igualmente que la aparición de IAM es significativamente más alta en el caso de la variante homocigota TT, aun así, al igual que hemos obtenido en nuestros resultados, además tampoco hemos obtenido asociación con eventos cardiovasculares, por lo que la fuerza de la relación e interacción de tHcy con otros factores de riesgo cardiovascular no son concluyentes.

Por otra parte, en relación con la prevención cardiovascular de la Hiperhomocisteinemia, ⁽¹⁴⁵⁾, las medidas preventivas tienen un papel importante, estableciendo las directrices para la detección y el tratamiento de la hiperhomocisteinemia además de la identificación y la prevención de la enfermedad arterial coronaria (EAC). En base a los datos epidemiológicos, la prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población general oscilaría entre 5% y 10% y pudiendo llegar a ser tan alta como 30% a 40% en la población anciana. La tHcy, en este caso sería responsable de hasta el 10% de los eventos de EAC y por lo tanto representaría un factor de riesgo importante y potencialmente modificable de ECV; en base a ello, el efecto de la reducción de los niveles de tHcy través de suplementos de vitamínicos o la ingesta dietética de folato, se debería considerar

como una suplementación de rutina para las personas que presentan factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria, incluso para las personas con nivel de folato dentro del rango de normalidad, pero que tienen antecedentes personales o familiares de aterosclerosis prematura, o bien una predisposición endógena para desarrollar hiperhomocisteinemia.

En el mismo sentido otros trabajos ⁽⁸⁷⁾ ⁽¹⁴⁷⁾, han examinado la relación entre el folato y la homocisteína total; comprobando que las bajas concentraciones de folato podrían facilitar la acumulación de homocisteína en plasma; en este sentido un ensayo clínico desarrollado en Reino Unido ⁽¹⁴⁸⁾, evaluó la prevalencia de deficiencia de folato y vitamina B12, entre personas mayores, indicando que el uso de las concentraciones de homocisteína sérica (tHcy) entre las personas mayores con un riesgo aumentado, por presentar concentraciones límite de vitaminas, identificando de este modo pacientes que tendrían un alto riesgo de deficiencia de vitamina B12, estos pacientes deberán ser considerados para el tratamiento preventivo con aporte vitamínico y folato.

Limitaciones y fortalezas

El presente estudio es un estudio de base poblacional cuya muestra está distribuida por toda la comunidad autónoma de Andalucía, y a su vez, la composición según edad y sexo, está en consonancia y es paralela al perfil poblacional de Andalucía.

El porcentaje de participantes estudiados fue muy alto (un 88% del total de la muestra). Esta alta participación y concordancia con la población de Andalucía, se consiguió gracias a las distintas estrategias que se incluyeron en la fase de planificación y que incrementaron el índice de participación.

Además como venimos discutiendo los distintos estudios consultados muestran una asociación compleja y multifactorial entre los factores de riesgo genéticos y el desarrollo de enfermedad. Se hace necesaria la realización de

estudios prospectivos en ámbitos poblacionales amplios y, con trabajos futuros de diseño más específico, acorde con los requerimientos y las técnicas desarrolladas y utilizadas para la identificación de polimorfismos de riesgo para la enfermedad cardiovascular. Los datos aportados hasta ahora, no han sido definitivos para establecer medidas preventivas o programas de identificación mediante cribado poblacional de los diferentes marcadores genéticos de riesgo.

Las últimas actualizaciones de estudios de identificación de polimorfismos de nucleótido simple SNP, relacionados con los factores de riesgo cardiovascular, indican la interacción entre genes polimórficos y los restantes factores potencialmente de riesgo, que serían además de los clásicos, los biomarcadores emergentes, los ambientales; de hábitos de vida y además los psicosociales: nivel socioeconómico, aislamiento social, estrés laboral o familiar; cada una de estas variables deberían considerarse entre los objetivos valorables, a la hora de diseñar futuras investigaciones, hecho que brindaría un amplio campo de trabajo para todo tipo de estudios, tanto de base poblacional como de intervención.

Concretamente la utilización de estudios de análisis de prevalencias sobre base poblacional, nos ha permitido establecer asociaciones generales entre los parámetros estudiados, en nuestro caso, los factores de riesgo genéticos y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además nos ha facilitado una buena caracterización de la muestra, con un diseño representativo a la distribución de la población de nuestra comunidad autónoma; no obstante, el estudio podría ser efectivo igualmente para el objetivo pretendido, con un tamaño muestral más discreto. Si bien, nos aporta bastante fiabilidad sobre las prevalencias observadas de los diferentes factores de riesgo analizados, lo cual nos ha permitido establecer asociaciones sólidas entre estos factores de riesgo y la presencia de enfermedad cardiovascular.

El objetivo último que sustenta el presente estudio, es conseguir un mejor entendimiento de todos los parámetros patológicos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular; tanto para identificar nuevas dianas terapéuticas, como de prevención de los factores ambientales, de cambios de

hábitos conductuales y factores psicosociales que afectarían al desarrollo de la enfermedad a corto y largo plazo.

En resumen, nuestro estudio ha demostrado una importante asociación entre dos de los biomarcadores genéticos estudiados, Apolipoproteína E 4 y β 3 Adrenérgico (CT) y la enfermedad cardiovascular; sin embargo, la naturaleza transversal del estudio no nos permite establecer relaciones de procedencia/consecuencia, o de causalidad respecto a los factores de riesgo tratados y la enfermedad cardiovascular, sino que más concretamente nos informa de una situación puntual, respecto a los parámetros analizados, siendo todo ello referido a la población general.

La falta de datos de factores de riesgo de otra naturaleza, junto con la búsqueda de datos personales o de antecedentes, en la historia clínica Diraya, restarían solidez a algunos de los datos de antecedentes familiares o personales, que constituirían otra de las limitaciones de nuestro estudio; por otro lado, respecto a la aplicabilidad en el diagnóstico clínico de nuestros resultados, se deberán desarrollar en futuros estudios prospectivos. Estos estudios deberán aclarar, entre otras cosas, si la determinación rutinaria de marcadores genéticos de riesgo en consulta clínica, permitiría identificar aquellas personas con mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

En definitiva, como se ha descrito a lo largo de toda la discusión de este trabajo, los mecanismos exactos que regulan el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y la dificultad añadida de realizar un diagnóstico precoz, preciso y no invasivo, son dos de los problemas más trascendentales, a la hora de valorar los factores de riesgo cardiovascular. En este sentido, los resultados de nuestro trabajo, han aportado una importante información encaminada a esclarecer ambas cuestiones, por un lado, la identificación de los potenciales factores de riesgo de origen genético en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, y por otro lado, la necesidad de la inclusión en los programas de salud de medidas preventivas y de promoción de la salud, acerca de los factores que actúan modulando la aparición de patologías cardiovasculares. Teniendo en cuenta, además de los factores de tipo

genético, otros como los factores medioambientales, los hábitos de vida o de tipo psicosocial, a la hora del diagnóstico clínico de la enfermedad.

Finalmente, desde nuestro punto de vista, los datos aportados se podrían utilizar como base de futuros trabajos, existen varios aspectos para abordar a través de nuevos estudios de investigación, bien de tipo experimental o de cualquier otro, para establecer los genes causales asociados a los loci de susceptibilidad, la caracterización y la función desempeñada en la fisiopatología de la enfermedad, además de la extensión de la búsqueda a variantes genéticas raras.

