

# Malaltia cerebrovascular en la Diabetis Mellitus i la Síndrome Metabòlica. Validesa de les taules de risc a l'Atenció Primària

## » Autors

Joan J. Cabré Vila, Judit Saumell Boronat, Bernardo Costa Pinel, Josep Ll. Piñol Moreso, Josep Basora Gallisà, Josep M<sup>a</sup> Hernández Anguera, en nom del grup d'estudi de la síndrome metabòlica de Reus\*.

Àrea d'Investigació en Endocrinologia i Metabolisme. IDIAP Jordi Gol.

\* Llistat d'autors al final de l'article

Aquest estudi ha rebut finançament extern per part d'un Ajut de la CAMFiC 2007 i per part d'una beca FIS (Instituto Carlos III).

S'han presentat resultats parcials a:

- Congreso SEMFYC, Valladolid 2007
- 5th World Congress on diabetes prevention, Helsinki 2008

## » Corrector

Montserrat Balagué Corbella i Martí Birulés Pons

## » Correspondència

**Joan J. Cabré Vila**

Correu electrònic: [jcabre.tarte.ics@gencat.cat](mailto:jcabre.tarte.ics@gencat.cat)

Publicat: 1 de desembre de 2009

**Butlletí 2009, 27:21**

Aquest es un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

## RESUM

**Objectius:** Avaluar el risc de malaltia cerebrovascular en la diabetis mellitus i la síndrome metabòlica, i analitzar la validesa de les taules de càlcul del risc cerebrovascular a l'atenció primària.

**Disseny:** Estudi de cohort multicèntric.

**Emplaçament i participants:** Àrees Bàsiques de Salut urbanes. Mostra aleatòria representativa de la població assignada entre 55 i 85 anys d'edat. Període entre 1998 i 2008.

**Intervencions:** Seguiment de la cohort. Obtenció de dades inicials descriptives i seguiment anual descartant malaltia cardiovascular.

**Resultats:** Els valors obtinguts a les diferents escales, Framingham, ARIC i UKPDS mostren diferències significatives en els pacients que van presentar complicacions cerebrovasculars, per altra banda no s'observa relació estadísticament significativa entre el diagnòstic de Síndrome Metabòlica i l'aparició de complicacions de tipus cerebrovascular, així com tampoc amb aquelles persones amb diagnòstic de diabetis mellitus.

**Conclusions:** El risc de malaltia cerebrovascular en la diabetis mellitus als 10 anys és d'un 9,7% (IC95%:5,8-15,1) i de síndrome metabòlica d'un 8,3% (IC95%:5,1-12,7). Les taules de risc cerebrovascular utilitzades en aquest estudi són un bon predictor de malaltia cerebrovascular i mostren utilitat en atenció primària.

**Paraules clau:** Diabetis, Síndrome Metabòlic, malaltia cerebrovascular, risc Cardiovascular.

## ABSTRACT

**Objectives:** Evaluating the risk of cerebrovascular disease in diabetes mellitus and the metabolic syndrome, and assessing the validity of stroke risk calculation methods in primary care.

**Design:** Multicenter cohort study.

**Emplacement and participants:** Basic urban areas of health. Aleatory representative sample of the population assigned between 55 and 85 years of age. Follow-up period between 1998 and 2008.

**Interventions:** Cohort's follow-up. Obtaining of initial descriptive data and yearly follow-up discarding cardiovascular diseases.

**Results:** The mean values obtained in the different scales, Framingham, ARIC and UKPDS show significant differences in the patients that presented cerebrovascular complications, in addition did not observe relation himself statistically significant between the diagnosis of metabolic syndrome and the appearing of complications of cerebrovascular type, as well as neither between those people with diagnosis of diabetes.

**Conclusions:** Stroke risk in diabetes mellitus at 10 years is 9,7% (95%CI:5,8-15,1) and in metabolic syndrome is 8,3% (95%CI:5,1-12,7). The stroke risk algorithms used in this study are a good predictor of cerebrovascular disease and evidence benefits in primary care.

**Key words:** Diabetes, Metabolic Syndrome, Stroke, Cardiovascular Risk.

## INTRODUCCIÓ

La malaltia cerebrovascular (MCV) representa un 9,2% de la mortalitat global, el 7,5% en homes i el 11,1% en dones a Catalunya. Les malalties cerebrovasculars representen la tercera causa de mort al món occidental; la primera causa de discapacitat física en persones adultes i la segona en demència.

