



ORIGINAL

Impacto de los factores de riesgo cardiovascular en la población extremeña: aportación de la cohorte HERMEX para una estrategia preventiva[☆]



Francisco Javier Félix-Redondo^{a,*}, Luis Lozano Mera^b,
Paula Alvarez-Palacios Arrighi^c, Maria Grau Magana^d,
Jose María Ramírez-Romero^e y Daniel Fernández-Bergés^c

^a Centro de Salud Villanueva Norte, Servicio Extremeño de Salud, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^b Centro de Salud Urbano I, Servicio Extremeño de Salud, Mérida, Badajoz, España

^c Unidad de Investigación Área de Salud Don Benito-Villanueva de la Serena. FUNDESALUD, Villanueva de la Serena, Badajoz, España

^d IMIM-Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, España

^e Hospital Universitario Infanta Cristina, Servicio Extremeño de Salud, Badajoz, España

Recibido el 13 de julio de 2018; aceptado el 12 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 10 de enero de 2019

PALABRAS CLAVE

Enfermedades cardiovasculares;
Prevención y control;
Salud pública;
Epidemiología;
Estudios de cohortes;
Fracción atribuible poblacional

Resumen

Objetivo: Determinar la fracción atribuible poblacional (FAP) de los factores de riesgo (FR) clásicos para la aparición de la enfermedad cardiovascular en una cohorte poblacional de Extremadura, a fin de recomendar intervenciones preventivas prioritarias.

Métodos: Diseño: estudio de cohortes.

Emplazamiento: Muestra poblacional representativa de un área de salud de Extremadura (España).

Participantes: Dos mil ochocientos treinta y tres individuos, de 25 a 79 años, seleccionados aleatoriamente e incluidos entre 2007 y 2009. Se registraron antecedentes y se midieron parámetros clínicos, siendo seguidos hasta el 31 de diciembre de 2015.

Mediciones: Variables explicativas: edad, sexo, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) e hipercolesterolemia.

Variable resultado: Primer evento de la variable combinada de infarto de miocardio, angina de pecho, ictus, isquemia de miembros inferiores y muerte cardiovascular. Se calcularon las *hazard ratio* mediante regresión de Cox, totalmente ajustadas y las FAP mediante la fórmula de Levin.

[☆] En recuerdo de María José Medrano, Josep Lluís Piñols y José María Lobos, que nos dejaron muy tempranamente, por su dedicación a la investigación y a las enfermedades cardiovasculares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felixredondofj@gmail.com (F.J. Félix-Redondo).

KEYWORDS

Cardiovascular diseases;
Prevention and control;
Health public;
Epidemiology;
Cohort study;
Population attributable fraction

Resultados: Se analizaron 2.669 sujetos de la cohorte inicial, al ser excluidos 103 por antecedentes de enfermedad cardiovascular y 61 por pérdidas. El seguimiento fue de 6,9 años (RI: 6,5-7,5). Se documentaron 134 eventos. Tasa de incidencia 7,42/1.000 personas-año. Las *hazard ratio* ajustadas (IC 95%) fueron: HTA 2,26 (1,40-3,67), hipercolesterolemia 2,23 (1,56-3,18), DM 1,79 (1,24-2,58), tabaquismo 1,72 (1,11-2,69). Las FAP (IC 95%) fueron HTA 31,1 (12,4-48,8), hipercolesterolemia 27,0% (14,8-40,6), tabaquismo 18,8% (3,3-35,0), DM 7,9% (2,6-15,2).

Conclusiones: La HTA es el FR con mayor impacto en la salud cardiovascular de la población extremeña, seguido de hipercolesterolemia y tabaquismo, constituyendo objetivos prioritarios para una estrategia preventiva poblacional.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Impact of cardiovascular risk factors in the Extremadura population: HERMEX cohort contributions for a preventive strategy

Abstract

Objective: To determine the population attributable fraction (PAF) of the major risk factors (RF) for the occurrence of cardiovascular disease in an Extremadura population cohort and therefore recommend priority preventive measures in health.

Methods: Design, Cohort study.

Location: Representative population sample of a health area of Extremadura (Spain)

Participants: 2833 individuals, from 25 to 79 years old, randomly selected and recruited between 2007 and 2009. Antecedents and clinical parameters were recorded, a follow up until December 31, 2015 were done.

Measurements: Explanatory variables: Age, sex, obesity, current smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus (DM) and hypercholesterolemia.

Outcome variable: First event of the combined variable of myocardial infarction, angina pectoris, stroke, peripheral arterial disease and cardiovascular death. Fully adjusted hazard ratios (HR) were calculated by Cox regression. The PAFs were calculated using Levin's formula.

Results: 2669 subjects were included, 103 had history of cardiovascular disease and 61 were lost. The follow-up was 6.9 years (IR 6.5-7.5). 134 events were recorded. Incidence rate 7.42/1,000 people-year. Adjusted HR (95% CI) were: hypertension 2.26 (1.40-3.67), hypercholesterolemia 2.23 (1.56-3.18), DM 1.79 (1.24-2.58) and current smoking 1.72 (1.11-2.69). The PAF (95% CI) were: hypertension: 31.1 (12.4-48.8), hypercholesterolemia 27.0% (14.8-40.6), smoking 18.8% (3.3-35.0) and DM 7.9% (2.6-15.2).

Conclusions: Hypertension confers the greatest burden of cardiovascular disease in the population of Extremadura, followed by hypercholesterolemia and smoking. These RF are priority objectives for a population-based preventive strategy.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son ya la primera causa de mortalidad y de años de vida perdidos en el mundo, siendo sus manifestaciones más frecuentes la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular¹. En Extremadura continúan siendo la primera causa de muerte y de ingresos hospitalarios, presentando tasas superiores a la media nacional desde hace décadas². Las causas de esta situación no han sido suficientemente estudiadas, pero se han encontrado prevalencias de los factores de riesgo (FR) clásicos en población general superiores a otras comunidades³. Actualmente se consideran la hipertensión arterial, el tabaquismo, la glucemia elevada, la obesidad y la hipercolesterolemia como los FR que más carga de enfermedad originan en el mundo⁴.

La fracción atribuible poblacional (FAP) es una medida del impacto sobre la salud de una población de distintas

conductas y FR. Es un indicador hipotético de cuánta incidencia de una enfermedad podríamos reducir si hiciéramos desaparecer un FR, asumiendo que existe una relación causal entre ellos⁵. Se ha recomendado su cálculo periódico sobre las poblaciones objeto de intervenciones preventivas, puesto que la magnitud de los riesgos y las prevalencias de exposición cambian en el tiempo⁶.

