

GIRONA, REGIÓ SALUDABLE - IMAGENOMA DE LA SALUT

Promotor: Institut d'Investigació Biomèdica de Girona - IDIBGI

Investigadors principals: Josep Puig, Rafel Ramos i Josep Garre

Investigadors col·laboradors:

Ruth Martí

José Manuel Fernández Real

Salvador Pedraza

José Maria Moreno

Xavier Aldeguer

Ramon Brugada

Rafael Marcos

Ramon Orriols

Lluís Ramió

Jordi Cid

Judith Bassols

Abel López

Montse Vendrell

Jordi Barretina

PREÀMBUL

S'ha obtingut finançament per desenvolupar un Projecte d'Especialització i Competitivitat Territorial (PECT) del Programa Operatiu del FEDER Catalunya 2014- 2020 denominat GIRONA, REGIÓ SALUDABLE, en el que hi participen diferents entitats del territori: Institut d'investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), Dipsalut (Organisme de Salut Pública de la Diputació de Girona) i Fundació Salut Empordà. L'objectiu del PECT GIRONA, REGIÓ SALUDABLE és crear un sistema innovador de gestió cooperativa entre els agents de salut per, aprofitant les noves tecnologies de la informació i la comunicació, abordar noves polítiques de promoció de la salut i benestar i prevenció de les malalties cròniques més prevalents a la comunitat i, especialment, en la població dependent i vulnerable.

Dins d'aquesta iniciativa s'hi inclouen diversos projectes de recerca, un dels quals és el que presentem en aquesta protocol.

1. INTRODUCCIÓ

La salut de les persones i de les comunitats depèn de la combinació de molts factors, com per exemple el lloc de residència, les característiques del medi ambient, la càrrega genètica individual, el nivell d'ingressos i educació, les relacions familiars i socials, entre d'altres, mentre que l'accés i ús de serveis d'atenció mèdica sovint tenen un impacte inferior.¹ Tots els factors que potencien la capacitat dels individus, de les comunitats i poblacions per mantenir la salut i el benestar són definits com actius de salut segons la teoria de la salutogènesis.² Així, el control sobre la pròpia vida i les oportunitats per a una participació social plena són crucials per a la salut, el benestar i la longevitat.³ És fonamental entendre que els factors s'interrelacionen i retroalimenten entre si. Per exemple, els factors relacionats amb les conductes es determinen probablement per la interacció d'aspectes més biològics, relacions socials i la resta de factors ambientals.

Existeixen evidències sòlides sobre l'associació dels determinants socioeconòmics, culturals i ambientals amb els estils de vida, factors de risc i malalties.⁴ Recentment, en el marc de l'estratègia 25X25 de l'OMS, en una metaanàlisi de 48 cohorts amb 1,7 milions de persones incloses, es va constatar que el baix estatus socioeconòmic enfront de l'alt suposava una major mortalitat (42% en homes i 34% en dones) i afecta als estils de vida que causen major mortalitat prematura.⁵ També es disposa de proves sobre la importància dels estils de vida i la seva relació amb la salut⁶⁻⁷ i es coneix la relació entre alguns factors genètics i la salut.⁸ Tanmateix, es disposa d'evidència limitada sobre el suport social i la seva relació amb la salut i sobre l'efecte real dels determinants personals relacionats amb les conductes o actius de salut individuals.⁹ Aquests factors podrien estar relacionats amb la capacitat individual per adoptar conductes saludables (estils de vida) i per respondre de manera adequada davant de les situacions adverses. Un determinant personal que podria estar associat a l'adquisició d'hàbits de vida més saludables és la impulsivitat, la tendència involuntària a executar accions que està relacionada amb diversos trastorns psicopatològics.¹⁰

