

# Diseño y plan operativo del Estudio PREVENCIÓN:

## Un estudio poblacional sobre la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el Perú

DRS. JOSEFINA MEDINA-LEZAMA<sup>1</sup>, JULIO A. CHIRINOS<sup>2</sup>, HUMBERTO ZEA-DÍAZ, OSCAR MOREY-VARGAS, JUAN F. BOLAÑOS, EDGAR MUÑOZ-ATAHUALPA<sup>3</sup>, JULIO CHIRINOS-PACHECO<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas constituían la principal causa de mortalidad en América Latina hasta hace pocas décadas. Recientemente, las enfermedades cardiovasculares (ECV) han surgido como una importante causa de muerte, reflejando la "transición epidemiológica" observada en países en vías de desarrollo<sup>1-5</sup>. Algunos países latinoamericanos entre los que se encuentra el Perú, tienen el doble reto de enfrentar, por un lado, el problema no resuelto de la desnutrición y alta prevalencia de enfermedades infecciosas y, por el otro, el incremento de ECV<sup>6</sup>. Hemos mostrado en estudios previos que la distribución de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en el Perú es influida por el estatus socioeconómico y que por lo menos algunos FRCV son más prevalentes en personas pertenecientes a clases socioeconómicas bajas<sup>6-9</sup>. Esto es preocupante, debido a que patologías cardiovasculares que son consecuencia de enfermedades infecciosas tales como la cardiopatía reumática o la cardiopatía chagásica afectan preferentemente a estas mismas clases sociales<sup>10-12</sup>, las que en países como el Perú representan a la mayoría de la población. De esta forma, América Latina puede enfrentar una epidemia de enfermedades cardíacas de grandes proporciones en los próximos años a menos que se tomen acciones urgentes<sup>13-15</sup>.

La identificación de FRCV por medio de estudios poblacionales y estrategias de control efectivas basadas en la educación pública y el establecimiento de medidas específicas en sujetos de alto riesgo han contribuido a la caída en la morbilidad y mortalidad asociada a ECV que se ha observado recientemente en los países industrializados<sup>13</sup>. Se necesita la implementación de estrategias de control en América Latina para prevenir mayores incrementos en la morbimortalidad asociada a ECV. El primer componente que es esencial para cualquier progra-

ma de control de enfermedades cardiovasculares, es el establecimiento de estimados confiables de la morbilidad y mortalidad asociadas a estas enfermedades. Dadas las diversidades étnicas en el perfil de las ECV y los diferentes niveles de interacciones genético-ambientales en distintas poblaciones<sup>16</sup>, los datos provenientes de estudios realizados en países desarrollados no pueden extrapolarse directamente a las poblaciones de América Latina. Desafortunadamente, no se dispone de suficiente información proveniente de estudios poblacionales en Latinoamérica. Estos estudios se necesitan con urgencia para determinar la prevalencia exacta de ECV en América Latina y para confirmar asociaciones entre FRCV y ECV que han sido observadas en estudios en otras poblaciones<sup>6,13</sup>.

Estudios diseñados para superar esta falta crítica de información se han completado o están en curso en distintos países de América Latina<sup>6</sup>. Recientemente se han reportado los resultados de importantes estudios poblacionales en México<sup>17,18</sup> y Chile<sup>19,20</sup>, confirmando la magnitud del problema en estas poblaciones. Adicionalmente, al menos tres estudios poblacionales que evaluarán el perfil de riesgo cardiovascular en más detalle están siendo realizados en poblaciones de Latino América<sup>6,19</sup>. En este documento presentamos el diseño de uno de estos estudios; el Estudio Peruano de Prevalencia de Enfermedades Cardiovasculares y factores de riesgo coronario en el Perú (PREVENCIÓN). PREVENCIÓN es un estudio poblacional que se está realizando en la ciudad de Arequipa, la segunda población urbana del Perú. La población de esta ciudad es comparable con la población urbana del resto del Perú y se asemeja además a poblaciones de otras ciudades latinoamericanas de países tales como Bolivia y Ecuador. La primera fase del estudio se encuentra en curso e involucra una muestra representativa de 1600 individuos no institucionalizados de entre 20 a 80 años de edad, en los que se están obteniendo los datos de prevalencia inicial; se esperan los resultados para mayo del 2005. En este documento, se presenta el diseño, plan y operación del estudio PREVENCIÓN.