En Extremadura nunca se ha calculado el peso que tiene cada uno de ellos, como responsable de la carga global de estas enfermedades. Una de las primeras aportaciones de este proyecto fue la detección de una elevada prevalencia de tabaquismo, obesidad y diabetes⁷. Por otro lado, las recomendaciones actuales sobre prevención cardiovascular promueven que las intervenciones sean multifactoriales, adaptadas a las características de las poblaciones sobre las que se va a intervenir y priorizadas según criterios de coste-efectividad⁸.

El objetivo de este análisis ha sido determinar la FAP de los FR clásicos para la aparición de la enfermedad cardiovascular en la población extremeña, procedente del seguimiento de una cohorte durante 7 años, a fin de recomendar intervenciones prioritarias que puedan reducir su incidencia.

Métodos

Diseño y participantes

Estudio de cohorte conformada por una muestra poblacional de 2.833 sujetos, seleccionada aleatoriamente y representativa de la población entre 25 y 79 años, procedente del área de salud Don Benito-Villanueva de la Serena (Badajoz). Las características de la muestra, tasa de participación y la metodología de medición de los FR han sido anteriormente publicadas⁷. La muestra fue seleccionada mediante la generación de números aleatorios sobre los 75.455 habitantes, ordenados por fecha de nacimiento, que constituían la población diana, y se obtuvo una tasa de respuesta del 80,5%.

Variables

El estudio de la muestra transcurrió entre 2007 y 2009, mediante una encuesta estandarizada que registró antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica o ictus), tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus, así como si recibían tratamiento farmacológico para su control. Se realizaron mediciones estandarizadas de parámetros biológicos (peso, talla, presión arterial, glucemia, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol LDL por método directo, colesterol HDL) con los participantes en ayunas, de al menos 10 horas, tras reposo nocturno.

Se definieron como variables explicativas para este estudio los siguientes FR⁸:

- Obesidad: Índice de masa corporal ≥ 30 .
- Obesidad central: perímetro abdominal en hombres > 102 cm y en mujeres > 88 cm.
- Tabaquismo activo: fuma actualmente cualquier cantidad de tabaco o abandonó este hábito hace menos de un año.
- Hipertensión arterial: recibían tratamiento farmacológico o presentaban una presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg (media entre la segunda y tercera medida).
- Hipercolesterolemia: recibían tratamiento farmacológico o tenían una ratio colesterol total/colesterol HDL > 5 en hombres y $> 4,5$ en mujeres.
- Diabetes mellitus: recibían tratamiento farmacológico, presentaban glucemia basal plasmática en sangre venosa ≥ 126 mg/dl o una HbA1c $\geq 6,5\%$.

La variable de resultados se definió como un primer evento cardiovascular, sin antecedentes previos, desde su reclutamiento hasta el 31 de diciembre de 2015. Esta consistió en una variable combinada de cualquiera de las siguientes manifestaciones: angina de pecho, infarto agudo de miocardio, ictus, ictus minor o transitorio, arteriopatía

periférica sintomática de los miembros inferiores y muerte cardiovascular.

Para determinar la aparición de los eventos se utilizaron 3 fuentes; el registro nacional de defunciones, la base de datos asistencial del Servicio Extremeño de Salud y una encuesta de salud cardiovascular estandarizada que se remitió por carta a cada uno de los participantes. Una descripción más detallada de los procedimientos de localización, definición y confirmación de los eventos cardiovasculares puede consultarse en la [tabla 1](#).

Análisis

Se describieron las variables cuantitativas mediante media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) según el tipo de distribución. Para el análisis de las diferencias se utilizó la prueba «t» de Student o U de Mann-Whitney respectivamente. Las variables cualitativas se definieron mediante la frecuencia absoluta y relativa. Para la comparación de proporciones se usó la prueba Chi cuadrado.

Se determinó el riesgo relativo global y por sexo, con el intervalo de confianza al 95%, de las distintas definiciones de las variables explicativas que podían definir población en riesgo. Se preseleccionaron para su inclusión en el modelo multivariante las definiciones habituales de los factores de riesgo y aquellas que presentaron mayor magnitud de asociación.

Se obtuvieron las *hazard ratio* (HR) de cada FR, totalmente ajustadas, para el cálculo de sus FAP respectivas, mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El criterio de entrada fue presentar asociación estadística en la HR ajustadas por edad y sexo. El método utilizado fue *introducir*, realizándose en orden decreciente de la magnitud de la asociación. El criterio de salida se predefinió por la pérdida de la asociación y que modificara menos del 10% los coeficientes de las variables ya incluidas.