6 CONCLUSIONES

1. El genotipo más frecuente en la población andaluza es el $\beta 3$ Adrenérgico TT (84,7%), seguido del Apo E $\epsilon 3/\epsilon 3$ (70,6%), en cambio el que presenta menor frecuencia es el genotipo Apo E $\epsilon 2/\epsilon 2$ (0,3%). Respecto a los asociados con el riesgo cardiovascular, el más frecuente es el Apo E 4 (18,9%), seguido del MTHFR TT (15,9%) y el menos frecuente el ECA DD (11,4%).
2. El presente estudio ha permitido estimar la prevalencia del alelo $\epsilon 4$ en una muestra representativa de la población Andaluza, así como analizar su asociación con un aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular. La presencia del alelo ApoE 4 podría explicar, en parte, la mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular en quienes lo portan.
3. Los portadores de los polimorfismos de riesgo, $\beta 3$ Adrenérgico y Apo E. son los que presentan mayor probabilidad de padecer alguna de las enfermedades cardiovasculares en nuestra comunidad autónoma.
4. El polimorfismo $\beta 3$ ADR CT, se asocia significativamente con prevalencia de sobrepeso y/u obesidad de carácter general.
5. La variante TT del polimorfismo de la MTHFR se relacionó significativamente con niveles altos de homocisteína plasmática.
6. De las variables estudiadas, la edad, además del sexo, ser dislipémico, padecer Diabetes Mellitus, junto con la Obesidad abdominal y un alto Índice de Masa Corporal, se comportaron como posibles hipotéticas variables predictoras de enfermedad cardiovascular.

7 INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

FIGURA 1: ESQUEMA DE LOS DISTINTOS FACTORES DE RIESGO PREDISPONENTES PARA EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.	18
FIGURA 2 PROCESO FISIOPATOLÓGICO DE FORMACIÓN DE LA PLACA ATERTROMBOTICA.	22
FIGURA 3 ESTRUCTURA DEL GEN DEL RECEPTOR $\beta 3$ ADR Y SU POLIMORFISMO.	35
FIGURA 4 ESQUEMA DE LA ESTRUCTURA DEL GEN ECA Y DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO I/D.	37
FIGURA 5 CICLO DEL METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA.	42
FIGURA 6 REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA PCR.	64

Tablas

TABLA 1 PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD POR SEXO EN ESPAÑA. 2013	2
TABLA 2 PORCENTAJE DE MORTALIDAD POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS, COMPARATIVA MENTE TODAS LAS CAUSAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.	3
TABLA 3 DISTINTAS PREVALENCIAS DE FRCV ENTRE COMUNIDADES AUTONOMAS Y ESTUDIOS DE ÁMBITO NACIONAL.	7
TABLA 4 PREVALENCIAS DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR POR EDAD Y SEGÚN ÁREA GEOGRÁFICA, ANDALUCÍA /RESTO DE ESPAÑA. 2014.	8
TABLA 5 PREVALENCIA DE POLIMORFISMO APO E EN DISTINTOS PAISES EUROPEOS, EN EL AÑO 2000.	30
TABLA 6 FRECUENCIAS DE DISTRIBUCIÓN DE LOS GENOTIPOS Y ALELOS DE APO E PARA SUJETOS CONTROL, CON DIABETES O EAC Y DIABETES 2012 ⁽¹⁰⁷⁾	33
TABLA 7 PÉRDIDAS EN LA MUESTRA INICIAL DEL ESTUDIO.	52
TABLA 8 UNIDAD BASICA ESTÁNDAR DE BEBIDA.	55
TABLA 9 METODOS DE DETERMINACION DE LABORATORIO Y EQUIPOS DE MEDIDA.	62
TABLA 10 ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE ECV DE LA MUESTRA.	72
TABLA 11 HÁBITOS DE VIDA DE LA MUESTRA.	74
TABLA 12 HÁBITOS DE VIDA DE LA MUESTRA POR SEXO.	75
TABLA 13 HÁBITOS DE VIDA DE LA MUESTRA POR GRUPOS DE EDAD.	76
TABLA 14 VARIABLES BIOQUÍMICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS.	77
TABLA 15 VARIABLES BIOQUÍMICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y CLÍNICAS POR SEXO.	78
TABLA 16 FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULAR CLÁSICOS POR SEXO.	79
TABLA 17 FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULAR CLÁSICOS POR GRUPO DE EDAD.	80
TABLA 18 FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULAR EMERGENTES POR SEXO.	81
TABLA 19 FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULAR EMERGENTES POR GRUPO DE EDAD.	82
TABLA 20 PREVALENCIAS Y FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL POLIMORFISMO DE LA APOLIPOPROTEÍNA E.	83
TABLA 21 PREVALENCIAS Y FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR $\beta 3$ ADRENÉRGICO.	84
TABLA 22 PREVALENCIAS Y FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL POLIMORFISMO DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.	85
TABLA 23 PREVALENCIAS Y FRECUENCIAS ALÉLICAS DEL POLIMORFISMO DE LA ENZIMA METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA.	85
TABLA 24 PREVALENCIAS DE LOS POLIMORFISMOS APO E, $\beta 3$ ADR, ECA, MTFHR POR SEXO.	86
TABLA 25 PREVALENCIAS DE LOS POLIMORFISMOS DE APO E, $\beta 3$ ADR, ECA, MTFHR POR GRUPO DE EDAD.	87
TABLA 26 POLIMORFISMO DE RIESGO APO E POR ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE ECV.	88
TABLA 27 POLIMORFISMO DE RIESGO APO E POR HÁBITOS DE VIDA	89
TABLA 28 POLIMORFISMO DE RIESGO APO E POR FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS	90
TABLA 29 POLIMORFISMO DE RIESGO APO E POR FACTORES DE RIESGO EMERGENTES.	91
TABLA 30 POLIMORFISMO DE RIESGO APO E PARA EL PERFIL LIPÍDICO.	92
TABLA 31 POLIMORFISMO DE RIESGO $\beta 3$ ADR PARA ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES.	93
TABLA 32 POLIMORFISMO DE RIESGO $\beta 3$ ADR POR HÁBITOS DE VIDA.	94

TABLA 33 POLIMORFISMO DE RIESGO β 3 ADR POR FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS.....	95
TABLA 34 POLIMORFISMO DE RIESGO β 3 ADR POR FACTORES DE RIESGO EMERGENTES.....	96
TABLA 35 POLIMORFISMO DE RIESGO β 3 ADR PARA EL PERFIL LIPÍDICO.	97
TABLA 36 POLIMORFISMO DE RIESGO ECA PARA ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE ECV.	98
TABLA 37 POLIMORFISMO DE RIESGO ECA POR HÁBITOS DE VIDA.....	99
TABLA 38 POLIMORFISMO DE RIESGO ECA POR FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS.	100
TABLA 39 POLIMORFISMO DE RIESGO ECA POR FACTORES DE RIESGO EMERGENTES.	101
TABLA 40 POLIMORFISMO DE RIESGO ECA PARA EL PERFIL LIPÍDICO.	102
TABLA 41 POLIMORFISMO DE RIESGO DE LA ENZIMA MTHFR PARA ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE ECV.....	104
TABLA 42 POLIMORFISMO DE RIESGO DE LA ENZIMA MTHFR PARA HÁBITOS DE VIDA.....	105
TABLA 43 POLIMORFISMO DE RIESGO DE LA ENZIMA MTHFR PARA FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS.	106
TABLA 44 POLIMORFISMO DE RIESGO DE LA ENZIMA MTHFR PARA LOS FACTORES DE RIESGO EMERGENTES.	107
TABLA 45 POLIMORFISMO DE RIESGO DE LA ENZIMA MTHFR PARA EL PERFIL LIPÍDICO.	108
TABLA 46. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y ESTILO DE VIDA.	109
TABLA 47 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS.	110
TABLA 48 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y FACTORES DE RIESGO EMERGENTES.	111
TABLA 49 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y POLIMORFISMOS DE RIESGO.	112
TABLA 50 MODELO REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.	113

8 ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å	Ångström. $1 \text{ Å} = 1 \times 10^{-10} \text{ m} = 0,1 \text{ nm}$
3FL	Fluoresceína en su extremo 3´terminal
5LC	5´con LC Red 640
ABO	Polimorfismo de grupo sanguíneo ABO
ACE	Angiotensin I-converting enzyme
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGT	Angiotensinógeno
AGTR1	Receptor tipo I de angiotensina II
AHA	American Heart Association
ANOVA	Análisis de varianzas
APC	Células presentadores de antígenos
Apo E	Apolipoproteína E
Arg 64	Polimorfismo B3 adrenergico
AT1	Angiotensinogeno 1
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AVC	Accidente vascular cerebral
ARN	Ácido ribonucleico
BDU	Base de datos de usuarios
CBS	Cistationina β -sintasa
CCAA	Comunidades Autónomas
CDCP	Centre for Disease Control and Prevention
CETP	Proteína transfiere ésteres de colesterol
cHDL	Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
c-HDL	Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad
CI	Cardiopatía isquémica
cLDL	Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
c-LDL	Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
CN	Controles negativos
CoT	Colesterol total
CRD	Cuaderno de recogida de datos