La recerca enfocada a elucidar els factors i mecanismes associats a l'estat de salut s'ha reforçat molt amb l'aparició de noves tecnologies, fet que ha permès per primera vegada obtenir una visió, tant general com detallada, del funcionament dels organismes vius. Aquestes tecnologies s'agrupen dins del que anomenem «òmiques» i inclou els diferents nivells de l'organització biològica com són el genòmic, transcriptòmic, proteòmic, metabolòmic i lipídomic. No obstant això, molts determinants de salut no s'han incorporat en la seva justa mesura en aquests models, tot i l'evidència que gran part de les malalties cròniques no transmissibles es deuen a una complexa interacció entre factors genètics i ambientals. Actualment hi ha una mancança d'estudis d'abast poblacional que avaluïn de manera integrada els diferents hàbits i estils de vida i la seva relació amb l'estat de salut. La complexa interacció de nombrosos components en el llarg període subclínic de moltes malalties fa que els models de predicció de risc siguin moltes vegades imprecisos a causa de no tenir en compte indicadors relacionats amb els perfils òmics (incloent-hi el microbioma) i d'altres determinants biopsicosocials.

Així mateix, les constants millores en la tecnologia de la ressonància magnètica (RM), des que es va introduir per primera vegada a mitjans de la dècada de 1980, han ajudat a avançar la ciència i a revolucionar la medicina moderna. La RM utilitza dades sobre el comportament dels àtoms d'hidrogen exposats a un camp magnètic per a proporcionar informació sobre l'estructura, funció, i metabolisme de qualsevol teixit de l'organisme. A diferència d'altres tècniques d'imatge mèdica (p.e., raigs X o tomografia computada), la RM no utilitza radiació ionitzant (nociva pels teixits biològics que componen l'organisme). És una eina precisa i reproduïble; la seva versatilitat i capacitat per caracteritzar els òrgans i el teixit és excepcional, pel que és capaç de detectar alteracions molt precoces en el cos humà que seria imperceptible amb altres tècniques. La RM permet l'extracció massiva i anàlisi de dades relacionades amb paràmetres estructurals i funcionals de l'organisme humà aplicant tecnologia bioinformàtica.¹¹ Els estudis d'imatge avançada s'han implementat, cada vegada més, en cohorts poblacionals específiques per avaluar la càrrega de malaltia subclínica. Això ha donat lloc a una millor comprensió dels processos fisiopatològics de malalties complexes.

Aquest projecte té com a objectiu realitzar una descripció acurada d'una mostra representativa de la població d'entre 16 i 49 anys de la província de Girona en relació a múltiples determinants de salut i diversos biomarcadors del seu estat de salut. El coneixement adquirit amb aquesta informació, així com els resultats de les associacions entre les diferents variables analitzades, pot ser d'utilitat per dissenyar estratègies per a la prevenció de les malalties cròniques més prevalents a la comunitat tenint en compte els diferents determinants de salut. Els resultats de l'estudi també poden contribuir al disseny d'estratègies de promoció de la salut per a millorar els estils de vida de la comunitat, i com a conseqüència el seu benestar i la qualitat de vida.

Tenint en compte aquest context, la finalitat última d'aquest projecte és la integració de ciències «òmiques» en un camp d'investigació multidisciplinar per tal de millorar el coneixement dels mecanismes fisiopatològics relacionats amb la salut i les malalties més prevalents en adults joves.