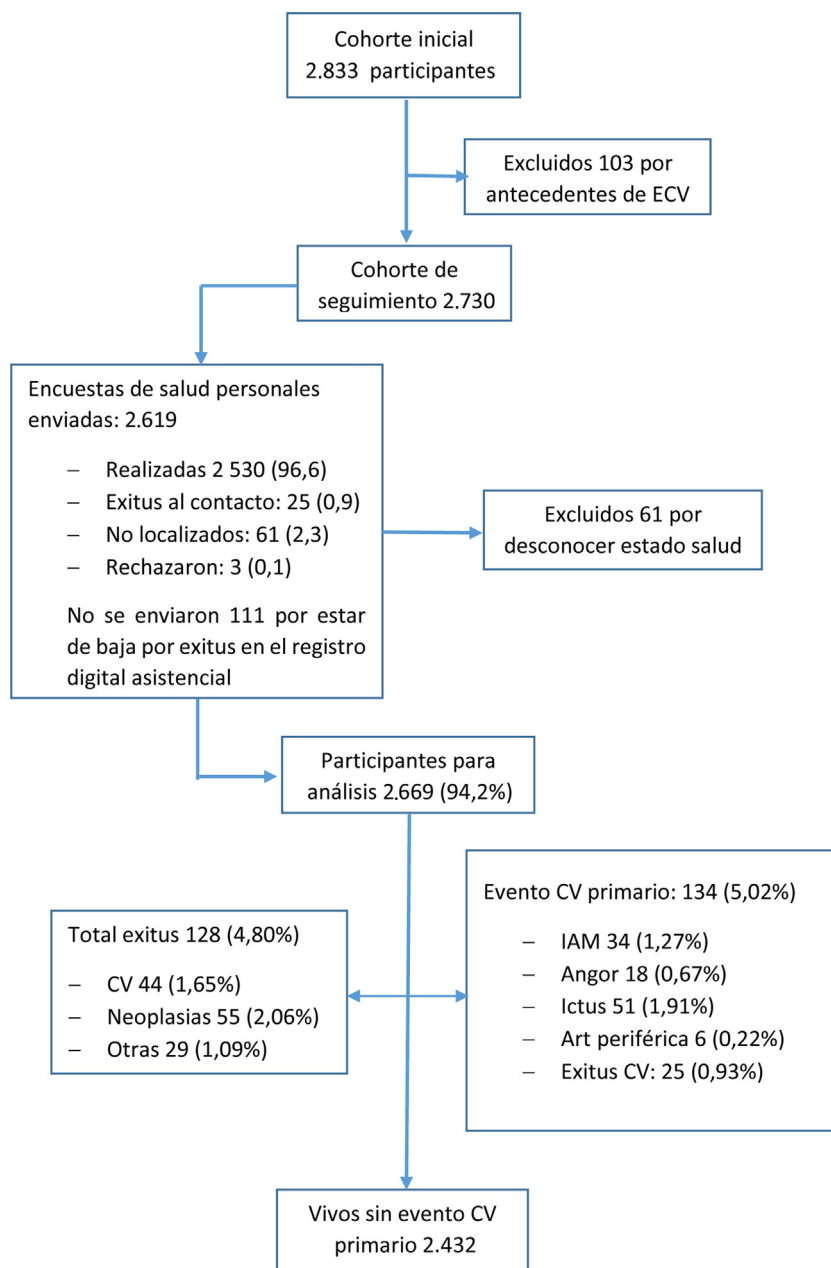
La FAP de cada factor de riesgo se calculó mediante la fórmula de Levin⁵, usando para el cálculo de los intervalos de confianza los límites inferiores y superiores de las HR de cada FR, asumiendo que la variabilidad en la estimación de la prevalencia es despreciable en comparación con el riesgo⁹.

Se realizó también un análisis de sensibilidad de la mortalidad total, para asegurar que las intervenciones propuestas no pudieran afectar negativamente a la supervivencia y se cuantificó el *riesgo residual* asociado a los FR tratados y controlados comparado con su ausencia. Para los cálculos estadísticos se utilizó el programa IBM SPSS Statistic 20.

Resultados

Participación

De los 2.833 participantes iniciales de la cohorte se excluyeron 103 por antecedentes de enfermedad cardiovascular, quedando para el seguimiento 2.730. En 61 casos no se llegó a conocer la situación de salud al final del seguimiento, quedando para el análisis 2.669, el 94,2% de la cohorte inicial.



Esquema general del estudio.

Seguimiento y características de la cohorte

La mediana de seguimiento fue de 6,9 años (RI 6,5-7,5), correspondiendo a 18.056 pacientes-año. Entre las características de la cohorte destacaron la media de edad de 50 años, un 56,4% fueron mujeres y la elevada prevalencia general de FR, que fue superior en hombres (tabla 2).

Incidencia de eventos cardiovasculares

La tasa de incidencia fue de 7,42 eventos/1.000 pacientes-año (6,17- 8,67), siendo superior en hombres ([9,64 7,51-11,77]) con respecto a la mujer (5,62 [4,14-7,09]). La

incidencia acumulada global y por eventos componentes se presentan en la tabla 3.

Riesgos relativos

La edad mayor de 50 años se constituyó como el factor que confiere más riesgo y fue de mayor magnitud en mujeres. En general la mayoría de las definiciones confirieron riesgo, con algunas excepciones, como el tabaquismo activo, en ambos sexos, y la obesidad, el colesterol total y el colesterol LDL en hombres. La hipercolesterolemia al no tener una definición única se presenta con distintos parámetros lipídicos (tabla 4). La distribución de factores sociodemográficos y

Tabla 1 Procedimientos para la detección, definición y confirmación de los casos que componen la variable de resultados combinada*Fuentes utilizadas para la detección de eventos*

Registro de defunciones del Instituto Nacional de Estadística. Se identificaron los fallecidos dentro de la cohorte y la causa fundamental de la muerte

Registro de la base de datos asistencial del Servicio Extremeño de Salud. Se identificaron a todos los pacientes con asignación de cualquiera de los siguientes códigos diagnósticos (CIE.9): 410-414, 427.5, 430-435, 436-438, 440-445, 785.4 y aquellos seguidos en consultas de cardiología, neurología o medicina interna confirmando posibles casos con la información disponible en la historia clínica digital

Encuesta de salud cardiovascular: se elaboró una encuesta de salud cardiovascular y se envió vía postal a todos los participantes. Si no se obtenía respuesta se ofrecía la posibilidad de realizarla vía telefónica. Todos los posibles casos se confirmaban con la historia clínica digital o la solicitud de informes si el evento había ocurrido fuera de la comunidad.

Definición

Infarto de miocardio: clínica compatible con elevación de troponinas junto a ECG compatible y/o pruebas de imagen de isquemia

Angor: clínica de dolor torácico con test de esfuerzo y/o prueba de imagen compatible con su origen isquémico

Ictus maior: sintomatología neurológica deficitaria con prueba de neuroimagen compatible

Ictus minor y transitorios: objetivación de déficit neurológico focal en régimen de hospitalización, que cedió durante esta o las secuelas a su alta eran mínimas, y reconocimiento del diagnóstico de ictus al alta

Isquemia de extremidades inferiores: diagnóstico hospitalario de isquemia de miembros inferiores con clínica de claudicación intermitente, úlcera isquémica, cirugía de revascularización o amputación quirúrgica

Muerte por IAM o ictus: muertes extrahospitalarias cuya causa fundamental se certificó de esta forma, con revisión de la información disponible en la historia clínica digital de AP

Confirmación

Todos los casos fueron revisados por un cardiólogo y un neurólogo expertos que desconocían la exposición del participante

Para categorizar adecuadamente los fallecimientos extrahospitalarios se contactó con los médicos de familia responsables de su atención

clínicos, entre las personas que sufrieron o no algún evento cardiovascular, se presentan en la [tabla 5](#).