1. Universidad Católica de Santa María

2. Universidad de Miami. Facultad de Medicina. Miami, Florida. EE UU.

3. Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo EsSalud



## OBJETIVOS

El principal objetivo de la primera fase de nuestro estudio es determinar la prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y factores de riesgo coronario (FRCV) en esta población. Además en este estudio esperamos: 1) Determinar la asociación de riesgo entre diferentes enfermedades y ECV; 2) Establecer una muestra poblacional de sujetos para futuros estudios; 3) Determinar los patrones de coexistencia de factores de riesgo en nuestra población; 4) Comparar las asociaciones de riesgo y patrones estadísticos en nuestra población con datos históricos de otras poblaciones.

Las condiciones cardiovasculares específicas a ser investigadas incluyen: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, cardiopatía reumática, cardiopatía Chagásica, enfermedad vascular periférica y fibrilación auricular persistente. Otros factores que se investigan y que potencialmente modifican el riesgo de estas condiciones cardiovasculares incluyen: dislipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad, dieta alta en grasas, sedentarismo, estrés psicológico, consumo de alcohol, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica asintomática, distensibilidad de las grandes arterias (medida con la velocidad de onda de pulso carotídea-femoral), el perfil de presión arterial central (que a su vez se correlaciona cercanamente con distensibilidad de las grandes arterias y de los vasos arteriales de impedancia), microalbuminuria, y dispersión del intervalo QT.

## SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN Y MUESTRA

El marco muestral (definido como la lista de todas las unidades de muestreo en la población)<sup>22</sup> y otros datos para nuestro estudio fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadística e Informática de Perú (INEI) y se basó en los datos del último censo nacional. Realizamos un proceso de muestreo multietápico probabilístico. Para asegurar una representación de diferentes áreas geográficas y estratos socioeconómicos, el marco muestral fue estratificado de acuerdo al estatus socioeconómico y la localización geográfica dentro de la ciudad. La estratificación de acuerdo al estatus socioeconómico se basó en el porcentaje de viviendas que carecen de indicadores de sanidad y disponibilidad de servicios urbanos<sup>23</sup>. Para la estratificación geográfica, los distritos geográfica y administrativamente definidos de la ciudad fueron divididos en áreas geográficas (de aproximadamente 50 bloques), y estas fueron además subdivididas en 4 a 5 agregados (cada uno compuesto de un promedio de 150 domicilios). Los agregados fueron seleccionados al azar dentro de cada estrato en proporción al tamaño de su población. Finalmente, las viviendas fueron seleccionadas aleatoriamente a partir de cada agregado.

## DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra representativa de Arequipa Metropolitana esta constituida por 380 familias comprendiendo a 1 600 individuos entre 20 y 80 años de edad, distribuidas en los 13 distritos que la constituyen Yanahuara, Cayma, Cerro Colorado, Selva Alegre, Miraflores, Mariano Melgar, Paucarpata, Socabaya, José Luis Bustamante y Rivero, Sachaca, Hunter, Tiabaya y Cercado) de acuerdo a su densidad poblacional.

