

Estudio Cuatro Provincias: principales objetivos y diseño

Fernando Rodríguez Artalejo^a, Carmen Garcés^b, Ángel Gil^c, Miguel Ángel Lasunción^d, José M.^a Martín Moreno^e, Lydia Gorgojo^e y Manuel de Oya^b, en representación de los investigadores del estudio Cuatro Provincias*

^aDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad País Vasco. Vitoria.

^bUnidad de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

^cDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Complutense. Madrid.

^dServicio de Bioquímica Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

^eEscuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

accidente cerebrovascular / antioxidantes / cardiopatía isquémica / dieta / enfermedades cardiovasculares / epidemiología / factores de riesgo / infancia medio ambiente / mortalidad / perfil lipídico

Introducción y objetivos. España presenta una importante variación geográfica en la mortalidad por cardiopatía isquémica y por enfermedad cerebrovascular. En el presente artículo se describen los principales objetivos y el diseño del estudio Cuatro Provincias. En él se examina la contribución de factores ambientales (dieta, perfil lipídico y antioxidantes plasmáticos), que actúan en la infancia, a la variación provincial de la mortalidad cardiovascular en España.

Métodos. Se ha realizado un diseño ecológico, en el que las unidades de estudio y análisis son cuatro provincias españolas con amplia variación en la mortalidad cardiovascular en la edad adulta. El diseño compara la dieta, variables antropométricas y marcadores biológicos, fundamentalmente lípidos y antioxidantes plasmáticos, entre los niños de 6-7 años de las dos provincias de mayor mortalidad y niños de las dos provincias de menor mortalidad. La información para cada provincia se recoge de forma transversal en muestras representativas de los niños de cada provincia.

Discusión. Las evidencias recogidas en la bibliografía, referentes a países del norte de Europa, sugieren la contribución de factores ambientales en etapas tempranas de la vida a la aparición de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta. El estudio Cuatro Provincias proporcionará, por primera

vez, información sobre la influencia de factores de la vida temprana sobre el riesgo cardiovascular en un país del área mediterránea. También aportará datos sobre la alimentación en la edad escolar en cuatro provincias y permitirá estimar valores poblacionales de las variables de interés en dichas provincias.

Palabras clave: Antioxidantes. Lípidos. Dieta. Mortalidad cardiovascular.

FOUR PROVINCES STUDY: OBJECTIVES AND DESIGN

Introduction and objectives. Spain shows an important variation in the geographical distribution of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease mortality. In this article, the primary objectives and design of the Four Provinces study are described. In this study we analyzed the contribution of environmental factors (diet, lipid profile and plasma antioxidants), acting in childhood, to explain differences in cardiovascular mortality rates between different provinces in Spain.

Methods. An ecological design was projected in which the units to study were four Spanish provinces with a wide variation in cardiovascular mortality in adulthood. The design compares diet, anthropometric variables and biological markers (particularly plasma lipids and antioxidant levels) in 6-7 year-old children, between the two provinces with the highest cardiovascular mortality rates and the two provinces with the lowest. The information for each province is collected in a cross-sectional manner in a representative sample of children from each province.

Discussion. Evidence from the literature concerning Northern European countries suggest the contribution of environmental factors during early age in the development of cardiovascular disease in adulthood. The «Four Provinces» study will provide, for the first time, information about the influence of factors in early childhood of cardiovascu-

*Investigadores del Estudio Cuatro Provincias: J.L. del Barrio, R. Rubio, M. Benavente, G. Najera, D. López (Fundación Jiménez Díaz), H. Ortega (Hospital Ramón y Cajal), O. Fernández (Hospital Cristal Piñor, Orense), A. Mangas, A. Macías (Universidad de Cádiz) y P. Betancor (Universidad de Las Palmas de Gran Canaria).

Este estudio se está financiando con ayudas parciales del Consejo Oleícola Internacional, la Comunidad Autónoma de Madrid, la Fundación Pedro Barrie de la Maza y la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual.

Correspondencia: Prof. M. de Oya Otero.
Laboratorio de Lípidos. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.
Correo electrónico: moya@fjd.es

Recibido el 5 de octubre de 1998.

Aceptado para su publicación el 5 de febrero de 1999.

lar risk in a Mediterranean country. The study will also offer interesting data about food intake during school age in four provinces and it will allow us to estimate values of population of the variables of interest in those provinces.