Hazard ratios

Quedaron incluidos en el modelo final como factores de riesgo independientes: edad, sexo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes y tabaquismo ([tabla 6](#)). La obesidad no mantuvo esta relación con el ajuste de edad y sexo, ni mostró interacción con el resto de FR. La hipertensión arterial se constituyó como el factor de riesgo con mayor magnitud de asociación. En el análisis por sexos la edad, la hipertensión arterial y la diabetes fueron más determinantes en mujeres, mientras que la hipercolesterolemia y la hipertensión determinaron mayor riesgo en hombres.

En el análisis del riesgo para la mortalidad global fueron factores de riesgo independientes: edad, sexo masculino, tabaquismo, hipertensión y diabetes ([tabla 7](#)).

Fracción atribuible poblacional

La hipertensión arterial fue el FR que mayor riesgo confirió en la población, con un 31%, seguido de la hipercolesterolemia con el 27% y el tabaquismo con el 18% ([fig. 1](#)).

Riesgo residual

Los pacientes con factores de riesgo conocidos, tratados farmacológicamente y bien controlados presentaron un riesgo

superior a los pacientes sin dicho factor de riesgo, en un análisis de regresión de Cox, ajustado por edad y sexo ([fig. 2](#)).

Discusión

Con este trabajo mostramos, por primera vez, la importancia de los FR clásicos en la incidencia de la enfermedad cardiovascular en población extremeña, una comunidad con un riesgo mayor a la media nacional, respaldando una estrategia preventiva específica para esta comunidad.

Estrategias preventivas

El tipo de intervención más adecuado depende de la magnitud que alcanza la FAP de cada factor de riesgo⁵. Cuando esta es alta o moderada, como los casos de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo, ofrece la posibilidad de intervenciones poblacionales, además de las individuales, dado que un descenso general del nivel de exposición resultaría en importantes beneficios para la salud de dicha población¹⁰. Cuando las FAP son bajas las intervenciones preventivas deben ser preferiblemente individuales y dirigidas a tratar a las personas con alto riesgo⁹. Estas deberían ser identificadas mediante cribado o por detección oportunista, pero siempre que las actuaciones posteriores hayan demostrado reducir ese riesgo^{11,12}.

Tabla 2 Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte al comienzo del estudio, por sexos y total

Variables explicativas	Hombres n: 1.211 (45,4%)		Mujeres n: 1.458 (54,6%)		Total n: 2.669 (100%)	
<i>Cuantitativas m (sd)</i>						
Edad (años)	50,3	(14,3)	50,8	(14,7)	50,6	(14,5)
IMC (kg/m ²)	29,1	(4,6)	28,0	(5,8)	28,5	(5,3)*
Perímetro abdominal (cm)	100,1	(11,6)	94,8	(14,4)	97,2	(13,5)*
PAS (mm Hg)	132,1	(18,8)	121,4	(23,0)	126,2	(21,8)*
PAD (mm Hg)	78,7	(10,2)	74,3	(11,0)	76,3	(10,8)*
Colesterol total (mg/dl)	210,8	(39,3)	207,10	(36,8)	208,8	(38,0)**
LDL directo (mg/dl)	125,9	(31,8)	118,3	(31,2)	121,8	(31,7)*
HDL (mg/dl)	52,0	(13,2)	60,8	(14,1)	56,8	(14,3)*
Colesterol total/HDL	4,28	(1,25)	3,57	(1,00)	3,89	(1,17)*
Colesterol no HDL (mg/dl)	158,8	(39,1)	146,3	(36,6)	152,0	(38,2)*
Glucemia (mg/dl)	107,2	(26,0)	100,4	(22,8)	103,5	(24,6)*
Hemoglobina glucosilada (%)	5,20	(0,79)	5,13	(0,81)	5,16	(0,80)**
<i>Cualitativas n (%)</i>						
Tabaquismo activo	476	(39,3)	379	(26,0)	855	(32,0)*
IMC ≥ 30	438	(36,2)	469	(32,2)	907	(34,0)**
Obesidad central	451	(37,2)	925	(63,4)	1.376	(51,6)*
PA ≥ 140/90 mm Hg	380	(31,4)	345	(23,7)	725	(27,2)*
Antihipertensivos	248	(20,5)	346	(23,7)	594	(22,3)**
Hipertensión arterial	476	(39,3)	480	(32,9)	956	(35,8)**
Colesterol total ≥ 250 mg/dl	181	(14,9)	180	(12,3)	361	(13,5)
Colesterol LDL ≥ 155	196	(16,2)	173	(11,9)	369	(13,8)**
Colesterol HDL < 40 H, < 48 M	204	(16,8)	254	(17,4)	458	(17,2)
Colt. total/HDL > 5 H, > 4,5 M	289	(23,9)	221	(15,2)	510	(19,1)*
Hipolipemiantes	166	(13,7)	230	(15,8)	396	(14,8)
Hipercolesterolemia	420	(34,7)	415	(28,5)	835	(31,3)**
Glucemia ≥ 126 mg/dl	130	(10,7)	121	(8,3)	251	(9,4)**
HbA1c ≥ 6,5%	61	(5,0)	74	(5,1)	135	(5,1)
Antidiabéticos (inc. insulinas)	77	(6,4)	102	(7,0)	179	(6,7)
Diabetes mellitus	148	(12,2)	154	(10,6)	302	(11,3)
<i>N.º FRCV (prev %)</i>						
Sin FRCV		24,2		34,5		29,8
1 FRCV		38,8		39,4		39,2
2 FRCV		25,5		19,8		22,4
3 FRCV		10,2		6,2		8,1
4 FRCV		1,2		0,1		0,6

Diabetes mellitus: recibían tratamiento farmacológico, presentaban glucemia basal plasmática en sangre venosa ≥ 126 mg/dl o una HbA1c ≥ 6,5%; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; hipercolesterolemia: recibían tratamiento farmacológico o tenían una ratio colesterol total/colesterol HDL > 5 (hombres) y > 4,5 (mujeres); hipertensión arterial: recibían tratamiento farmacológico o presentaban una presión arterial ≥ 140/90 mm Hg; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica..

* p < 0,001.