2. REFERÈNCIES

1. Lalonde M. A New Perspective on the Health of Canadians. Ottawa, Ontario, Canada: Minister of Supply and Services; 1974
2. Antonovsky, A. The salutogenic model as a theory to guide health promotion. Health Promotion International. 1996;11:11-18.
3. Marmot, M. 2004. The Status Syndrome: How Social Standing Affects Our Health and Longevity. New York: Henry Holt.
4. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P; Consortium for the European Review of Social Determinants of Health and the Health Divide. WHO European review of social determinants of health and the health divide. Lancet. 2012;380:1011-29.
5. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. Lancet 2017; 389: 1229 -37.
6. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390:1345-1422.
7. García-Toro M, Ibarra O, Gili M, Serrano MJ, Oliván B, Vicens E, Roca M. Four hygienic-dietary recommendations as add-on treatment in depression: a randomized-controlled trial. Journal Affective Disorder 2012; 140:200-3
8. Martin GM, Bergman A, Barzilai N. Genetic determinants of human health span and life span: progress and new opportunities. PLoS Genet. 2007;3:e125.
9. Reblin M, Uchino BN. Social and emotional support and its implication for health. Curr Opin Psychiatry. 2008;21:201-5.
10. Cándido A, Orduña E, Perales J., Verdejo-García A, Billieux J. Validation of a short Spanish version of the UPPS-P impulsive - copia.pdf. Trastor Adict. 2012;14(3):73–8.
11. Poldrack RA, Gorgolewski KJ. Making big data open: data sharing in neuroimaging. Nat Neurosci. 2014;17:1510-7.

3. HIPÒTESIS

La hipòtesi d'aquest projecte és que hi ha biomarcadors d'imatge RM corporal integral i òmics que s'associen amb diversos marcadors de salut que defineixen la seva trajectòria vital. El coneixement d'aquests biomarcadors facilitarà l'estudi dels mecanismes fisiopatològics relacionats amb l'estat de salut i proporcionarà informació útil per millorar el rendiment d'estratègies de salut poblacional a través de programes de prevenció primària.

4. OBJECTIU GENERAL

Desenvolupar marcadors d'imatge corporal basats en ressonància magnètica i òmics i conèixer la relació que hi ha amb altres marcadors de salut.

5. OBJECTIUS ESPECÍFICS

- Crear un repositori poblacional d'imatges i dades radiològiques basades en RM morfològica, funcional i metabòlica avançada del cos humà.
- Crear un atlas poblacional del cos humà basat en imatge RM avançada i dades òmiques, per ajudar a estratificar la població.
- Determinar el grau d'associació entre els biomarcadors d'imatge RM corporal integral i òmics amb múltiples paràmetres biopsicosocials de la salut.
- Avaluar la prevalença dels biomarcadors d'imatge RM corporal integral i malaltia subclínica.
- Proposar algorismes que puguin facilitar la presa de decisions per a programes de triatge poblacional en individus asimptomàtics de la població.

6. METODOLOGIA

6.1 Disseny: Estudi observacional i descriptiu poblacional

6.2 Població d'estudi: Població general usuària dels Centres d'Atenció Primària (CAP) de la província de Girona

6.3 Criteris de participació: S'inclouran persones que compleixin tots els criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió.

Inclusió:

- Edat entre 16 i 49 anys
- Haver realitzat una visita presencial en el seu CAP en el darrer any
- Signatura del consentiment informat

Exclusió:

- Malaltia en fase terminal o institucionalització al moment de la citació
- Persones amb discapacitat intel·lectual
- Dificultats idiomàtiques per comprendre el català i el castellà.

6.4 Mida de mostra: Es disposa de pressupost per incloure 1000 persones a l'estudi. S'ha computat amb la calculadora de grandària mostral GRANMO per a l'estimació poblacional d'una proporció, que amb aquesta mostra aleatòria de 1000 individus podem estimar, amb una confiança del 95% i una precisió de 5 unitats percentuals, un percentatge poblacional que estigui al voltant del 50%. S'ha utilitzat aquest percentatge perquè escenifica el pitjor dels casos en relació a la grandària de la mostra necessària. Com que es preveu un percentatge de persones que no voldran participar del voltant del 30%, el llistat de persones a convidar a participar a l'estudi constarà de fins a 1300 individus.

6.5 Mostreig: Es realitzarà un mostreig aleatori de la població usuària dels CAPs dels municipis X, Y i Z la província de Girona que compleixi criteris d'inclusió.