Key words: *Antioxidants. Lipids. Diet. Cardiovascular mortality.*

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 319-326)

INTRODUCCIÓN

Este trabajo describe los principales objetivos y el diseño del estudio Cuatro Provincias (4P), que mide la dieta, el perfil lipídico y algunos antioxidantes plasmáticos, en niños de 6-7 años de cuatro provincias españolas con una amplia variación en la mortalidad por cardiopatía isquémica. Junto al estudio IBERICA¹, el estudio 4P probablemente representa una de las principales iniciativas para identificar los determinantes de la importante variación geográfica en la cardiopatía isquémica en España. También es un ejemplo de colaboración interdisciplinaria, en la que participan profesionales de la clínica, la epidemiología, la nutrición, la bioquímica y la biología molecular. Por último, sus hipótesis no han sido contrastadas en nuestro país y son relevantes para la prevención cardiovascular, en especial la coronaria, en España.

España tiene una importante variación geográfica en la mortalidad por cardiopatía isquémica (CI) y por enfermedad cerebrovascular (ECV). La mortalidad por estas enfermedades en las provincias de mayor mortalidad es aproximadamente el doble que la de las provincias de menor mortalidad^{2,3}, lo que representa un importante potencial de prevención, si se identifican los determinantes de dicha variación.

España también presenta una aparente paradoja, desde la perspectiva de la clásica hipótesis dieta-corazón⁴, en la distribución geográfica de la mortalidad por CI y ECV. Las regiones del norte y oeste peninsular, que son las que tienen mayor consumo de grasa total y grasa saturada, presentan la menor mortalidad por CI y ECV^{2,3}. La menor mortalidad cardiovascular de estas regiones puede explicarse en un 30% por su mayor consumo de vino, pescado y frutas, su mayor actividad física y el nivel socioeconómico más elevado⁵⁻⁸. Sin embargo, los factores clásicos de riesgo cardiovascular, como el tabaco, la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia no parecen explicar la mayor parte de las diferencias geográficas de la mortalidad cardiovascular en España⁵⁻⁸, dentro de otros países⁹⁻¹¹ o entre países¹²⁻¹⁴.

Por tanto, se desconocen todavía la mayoría de los factores responsables de las importantes variaciones en la mortalidad cardiovascular dentro de España. El es-

tudio 4P tiene como principal objetivo examinar en qué medida factores ambientales que actúan en etapas tempranas de la vida, y en concreto durante la infancia, pueden contribuir a explicar dichas diferencias. Entre los factores ambientales, son motivo de interés la dieta, el perfil lipídico y los antioxidantes plasmáticos.

MÉTODOS

Diseño

Es un diseño ecológico, en el que las unidades de estudio y análisis son cuatro provincias españolas con amplia variación en la mortalidad cardiovascular en la edad adulta. El diseño compara la dieta, variables antropométricas y marcadores biológicos (fundamentalmente lípidos y antioxidantes en muestras sanguíneas) entre los niños de las dos provincias de mayor mortalidad y los niños de las dos provincias de menor mortalidad.

La información se recoge de forma transversal en muestras representativas de los niños de cada provincia. Esto permite, además, estimar valores poblacionales de las variables de interés, y estudiar la relación entre ellas en las poblaciones de las que se seleccionan las muestras.

La principal limitación de un estudio ecológico con sólo 4 puntos es la ausencia de un rango continuo de variación de las características de interés, y la dificultad para extrapolar los resultados a las provincias no estudiadas.

Sujetos de estudio

Son niños de 6-7 años representativos de la población de dicha edad de las provincias de Cádiz, Madrid, Orense y Las Palmas. Se han elegido estas provincias porque entre ellas existe una variación de aproximadamente dos veces en la mortalidad coronaria (tabla 1), y por razones logísticas.

La selección de los niños se realiza mediante muestreo aleatorio, estratificado por sexo y nivel socioeconómico (titularidad pública o privada de los colegios), y por conglomerados de los centros escolares de las

TABLA 1
Mortalidad coronaria en las provincias del estudio
(años 1989-1993)

Provincia	Razón de mortalidad estandarizada
Alta mortalidad	
Las Palmas	162,6
Cádiz	148,7
Baja mortalidad	
Orense	83,6
Madrid	79,0

provincias. El muestreo tiene dos etapas. En la primera, se seleccionan los centros escolares a partir de los listados disponibles en las delegaciones territoriales de las Consejerías de Educación. En la segunda etapa, se seleccionan las aulas y los alumnos. Se excluyen los niños que, según comunicado de los padres, padecen enfermedades cardiovasculares o nefrológicas, por la posible alteración de los valores de las variables de interés. En cada provincia se seleccionan 6 escuelas, y en cada escuela se invita a participar a 70 niños. Esto hace que el conjunto de la muestra esté formado aproximadamente por 1.600 niños, lo que permite un poder superior al 90% en el contraste estadístico ($p < 0,05$) de la mayoría de las hipótesis de estudio. Aun cuando numerosas hipótesis son difíciles de cuantificar, el tamaño muestral del estudio se ha calculado asumiendo, de forma conservadora, diferencias absolutas entre los grupos del 5% y prevalencias del 20% en el grupo basal¹⁵.