<i>DACP1</i>	Dipeptidyl carboxypeptidase
<i>DE</i>	Desviación Estándar
<i>DM</i>	Diabetes Mellitus
<i>DM2</i>	Diabetes Mellitus tipo 2
<i>T2DM</i>	Diabetes Mellitus tipo 2
<i>DNA</i>	Desoxirribonucleic Acid
<i>DRECA 2</i>	Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Andalucía
<i>EA</i>	Enfermedad de Alzheimer
<i>EAC</i>	Enfermedad arterio coronaria
<i>ECA</i>	Enzima convertidora de la angiotensina
<i>ECC</i>	Enfermedad Cardíaca Coronaria
<i>ECV</i>	Enfermedades Cardiovasculares
<i>EDTA</i>	Etilendiamino tetraacético
<i>ESH</i>	European Society of Hypertension
<i>Factor V</i>	Factor de coagulación sanguínea V
<i>Factor XIII</i>	Factor de coagulación sanguínea XIII
<i>Fg</i>	Fibrinógeno
<i>FR</i>	Factores de Riesgo
<i>FRCV</i>	Factores de Riesgo Cardiovascular
<i>FRET</i>	Fluorescence Resonance Energy Transfer
<i>GAA</i>	Glutamina Adenina Adenina
<i>GB</i>	Glucemia Basal
<i>GBA</i>	Glucemia Basal Alterada
<i>GIM</i>	Grosor Intimomedial
<i>GP Ia</i>	Glicoproteína Ia del receptor de colágeno
<i>GP IIIa</i>	Glicoproteína IIIa del receptor de plaquetas
<i>GRK1</i>	Gen del receptor de la Kinasa 1
<i>GRK4</i>	Gen del receptor de la Kinasa 4
<i>GWAS</i>	Análisis de asociación de genoma completo
<i>HbA1c</i>	Hemoglobina glicosilada
<i>HDL</i>	Lipoproteínas de alta densidad
<i>HOMA</i>	Homeostasis Model Assessment
<i>HTA</i>	Hipertensión Arterial
<i>IAM</i>	Infarto agudo de miocardio

IC	Intervalos de confianza
IHC	The International Conference on Harmonisation
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
INE	Instituto Nacional de Estadística
IRAS	Insulin Resistance Atherosclerosis Study
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
Lp(a)	Lipoproteína a
LPL	Lipoprotein-lipasa
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
MTHFR	Enzima metilentetrahidrofolato reductasa
NCEP	National Cholesterol Education Program
ATP III	Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert
NCETP	Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión Arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
PAS	Presión arterial sistólica
Pb	Pares de bases
PCRus	Proteína C reactiva ultra sensible
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin–kexin type 9
PREDIMED	Prevención de riesgo de enfermedad y Dieta Mediterránea
RCV	Riesgo cardiovascular
RFLPs	Fragmentos de restricción de longitud variable
RI	Resistencia a Insulina
S Met	Síndrome Metabólico
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SCA	Síndrome coronario agudo
SEA	Sociedad europea de aterosclerosis

SDS	Sodium Dodecyl sulfate
SNC	Sistema nervioso central
SNP, SNPs	Single Nucleotide Polymorphism
SRAA	Sistema renina-angiotensina- aldosterona
β-3 ADR	Receptor β -3 adrenérgico
STRs	Repeticiones en tándem de secuencias cortas
T2DN	Nefropatía diabética tipo 2
TAG	Tolerancia alterada a la glucosa
TG	Triglicéridos
TGF-β	Factor de crecimiento transformante
tHcy	Homocisteína plasmática
Trp64Arg	Polimorfismo del Receptor β -3 adrenérgico
UBE	Unidades de Bebida Estándar
UE	Unión Europea
UGC	Unidad de gestión clínica
UV	Ultravioleta
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
VNTR	Variable number tandem repeat
WHO	World Health Organization.
α TNF	Factor de necrosis tumoral alfa

9 BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. World Health Organization. Media Center. Cardiovascular Diseases. Fact sheet N^o 317. [Consultado 15 May 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/2013>.
2. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization.2011.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S. Global Burden of Cardiovascular Diseases. Part I: General Considerations, the Epidemiologic Transition, Risk Factors, and Impact of Urbanization. *Circulation*.2001;104:2746-2753.
4. Lim SS, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden. *Lancet*.2012;380(9859):2224–2260.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*.2006;3(11):e442.
6. Instituto Nacional de Estadística. [Consultado 15 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np830.pdf>.2013.
7. Banegas JR, Villar F, Graciani, A. et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev. Esp. Cardiol. Supl* 2006;6(G):3-12.
8. Instituto Nacional de Estadística. INeBase. Defunciones según la causa de muerte. Resultados Nacionales y por CCAA2013. [consultado 15 de Mayo de 2015]. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2013/&file=pcaxis>.
9. Evolución del riesgo cardiovascular en la población andaluza: 1.992-2.007 Estudio DRECA 2. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía (resultados no publicados) .
10. Royo-Bordonada MÁ, Lobos JM , Brotons , Villar F, de Pablo C, Armario P, Cortés O, Gil Nuñez A, Lizcano A 8, de Santiago A, Sans S; (CEIPC). The condition of the cardiovascular prevention in Spain. *Med Clin (Barc)*.2014;142(1):7-14.

11. Castellano JM, Narula J, Castillo J, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. *Rev Esp Cardiol*.2014;67(9):724-730.
12. Lobos-Bejarano, JM. Brotons Cuixart , C. Cardiovascular risk factors and Primary Care: evaluation and intervention. *Aten Primaria*.2011;43(12):668-77.
13. Guijarro C, Brotons C, Camarelles F, Medrano MJ, Moreno JL, del Río A. Primera Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España: Prevención cardiovascular. *Aten. Primaria*.2008;40:473-4.
14. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. CEIPC 2008 Spanish Adaptation. *Rev Clin Esp*.2009;209(6):279-302.
15. Gabriel R, Alonso M. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*.2008;61(10):1030-40.
16. Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, Risk factor treatment and control in relation to coronary disease risk in the Spanish population of the DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol*.2011;64(9):766-73.
17. Barrios V, Escobar C. Características clínicas basales y manejo de los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN. *Semergen*.2015;41(1):3-12.
18. Rodríguez-Sánchez E, García-Ortíz L. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de factores de riesgo cardiovascular en mayores de 65 años en un área urbana. Estudio DERIVA. *Aten Primaria*.2013;45(7):349-357.
19. Catalán-Ramos A1, Verdú JM, Grau M, Iglesias-Rodal M, del Val García JL, Consola A6, Comin E; @GPC-ICS Group. Population prevalence and control of cardiovascular risk factors: what electronic medical records tell us. *Aten Primaria*.2014;46(1):15-24.
20. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Pérez JF, Zaro MJ, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura España. Estudio Hermex. *Aten Primaria*.2010.
21. Gil Montalbán E, Zorrilla Torrasa B, Ortiz Marrón H. Prevalence of diabetes

mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain): the PREDIMERC study. Gac Sanit.2010;(24):3.

22. Valdés S, Garcia-Torres F. Prevalencia de obesidad, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Comparación con datos de prevalencia nacionales. Estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(6):442-448.

23. Banegas JR, López-García E. Achievement of lipoprotein goals among patients with metabolic syndrome at high cardiovascular risk across Europe. The EURIKA study. *Int J Cardiol.*2013;166(1):210-4.