Per a la selecció de la mostra, la USR Girona un cop aprovat el projecte pel CEI, prepararà un llistat amb persones que compleixin els criteris d'inclusió dels CAPs dels municipis seleccionats, i en farà una selecció aleatòria. Per tal de que els professionals sanitaris dels CAPs s'assabentin de la realització del projecte es farà una reunió informativa a cada CAP, aprofitant una reunió d'equip. Durant la reunió s'explicarà que tots aquells professionals que ho vulguin, poden demanar que no s'inclouin pacients del seu contingent a l'estudi. En el llistat hi figurarà el nom, cognoms, adreça i telèfons dels participants de les UBA's que han donat permís per participar. Els llistats es separaran per UBA's i les trucades per convidar a la participació es faran de manera centralitzada per una persona vinculada a l'estudi.

6.6 Procediment de recollida de dades: Per tal de promoure i facilitar la participació a l'estudi, s'enviarà una carta als usuaris candidats amb el full d'informació de l'estudi (annex 1). Hi haurà personal administratiu a càrrec del projecte per contactar amb els candidats telefònicament de part del seu metge/gessa o infermer/a als participants. En aquesta trucada se'ls preguntarà si

han rebut la carta i se'ls convidarà a participar a l'estudi i, en cas afirmatiu, se li programarà dia i hora a les instal·lacions del Parc Hospitalari Martí i Julià de Salt.

A la rebuda per part del personal de l'estudi dels participants a les instal·lacions de l'IDIBGI habilitades per dur a terme la recollida de dades, el primer procediment que es durà a terme és l'explicació dels objectius l'estudi als candidats. S'informarà sobre els riscos i beneficis de la seva participació i es sol·licitarà la signatura dels consentiments informats en cas d'acceptar participar. Concretament, cada participant haurà de signar tres consentiments informats, un conforme accepta participar a l'estudi, permet el creuament de les seves dades clíniques i accepta ser contactat en un futur (annex 2), un altre consentiment conforme accepta la utilització de les proves d'imatge per al projecte i autoritza la seva conservació final en el Biobanc de l'IDIBGI (annex 3), i un altre conforme accepta realitzar una donació i accepta la utilització de mostres biològiques i dades clíniques al Biobanc de l'IDIBGI (annex 4).

En la primera visita es farà una ressonància magnètica de cos sencer, una ecografia carotídia i un estudi de la composició corporal. Al finalitzar aquestes proves s'informarà sobre el procediment de recollida de mostres biològiques de la segona visita, se li facilitarà un pot per recollir una mostra de femta, un pot per recollir una mostra d'orina i un conjunt de qüestionaris autoadministrables que s'hauran d'entregar a la segona visita. A la segona visita els participants hauran de venir en dejú per tal de fer una extracció sanguínia i hauran d'entregar el pot amb la mostra de femta i el pot amb la mostra d'orina per tal de cedir i formalitzar la donació de les mostres al Biobanc de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona. A continuació se li realitzarà un electrocardiograma, una exploració física que inclourà mesures de pressió i rigidesa arterial i un conjunt de proves per avaluar el seu estat d'ànim i funció cognitiva. Un cop s'hagi finalitzat la recollida de dades de la segona visita, cada participant serà atès per un/a radiòleg/òloga vinculat/da a l'estudi que l'informarà de forma detallada sobre els resultats obtinguts en l'exploració de RM i li entregarà un informe personalitzat amb les principals troballes radiològiques. Així mateix, s'informarà a cada participant que se li enviarà un informe al seu domicili amb els resultats de l'anàlisi de sang, l'electrocardiograma i un conjunt de recomanacions per promoure el seu estat de salut.

En un document confidencial i separat de la resta de documents de recollida de dades, es registrarà nom, cognoms, adreça postal i telèfons de contacte. S'assignarà un número d'identificació personal a cada participant. La resta de variables es recolliran en un qüestionari de recollida (QRD) de dades en paper identificat amb el número d'identificació personal atorgat al document confidencial. Al QRD no hi haurà cap dada confidencial.