Recogida de información

Se realizan presentaciones orales del estudio ante los miembros del Consejo Escolar de cada centro. Posteriormente se remite a los padres de los niños invitados a participar en el estudio una carta con información sobre los objetivos y procedimientos del mismo, y se obtiene la autorización escrita de los padres. Se pide también a éstos que, en la medida de lo posible, soliciten el consentimiento de cada niño.

En cada provincia la información es recogida por un equipo de campo formado por un médico y varias enfermeras, que realizan las medidas físicas y la extracción de sangre, y por un grupo de personas entrenadas en la realización del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, que realiza dicha encuesta alimentaria a las madres de los niños.

A todos los niños estudiados se les remite, en el plazo de 3-4 semanas desde la recogida de datos, un informe con su perfil lipídico.

Medidas físicas

Las medidas se realizan sobre los niños vestidos con ropa ligera y sin zapatos. La talla se mide hasta el último milímetro con un estadiómetro portátil. El peso se mide hasta el último 0,1 kg con una balanza electrónica digital homologada. A partir de estas medidas se calcula el índice ponderal (peso en kg/talla² en m)¹⁶.

Información alimentaria y nutricional

Se obtiene a través de un cuestionario de frecuencia de consumo alimentario, inicialmente desarrollado en adultos y validado previamente¹⁷. Este cuestionario constituye un método directo de estimación de la ingesta alimentaria individual a partir de un formato es-

tructurado. Así, la persona encuestada responde el número de veces que, como promedio, ha ingerido un alimento determinado durante un período de tiempo en el pasado. Es un cuestionario articulado en tres ejes: una lista de alimentos, unas frecuencias de consumo en unidades de tiempo y una porción o ración estándar establecida como punto de referencia para cada alimento¹⁸. Para este estudio, el cuestionario se ha adaptado a la población escolar mediante la modificación de la lista de alimentos y las porciones consumidas. Estas modificaciones están basadas en una amplia revisión de la bibliografía sobre encuestas poblacionales de alimentación infantil en España¹⁹. Asimismo, se han modificado los programas informáticos de conversión de alimentos a nutrientes del cuestionario original en adultos, para adaptarlos a las características del nuevo cuestionario infantil. A partir de la información de referencia para la conversión de alimentos en nutrientes contenida en las tablas desarrolladas para la población española^{20,21}, se ha diseñado un programa «ad hoc» de conversión de la frecuencia de consumo de alimentos, que proporciona una base con la frecuencia anual de alimentos consumidos y la frecuencia diaria del consumo de los nutrientes estudiados en cada uno de los individuos a los que se pasa el cuestionario. Ello permite la estimación de nutrientes y de la ingesta calórica total, necesarios para la correcta interpretación del efecto de los nutrientes bajo consideración²².

Muestras de sangre

Las muestras de sangre se obtienen por venopunción después de las medidas físicas, en ayunas de una noche, y después de aplicar una crema anestésica sobre la piel. Se obtienen 10 ml de sangre en tubo Vacutainer conteniendo EDTA, como antioxidante y anticoagulante. Las muestras se mantienen en hielo y se remiten para análisis a un laboratorio central. Se ofrece un desayuno a todos los niños después de la extracción de sangre.

Determinaciones analíticas

Las muestras se centrifugan, se separan sus fracciones y se congelan a -70°C . En el plasma obtenido se valoran por métodos enzimáticos colesterol, triglicéridos, y fosfolípidos, tanto en plasma total como en las HDL totales, y por métodos inmunoquímicos apolipoproteína A y apolipoproteína B. Asimismo, se cuantifican antioxidantes hidro y liposolubles por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En concreto, se determinan retinol, alfa-tocoferol, betatocoferol, alfa-caroteno, beta-caroteno, licopeno²³ y ácido ascórbico²⁴. Por último, se determinan otros antioxidantes, como bilirrubina, albúmina y ácido úrico por métodos automatizados, y la capacidad antioxidante total del plasma²⁵.

Plan de trabajo

En enero de 1999 se ha completado la recogida de información en las provincias de Madrid, Orense y Cádiz. En la primavera de 1999 se recogerá información en Las Palmas. Inmediatamente después de cada recogida de información se realizan las determinaciones analíticas y la explotación de los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos. Se espera que los primeros resultados puedan hacerse públicos a finales de 1999.

Aspectos éticos

El protocolo de estudio ha obtenido el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Jiménez Díaz, en Madrid. El conjunto de la investigación cumple las salvaguardias éticas de la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones posteriores, y la legislación española sobre investigación clínica en humanos²⁶.