24. O'Donnel, CJ. Elosua, R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.*2008;61:299-310.

25. Barter PJ, Gotto AM, La Rosa JC, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.*2007;357:1301-10.

26. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc).*2005;124:606-12.

27. González-Pacheco H, Vargas-Barrón J, Vallejo M. Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management.*2014;(10) 815-823.

28. 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) Final report. *Circulation.*2002;106:3143.

29. García Iglesias A, Lozano Alonso JE; Workgroup of the RECCyL Study. Factors associated with control of hypertension in the cohort from the study of Cardiovascular Disease Risk in Castilla y León (RECCyL). *Hipertens Riesgo Vasc.*2015;32(2):48-55.

30. Pamies Andreu E, Vallejo Maroto I, Carneado de la Fuente J. Factores genéticos en la hipertensión arterial. *Hipertensión.*2003;20 (4): 163-170.

31. Bo S, Gambino R, Gentile L, Pagano G, Rosato R, Saracco GM, Cassader M, Durazzo M. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study. *J*

*Hypertens.*2009;27(1):102-8.

32. Chobanian AV, Bakris GL, NHBLI Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The JNC 7 report.2003, *JAMA.*2003;289:2560-72.

33. Segura J 1, de la Sierra A, Fernández S, Ruilope LM; en Representación de los Investigadores del estudio IDENTCARE. Relevance of diabetes in high cardiovascular risk hypertensive patients. *Med Clin (Barc).*2013;141(7):287-91.

34. De la Sierra A. et al. Evaluación y tratamiento de la hipertension arterial en España.Documento de consenso. *Med Clin (Barc).*2008;131(3):104-16.

35. Müezziner A, Mons U, Gellert C, Schöttker B, Jansen E, Kee F, O'Doherty MG5, Kuulasmaa K, Freedman ND, Abnet CC7, Wolk A, Håkansson N. Smoking and All-cause Mortality in Older Adults: Results From the CHANCES Consortium. *Am J Prev Med.*2015;49(5):e53.

36. Filion KB, Luepker RV.Cigarette smoking and cardiovascular disease: lessons from framingham. *Glob Heart.*2013;8(1):35-41.

37. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M .Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc).*2005;124(16):606-12.

38. Proceso Asistencial Integrado Atención a Personas Fumadoras.Consejería de Salud. Junta de Andalucía.2008; Sevilla.

39. Wellburn S, Ryan CG, Azevedo LB, Ells L, Martin DJ, Atkinson G, Batterham AM. Displacing Sedentary Time: Association with Cardiovascular Disease Prevalence. *Med Sci Sports Exerc.*2015.

40. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation.*2007;116:2110-8.

41. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.*2015;25 Suppl 3:1-72.

42. Pate RR, Davis MG, Robinson TN, Stone EJ, et al. Promoting physical activity in children and youth. A leadership role for schools. A scientific statement from the

AHA Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*.2006;114:1214-24.

43. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*.2002;162:1867-72.

44. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*.2006;29:1697-9.

45. Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM. La prevalencia de la obesidad y el riesgo cardiovascular asociado: el estudio DARIOS. *BMC Public Health* 2013;13: 542.

46. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:184-96.

47. Fox C, Coady S, Sorlie P, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Jr. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*.2004;292:2495-9.

48. Niswender, K. Diabetes and obesity: therapeutic targeting and risk reduction a complex interplay. *Diabetes Obes Metab*.2010;12(4):267-87.

49. Estrategia en Diabetes del sistema nacional de salud. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Sanidad 2012. [Disponible en <http://publicacionesoficiales.boe.es>]. (Consultado: 12 Oct 2015).

50. Proceso Asistencial Integrado Diabetes Mellitus. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla 2010.

51. Reaven, G. Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease. *Circulation*.2005;112: 3030-3032.

52. Farbstein D, Levy A. The genetics of vascular complications in diabetes mellitus. *Diabetes*.2010;28:477-96.

53. 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;112:2735-52.

54. Kahn R, Buse J, Ferrenini E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical

appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*.2005;28:289-304, 28.

55. Carbayo Herencia JA. New cardiovascular risk markers. Can they influence the classification of cardiovascular risk?. *Clin Invest Arterioscl*.2012;24(2):57-70.

56. Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie*.2015.

57. Frontoni S, Bracaglia D, Baroni A, Pellegrini F, Perna M, Cicconetti E, Ciampittiello G, Menzinger G, Gambardella S. Early Autonomic dysfunction in glucose-tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Hypertension*.2003;41:1223-7.

58. Liu J, Parque YM, Berkowitz SA. Gender differences in the association between food insecurity and insulin resistance among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2010. *Ann Epidemiol*.2015;25(9):643-8.

59. Heeschen C, Hamm CW, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. *J Am Coll Cardiol*.2000;35:1535-42.

60. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke*.2001;32:133-8.

61. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*.2001;37:839-46.

62. Idicula TT 1, Brogger J, Naess H. Admission C-reactive protein after acute ischemic stroke is associated with stroke severity and mortality: the 'Bergen stroke study'. *BMC Neurol*.2009;9:18.

63. Dongway AC, Faggad AS, Zaki HY, Abdalla BE. C-reactive protein is associated with low-density lipoprotein cholesterol and obesity in type 2 diabetic Sudanese. *Diabetes Metab Syndr Obes*.2015;8:427-35.

64. Parrinello CM, Lutsey PL, Ballantyne CM. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *Am Heart J*.2015;170(2):380-9.

65. Festa A, Hanley AJG, Tracy RP, D'Agostino R, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased

insulin secretion. Circulation.2003;108:1822-30.

66. Llevadot J, Blanco Vaca F, González Sastre F. Determinación y utilización de la concentración plasmática de homocisteína en la práctica clínica. *Med Clin (Barc).*2005;124:544-53.

67. Collings A1, Raitakari OT, Juonala M, Rontu R. Associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with markers of subclinical atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(1):22-30.

68. Liew SC, Gupta ED. Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T polimorfismo: epidemiología, el metabolismo y los asociados enfermedades. *Eur J Med Genet* 2015; 58 (1): 1-10.

69. Loscalzo, J. Homocysteine trials. Clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med.*2006;354:1629-32.

70. Nordestgaard BG, MJ Chapman, K Ray, Boren J et al. La lipoproteína (a) como un factor de riesgo cardiovascular: estado actual. *Eur Heart J.*2010;31:2844-53.

71. Danesh J, Collin R. Lp(a) and coronary heart disease. Metaanalysis of prospective studies. *Circulation.*2000;102:1082-1085.

72. Girman CJ, Rhodes T. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol.*2004;93:136-41.

73. Viles-González JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Rev Esp Cardiol.*2004;25:1197-207.

74. Lahoz C. Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid. España. *Rev Esp Cardiol.*2007; 60:184-95.

75. Damani SB, Topol EJ. Future use of genomics in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.*2007; 50:1933-40.

76. Companioni O, Rodríguez Esparragón F. Variantes genéticas, riesgo cardiovascular y estudios de asociación de genoma completo. *Rev Esp Cardiol.*2011;64:509-14.