6.7 Maneig de les troballes patològiques als estudis de ressonància magnètica: Es classificaran d'acord al mètode utilitzat prèviament al Cardiovascular Health Study (Am J Neuroradiol 1994;15:1625–33). La comunicació als participants i el maneig clínic de les troballes patològiques es definirà en un protocol acceptat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Els participants amb troballes de categoria IV seran transferits immediatament al Servei d'Urgències de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Els casos de categoria II i III seran avaluats per un comitè d'experts format per especialistes de diferents departaments clínics i quirúrgics.

6.8 Variables

- **Sociodemogràfiques:** Data de naixement, sexe i identificació de gènere, estat civil, nacionalitat i situació laboral i nivell educatiu. La situació econòmica es valorarà amb el nivell d'ingressos.
- **Bioquímica general:** Insulina, Glucosa, Urat, Calci, Fosfat, Colesterol, HDL, LDL, Ferritina, Hemoglobina Glicada, Troponina, Calcidiol, Creatinina, Sodi, Potassi i Clorur.
- **Protocol de RM:** Es realitzarà una RM multimodal corporal integral per a estudiar el sistema nerviós (encèfal i medul·la espinal), sistema cardiovascular, sistema músculoesquelètic (amb columna vertebral), fetge, i teixit adipós. Les exploracions RM es realitzaran en un equip de 3T (Galan; Toshiba, Japan) instal·lat en una unitat mòbil (https://youtu.be/_XLZ-DjllxM), utilitzant una bobina de neuro i 2 bobines per aconseguir una cobertura corporal integral (amplitud gradient màxim 33mT/m). S'adquiriran seqüències T2-STIR (cos sencer, pla coronal), seqüències T2-TSE (pla sagital, columna vertebral), adquisició 3D Steady State Free Precession en l'eix curt del miocardi, angiografia 2D en contrast de fase de l'arc aòrtic, mètode 4p Dixon en pla coronal amb rang de cobertura del fetge fins símfisi del pubis; i tècniques de tensor de difusió, RM funcional en estat de repòs, mapeig R2*, imatge T1 3D d'alta resolució i T2-FLAIR del cervell. La durada total del protocol RM serà de 25 minuts. No s'administrarà contrast endovenós.
- **Variables cerebrals de RM:** un radiòleg avaluarà les imatges de cada participant de manera independent i cec per a la resta de resultats. Es calcularan els mapes de connectivitat funcional ("amplitude of low-frequency Fluctuations" i "Regional homogeneity"), connectivitat estructural (anisotropia fraccional, difusivitat mitja, difusivitat radial i vectors mitjans $[\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3]$) i dipòsit de ferro (R2* i T2*) per a les regions cerebrals (segons Atlas Julich). Es calcularan els volums cerebrals de substància blanca i grisa. Segons correspongui, els càlculs s'executaran a la plataforma Olea Sphere 3.0 (La Ciotat, França), SPM, DPARSF, FSL, track based spatial statistics o Freesurfer.
- **Variables de rigidesa arterial de RM I:** índexs de rigidesa arterial local (índex β compliància, coeficient de distensibilitat i Peterson's i Young's modulus) i regional (velocitat d'ona del pols) de l'arc aòrtic; (3.7.3) Variables de funció cardíaca: volums telediastòlic i telesistòlic, fracció ejecció, índex sistòlic, despesa cardíaca i índex cardíac.
- **Variables de columna vertebral de RM:** hidratació discal, protrusions i/o hèrnies discals, artrosi facetaria i estenosi raquídia.
- **Variables d'òrgans abdominals de RM:** fracció greix, hidratació, dipòsit de ferro segons R2* i volum del fetge, pàncrees, melsa, ronyó, teixit adipós (subcutani i intraabdominal) i muscular paravertebral i psoes.
- **Variables de cos sencer de RM:** estat qualitatiu de la medul·la òssia i osteoarticular, lesions ocupants d'espai, artropaties, grau de sarcopènia (volum muscular i el seu percentatge d'infiltració adiposa).