DISCUSIÓN

Factores ambientales en la vida temprana y enfermedad cardiovascular

Barker y Osmond han descrito que las regiones inglesas con mayor mortalidad por CI presentaban mayor mortalidad infantil y materna 60 años antes²⁷⁻²⁹. Existe también una relación del bajo peso y talla en el nacimiento, y del menor desarrollo infantil, con la presencia de factores de riesgo clásicos de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta, como las concentraciones plasmáticas de colesterol, apolipoproteína B^{30,31} y fibrinógeno³², la presión arterial^{33,34}, la distribución de la grasa corporal (obesidad central)³⁵ y la intolerancia a la glucosa y la diabetes³³. Además, recientemente se ha observado que los niños de 5 a 7 años de las 10 ciudades inglesas con mayor mortalidad por CI tienen mayor peso, índice ponderal (peso/talla²) y presión arterial que los niños de las 10 ciudades con menor mortalidad coronaria³⁶.

A pesar de que no es posible descartar el efecto de las condiciones ambientales adversas a lo largo de toda la vida sobre la mortalidad por CI y ECV^{37,38}, de que en algunos estudios las relaciones observadas son poco específicas y afectan a enfermedades no cardiovasculares^{37,38}, y de que la bibliografía es contradictoria sobre el período concreto de la vida temprana (el período fetal, el primer año de vida, la primera infancia, la adolescencia o todos ellos) en el que la influencia de los factores ambientales es más importante³⁹, el conjunto de las evidencias descritas sugiere la contribución de factores ambientales en etapas tempranas de la vida a la aparición de la enfermedad cardiovascular. El conjunto de

dichas evidencias condujo a Barker y su grupo a sugerir la hipótesis de la «programación» de la cardiopatía isquémica y de la enfermedad cerebrovascular, isquémica y hemorrágica, por la que estas enfermedades serían el resultado en la edad adulta de la acción de factores medioambientales que actuarían intraútero^{40,41} y en la infancia temprana⁴².

El mecanismo patogénico de dicha «programación» serían deficiencias nutricionales en períodos tempranos de la vida que inducirían adaptaciones metabólicas para aprovechar mejor los nutrientes escasos. Estas adaptaciones se mantendrían a lo largo de la vida, y aumentarían la susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular derivada de las condiciones de mayor afluencia en la edad adulta, como el exceso de ingesta calórica, de hidratos de carbono y de grasas⁴⁰⁻⁴². Se ha postulado que éste es el mecanismo que subyace en la epidemia de enfermedad cardiovascular del siglo XX en los países desarrollados, que culminó en la década de los sesenta, y se siguió de un período de descenso de la mortalidad cardiovascular en el que todavía nos encontramos⁴³. La epidemia cardiovascular se «incubó» en las últimas décadas del siglo pasado y en las primeras del presente, en las que las condiciones de vida, y en especial la nutrición, eran deficientes para amplios sectores de la población. La epidemia se manifestó con fuerza en la posguerra de la Segunda Guerra Mundial, al mejorar sustancialmente las condiciones de vida. El descenso de la mortalidad que se inicia en los años setenta probablemente refleja las mejores condiciones de vida de la infancia temprana en las generaciones de la posguerra. Un mecanismo similar podría explicar el cambio en la relación de la clase social con la enfermedad cardiovascular, especialmente la cardiopatía isquémica, en las últimas décadas. Hasta los años setenta la cardiopatía isquémica era más frecuente en las clases sociales más favorecidas. A partir de entonces afecta más a las clases sociales más bajas⁴⁴.

El estudio 4P proporcionará, por primera vez según nuestro conocimiento, información sobre la importancia de factores de la vida temprana sobre el riesgo cardiovascular en países diferentes a los nórdicos y el Reino Unido, de donde proceden la gran mayoría de los datos sobre la «programación» de la enfermedad cardiovascular. En concreto, informará sobre la existencia de este fenómeno en un país mediterráneo, de bajo riesgo cardiovascular, que no ha experimentado una epidemia cardiovascular en las últimas décadas, y en el que el bajo riesgo cardiovascular parece estar ligado a factores dietéticos y otros hábitos de vida tradicionales.