77. Portilla EC, Muñoz W, Sierra CH. Genes y variantes polimórficas asociadas a la enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*.2014;21(5):318-326.
78. WTCCC Collaborators. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 447:661-78.
79. Hindorff LA, Junkins HA, Hall PN, Mehta JP, Manolio TA. A catalog of published genome-wide association studies [consultado Oct 2015]. Disponible en: www.genome.gov/gwastudies.
80. Proyecto HapMap. Internacional.2014. [Disponible en: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html>]. [Consultado 15 Oct 2015].
81. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*.2007;298(11):1300-11.
82. Asghar M, Kabita S, Kalla L, Murry B, Saraswathy KN. Prevalencia de MTHFR, Factor V, de la ECA y del gen APOE polimorfismos entre los musulmanes de Manipur, India. *Ann Hum Biol* 2013; 40 (1): 83-7.
83. Ward H, Mitrou PN, Bowman R, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. APOE genotype, lipids, and coronary heart disease risk: a prospective population study. *Arch Intern Med*.2009;169(15):1424-9.
84. Emorine L, Blin N, Strosberg AD. The human B3-adrenoceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci*.1994;15:3-7.
85. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y. Contribution of Genetic Polymorphism in the Renin-Angiotensin System to the Development of Renal Complications in Insulin-dependent Diabetes. *J. Clin Invest*. J.1997;99:1585-1595.
86. Sayed-Tabatabaei FA 1, Schut AF, Arias Vásquez A, Bertoli-Avella AM, Hofman A, Witteman JC. Enzima convertidora de angiotensina gen polimorfismo y la morbilidad y mortalidad cardiovascular: el Estudio Rotterdam. *J Med Genet*. 2005;42 (1): 26-30.
87. Dulin E, Guisasola MC. Homocysteine, C677T MTHFR polymorphism and vascular risk in a Spanish population sample. *Eur J Intern Med*. 2012;23(1):e32-3.
88. Gariglio L, Riviereb S, Moralesb A, Porcilea R. Comparison of homocysteinemia and MTHFR 677CT polymorphism with Framingham Coronary Heart Risk Score. *Arch Cardiol Mex*. 2014;84(2):71-78.

89. G. Siest, T. Pillot, A. Régis-Bailly, B. Leininger-Muller, J. Steinmetz, M.M. Galteau, S. Visvikis. Apolipoprotein E: An important gene and protein to be followed in laboratory medicine. *Clin. Chem.*1995;41:1068–1086.
90. Lahoz C, Mostaza JM. Marcadores genéticos asociados a cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)*.1999;113:463-70.
91. Holmes MV, Frikke-Schmidt R, Melis D, Luben R, Asselbergs FW. A systematic review and meta-analysis of 130,000 individuals shows smoking does not modify the association of APOE genotype on risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis*.2014;237(1):5-12.
92. Tanguturi P, Pullareddy B, Kumar PS, Murthy DK. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and myocardial infarction. *Biochem Genet*.2013;51(5-6):398-405.
93. Yousuf FA, Iqbal MP. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphism and coronary heart disease in Asian populations. *Pak J Pharm Sci*.2015;28(4):1439-44.
94. Khan TA, Shah T, Prieto D. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data. *Int J Epidemiol*.2013;42(2):475-92.
95. Eichner JE1, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*.2002;155(6):487-95.
96. Kolovou G1, Damaskos D, Anagnostopoulou K, Cokkinos DV. Apolipoprotein E gene polymorphism and gender. *Ann Clin Lab Sci*.2009;39(2):120-33.
97. Khaw KT. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Heart*.2006;92 Suppl 3:2-4.
98. Kolovou G, Damaskos D, Katherine Anagnostopoulou K, Cokkinos DV. Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Gender. *Ann Clin Lab Sci*.2009 Spring;39(2):120-33.
99. Schiele F, De Bacquer D, Vincent-Viry M, Beisiegel U, Ehnholm C, Evans A, Kafatos A, Martins MC. Apolipoprotein E serum concentration and polymorphism in six European countries: the ApoEurope Project. *Atherosclerosis*.2000;152(2):475-88.
100. They-They TP, Hamzi K, Moutawafik MT, Bellayou H, El Messal M, Nadifi S.

*Prevalence of angiotensin-converting enzyme, methylenetetrahydrofolate reductase, Factor V Leiden, prothrombin and apolipoprotein E gene polymorphisms in Morocco. Ann Hum Biol.*2010.

101. Mahfouz RA, Charafeddine KM, Tanios RF, Karaky NM, Abdul Khalik RN, Daher RT. Apolipoprotein E gene polymorphisms in Lebanese with hypercholesterolemia. *Gene.* 2013;522(1):84-8.

102. Sorlí JV, Velert R, Guillén M, Portolés O, Ramírez JB, Iborra J, Corella D. Effects of the apolipoprotein E polymorphism on plasma lipid levels and cardiovascular disease risk in a Mediterranean population. *Med Clin (Barc).*2002;118(15):569-74.

103. Boumendjel S, Khodja D, Hamri A, Benlatreche C, Abadi N. Apolipoprotein E polymorphism and cerebral stroke. *Ann Biol Clin (Paris).*2013;71(1):21-6.

104. Khan TA1, Shah T, Prieto D, Zhang W. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.*2013;42(2):475-92.

105. Guaita A, Vaccaro R. Influence of socio-demographic features and apolipoprotein E epsilon 4 expression on the prevalence of dementia and cognitive impairment in a population of 70-74-year olds: the InveCe.Ab study. *Arch Gerontol Geriatr.*2015;60(2):334-43.

106. Sando SB1, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, White LR. APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway. *MC Neurol.*2008;8:9.

107. Chaudhary R, Likidlilid A, Peerapatdit T, Tresukosol D, Srisuma S, Ratanamaneechat S. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.*2012;11:36.

108. Tyynelä P, Goebeler S. Age-dependent interaction of apolipoprotein E gene with eastern birthplace in Finland affects severity of coronary atherosclerosis and risk of fatal myocardial infarction Helsinki Sudden Death Study. *Ann Med* 2013;45(3):213-9.

109. Gerdes LU, Gerdes C, et al. The apolipoprotein E4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction. A substudy of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).

Circulation.2000;101:1366-71.

110. Chiodini BD, Signorini S, Lewis CM, et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI Prevenzione study. *Eur Heart J*.2007; 28:1977-83.

111. Skeberdis VA. Structure and function of beta3-adrenergic receptors. *Medicina (Kaunas)*.2004;40(5):407-13.

112. Arner P. Genetic variance and lipolysis regulation: implications for obesity. *Ann Med*.2001;33(8):542-6.

113. Collins S, Surwit RS. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. *Recent Prog Horm Res*.2001;56:309-28.

114. Bracale R, Pasanisi F, Labruna G, Finelli C, Nardelli C, Buono P, et al. Metabolic syndrome and ADRB3 gene polymorphism in severely obese patients from South Italy. *Eur J Clin Nutr*.2007;61(10):1213-9.

115. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kisson N, Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alteration. *Metabolism*.2007;56(6):757-65.

116. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene to adipocytokines and fat distribution in obese patients. *Ann Nutr Metab* 2008;52(4):267-71.

117. Nakashima H, Omae K, Nomiyama T, Sakurai Y. Beta-3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism: does it modulate the relationship between exercise and percentage of body fat in young adult Japanese males. *Environ Health Prev Med*.2013;18(4):323-9.

118. Corbalán MS, Marti A, Forga L, Martínez-Gonzalez MA, Martínez JA. The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor: effect modification by age. *Ann Nutr Metab*. 2002;46(3-4):152-8.

119. Sanz-Rosa, D. Los receptores adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc*.2011;28(2):55-62.

120. Hoffstedt J, Lonnqvist F, Herrmann SM, Cambien F, Arner P, et al. Polymorphism of the human beta3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function.

Diabetes.1999;48:203-05.

121. Oeveren van-Dybicz AM, Vonkeman HE, Bon MA, van den Bergh FA, Vermes I. A B3-adrenergic receptor gene polymorphism and type 2 diabetes in a Caucasian population. *Diabetes Obes Metab*.2001;3(1):47-51.

122. Eisenmann J C, Sarzynski M A, Glenn K, et al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. *Cardiovasc Diabet*.2009;8:14.

123. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*.1995;92:1387-1388.

124. Bautista LE, Vargas CI, Oróstegui M, Gamarra G. Population-based case control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res*.2008;31(3):401-08.

125. O'Donnell C, Lindpaintner K, Levy D. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation*.1998;97(18):166-1772.

126. Ashavaid TF, Shalia KK, Nair KG, Dalal JJ. ACE and AT1R gene polymorphisms and hypertension in indian population. *J Clin Lab Anal*.2000;14(5):230-237.

127. Pamies Andreu E, Vallejo Maroto I, Carneado de la Fuente J. Factores genéticos en la hipertensión arterial. *Hipertensión*.2003;20(4):163-70.