- **Gruix íntima-mitja carotídi:** s'utilitzarà un ecògraf Toshiba (model Xario 200, transductor lineal d'alta resolució, 5-10 MHz) per a la seva determinació a les parets de l'artèria carotída comuna i l'artèria carotída interna (a 1 cm distal a la bifurcació). Es valorarà la presència de plaques d'ateroma.
- **Anàlisi metabòlica i lipídica:** es determinarà el perfil composicional de metabòlits i espècies lipídiques segons metodologia ja descrita pel nostre grup (J Gerontol Biol Sci 2016;71:578-85), mitjançant un sistema Agilent HPLC1290 acoblat a un ESI-QTOF MS/MS 6520 (Agilent Technologies, Barcelona, Spain). S'utilitzaran programaris específics per l'anàlisi metabòlica i lipídica [MassHunter Mass Profiler Professional (Agilent) i Metaboanalyst 3.0 (Curr Protoc Bioinformatics 2016;55:14.10.1-14.10.91).
- **Anàlisi microbiana:** s'aplicaran tècniques d'ultraseqüenciació d'Illumina. S'utilitzarà 16S rRNA qPCR, metagenòmica i estudi de la proteïna d'unió a la lipopolisacaridasa en sang per a la detecció de la translocació bacteriana.

- **Marcadors de salut i d'estil de vida:**

Dieta: S'utilitzarà el qüestionari PREDIMED per valorar l'adherència a la dieta mediterrània. Tipus d'Alimentació: es preguntarà si se segueix una dieta específica (ex. vegetariana, vegana). **Activitat física:** s'administrarà el qüestionari breu d'avaluació de l'activitat física IPAQ-SF. **Consum de tabac:** escala de 4 preguntes adaptada de l'Estudi MONICA de l'OMS. **Consum d'alcohol:** unitats consumides durant la darrera setmana. **Son:** es preguntarà hores totals dormides i hora d'anar al llit i aixecar-se i es passarà el qüestionari STOP Bang que mesura el risc de patir el síndrome d'apnea de la son. **Dolor:** es valorarà mitjançant Brief Pain Inventory. **Qualitat de vida:** s'administrarà el qüestionari EuroQol 5D. **Impulsivitat:** s'avaluarà amb l'escala de comportament impulsiu UPPS-P. **Funcions cognitives:** es mesurarà la funció executiva mitjançant tasques de fluència verbal semàntica i fonèmica i amb la prova Stroop Color Word Test; la capacitat d'atenció sostinguda es determinarà mitjançant el Digit Span Test; la velocitat de processament psicomotor es realitzarà mitjançant el Symbol Digit Test; la memòria immediata i diferida s'avaluarà amb el Memory Binding Test. **Suport social:** serà estimat utilitzant l'escala de DUKE-UNC-11. **Comorbiditat clínica:** es registraran antecedents i data de diagnòstic (CIE-10) de tots els problemes de salut dels participants en la seva història clínica. **Sintomatologia afectiva:** s'utilitzarà el Patient Health Questionnaire. **Medicació:** Es registraran tots els fàrmacs que tinguin prescrits els participants en la seva història clínica.

- **Exploració física:**

Índex turmell-braç, índex dit del peu-braç i la rigidesa arterial: es mesuraran utilitzant dispositius Vasera VS-1500® o VS-2000® (Fukuda Denshi). **Antropometria:** Es mesurarà el pes amb una balança de precisió, de fàcil calibratge i aquesta es realitzarà cada dia, es comprovarà després de cada mesurament la tornada al nivell zero; La talla es mesurarà en posició vertical, els subjectes hauran de retirar les seves sabates; El perímetre de la cintura es mesurarà localitzant el punt mitjà entre l'última costella i la cresta ilíaca; El perímetre del

coll es mesurarà al voltant de la nou del coll. **Composició corporal:** Es determinarà amb una bàscula de bioimpedància. **Funció pulmonar:** Es determinarà amb la realització d'una espirometria simple i una forçada. **Saturació d'oxigen:** Es determinarà amb un pulsioxímetre. **Monòxid de carboni espirat:** Es determinarà amb un cooxímetre. **Funció cardíaca:** Es realitzarà un electrocardiograma de 12 derivacions en repòs amb un electrocardiògraf digital Cardiosoft® (General Electrics).