Antioxidantes naturales y variaciones geográficas en la enfermedad cardiovascular

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumenta la formación de células espumosas, un

TABLA 2
Estudios sobre la relación entre antioxidantes naturales y mortalidad cardiovascular (CV) poblacional

Referencia bibliográfica	Población (diseño)	Exposición	Hallazgos
Estudios de consumo alimentario			
Armstrong et al, 1975 ⁵²	9 regiones en el Reino Unido	Consumo per cápita de frutas y verduras	Asociación inversa con las tasas de mortalidad coronaria
Ginter, 1979 ⁵³	EE.UU.	Consumo per cápita de vitamina C	Asociación inversa con las tasas de mortalidad CV
Plagy, 1981 ⁵⁴	Israel	Consumo per cápita de vitamina A procedente de frutas y vegetales	Asociación inversa con las tasas de mortalidad CV
Acheson y Williams, 1983 ⁵⁵	11 regiones en el Reino Unido	Consumo per cápita de frutas y verduras	Asociación inversa con las tasas de mortalidad cerebrovascular
Verlangieri et al, 1985 ⁵⁶	EE.UU. (longitudinal)	Consumo per cápita de frutas frescas y verduras	Asociación inversa con las tasas de mortalidad CV
Rodríguez Artalejo et al, 1996 y 1998 ^{5,6}	España	Consumo de vino	Asociación inversa con las tasas de mortalidad coronaria
Rodríguez Artalejo et al, 1997 y 1998 ^{7,8}	España (transversal y longitudinal)	Consumo de vino y fruta	Asociación inversa con las tasas de mortalidad cerebrovascular
Estudios con muestras de sangre			
Gey et al, 1987, 1987, 1989 y 1991 ⁵⁷⁻⁶⁰	16 regiones europeas	Nivel medio de vitaminas plasmáticas	La vitamina E se asocia de forma inversa a las tasas de mortalidad CV
Riemersma et al, 1990 ⁶¹	4 regiones europeas	Nivel medio de vitaminas plasmáticas	La vitamina E se asocia de forma inversa a las tasas de mortalidad CV (no significativa)

Modificada de Gaziano y Steinberg⁶².

componente característico de las estrías grasas, el primer estadio en el desarrollo de la arteriosclerosis. Asimismo, las LDL oxidadas son citotóxicas para las células endoteliales en cultivo, aumentan la adhesión de los monocitos al endotelio y su migración al subendotelio, entre otras propiedades proaterogénicas^{45,46}. Todo ello motivó la hipótesis de que la modificación oxidativa de las LDL es un componente importante en el desarrollo de la arteriosclerosis, y que los antioxidantes naturales podrían constituir una defensa frente a la misma.

En modelos animales experimentales, en concreto animales deficientes en el receptor de la LDL o sometidos a dietas con grandes cantidades de colesterol, el probucol y la vitamina E, potentes antioxidantes, han retrasado el desarrollo de estrías grasas^{47,49}. Además, varios estudios de casos y controles, y estudios prospectivos de cohortes, han proporcionado evidencias, en algunos casos inconsistentes, sobre el posible efecto protector del beta-caroteno, el alfa-tocoferol y la vitamina C, reduciendo el riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados posteriormente, como el Physicians Health Study en los EE.UU. o el ensayo Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC) en Finlandia, no han podido establecer si existe este efecto^{50,51}. Es posible que los ensayos en marcha, como el Supplémentation en Vitami-

nes et Miréaux Antioxiants (SUVIMAX), el Women's Health Study, o el B-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET), puedan contribuir a establecer de forma más clara el posible papel de los antioxidantes naturales en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Los antecedentes más directamente relacionados con el estudio 4P son los trabajos que han explorado la capacidad de los antioxidantes naturales para explicar las diferencias geográficas en las enfermedades cardiovasculares. En la **tabla 2** se resumen los principales estudios de este tipo, en los que se midieron el consumo de alimentos, en especial frutas y verduras, y la presencia de antioxidantes en muestras de sangre. Dichos estudios refieren, en general, una correlación negativa de las frutas y verduras con la mortalidad cardiovascular a través de las poblaciones y a lo largo del tiempo. Entre los estudios que midieron los antioxidantes plasmáticos destaca el proyecto MONICA⁶⁰. En una muestra aleatoria de 100 sujetos de cada uno de 16 países, se observó una correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de alfa-tocoferol y la mortalidad coronaria. Sin embargo, las correlaciones para la vitamina C y el caroteno no alcanzaron la significación estadística⁶⁰. Por último, también destaca el trabajo de Riemersma et al, quienes observaron que las concentraciones de vitamina E son más bajas en regiones de países con alta mortalidad coronaria, como

Finlandia y Escocia, que en regiones de países con menor mortalidad, como Italia⁶¹.

Todo lo anterior hace que la relación entre los antioxidantes naturales y la enfermedad coronaria sea una hipótesis muy atractiva, pero todavía insuficientemente contrastada. Por esta razón, el estudio 4P examinará, por primera vez en España, la relación entre algunos antioxidantes en la dieta y en muestras sanguíneas de niños de 6-7 años, con la mortalidad cardiovascular en la vida adulta en un ámbito provincial. Como pasos previos, proporcionará información actualizada y de base poblacional sobre la ingesta de antioxidantes y sus concentraciones plasmáticas, en niños de 6 y 7 años. Dicha información podrá compararse con la relativamente exigua disponible hasta ahora en España¹⁹. Por último, permitirá estudiar la relación comunitaria de la ingesta de alimentos y antioxidantes con los valores plasmáticos de estos últimos.