** p < 0,05.

Fración atribuible poblacional de los factores de riesgo

La hipertensión arterial es actualmente el factor de riesgo que mayor carga de enfermedad crónica confiere en el mundo⁴ y el segundo en nuestro país, donde lleva de forma invariable desde hace al menos 3 décadas¹³. También se ha estimado que podría estar asociado con el 50% de la mortalidad cardiovascular¹⁴, aunque los datos procedentes de cohortes dan resultados para la cardiopatía isquémica del 33-34%^{6,15}, similar a nuestros hallazgos. En nuestro

medio la mayor intensidad del esfuerzo para su control se centra a nivel individual, pareciendo haber disminuido respecto a épocas pasadas, cuando recibía mayor atención, posiblemente por el estímulo comercial de los nuevos fármacos antihipertensivos. Los autores reclaman una estrategia nacional para este importante factor de riesgo, que incluya políticas sanitarias dirigidas a facilitar los cambios en los hábitos de vida que reduzcan el riesgo de padecer hipertensión arterial y mejoren su control. Las intervenciones no farmacológicas propuestas para personas hipertensas¹⁶, junto a medidas legislativas, que regulen la cantidad de

Tabla 3 Incidencia acumulada de primeros eventos incluidos en la variable de resultados combinada tras 7 años de seguimiento, por sexos y total

	Hombres n: 1.211 (45,4%)		Mujeres n: 1.458 (54,6%)		Total n: 2.669 (100%)	
<i>Enfermedad n (%)</i>						
Angor pectoris	10	(0,83)	8	(0,55)	18	(0,67)
IAM no fatal	23	(1,90)	11	(0,75)	34	(1,27)
Ictus isquémico	12	(0,99)	12	(0,82)	24	(0,90)
Ictus hemorrágico	4	(0,33)	4	(0,27)	8	(0,30)
Ictus menor/AIT	10	(0,83)	9	(0,62)	19	(0,71)
Arteriopatía sintomática EEII	5	(0,41)	1	(0,07)	6	(0,22)
<i>Exitus n (%)</i>						
IAM	5	(0,41)	2	(0,13)	7	(0,26)
Ictus	-		2	(0,13)	2	(0,07)
Otras muertes CV	9	(0,74)	7	(0,48)	16	(0,60)
<i>Total eventos*</i>						
n (%,[IC 95%])	78 (6,44 [5,06-7,82])		56 (3,84 [2,85-4,83])		134 (5,02 [4,19-5,85])	

CV: cardiovascular; EEII: extremidades inferiores; IAM: infarto agudo de miocardio.

* p=0,002.

Tabla 4 Riesgos relativos (IC 95%) según distintas definiciones de los factores de riesgo para la variable de resultados combinada, por sexos y total

	Hombres RR (IC 95%)		Mujeres RR (IC 95%)		Total RR (IC 95%)	
<i>Factores de riesgo</i>						
Edad \geq 50 años	5,96	(3,26-10,92)	13,29	(4,83-36,55)	7,74	(4,62-12,98)
<i>Tabaquismo</i>						
Fumador actual	0,86	(0,55-1,35)	0,28	(0,11-0,69)	0,69	(0,47-1,02)
<i>Obesidad</i>						
IMC \geq 30	1,44	(0,93-2,21)	3,03	(1,8-5,09)	2,00	(1,44-2,78)
Obesidad central	1,44	(0,94-2,22)	3,46	(1,65-7,25)	1,58	(1,12-2,22)
<i>Presión arterial</i>						
PA \geq 140/90 mm Hg	2,83	(1,84-4,35)	8,82	(4,94-15,73)	4,65	(3,31-6,54)
Antihipertensivo	3,33	(2,18-5,08)	8,03	(4,56-14,17)	4,58	(3,29-6,36)
Hipertensión arterial	5,15	(3,08-8,61)	12,23	(5,83-25,63)	7,44	(4,89-11,34)
<i>Colesterol</i>						
Colesterol total \geq 250 mg/dl	1,47	(0,87-2,49)	1,94	(1,04-3,6)	1,69	(1,13-2,52)
Col LDL \geq 155 mg/dl	1,44	(0,86-2,41)	2,02	(1,09-3,75)	1,72	(1,16-2,55)
HDL (< 40 H, < 48 M) mg/dl	1,70	(1,05-2,77)	2,63	(1,55-4,47)	2,05	(1,44-2,93)
Coolest. total/HDL > 5 H, > 4,5 M	2,22	(1,44-3,42)	3,11	(1,83-5,27)	2,68	(1,92-3,75)
Hipolipemiente	2,97	(1,90-4,64)	2,14	(1,22-3,75)	2,53	(1,78-3,60)
Hipercolesterolemia	3,77	(2,39-5,94)	3,12	(1,86-5,21)	3,57	(2,55-5,02)
<i>Glucemia</i>						
Glucemia \geq 126 mg/dl	3,06	(1,92-4,88)	5,23	(3,08-8,88)	3,95	(2,79-5,61)
HbA1c \geq 6,5%	5,25	(3,27-8,41)	6,81	(3,95-11,72)	5,87	(4,11-8,39)
Antidiabético (inc. insulina)	5,08	(3,23-7,99)	7,39	(4,44-12,28)	5,92	(4,22-8,30)
Diabetes mellitus	3,39	(2,17-5,28)	6,35	(3,84-10,49)	4,52	(3,25-6,29)

Diabetes mellitus: glucemia \geq 126 mg/dl o HbA1c \geq 6,5%, o en tratamiento con fármacos antidiabéticos incluido insulinas; H: hombre; hipercolesterolemia: ratio colesterol total/colessterol HDL > 5 en hombres, > 4,5 en mujeres o en tratamiento con fármacos hipolipemiantes; hipertensión arterial: cifras de presión \geq 140/90 mm Hg o en tratamiento farmacológico con antihipertensivos; IC: intervalo de confianza; M: mujer; PA: presión arterial; RR: riesgo relativo.