Per conèixer l'evolució de la prevalença dels factors de risc i comorbiditats de la població inclosa a l'estudi, així com aparició de nous diagnòstics o conèixer l'estat vital dels participants, es considera la possibilitat de tornar a posar-se en contacte amb els participants per si es pot fer un seguiment presencial d'aquest projecte, o bé creuar la informació amb la base de dades de SIDIAP. Aquests dos aspectes queden reflectits al full d'informació al participant i consentiment informat (Annex 2). En ambdós casos, es sol·licitarà l'aprovació prèvia del CEI, abans de desenvolupar un seguiment de l'estudi.

A l'Annex 5 es presenta una taula amb els qüestionaris inclosos a l'estudi, amb el nombre d'ítems i la cita bibliogràfica.

7. Anàlisi de dades: Les variables qualitatives es descriuran com a freqüències i percentatges; les variables contínues es descriuran amb la mitjana amb el seu interval de confiança del 95% o amb la desviació estàndard. Per a analitzar les possibles diferències entre comarques s'utilitzarà el test de la Chi2 per a variables categòriques; per a variables contínues s'utilitzarà el t-test en les variables que segueixin una distribució normal, o les proves no paramètriques de Kruskal- Wallis o W-Mann-Whitney en les variables que no segueixin una distribució normal. Es realitzaran models multivariants (models lineals generals) per examinar la magnitud de l'associació entre variables. Es considerarà com a significatiu un p valor < 0.05 . Els anàlisis estadístics es realitzaran amb el programari R software versió 3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

8. Limitacions i biaixos de l'estudi

Una de les dificultats més importants de l'estudi serà aconseguir una bona taxa de participació, que pensem minimitzar mitjançant trucada telefònica de part del metge/gessa o infermer/a. L'equip investigador té experiència en estudis de cohorts amb bones taxes de resposta (superior al 70%). Algunes de les mesures a realitzar, així com els qüestionaris utilitzats, necessiten d'un entrenament previ del personal que haurà de realitzar-les, per assegurar l'obtenció de resultats precisos, comparables i de qualitat. Aquesta dificultat es minimitzarà realitzant l'entrenament previ necessari i un control de qualitat de les dades recollides periòdicament.

9. Consideracions ètiques

El projecte serà avaluat pel Comitè Ètic d'Investigació (CEI) de Girona. Als participants se'ls informarà sobre les exploracions que se'ls realitzaran i se'ls lliurarà un document informatiu i se'ls sol·licitarà la signatura del consentiment informat previ a la inclusió (Annex 2). Es respectaran els principis d'experimentació en humans, segons l'Acord d'Hèlsinki. A més es garantirà l'accés a la informació obtinguda de qualsevol anàlisi realitzada. De conformitat amb el que estableix el Reglament (UE) 2016/679 del Parlament Europeu i el Consell de 27 d'abril de Protecció de Dades (RGPD) i la normativa nacional d'aplicació es respectaran la normes de confidencialitat dels participants i es respectarà el seu dret a consultar, modificar o eliminar del fitxer les seves dades personals.

10. Cronograma

S'estimen 9 mesos per al reclutament i visites als participants. Posteriorment a aquest període es farà l'anàlisi de dades, s'interpretaran resultats i es publicaran i es farà difusió dels resultats.

Hi haurà 4 professionals d'infermeria contractats pel projecte i una persona de coordinació general que també realitzarà la citació dels participants.

Tasques	2020				2021			
	Trimestres							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Coordinació. Reunions presencials.								
Enviament de cartes i citació participants								
Visites presencials dels participants.								
Control de qualitat base de dades								
Anàlisi de dades								
Actualització bibliografia								
Publicació del protocol								
Discussió resultats. Preparació manuscrits								