Lípidos y variaciones geográficas en la enfermedad cardiovascular

Son muy numerosas las evidencias sobre la relación positiva entre el colesterol sérico y la aparición de enfermedad coronaria, en poblaciones⁶³ y en individuos^{64,65}. Por esta razón, la colesterolemia es considerada un factor mayor de riesgo cardiovascular. También es conocido, por estudios metabólicos, el efecto de los diferentes tipos de ácidos grasos y del colesterol de la dieta sobre la colesterolemia y algunas fracciones lipídicas plasmáticas⁶⁶⁻⁷¹.

Sin embargo, las evidencias que relacionan directamente las grasas de la dieta con el riesgo cardiovascular son escasas y a menudo inconsistentes⁷². En particular, la capacidad de la dieta para explicar las variaciones geográficas y a lo largo del tiempo en el riesgo cardiovascular es limitada. En el caso de España, el consumo de grasas no parece explicar la distribución provincial de la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular^{5,8}. Asimismo en España, en los últimos 20 años se ha producido un descenso importante de la mortalidad por ambas enfermedades, que se ha acompañado, paradójicamente, por un progresivo deterioro de la dieta, fundamentalmente por el aumento de grasas saturadas en sustitución de los hidratos de carbono^{73,74}.

Por último, tampoco está clara, en individuos seguidos fuera del ambiente controlado de los estudios metabólicos, la relación entre la dieta y el perfil lipídico plasmático⁷². En nuestro país, no parece coincidir la distribución geográfica de la ingesta de grasas, como se deriva de la Encuesta de Presupuestos Familiares de 1991⁷⁵, con la distribución geográfica del perfil lipídico, registrada en el estudio DRECE⁷⁶. Este estudio, sin embargo, pone de manifiesto perfiles lipídicos más favorables, especialmente fracciones HDL más altas, en el norte de España, la zona con menor mortalidad cardiovascular⁷⁶.

Por todo lo anterior, es pertinente avanzar en el conocimiento de las relaciones entre la dieta, las fracciones lipídicas plasmáticas, y el riesgo cardiovascular en España, un país mediterráneo con una dieta todavía razonablemente saludable y un perfil lipídico sanguíneo menos favorable del que se espera por su bajo riesgo coronario. En concreto, el estudio 4P examinará la relación entre la dieta y el perfil lipídico en plasma de niños de 6-7 años. A continuación, establecerá la relación entre las anteriores y la mortalidad cardiovascular en la vida adulta, a nivel provincial. Asimismo dará información actualizada y de base poblacional sobre el perfil lipídico en niños de 6-7 años, comparable con la ya existente⁷⁷⁻⁸². Por último, permitirá estudiar la relación comunitaria entre el perfil lipídico, en particular las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y las concentraciones de antioxidantes en muestras sanguíneas y en la dieta. De hecho, existen evidencias de la correlación poblacional positiva entre la fracción HDL y algunos antioxidantes de la dieta, que no existen para el resto de los parámetros lipídicos (colesterol total, colesterol LDL o triglicéridos)⁸³.

BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, en nombre del grupo IBERICA. Diseño del estudio IBERICA (Identificación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Gac Sanit* 1997; 11 (Supl 1): 48.
- Barrado MJ, Medrano MJ, Almazán J. Mortalidad por cardiopatía isquémica en España: tendencia y distribución geográfica. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 106-114.
- Barrado-Lanzarote MJ, Almazán-Isla J, Medrano-Albero MJ, De Pedro-Cuesta J. Spatial distribution of stroke mortality in Spain, 1975-1986. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 165-173.
- Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, García Colmenero C, Rey Calero J. Lower consumption of wine and fish as a possible explanation for higher ischaemic heart disease mortality in Spain's Mediterranean region. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1.196-1.201.
- García Colmenero C, Rodríguez Artalejo F, Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. El consumo de vino y la mortalidad por cardiopatía isquémica en España. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 142-144.
- Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Socioeconomic level, sedentary lifestyle, and wine consumption as possible explanations for geographic distribution of cerebrovascular disease mortality in Spain. *Stroke* 1997; 28: 922-928.
- Rodríguez Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, De Andrés Manzano B, Rey Calero J. Consumption of fruit and wine, and the decline in cerebrovascular disease mortality in Spain (1975-1993). *Stroke* 1998; 29: 1.556-1.561.
- Shaper AG. Geographic variations in cardiovascular mortality in Great Britain. *Br Med Bull* 1984; 40: 366-373.
- Masía R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Parvesi M et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-715.
- Byers T, Anda, McQueen D, Williamson D, Mokdad A, Casper M et al. The correspondence between coronary heart disease mortality and risk factor prevalence among States in the United States, 1991-1992. *Prev Med* 1998; 27: 311-316.