Tabla 5 Diferencias sociodemográficas y clínicas entre las personas que sufrieron o no enfermedad cardiovascular durante el periodo de seguimiento

Variables explicativas	Hombres n: 1.211 (45,4%)		Mujeres n: 1.458 (54,6%)		Total n: 2.669 (100%)	
	Sin ECV n: 1.133	Con ECV n: 78	Sin ECV n: 1.402	Con ECV n: 56	Sin ECV n: 2.535	Con ECV n: 134
<i>Cuantitativas m (sd)</i>						
Edad (años)	49,4 (13,9)	63,2 (12,5)*	50,0 (14,4)	69,5 (9,8)*	49,7 (14,1)	65,8 (11,8)*
IMC (kg/m ²)	29,0 (4,5)	30,1 (5,5)*	27,9 (5,7)	30,5 (6,3)*	28,4 (5,2)	30,3 (5,8)*
Perímetro abdominal (cm)	99,8 (11,5)	103,7 (13,2)*	94,5 (14,3)	102,6 (13,9)*	96,9 (13,4)	103,2 (13,5)*
PAS (mm Hg)	131,2 (18,3)	144,5 (22,3)*	120,2 (21,9)	152,0 (27,4)*	125,1 (21,1)	147,6 (24,7)*
PAD (mm Hg)	78,7 (10,1)	80,2 (11,3)	74,2 (10,9)	78,2 (12,0)*	76,2 (10,8)	79,4 (11,6)*
Colesterol total (mg/dl)	210,3 (38,6)	218,3 (47,1)	206,6 (36,6)	220,0 (39,6)*	208,3 (37,6)	219,12 (44,0)*
LDL directo (mg/dl)	125,6 (31,5)	130,4 (35,5)	118,1 (30,9)	125,1 (37,7)	121,5 (31,4)	128,2 (36,4)*
HDL (mg/dl)	52,1 (13,0)	50,7 (14,9)	61,1 (14,0)	55,2 (15,6)*	57,1 (14,3)	52,6 (15,3)*
Colesterol total/HDL	4,25 (1,21)	4,66 (1,73)*	3,53 (0,96)	4,29 (1,44)*	3,86 (1,1)	4,5 (1,6)*
Colesterol no HDL (mg/dl)	158,2 (38,3)	167,5 (48,7)*	145,5 (36,3)	165,0 (39,0)*	151,2 (37,7)	166,5 (44,8)*
Glucemia (mg/dl)	105,9 (23,9)	125,8 (42,8)	99,4 (20,8)	123,9 (46,9)*	102,3 (22,5)	125,0 (44,4)*
Hemoglobina glucosilada (%)	5,2 (0,7)	5,9 (1,3)*	5,1 (0,7)	6,1 (1,4)*	5,1 (0,7)	6,0 (1,4)*
<i>Cualitativas n (%)</i>						
Tabaquismo activo	39,5	35,9	26,7	8,9*	32,4	24,6
IMC ≥ 30	35,6	44,9	31,1	58,9*	33,1	50,7*
Obesidad central	36,6	46,2	62,6	85,7*	51,0	62,7*
PA ≥ 140/90 mm Hg	29,7	56,4*	21,7	73,2*	25,2	63,4*
Antihipertensivos	18,5	46,2*	21,8	71,4*	20,4	56,7*
Hipertensión arterial	36,7	76,9*	30,8	85,7*	33,5	80,6*
Colesterol total ≥ 250 mg/dl	14,6	20,5	12,0	21,4*	13,1	20,9*
Colesterol LDL ≥ 155	15,8	21,8	11,5	21,4*	13,4	21,6*
Colesterol HDL < 40 H, < 48 M	16,2	25,6	16,7	35,7*	16,5	29,9*
Colt. total/HDL > 5 H, > 4,5 M	22,7	41,0*	14,3	35,7*	18,1	38,8*
Hipolipemiantes	12,4	32,1*	15,3	28,6*	14,0	30,6*
Hipercolesterolemia	32,5	66,7*	27,4	55,4*	29,7	61,9*
Glucemia ≥ 126 mg/dl	9,6	26,9*	7,3	32,1*	8,4	29,1*
HbA1c ≥ 6,5%	3,9	21,8*	4,2	26,8*	4,1	23,9*
Antidiabéticos (inc. insulinas)	5,0	25,6*	5,8	35,7*	5,5	29,9*
Diabetes mellitus	10,9	32,1*	9,3	42,9*	10,0	36,6*

Diabetes mellitus: recibían tratamiento farmacológico, presentaban glucemia basal plasmática en sangre venosa ≥ 126 mg/dl o una HbA1c ≥ 6,5%; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; hipercolesterolemia: recibían tratamiento farmacológico o tenían una ratio colesterol total/colesterol HDL > 5 (hombres) y > 4,5 (mujeres); hipertensión arterial: recibían tratamiento farmacológico o presentaban una presión arterial ≥ 140/90 mm Hg; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

* p < 0,05.

sodio en las comidas procesadas¹⁷ serían intervenciones apropiadas para realizar sobre la población general sin generar daño adicional.

El colesterol total y el LDL no discriminaron adecuadamente las poblaciones en riesgo en este estudio, por lo que usamos el índice de Castelli que ha mostrado mejor capacidad predictiva en otras cohortes¹⁸. Los motivos pudieron ser por la inclusión de los ictus hemorrágicos y embólicos en la variable de resultados, donde el papel de la hipercolesterolemia puede ser irrelevante o menor. La FAP, obtenida con este índice, fue intermedio entre el 42% para el colesterol LDL⁶ y el 22% del colesterol total¹⁵ para la cardiopatía isquémica de otras cohortes.

El tabaco es el factor de riesgo que más contribuye a los años de vida perdidos ajustados por discapacidad en España¹³ y el segundo en el mundo⁴, tanto por su relación

causal con las enfermedades cardiovasculares como por las neoplásicas y respiratorias crónicas. Se ha estimado que puede ser el responsable de hasta el 15% de la mortalidad en España¹⁹. La FAP que presentamos, del 18,8%, también se encuentra entre el 10% y el 45% obtenida por otras cohortes. La asociación encontrada en nuestro estudio entre tabaquismo activo y eventos cardiovasculares fue débil y no homogénea para los distintos sexos y estratos de edad. Se encontró una asociación inversa en las mujeres mayores de 50 años, que concentraban la mayoría de eventos de este sexo y nunca habían fumado, actuando edad y sexo como factores de confusión en el análisis bivariable del global de la muestra.