128. Stavroulakis GA, Makris T, Anastasiadis G, Triposkiadis P, Kyriakidis M. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Cardiovasc Drugs Ther*.2000;14(4):427-432.

129. Sahin S, Ceyhan K, Benli I, Ozyurt H, Naseri E, Tumuklu MM. traditional risk factors and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in coronary artery disease. *Genet Mol Res*.2015;14(1):2063-8.

130. Arias-Vásquez A1, Sayed-Tabatabaei FA, Schut AF, Hofman A, Bertolli-Avella AM, Vergeer JM. Angiotensin converting enzyme gene, smoking and mortality in a population-based study. *Eur J Clin Invest*.2005;35(7):444-9.

131. Tiret L, Blanc H, Ruidavets JB, Arveiler D, Luc G, Cambien F. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and

parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. *J Hypertens.*1998;16(1):37-44.

132. Chen Y1, Dong S, He M, Qi T, Zhu W. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of myocardial infarction in an updated meta-analysis based on 34993 participants. *Gene.* 2013;522(2):196-205.

133. Murphey LJ, Gainer JV, Vaughan DE, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation.* 2000;102(8):829-832.

134. Jeng JR. Carotid thickening, cardiac hypertrophy, and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens.*2000;13(1Pt1):111-119.

135. Varda NM, Peterlin B, Umek Bradac S, Gregoric A, Milanez T. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism as a cardiovascular risk factor in children. *Pflugers Arch.*2000;439(3Suppl):R34-35.

136. Richard F, Berr C, Amant C, Helbecque N, Amouyel P, Alperovitch A. Effect of the angiotensin I-converting enzyme I/D polymorphism on cognitive decline. The EVA Study Group. *Neurobiol Aging.*2000;21(1):75-80.

137. Paterna S. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism determines an increase in frequency of migraine attacks in frequency of migraine attacks in patients suffering from migraine without aura. *Eur Neurol* 2000;43(3):133-136.

138. Costerousse O, Allegrini J, Huang W, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I- converting enzyme (Kininase II) in cardiovascular and renal regulations and diseases. *Biol Res.*1998;31(3):161-167.

139. Perez-Oller L, Torra R, Badenas C, Mila M, Darnell A. Influence of the ACE gene polymorphism in the progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.*1999;34(2):273-278.

140. Ohishi M, Rakugi H, Tabuchi Y, Kumahara Y, et al. Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene is associated with postprandial hyperglycaemia in individuals undergoing general check-up. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*2000;27(7):483-487.

141. Joachim E, Goldenberg NA, Bernard TJ. The methylenetetrahydrofolate

reductase polymorphism (MTHFR c.677C>T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism. *Thromb Res.*2013;132(2):170-4.

142. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.*1998;338:1042-50.

143. Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. *N Engl J Med.*1999;341:1572-1576.

144. De Bree A, Verschuren WMM. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C_T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr.*2003;77:687-693.

145. Booth GL, Wang EEL with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *J Can Med Assoc.*2000;163:21-29.

146. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA.*1997;277:1775-1781.

147. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.*1998;49:31-62.

148. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr.*2003;77:1241-1247.

149. Szabó GV. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interv Med Appl Sci.* 2013;5(1):46-51.

150. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygard O, Nordrehaug JE, Tell GS, Ueland PM. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr.*2001;74:130-136.

151. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation.*2001;103:2674-2680.

152. Xi B, Shen Y, Zhao X, Chandak GR, Cheng H, Hou D. Association of common

variants in/near six genes (*ATP2B1, CSK, MTHFR, CYP17A1, STK39* and *FGF5*) with blood pressure/hypertension risk in Chinese children. *J of Hum Hipertension*.2014;28:32-36.

153. Qian X, Lu Z, Tan M, Liu H, Lu D. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension *Eur J Hum Genet* 2007;15: 1239–1245.

154. Miyaki K1, Murata M, Kikuchi H, Takei I, Nakayama T. Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *J Hum Genet*.2005;50(5):241-8.

155. McNulty H1, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proc Nutr Soc*.2008;67(2):232-7.

156. Harbuzova Viu, Polonikov OV, Stroi DO, Matlai OI. Análisis del efecto de la N5, 10- metilentetrahidrofolato reductasa gen C (677) ->T polimorfismo en el desarrollo ictus isquémico en personas con diversos factores de riesgo. *Fiziol Zh*.2014;60 (2): 18-24.

157. Mehlig K, Leander K, de Faire T, Nyberg F, Berg C, Rosengren A. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism. *Heart*.2013;99(23):1761-5.

158. Aranda Lara JM, Aranda Lara P, Briones Perez E, Lapetra Peralta J. Estudio DRECA (*Dieta y Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en Andalucía*). Sevilla. Servicio Andaluz de Salud 1999.

159. I. Graham, D. Atar, European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the ESC*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;2375-14.

160. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*.2006;145(1):1-11.

161. Urbano, V. Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en población andaluza. (Tesis doctoral). 2011;Univ. Sevilla.

162. WHO. *Alcohol Policy Profiles in the European Region of the World Health*

Organization. WHO Regional Office for Europe, 2015.[consultado el 15 de Agosto 2015]. Disponible en:

http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol/index.

163. WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June, 1997. Geneva: WHO; 1998.

164. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:43-48.

165. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.

166. 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(19):2486-97.

167. Wiwert et al. *BioTechniques.* 1997;22:130-138.

168. Cavalli-Sforza, L. L. Bodmer, W. F. *Genética de poblaciones humanas*, Ediciones Omega S. A. Barcelona. 1981.

169. Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, asociaciones Cohen D. genéticos con la longevidad humana en los loci APOE y ACE. *Nat Genet* 1994; 6: 29 -32.

170. Lewis SJ, Brunner EJ. Methodological problems in genetic association studies of longevity—the apolipoprotein E gene as an example. *Int J Epidemiol* 2004;33:962–970.

171. Yamakita M, Ando D, Tang S, Yamagata Z. The Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is associated with weight changes in obese Japanese men: a 4-year follow-up study. *J Physiol Anthropol.* 2010;29(4):133-9.

172. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE. *Am J Hum Genet.* 1992;51:197.

173. De Bree A, Verschuren WMM, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate

reductase 677C_T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. Am J Clin Nutr.2003;77:687-693.

174. *Nogueras, E. Faure. Factores de riesgo. Conceptos generales de las LDL y las HDL como factores de riesgo. Av Diabetol. 2000;16:133.*

10 ANEXOS

Anexo1: Consentimiento Informado. Página 1.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

1

**DIRECCION GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA
SUBDIRECCION DE ATENCIÓN PRIMARIA, PROGRAMAS Y DESARROLLO**

Procedimiento: <i>EXTRACCIÓN SANGUÍNEA PARA ANÁLISIS Y CONSERVACIÓN DE MUESTRAS PARA ESTUDIOS GENÉTICOS</i>	
Servicio/Unidad: <i>ESTUDIO DRECA 2</i>	Historia clínica: <i>Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PARTICIPANTE</i>
Médico.....	CNP.....
Paciente: <i>NOMBRE Y APELLIDOS</i>	NUSS: <i>PERSONALIZADO</i>

Este documento tiene como finalidad dejar constancia de que usted, o quien le represente, ha otorgado su consentimiento a la aplicación del procedimiento arriba mencionado y, por tanto, nos autoriza a intervenir en los términos acordados previamente. Antes de firmar este documento, usted debe haber sido informado de forma verbal y por escrito sobre el procedimiento que le aplicarán.

CONSENTIMIENTO

Manifiesto que estoy conforme con el procedimiento que me han propuesto y que he recibido y comprendido satisfactoriamente toda la información que considero necesaria para adoptar mi decisión. Así mismo, se me ha informado sobre mi derecho a retirar mi consentimiento en el momento en que lo considere oportuno, sin obligación de justificar mi voluntad y sin que de ello se derive ninguna consecuencia adversa para mí.

También manifiesto que se me ha informado sobre mi derecho a solicitar más información complementaria en caso de que lo necesite y a que no se me practique ningún procedimiento adicional, salvo aquellos de los que he sido informado, para el que doy mi aprobación, salvo que sea estrictamente necesario para salvar mi vida o para evitar algún daño irreparable para mi salud.