12. The World Health Organization MONICA Project. Ecological analysis of the association between mortality and major risk factors of cardiovascular disease. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 505-516.
13. WHO MONICA Project. Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1997; 28: 1.367-1.374.
14. Menotti A, Blackburn H, Kromhout D, Nissinen A, Karvonen M, Aravanis C et al. The inverse relation of average population blood pressure and stroke mortality rates in the seven countries study: a paradox. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 379-386.
15. Marugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 267-276.
16. Serra L. Sobre peso y obesidad como problema de salud pública. En: Serra L, Aranceta J, Mataix J, editores. *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Barcelona: Masson, 1995; 237-243.
17. Martín Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 512-519.
18. Gorgojo Jiménez L, Martín Moreno JM. Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario. En: Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, Mataix Verdú J, editores. *Nutrición y salud pública*. Barcelona: Masson-Salvat, 1995; 120-125.
19. Gorgojo L, Guallar E, Martín-Moreno JM, López-Nomdedeu C, Vázquez C, Serrano-Ríos M. Hábitos alimentarios en la población escolar española (1984-94): revisión documental. *Gac Sanit* 1997; 11 (Supl 1): 43.
20. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera ML. *Tablas de composición de alimentos*. Madrid: Pirámide, 1996.
21. Mataix J, Mañas M, Llopis J, Martínez de la Victoria E. *Tabla de composición de alimentos españoles (2.ª ed.)*. Granada: Universidad de Granada, 1995.
22. Martín-Moreno JM. Adjustment for total caloric intake in nutritional studies: an epidemiological perspective. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47 (Supl 2): 51-52.
23. Schäfer Elinder L, Walldius G. Simultaneous measurement of serum probucol and lipid-soluble antioxidants. *J Lipid Res* 1992; 33: 131-137.
24. Speek AJ, Schrijver J, Schreurs WHP. Fluorimetric determination of total vitamin C in whole blood by high-performance liquid chromatography with pre-column derivatization. *J Chromatogr* 1984; 305: 53-60.
25. Rice-Evans C, Miller NJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol* 1994; 234: 279-283.
26. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.
27. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1.077-1.081.
28. Barker DJP, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 237-240.
29. Barker DJP, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 8-11.
30. Fall CHD, Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Clark PM, Hales CN. The relation of infant feeding to adult serum cholesterol and death from ischaemic heart disease. *BMJ* 1992; 304: 801-805.
31. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307: 1.524-1.527.
32. Barker DJP, Meade TW, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Stirling Y. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. *BMJ* 1992; 304: 148-152.
33. Hales CN, Barker DJ, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1.019-1.022.
34. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-262.
35. Law CM, Barker DJP, Osmond C, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 184-186.
36. Whincup PH, Cook DG, Adshhead F, Taylor S, Papacosta O, Walker M et al. Cardiovascular risk factors in British children from towns with widely differing adult cardiovascular mortality. *BMJ* 1996; 313: 79-84.
37. Elford J, Shaper AG, Whincup P. Early life experience and cardiovascular disease- ecological studies. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 1-8.
38. Elford J, Whincup P, Shaper AG. Early life experience and adult cardiovascular disease- longitudinal and case-control studies. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 833-844.
39. Vágerö D. Region of birth and mortality among Black Americans [editorial]. *Am J Public Health* 1997; 87: 724-725.
40. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
41. Barker DJ. The fetal origins of coronary heart disease. *Acta Paediatr* 1997; 422 (Supl): 78-82.
42. Barker D. *Mothers, babies, and disease in later life*. Londres: BMJ Publishing Group, 1994.
43. Barker DJP. Rise and fall of western diseases. *Nature* 1989; 338: 371-372.
44. Alonso González M, Rodríguez Artalejo F, Rey Calero J. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 350-358.
45. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
46. Navab M, Berliner J, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ et al. The Ying and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 G. Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 831-842.
47. Carew T, Schwenke D, Steinberg D. Antiatherogenic effect of probucol unrelated to its hypocholesterolemic effect: evidence that antioxidants in vivo can selectively inhibit low density lipoprotein degradation in macrophage-rich fatty streaks and slow the progression of atherosclerosis in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7.725-7.729.
48. Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A et al. Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5.928-5.931.
49. Prasad K, Kalra J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis: effect of vitamin E. *Am Heart J* 1993; 125: 958-973.
50. Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995; 123: 860-872.
51. Díaz MN, Fre B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-416.
52. Armstrong BK, Mann JL, Adelstein AM, Eskin F. Commodity consumption and ischemic heart disease mortality, with special reference to dietary practices. *J Chron Dis* 1975; 36: 673-677.
53. Ginter E. Decline of coronary mortality in the United States and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 511-521.
54. Plagy A. Association between dietary changes and mortality rates: Israel 1949-1977: a trend-free regression model. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1.569-1.583.
55. Acheson RM, Williams DRR. Does consumption of fruit and vegetables protect against stroke? *Lancet* 1983; 1: 1.191-1.193.
56. Verlangieri AJ, Kapeghian JC, El-Dean S, Bush M. Fruit and vegetable consumption and cardiovascular disease mortality. *Med Hypoth* 1985; 16: 7-15.