Obesidad y diabetes son los que FR que más aumentan en todo el mundo, habiéndose ya alertado de que pueden hacer variar la tendencia descendente de la cardiopatía

Tabla 6 Estimación de riesgos con distintos niveles de ajuste, entre los factores de riesgo clásicos y la variable de resultados combinada mediante regresión de Cox, por sexos y total

Variables	Hombres		Mujeres		Total	
	HR (IC 95%) ^a	HR (IC 95%) ^b	HR (IC 95%) ^a	HR (IC 95%) ^b	HR (IC 95%) ^a	HR (IC 95%) ^b
Edad (año)	-	1,06 (1,04-1,09)	-	1,11 (1,07-1,15)	-	1,07 (1,05-1,09)
Sexo masculino	-	-	-	-	-	1,73 (1,21-2,49)
Tabaquismo activo	1,51 (0,93-2,45)	1,56 (0,96-2,54)	2,13 (0,73-6,24)	2,92 (0,98-8,71)	1,58 (1,02-2,44)	1,72 (1,11-2,69)
HTA	2,43 (1,34-4,41)	2,19 (1,22-3,92)	2,90 (1,28-6,59)	2,74 (1,17-6,41)	2,66 (1,64-4,31)	2,26 (1,40-3,67)
Hipercolesterolemia	3,51 (2,19-5,62)	3,42 (2,13-5,48)	1,45 (0,85-2,47)	-	2,52 (1,77-3,58)	2,23 (1,56-3,18)
Diabetes mellitus	2,04 (1,25-3,33)	-	2,65 (1,55-4,55)	2,46 (1,43-4,24)	2,31 (1,61-3,32)	1,79 (1,24-2,58)
Obesidad IMC \geq 30	1,17 (0,75-1,83)	-	1,50 (0,88-2,56)	-	1,31 (0,93-1,84)	-
Obesidad central	0,92 (0,58-1,45)	-	0,70 (0,32-1,56)	-	0,87 (0,59-1,29)	-

^a Ajuste por edad y sexo.^b Ajuste total por todas las variables incluidas en el modelo. Condiciones para permanecer en el modelo en el texto.**Tabla 7** Hazard ratios de los factores de riesgo cardiovascular clásicos para la mortalidad global con distintos niveles de ajuste

Variables	Crudas		Ajuste edad y sexo		Ajuste total ^a	
	HR (IC 95%)	Sig.	HR (IC 95%)	Sig.	HR (IC 95%)	Sig.
Edad (año)	1,118 (1,099-1,138)	< 0,001	-	-	1,120 (1,097-1,143)	< 0,001
Sexo masculino	1,859 (1,305-2,648)	0,001	-	-	1,681 (1,151-2,455)	0,007
Tabaquismo actual	0,791 (0,536-1,166)	0,236	2,427 (1,565-3,765)	< 0,001	2,491 (1,603-3,870)	< 0,001
Hipertensión arterial	7,879 (5,089-12,198)	< 0,001	1,736 (1,082-2,785)	0,022	1,656 (1,026-2,672)	0,039
Hipercolesterolemia	2,103 (1,487-2,975)	< 0,001	1,327 (0,935-1,883)	0,113	-	-
Diabetes mellitus	4,155 (2,873-6,010)	< 0,001	1,707 (1,175-2,480)	0,005	1,630 (1,119-2,374)	0,011
Obesidad IMC \geq 30	1,752 (1,238-2,479)	0,002	1,066 (0,753-1,511)	0,718	-	-
Obesidad central	2,571 (1,736-3,807)	< 0,001	1,372 (0,894-2,106)	0,148	-	-

^a Variables incluidas en el ajuste: edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus (condiciones para permanecer en el modelo en el texto).

isquémica de nuestro país²⁰. La obesidad no mostró asociación independiente con la enfermedad cardiovascular, similarmente a otros^{6,15}. Se han expuesto razones como que el riesgo lo confiere a través de otros FR clásicos, a los que está fuertemente asociado²¹ o porque necesita de un tiempo de exposición más largo, a través de otros mecanismos²². La diabetes presentó una FAP baja (8%) y similar a la de otras cohortes (4-6%)^{6,15}, lo que la descarta inicialmente para intervenciones poblacionales, sin embargo sí deben serlo sus principales determinantes,

al menos para la tipo 2, como son la obesidad y el sedentarismo²³.

Riesgo cardiovascular residual

El riesgo residual ha sido definido como aquel que persiste después de haber alcanzado los objetivos de control en sus FR, siendo en la dislipidemia donde más se ha estudiado²⁴. Este riesgo creemos que es relevante por su magnitud y

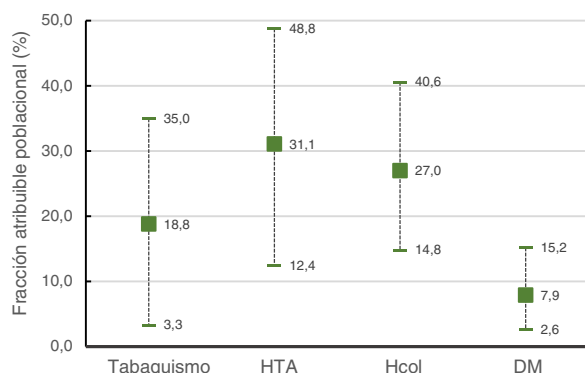


Figura 1 Fracción atribuible poblacional (% IC 95%) de los factores de riesgo clásicos para la aparición de enfermedad cardiovascular.

DM: diabetes mellitus; Hcol: hipercolesterolemia; HTA: hipertensión arterial; tabaquismo: tabaquismo activo.

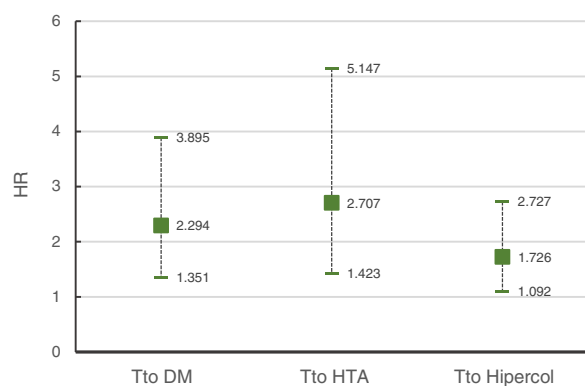


Figura 2 Riesgo residual de los factores de riesgo tratados y controlados versus no tener el factor de riesgo. Análisis mediante regresión de Cox ajustado por edad y sexo.

Tto. DM: riesgo en personas diabéticas en tratamiento con fármacos antidiabéticos y HbA1c <7% versus no diabéticos con HbA1c <7%; Tto. hipercol: riesgo en personas en tratamiento con fármacos hipolipemiantes y ratio colesterol total/colesterol HDL ≤ 5 en hombres y $\leq 4,5$ en mujeres versus no hipercolesterolémicos y colesterol total/colesterol HDL ≤ 5 en hombres y $\leq 4,5$ en mujeres; Tto. HTA: riesgo en personas hipertensas en tratamiento con fármacos antihipertensivos y PA < 140/90 versus no hipertensos con PA < 140/90 mm Hg.

porque no es habitualmente cuantificado, pudiendo hacer cuestionable la verdadera reversibilidad de estos FR. En un reciente metaanálisis sobre terapia antihipertensiva se apreció que es mayor cuanto más riesgo basal tiene la persona²⁵.