RIESGOS MAS IMPORTANTES POR LAS CIRCUNSTANCIAS DEL PACIENTE

<i>NINGUNO CONOCIDO</i>

Firma del paciente	Firma persona que representa	Firma del médico
Fecha:	DNI: Fecha:	CNP: Fecha:
Representación por: <input type="checkbox"/> Voluntad de la persona interesada <input type="checkbox"/> Minoría de edad <input type="checkbox"/> Incapacidad de la persona interesada	FIRMA POR REVOCACION Nombre: DNI: Fecha:	

IMPORTANTE: Antes de firmar este documento, por favor, lea la información impresa que se adjunta.

Anexo 1: Consentimiento Informado. Página 2



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

2

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN CLÍNICA ESPECÍFICA DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA SUBDIRECCIÓN DE ATENCIÓN PRIMARIA. PROGRAMAS Y DESARROLLO

Las enfermedades cardiovasculares son muy frecuentes en las poblaciones de los países occidentales, provocan importantes discapacidades, generan mala calidad de vida en las personas que las padecen y causan una elevada mortalidad. Los denominados factores de riesgo cardiovascular son aquellas características biológicas o conductas que favorecen la aparición de este tipo de enfermedades. Entre los factores de riesgo, hay algunos que no se pueden modificar, como la edad y el sexo; sin embargo, otros sí son susceptibles de cambiar e incluso de evitar: el tipo de dieta, el consumo de tabaco, la falta de ejercicio físico, la obesidad, la elevación de la presión arterial y los niveles altos de azúcar y de colesterol en la sangre.

El estudio "Evolución del Riesgo Cardiovascular en la población andaluza (1992-2007): Estudio DRECA-2" pretende conocer, en una amplia muestra de personas que representan a toda la población de Andalucía, con qué frecuencia se presentan diferentes factores de riesgo cardiovascular en nuestra Comunidad Autónoma, así como cual ha sido su evolución en los últimos 15 años. Para ello es necesario recoger información sobre sus antecedentes familiares y personales relacionados con las enfermedades y los factores de riesgo cardiovascular, realizarle una exploración física completa (peso, talla, perímetro abdominal, presión arterial y frecuencia cardíaca) y practicarle una extracción de sangre.

Entre las pruebas que se van a realizar a la muestra de sangre extraída, se encuentran una serie de análisis habituales para conocer sus niveles de glucosa, ácido úrico, colesterol y otras grasas de la sangre. También se llevarán a cabo una serie de pruebas genéticas que se han relacionado con las enfermedades cardiovasculares. Estas consisten en la obtención del ADN a partir de las células que se encuentran en la sangre y determinar una serie de parámetros relacionados con estas enfermedades, concretamente: genotipos de la ApoE, polimorfismo del receptor β -3-adrenérgico, polimorfismo del gen de la ECA y polimorfismo de la homocisteína.

El procedimiento para la extracción es exactamente el mismo que el utilizado para cualquier análisis de sangre habitual y no comporta riesgo para la salud.

La recolección, tratamiento, utilización y conservación de los datos genéticos humanos y las muestras de sangre obtenidas están reguladas según las disposiciones internacionales y nacionales, que velan por el respeto de la dignidad y la protección de los derechos humanos y las libertades fundamentales y sus fines son los de la investigación médica. La persona interesada tiene derecho a decidir ser o no informada de los resultados de la investigación.

En este contexto, tanto la extracción de la sangre como los análisis que se van a realizar son únicamente los expuestos arriba y sólo se utilizarán para los fines anteriormente expuestos, bien en Andalucía o en proyectos más amplios de carácter nacional o europeo, manteniendo siempre la privacidad y la confidencialidad de las personas y de los datos. Las muestras de sangre se conservarán, por una parte, el tiempo necesario para llevar a cabo la investigación, ya que son determinaciones que requieren mucho tiempo para su realización y, por otra, para desarrollar en un futuro otras posibles pruebas genéticas, actualmente no conocidas, y siempre relacionadas con las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. En todo momento se garantizará la privacidad y la confidencialidad de la persona y de los datos.

La transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos y el R.D. 994/99.

DOCUMENTO ELABORADO POR EL COMITÉ CIENTÍFICO DEL ESTUDIO DRECA 2

ANEXO 2: Cuaderno de recogida de datos. CRD.

	Servicio Andaluz de Salud CONSEJERÍA DE SALUD	Espacio para etiqueta identificativa
<p>SERVICIO ANDALUZ DE SALUD</p> <p>CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)</p> <p>ESTUDIO DRECA 2</p> <div data-bbox="308 1034 1125 1167" style="border: 2px solid black; height: 50px; margin: 10px auto; width: 500px;"></div>		
<p>Dirección General de Asistencia Sanitaria Subdirección de Atención Primaria, Programas y Desarrollo Servicio de Planificación Operativa</p>		

Fecha: __/__/__

I. Datos de identificación y filiación del participante actualizados (rellenar solo en caso de que no haya etiqueta identificativa o haya algún error en la misma)

Nombre y apellidos:

DNI _____

NUSS _____

Sexo (1. Mujer 2. Hombre):

Calle/Avenida/Plaza: _____

Nº _____

Municipio _____

CP _____ Provincia _____

Teléfono _____

Fecha de nacimiento

Día	Mes	Año
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Profesión

- Manual ligera (comerciantes, vendedores y similares; preparación y tratamiento de materiales ligeros; fabricación, montaje y manejo de maquinaria de precisión e instalaciones no industriales).
- Manual intensa (servicio de hostelería, tareas domésticas, de protección y/o seguridad y similares; extracción de minerales; agricultura, silvicultura, pesca, caza y similares; montaje y manejo de maquinaria industrial pesada).
- Sedentaria sin responsabilidad (servicios administrativos y similares; estudiantes).
- Sedentaria con responsabilidad (profesionales, técnicos y similares; personal directivo).

II. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura (Existencia de historia familiar de enfermedad cardiovascular [cardiopatía isquémica, ictus o arteriopatía periférica] precoz en familiares de primer grado [padre o hermanos]: varones menores de 55 años; mujeres menores de 65 años)

	Padre	Madre	Hermanos
Angina de pecho			
Infarto agudo de miocardio			
Angioplastia o Cirugía de revascularización miocárdica			
Muerte súbita			

III. Antecedentes personales

3.-1 Enfermedad cardiovascular conocida

	No	Si	Fecha diagnóstica
Cardiopatía isquémica			
Angina de pecho			
Infarto agudo de miocardio			
Angioplastia o Cirugía de revascularización miocárdica			
Enfermedad cerebrovascular			
Ictus isquémico o hemorrágico			
Ataque isquémico transitorio			
Demencia vascular			
Endarterectomía o angioplastia carotídea			
Arteriopatía periférica			
Claudicación intermitente			
Angioplastia o cirugía vascular periférica			

3.-2.- Factores de riesgo cardiovascular presentes

1. Diabetes: (1. Si 2. No):

Año de diagnóstico:

Tratamiento actual:

Dieta	
ADO	
Insulina	
Nombre del fármaco/s:	

2. Hipertensión arterial: (1. Si 2. No):

Año de diagnóstico:

Tratamiento actual:

Dieta	
Fármacos	
Nombre del fármaco/s	

3. **Dislipemia:** (1. Sí 2. No):

Año de diagnóstico:

Tratamiento actual:

Dieta	
Fármacos	
Nombre del fármaco/s:	

3.- 3 Menopausia
 (1. Sí 2. No):

Año menopausia:

Toma de anticonceptivos (1. Sí; 2. No):

Año de comienzo de la toma de anticonceptivos:

Año de finalización de la toma de anticonceptivos:

Años de duración de la abstinencia del hábito tabáquico (ex fumadores):

2. Consumo de alcohol (unidades de bebida estandar-UBE- por semana).

Tipo de bebida	Cantidad	UBE	UBE consumidas a la semana
Vino	1 vaso (100 ml)	1	
	1 litro	10	
Cerveza	1 caña/botella (200 ml)	1	
	1 litro	5	
Licores	1 copa (50 ml)	2	
	1 carajillo (25 ml)	1	
	1 combinado (50 ml)	2	
	1 litro	40	

3. Ejercicio físico:

3-1 Tipo de ejercicio físico que implica su trabajo o actividad habitual.