## PROTOCOLO DE ESTUDIO

Luego de definir las viviendas de la muestra, los investigadores realizan el contacto inicial con los sujetos que la habitan. Se visita la vivienda y se conduce una pequeña entrevista introduciendo el estudio. Basados en previas encuestas, establecimos que el contacto inicial con un médico investigador aumentaba la probabilidad de participación de los sujetos. Después del contacto inicial, se entrega una cita a los sujetos de estudio para que acudan al Centro Médico de Investigación, donde la evaluación procede de la siguiente manera:

Obtención de los datos de filiación datos demográficos básicos y firma del consentimiento informado

*Cuestionario Epidemiológico*, para determinar la presencia de factores potencialmente asociados al riesgo coronario tales como tabaquismo, dieta, sedentarismo, estrés psicológico, consumo de alcohol, historia ginecológica y uso de anticonceptivos hormonales en mujeres<sup>24,25</sup>. También se aplica un cuestionario epidemiológico para el riesgo de enfermedad de Chagas desarrollado por el Ministerio de Salud del Perú. Todos los cuestionarios son aplicados por un entrevistador entrenado durante esta visita. Además, un médico obtiene una historia clínica completa que incluye una revisión de síntomas cardiovasculares.

## Examen clínico, medición de la presión arterial y medidas antropométricas

Los componentes corporales varían ampliamente en su relación porcentual con el peso total, y los índices tales como el índice de masa corporal fueron derivados a partir de sujetos caucásicos, y, por lo tanto, pueden no ser apropiados para todas las poblaciones<sup>27-30</sup>. Estos hechos nos llevaron a investigar varias medidas antropométricas de adiposidad, incluidos el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), perímetros de cintura y cadera, medidas del pliegue cutáneo (compases Lange, Beta Technology Inc.), y diámetro abdominal sagital; con estas mediciones determinaremos además las relaciones cintura-cadera y cintura-talla como índices de obesidad abdominal.

La suma del grosor del pliegue cutáneo subescapular y subumbilical será usada como un indicador de grasa subcutánea del tronco. La suma de los pliegues cutáneos del bíceps, tríceps y del muslo anterior será usada como indicador de la grasa subcutánea en las extremidades. El diámetro sagital ajustado para la



suma del grosor del pliegue cutáneo del tronco será usado como indicador de la grasa intraabdominal, y la suma de las circunferencias a nivel medio del brazo y del muslo ajustadas para el grosor del pliegue cutáneo de las extremidades se usará como un indicador de masa muscular.

### Despistaje de enfermedad vascular periférica

El despistaje de enfermedad vascular periférica es realizado por medio de la determinación del índice tobillo-braquial (ITB). El ITB se mide usando un dispositivo portátil de Doppler (5-8 MHz) de acuerdo a recomendaciones aceptadas<sup>34</sup>.

### Despistaje de diabetes mellitus, dislipidemia, microalbuminuria y medición de proteína C reactiva de alta sensibilidad

Se obtienen muestras de sangre venosa en ayunas para determinar la concentración de hemoglobina, hematocrito, recuento y fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, volumen plaquetario medio, glucosa sérica, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos; el colesterol LDL y VLDL son estimados por cálculo<sup>35</sup>. La creatinina sérica, la microalbúmina urinaria y creatinina urinaria (realizándose el cálculo de la relación microalbúmina:creatinina) se determinan a partir de una muestra de orina matutina. Se dosa la proteína C reactiva con un test de alta sensibilidad (hsCRP) utilizando reactivos de Kamiya Biomedical (Seattle, Washington).

### Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo

Se obtiene un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones en todos los sujetos.

### Ecocardiografía bidimensional

Un examen ecocardiográfico bidimensional en reposo limitado se realiza en todos los individuos mayores de 50 años (así como en un grupo de comparación de sujetos más jóvenes), en todos los pacientes con presión arterial >140/90 mmHg, con historia de fiebre reumática y en las personas con sospecha de enfermedad coronaria, cardiopatía reumática o insuficiencia cardíaca congestiva, después de la evaluación inicial. El examen ecocardiográfico incluirá la determinación de la fracción de eyección y la masa ventricular izquierda, así como la evaluación de disfunción diastólica, mediante la determinación del patrón de influjo mitral para establecer la velocidad del flujo de llenado temprano (E), velocidad el flujo de llenado tardío (A), relación E/A, y tiempo de desaceleración<sup>39</sup>.