57. Gey KF, Stahelin HB, Puska P, Evans A. Relationship of plasma vitamin C to mortality from ischemic heart disease. *Ann NY Acad Sci* 1987; 498: 110-123.
58. Gey KF, Brubacher GB, Stahelin HB. Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1.368-1.377.
59. Gey KF, Puska P. Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross cultural epidemiology. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 254-282.
60. Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (Supl): 326-334.
61. Riemersma RA, Oliver M, Elton MA, Alfthan G, Vartiainen E, Salo M et al. Plasma antioxidants and CHD: vitamins C and E and Se. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 143-150.
62. Gaziano JM, Steinberg D. Natural antioxidants. En: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, editores. *Prevention of myocardial infarction*. Oxford: Oxford University Press, 1996; 321-350.
63. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 5G-10G.
64. Martin M, Hulley S, Browner W, Kuller L, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361.662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-936.
65. Tomás-Abadal L, Varas-Lorenzo C, Bernades-Bernat E, Balaguer-Vintró I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa Study. *Eur Heart J* 1994; 15: 1.028-1.036.
66. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. I-IV. *Metabolism* 1965; 14: 747-787.
67. Mattson FH, Grundy S. Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on plasma lipid and lipoproteins in man. *J Lipid Res* 1985; 26: 194-202.
68. Mensik RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 911-919.
69. Hegsted DM, Ausman LM, Johnson JA, Dallal GE. Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 875-883.
70. Mata P, Garrido JA, Ordovás JM, Blázquez E, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ et al. Effect of dietary monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins and apolipoproteins in women. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 77-83.
71. Mata P, Álvarez-Sala LA, Rubio MJ, Nuño MJ, De Oya M. Effects of long-term monounsaturated-vs polyunsaturated-enriched diets on lipoproteins in healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 846-850.
72. Willett W. Diet and coronary heart disease. En: Willett W, editor. *Nutritional epidemiology* (2.ª ed.). Nueva York: Oxford University Press, 1998; 414-466.
73. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani A, Hernández Vecino R, Rey Calero J. Trends in ischaemic heart disease mortality and its determinants in Spain, 1940-1988. *Eur J Public Health* 1995; 5: 50-55.
74. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, Hernández Vecino R, Rey Calero J. El consumo de alimentos y nutrientes en España en el período 1940-1988. Análisis de su consistencia con la dieta mediterránea. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 161-168.
75. Varela G, Moreiras O, Carbajal A, Campo M. Encuesta de presupuestos familiares 1990-1991. Estudio nacional de nutrición y alimentación 1991. Madrid: Instituto Nacional de Estadística y Departamento de Nutrición de la Universidad Complutense de Madrid, 1995.
76. Estudio DRECE. Dieta y riesgo de enfermedades cardiovasculares en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993.
77. Plaza I, y Grupo de Expertos de las Sociedades Españolas de Aterosclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Cardiología & Hipertensión* 1991; 6: 217-236.
78. López D, Gil A, Porres A, Blázquez E, Montoya T, Vivanco F et al. Perfil lipoproteico en niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 366-370.
79. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio Ricardín I: Objetivos, diseño y resultados del estudio piloto. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 5-10.
80. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio Ricardín II: Valores de referencia. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 11-17.
81. Gabriel R, Labarthe DR, Forthofer R, Fernández Cruz A, for the Spanish Group for the Study of Cardiovascular Risk factors in Childhood and Youth. National standards for blood pressure for children and adolescents in Spain. *International Comparisons*. *Int J Epidemiol* 1992; 2: 1-10.
82. Gómez Gerique JA, Porres A, López Martínez D, Álvarez-Sala LA, Blázquez E, Montoya MT et al. Levels of lipoprotein (a) and plasma lipids in Spanish children aged from 4 to 18 years. *Acta Paediatr* 1996; 85: 38-42.
83. Slattery ML, Jacobs DR, Dyer A, Benson J, Hilner JE, Caan BJ. Dietary antioxidants and plasma lipids: the CARDIA Study. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 635-642.