Recomendaciones en salud pública

Las intervenciones preventivas a nivel poblacional más recomendables serán aquellas que produzcan beneficios sobre varios FR, sobre otras enfermedades además de las cardiovasculares, y que sean seguras^{10,12}. Para responder a esta última cuestión se analizaron los riesgos de los distintos FR con respecto a la mortalidad total, no siendo protector ninguno de ellos. El tabaquismo, que no había mostrado

asociación estadística con la enfermedad cardiovascular en el análisis bivalente, se convirtió en el principal factor de riesgo para la mortalidad después del ajuste por el resto, como consecuencia de su relación con otras enfermedades mortales.

Fortalezas y limitaciones

Consideramos factores que reforzaron la validez interna de este estudio las escasas pérdidas de seguimiento, prevalencias y riesgos proceden de la misma cohorte y el ajuste total del riesgo, para controlar los posibles factores de confusión. La utilización de una variable de resultados combinada pudo haber ampliado la validez externa del estudio, pues abarca un mayor espectro de manifestaciones cardiovasculares, donde los efectos de los distintos FR no son semejantes. La obtención de resultados significativos en tan limitado periodo de seguimiento nos hace pensar que los beneficios del control de los FR se pudieran obtener también más rápidamente. La extrapolación de sus resultados, pensamos, debería ir dirigida principalmente a la población rural de Extremadura y comunidades circundantes, con nivel socioeconómico y cultural similar, así como en todas aquellas con prevalencias de exposición semejantes.

Podemos concluir destacando que la hipertensión arterial es el factor de riesgo que mayor carga de enfermedad cardiovascular confiere en nuestro medio, seguido de la hipercolesterolemia y el tabaquismo. Estas deberían ser opciones prioritarias para intervenciones en la comunidad, tanto objetivos para los equipos de atención primaria como para las direcciones de salud pública de las distintas comunidades.

Financiación

Proyecto de Investigación en Salud (PI 14/00691). IS Carlos III. Cofinanciado con el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Programa de intensificación de la actividad investigadora en el Servicio Extremeño de Salud (2014). Programa para la contratación laboral de personal técnico de apoyo a la investigación clínica (Servicio Extremeño de Salud). Apoyo administrativo y técnico de laboratorio por la Gerencia de Área de Salud Don Benito-Villanueva de la Serena (Servicio Extremeño de Salud).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Gema Cebrán, Virginia Gallego y Amalia Gómez por su importante colaboración en distintas fases del proyecto.

Bibliografía

1. GBD 2015 Mortality and causes of death collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015:

Lo conocido sobre el tema

- Hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y tabaquismo son factores de riesgo mayores para la enfermedad cardiovascular.
- Las estrategias preventivas abarcan intervenciones poblacionales e individuales para la prevención y control de los factores de riesgo.
- El tipo de estrategia debería estar basado en el riesgo basal de la población, la prevalencia de los factores de riesgo y la fuerza de la asociación con la enfermedad cardiovascular.

Lo que aporta este estudio

- La hipertensión arterial es el factor de riesgo que más carga de enfermedad cardiovascular genera en población extremeña.
- Se deberían priorizar intervenciones poblacionales para la prevención y control de la hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo, como medio para reducir las enfermedades cardiovasculares.
- Se alerta del alto riesgo residual que persiste entre las personas con factores de riesgo conocidos, tratados y controlados.

- A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459-1544.
- Instituto Nacional de Estadística. INEbase/Salud. Datos año 2016 [consultado 10 May 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>.
 - Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Diez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: The DARIOS study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
 - GBD 2015 Risk Factor Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or cluster risk, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1659-1724.
 - Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Int Contra Cancrum*. 1953;9:531-41.
 - Grau M, Subirana I, Elósuá R, Fitó M, Covas MI, Sala J, on behalf of the Regicor Investigators. Why should population attributable fractions be periodically recalculated? An example from cardiovascular risk estimation in southern Europe. *Prev Med*. 2010;51:78-84.
 - Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Pérez JF, Zaro MJ, García A, Lozano L, et al. Prevalencia, detección, tratamiento y grado de control de los factores de riesgo cardiovascular en la población de Extremadura (España). *Aten Primaria*. 2011;43:426-34.
 - Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:NP1-96.
 - Daly LE. Confidence limits made easy: Interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol*. 1998;147:783-90.
 - Rose GA. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.
 - Birtwhistle R, Bell NR, Thombs BD, Grad R, Dickinson JA. Periodic preventive health visit: a more appropriate approach to delivering preventive services From de Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can Fam Physician*. 2017;63:824-6.
 - Brotons C, Alemán JJ, Banegas JR, Fondón C, Lobos-Bejarano JM, Martín E, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares Actualización PAPPs 2018. *Aten Primaria*. 2018;50 Supl 1:4-28.
 - Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Med Clin (Barc)*. 2018;151:171-90.
 - Graciani A, Zuluaga MC, Banegas JR, León Muñoz LM, de la Cruz JJ, Rodríguez-Artalejo F. Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en la población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:125-9.
 - Huerta JM, Tormo MJ, Gavrilá D, Navarro C. Cardiovascular risk estimated after 13 yrs of follow-up in a low-incidence Mediterranean regions with high-prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Public Health*. 2010;10:640.
 - Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
 - Hendriksen MAH, Verkaik-Kloosterman J, Noort MW, van Raaij JMA. Nutritional impact of sodium reduction strategies on sodium intake from processed foods. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:805-10.
 - Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens C. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1991;325:373-81.
 - Gutiérrez-Abejón E, Rejas-Gutiérrez J, Criado-Espejel P, Campo-Ortega EP, Breñas-Villalón MT, Martín-Sobrino N. Impacto del consumo del tabaco sobre la mortalidad en España en el año 2012. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:520-5.
 - Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-96.
 - Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Diez JM, Dégano IR, Cabrera de León A, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health*. 2013;13:542.
 - Barroso M, Goday A, Ramos R, Marín-Ibañez A, Guembe MJ, Rigo F, et al. Interaction between cardiovascular risk factors and body mass index and 10 year incidence of cardiovascular disease, cancer death and overall mortality. *Prev Med*. 2018;107:81-9.
 - American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S51-S54.
 - Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: What have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.
 - Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3 Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305-14.