### Determinación de la velocidad de onda de pulso carotídea-femoral

La velocidad de onda de pulso arterial (VOPA), especialmente de la aorta, ha emergido como un factor de riesgo cardiovascular independiente importante<sup>40</sup>. La velocidad de onda de pulso es la velocidad con la que la onda de pulso viaja a través de la longitud

de una arteria y es expresada como distancia/ $\Delta$  tiempo (tal como m/s). Cuando las arterias son relativamente distensibles y la VOPA es relativamente baja, las ondas reflejadas regresan a la aorta central en diástole, aumentando la presión arterial diastólica y el flujo coronario; cuando las arterias son menos distensibles y la VOPA es mayor, las ondas reflejadas llegan antes y aumentan la presión sistólica central, en vez de la presión diastólica, aumentando la postcarga ventricular izquierda y disminuyendo el flujo coronario diastólico<sup>41,42</sup>. El ultrasonido Doppler se usa en nuestro estudio para determinar la velocidad de onda de pulso carotídea-femoral, ya que la onda de pulso y la onda de flujo se propagan a la misma velocidad<sup>43</sup>. La onda de flujo Doppler se mide en la arteria carótida común, así como en la arteria femoral ipsilateral. A continuación se determina la distancia superficial entre los dos puntos de medición, y el retraso en el tiempo entre la aparición de la onda de flujo entre estos dos puntos se obtiene mediante la medición simultánea de ambas ondas asistida por una PC estándar y software adaptado por encargo.

### Análisis de la onda de pulso radial

La información contenida en la onda de pulso de la aorta proximal es extremadamente importante porque es el perfil de presión en este lugar, y no en la periferia, que determina la postcarga del ventrículo izquierdo y el flujo coronario<sup>40</sup>. La estimación no invasiva de la onda de presión central se ha hecho recientemente factible mediante el uso de tonometría por aplanación<sup>40,44</sup>. En nuestro estudio, esta técnica es aplicada para estimar la onda de presión central a partir de determinaciones en la arteria radial. La onda de pulso de esta arteria se determina mediante el uso de un dispositivo *transducer* piezo-eléctrico de alta fidelidad (Millar Instruments, Houston, Texas). La forma y amplitud de la onda de pulso en la arteria radial determinada mediante tonometría por aplanación se utiliza para derivar la onda central de presión, utilizando el esfigmógrafo (AtCor Medical; Sydney, Australia) y su función de transferencia, la cual ha sido ampliamente validada<sup>44</sup>.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El programa NCSS para Windows (Kaysville, Utah) será usado para el análisis estadístico. Los intervalos de confianza serán calculados para los promedios y las proporciones de la población. Las variables continuas serán comparadas entre 2 grupos con la prueba *t* de Student si la distribución es normal o a través de la prueba de Mann-Whitney U si la distribución no es normal. La comparación de variables continuas entre más de dos grupos se realizará mediante análisis de varianza o el test de Kruskal-Wallis de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables categóricas se compararán entre 2 grupos o más a través de la prueba de  $\chi^2$ . Se realizará regresión lineal simple y múltiple según sea apropiado para estudiar variables continuas. Se definirá la significancia estadística como un valor de  $p < 0,05$



## CONCLUSIONES

El estudio PREVENCIÓN es uno de los primeros estudios poblacionales en América Latina diseñado para determinar la prevalencia e incidencia de ECV y FRCV y realizar un análisis detallado del perfil de riesgo cardiovascular. Esperamos que nuestro estudio contribuya a la enorme tarea que implica el entendimiento y la prevención de la ECV en América Latina. Además, puede contribuir indirectamente al estudio del impacto del estilo de vida occidental en la ECV (por ejemplo, comparando los datos de este estudio con estudios realizados con inmigrantes latinoamericanos en los Estados Unidos de Norte América). Creemos que nuestros resultados y aquellos obtenidos de otros estudios en América Latina, tales como el estudio CARMELA (*Cardiovascular Risk Factors Multiple Evaluation in Latin America*) y la iniciativa CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de Enfermedades No Transmisibles) serán de extrema utilidad.