- 1.- Sentado la mayor parte de la jornada.
- 2.- De pie la mayor parte de la jornada sin grandes desplazamientos o esfuerzos.
- 3.- Caminando, llevando algún peso, desplazamientos frecuentes.
- 4.- Trabajo pesado, tareas que requieren gran esfuerzo físico.

3-2 ¿Qué tipo de ejercicio físico hace en su tiempo libre?

- 1.- No hago ejercicio. Mi tiempo libre lo ocupo casi completamente sedentario (leer, ver la televisión, ir al cine, etc.).
- 2.- Alguna actividad física o deportiva ocasional (caminar o pasear en bicicleta, jardinería, gimnasia suave, actividades recreativas de ligero esfuerzo, etc.).
- 3.- Actividad física regular, varias veces al mes (tenis, gimnasia, correr, natación, ciclismo, juegos de equipo, etc.).
- 4.- Entrenamiento físico varias veces a la semana.

IV. Hábitos de vida

1. Consumo de tabaco

	Sí	No	Ex fumador
Fumador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fumador. Se considerará fumador al individuo que fuma regularmente cualquier cantidad de tabaco (cigarrillos, puros o pipa) o que ha abandonado el hábito hace menos de 1 año.
 No fumador. Individuo que no ha fumado nunca.
 Ex fumador. Individuo que ha abandonado el hábito hace más de 1 año.

Años de duración del hábito tabáquico (fumadores y ex fumadores):

Número de cigarrillos/día (fumadores y ex fumadores):

V. Exploración física

1. Peso (Kg):

2. Talla (Metros):

4. Perímetro abdominal (cm):
 (Se medirá con la persona de pie, rodeando la cintura en un plano horizontal [paralelo al suelo] que pasa por el borde superior de las crestas ilíacas, con una cinta métrica ajustada a la piel, pero sin comprimir. La medición se realiza al final de una espiración normal, no forzada)

--	--	--

5. Presión arterial (mm Hg)
 (Se empleará un manómetro de mercurio adecuadamente calibrado, con un manguito de tamaño adecuado a la circunferencia del brazo [manguito grande para perímetros braquiales superiores a 32 cm y manguito estándar para los iguales o inferiores a 32 cm]. Se harán dos tomas de presión arterial, una al principio y otra al final de la entrevista. Se harán en el brazo dominante, con el individuo sentado)

Presión arterial sistólica:

1ª Toma

2ª Toma

Presión arterial diastólica:

1ª Toma

2ª Toma

6. Frecuencia cardíaca (lpm):
 (Se medirá mediante la toma del pulso radial durante 1 minuto, inmediatamente después de cada toma de presión arterial)

1ª Toma

2ª Toma

VI. Observaciones

3

[A rellenar por la Organización]

VII. Resultados analíticos:

Colesterol total (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
Colesterol HDL (mg/dl)	
Colesterol LDL (mg/dl)	
Colesterol no HDL (mg/dl)	
ApoA1 (mg/dl)	
ApoB (mg/dl)	
Lp(a) (mg/dl o µmol/l)	
Glucosa plasmática (mg/dl)	
Acido úrico (mg/dl)	
Homocisteína (µmol/l o mmol/l)	
Proteína C reactiva (mg/l)	
Insulinemia basal	

VIII. Factores genético:

Genotipos de la ApoE	
Polimorfismo del receptor β-3 adrenérgico	
Polimorfismo del gen de la ECA	
Mutación del gen MTHFR	

IX. Sospecha diagnóstica en el transcurso del estudio de:

	Si	No
Diabetes/GBA**		
Hipertensión arterial		
Dislipemias		

* Se emitirá, por parte del Comité Científico, el correspondiente informe, tanto para el paciente/familiar como para el médico de familia

** Glucemia basal alterada

X. Confirmación del Diagnóstico de:

	Si	No
Diabetes/GBA		
Hipertensión arterial		
Dislipemias		

- Anexo 3: Variables de estudio. Página 1

Variables demográficas:	Edad Sexo Ocupación
Antecedentes personales de ECV	Cardiopatía isquémica Enfermedad cerebrovascular Arteriopatía periférica
Antecedentes familiares	Familiares de 1º grado padre <55 años Angor Infarto de miocardio Muerte súbita Familiares de 1º grado madre <65 años Angor Infarto de miocardio Muerte súbita Hermanos Angor Infarto de miocardio Muerte súbita
Hábitos de vida	Consumo de tabaco Consumo de alcohol Ejercicio físico en el trabajo. Ejercicio físico en el tiempo libre

- Anexo 3: Variables de estudio. Página 2

Encuesta dietética	Cuestionario validado de frecuencia de consumo de alimentos Cuestionario de adherencia al patrón de dieta mediterránea
Exploración física	IMC perímetro abdominal Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD)
Variables analíticas	<i>Lípidos: colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos, Lp (a) Glucosa plasmática Insulina HbA1c índice HOMA Homocisteína PCR ultrasensible</i>
Factores genéticos	Genotipos de la Apo E Polimorfismos del receptor β -3 adrenérgico Polimorfismos del gen de la ECA Mutación del gen MTHFR
FRV presentes	<i>Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial Dislipemia</i>

ANEXO 4: Cuestionario de Adherencia a la dieta mediterránea

Nº	P	Modo de	Punto
1	¿Usa el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Sí = 1 punto	
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, comidas fuera de casa, ensaladas, etc...)?	2 ó más cucharadas = 1 punto	
3	¿Cuántas raciones de verduras u hortalizas consume al día (1 ración = 200 g. Las guarniciones o acompañamientos = ½ ración)?	2 ó más (al menos 1 de ellas en ensalada o	
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día ?	3 ó más = 1 punto	
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (1 ración = 100-150 g)?	Menos de 1 = 1 punto	
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (porción	Menos de 1 = 1 punto	
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día ?	Menos de 1 = 1 punto	
8	¿Bebe vino ? ¿Cuánto consume a la semana ?	3 ó más vasos = 1 punto	
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (1 plato o ración = 150 g)?	3 ó más = 1 punto	
10	¿Cuántas raciones de pescado/mariscos consume a la semana (1 plato, pieza o ración = 100-150 g de pescado ó 4-5 piezas ó 200 g de marisco)?	3 ó más = 1 punto	
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera, como: galletas, flanes, dulces, bollería, pasteles) a la semana ?	Menos de 3 = 1 punto	
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (1 ración = 30 g)?	1 ó más = 1 punto	
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo, pavo o conejo: 1 pieza o ración de 100-150 g)?	Sí = 1 punto	
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, arroz u otros platos aderezados con salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	2 ó más = 1 punto	
		Puntuación Total	
		Resultado Final	

ANEXO 5: Valores de normalidad de referencia para las variables bioquímicas (Laboratorio de Análisis y Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla).

	RANGO Normalidad	Unidades
Ácido Úrico	3,5- 7,0	mg/dl
Creatinina	0,5-1,10	mg/dl
Glucosa	70- 110	mg/dl
HbA1c	4,0-6,0	%
Colesterol Total	150-200	mg/dl
Triglicéridos	70-170	mg/dl
HDL-Colesterol	35-50	mg/dl
LDL-Colesterol	80-140	mg/dl
Homocisteína	5-15	µmol/L
Insulina	2,5-25	µU/ml
Lipoproteína a	1-30	mg/dl
Proteína C Reactiva (us)	0-3,0	mg/L
Glucemia Basal Alterada (GBA)	110-125	mg/dl
HiperHoma (<i>calculado para nuestra muestra</i>)	≥ 2,09	%
HiperHomocisteína	>15	µmol/L
HiperInsulina	>25	µU/ml