## REFERENCIAS

- Chavez DR. Issues and challenges for CVD prevention in Ibero-America: The challenge of human resource development. *Can J Cardiol* 1993;9; Suppl D: 195-196D.
- Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Armas-Hernandez MJ, Velasco M. Hypertension and cardiovascular health in Venezuela and Latin American countries. *Hum Hypertens*. 2000 Apr; 14 Suppl 1:S2-5.
- Omran AR. The epidemiologic transition: a key of the epidemiology of population change. *Milbank Memorial Fund Q*. 1971;49:509-538.
- Frenk J, Lozano R, Bobadilla JL. The epidemiological transition in Latin America. *Notas Población*. 1994 Dec; 22 (60):79-101.
- Chavez Dominguez R, Ramirez Hernandez JA, Casanova Garces JM. Coronary heart disease in Mexico and the clinical epidemiological and preventive relevance. *Arch Cardiol Mex*. 2003 Apr-Jun; 73(2):105-14.
- Medina-Lezama J, Chirinos JA, Chirinos-Pacheco J: Cardiovascular disease in Latin America. *Am Heart J* 2004 (En impresión).
- Medina-Lezama J, Chirinos-Pacheco J, Chirinos JA: Coronary Risk Factors in women from Arequipa. Summary Book, 1st International Congress, San Pablo Clinic. 1995 (Abstract).
- Medina-Lezama J, Chirinos-Pacheco J, Chirinos JA: Prevalence of Coronary risk factors in the Healthy Population of Arequipa, Peru. Summary Book, XV Peruvian Congress of Cardiology. 1995 (Abstract).
- Medina-Lezama J, Chirinos-Pacheco J, Chirinos JA: Cholesterol levels and coronary risk factors. Summary Book, XVI Peruvian Congress of Cardiology. 1997 (Abstract).
- Moncayo A. Chagas disease: epidemiology and prospects for interruption of transmission in the Americas. *World Health Stat Q*. 1992;45(2-3):276-9.
- McLaren MJ, Markowitz M, Gerber MA. Rheumatic heart disease in developing countries: the consequence of inadequate prevention. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1; 120(3):243-5.
- Bisno AL. Landmark perspective: The rise and fall of rheumatic fever. *JAMA*. 1985; 254(4):538-41.
- Yusuf S, Vaz M, Pais P. Tackling the challenge of cardiovascular disease burden in developing countries. *Am Heart J*. 2004 Jul; 148 (1): 1-4.
- Ventura HO, Mehra MR. The growing burden of heart failure: the 'syndemic' is reaching Latin America. *Am Heart J*. 2004 Mar; 147(3):386-9.
- Cubillos-Garzón LA, Casas JP, Morillo CA, et al. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J* 2004; 147:412-7.
- Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1977;6(6):596-601.
- Velazquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelin Hernandez G, Sanchez-Castillo C, Attie F, Tapia Conyer R. Prevalence and interrelations of noncommunicable chronic diseases and cardiovascular risk factors in Mexico. Final outcomes from the National Health Survey 2000. *Arch Cardiol Mex* 2003;73(1):62-77.
- Aguilar-Salinas CA, Velazquez Monroy O, Gomez-Perez FJ, Gonzalez Chavez A, Esqueda AL, Molina Cuevas V, Rull-Rodrigo JA, Tapia Conyer R; Encuesta Nacional de Salud 2000 Group. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care* 2003;26(7):2021-6.
- Schargrodsky H, Escobar MC, Escobar E. Cardiovascular disease prevention: A challenge for Latin America. *Circulation*. 1998;98:2103-2104.
- Escobar MC, Jadue L, Vega J, Lastra P, Garrido P, Espejo F. Riesgo cardiovascular en Valparaíso. *Rev Chilena Cardiol*. 1997;16:123.
- Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. An approach to longitudinal studies in a community: the Framingham Study. *Ann NY Acad Sci*. 1963 May 22;107:539-56.
- Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. Methods in Observational Epidemiology; Chapter 12: Methods of sampling and estimation of sample size. Second Edition. Oxford University Press, 1996.
- von Schirmding Y. Issue-specific Indicators. En: Health in Sustainable Development Planning: The Role of Indicators. Paris, Imprimerie Corlet, 2002; 121-134.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug; 35(8):1381-95.
- Taylor AJ, Wong H, Wish K, Carrow J, Bell D, Bindeman J, Watkins T, Lehmann T, Bhattacharai S, O'Malley PG. Validation of the MEDFICTS dietary questionnaire: A clinical tool to assess adherence to American Heart Association dietary fat intake guidelines. *Nutr J*. 2003 Jun 13;2(1):4.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.
- Duncan E, Schofield G, Duncan S, Kolt G, Rush E. Ethnicity and body fatness in New Zealanders. *N Z Med J*. 2004 Jun 4; 117(1195):U913.
- Hsieh SD, Yoshinaga H. Abdominal fat distribution and coronary heart disease risk factors in men: waist/height ratio as a simple and useful predictor. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19:585-589.
- Hsieh SD, Yoshinaga H. Is there any difference in coronary heart disease risk factors and prevalence of fatty liver in subjects with normal body mass index having different physiques? *Tohoku J Exp Med*. 1995; 177:223-231.
- Hsieh SD, Yoshinaga H. Waist/height ratio as a simple and useful predictor of coronary heart disease risk factors in women. *Intern Med*. 1995;34: 1147-1152.
- Bray GA. An approach to the classification and evaluation of obesity. En: Björntorp P, Brodoff BN, eds. Obesity. Philadelphia. J.B. Lippincott; 1992:294-308.
- Schmidt PK, Carter JE. Static and dynamic differences among five types of skinfold calipers. *Hum Biol*. 1990 Jun; 62(3):369-88.
- Sjöström L, Lönn L, Chowdhury B, et al. The sagittal diameter is a valid



- marker of the visceral adipose tissue volume. En: Angel A, Andersson H, Bouchard C, Lau L, Leiter L, Mendelson R, eds. *Progress in Obesity Research*: 7. London: John Libbey & Co; 1996:309-19.
34. Orchard TJ, Strandness DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association September 18-20, 1992, New Orleans, Louisiana. *Circulation* 1993;88:819-828
  35. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6):499-502.
  36. Gerstein HC. Glycosylated Hemoglobin: Finally Ready for Prime Time as a Cardiovascular Risk Factor. *Ann Intern Med* 2004 141: 475-476.
  37. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A<sub>1c</sub> with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004; 141:413-20.
  38. Malik M, Camm AJ. Mystery of QTc interval dispersion. *Am J Cardiol* 79(6): 785-7.
  39. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(4):865-75.
  40. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:554-566.
  41. Bogren HG, Mohiaddin RH, et al. The function of the aorta in ischemic heart disease: a magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J*. 1989; 118:234-247.
  42. Ohtsuka S, Kakihana M, et al. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24: 1406-1414.
  43. Sutton-Tyrrell K, Mackey RH, Holubkov R, Vaitkevicius PV, Spurgeon HA, Lakatta EG. Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly. *Am J Hypertens*. 2001; 14:463-468.
  44. O'Rourke MF. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical Hypertension. *Journal of Hypertension* 2002; 20:1901-1915.
  45. Van Bortel LM, Duprez D, Stormans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15(5):445-52.
  46. Thompson WD. Statistical analysis of case-control studies. *Epidemiologic Reviews* 1994; 16:33-50.
  47. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. *Applied Regression Analysis and Multivariable Methods*. Pacific Grove, CA, Duxbury Press, 1997.