Diversos estudis han demostrat relació entre la síndrome metabòlica (SM) i una major morbiditat i mortalitat en malalties cardiovasculars <sup>1-6</sup>, així com també amb la malaltia cerebrovascular, tot i que aquesta relació ha estat objecte d'un menor nombre d'estudis.

Segons mostren els resultats de diversos estudis, la presència de SM és un factor de risc independent de malaltia cerebrovascular (RR 2,3,  $p < 0.001$ , comparat amb les persones sense SM), però cap dels components de SM per separat contribueixen de manera significativa en l'augment de risc de MCV <sup>7</sup>. Es van obtenir resultats similars a l'estudi NHANES III, la presència de SM en relació a MCV es va associar a un augment de l'Odds Ratio (OR 2,2 [95%IC 1,5-3,2] comparat en aquells individus sense diagnòstic de SM), quan es va realitzar l'anàlisi dels resultats per cadascun dels components de la SM, només l'hipertrigliceridèmia es va mostrar com un factor independent amb resultats significatius <sup>8</sup>.

Diversos estudis han avaluat el risc de malaltia cerebrovascular associat a SM en absència del diagnòstic de diabetis mellitus (DM) i mostren uns augments similars del risc cerebrovascular <sup>9</sup>. A l'estudi ARIC, l'hipertensió i els valors baixos de colesterol HDL augmenten de manera significativa el risc <sup>10</sup>.

Alguns estudis semblen indicar una associació entre la síndrome metabòlica i malaltia cerebrovascular, en un estudi de cohorts realitzat a Japó <sup>11</sup> entre pacients sense malaltia cerebrovascular prèvia, ajustant els resultats per tabaquisme i edat, va mostrar en les dones diagnosticades de SM un RR 23,1 (95% IC 2,7-196) de patir un accident cerebrovascular d'origen isquèmic. El risc però no augmentava de manera significativa en el grup dels homes.

A Grècia s'ha realitzat un estudi de casos-controls que mostra una alta prevalença de síndrome metabòlica en casos de malaltia cerebrovascular (46%) enfront els controls que no presentaven síndrome metabòlica (15,7%), l'addició d'hipertrigliceridèmia a la síndrome metabòlica es va associar al major odds ratio de malaltia cardiovascular (5,19) seguit dels nivells d'HDL-colesterol baixos (4,98) <sup>12</sup>.

En el document realitzat de manera conjunta de l'AHA (*American Heart Association*) i ASA (*American Stroke Association*) per la prevenció primària de l'ictus, apareix la síndrome metabòlica dins els "factors de risc menys coneguts" però potencialment modificables, no queda tampoc clar si les mesures que s'han mostrat útils per disminuir la resistència a la insulina milloren l'incidència de malaltia cerebrovascular; davant aquest dubte es recomana seguir les normes NCEP-ATPIII d'abordatge multifactorial de la síndrome metabòlica <sup>13</sup>.

L'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar el risc de malaltia cerebrovascular en la diabetis mellitus i la

síndrome metabòlica, i analitzar la validesa de les taules de càlcul de risc cerebrovascular a l'AP.

## PACIENTS I MÈTODES

Estudi multicèntric, de cohort, realitzat en dues àrees urbanes amb una població de quasi 100.000 persones, a partir d'una mostra aleatòria i representativa de la població entre 55 i 85 anys, marge aplicable pel càlcul del risc MCBV segons algoritme de Framingham.

Es va estimar que per a una prevalença teòrica del 6% de malaltia cerebrovascular amb una precisió de  $\pm 2\%$  i un risc alfa de 0,05 era necessària una mostra poblacional de 593 subjectes, amb una taxa de reposició del 10%.

Criteris d'inclusió: pacients amb una edat compresa entre 55 i 85 anys (a l'inici), capaços d'atorgar el seu consentiment informat, exempts de malaltia cardiovascular prèvia.

Criteris d'exclusió: malaltia cardiovascular; condició mèdica greu o que desaconselli l'estudi; estar inclòs en el programa d'atenció domiciliària.

L'estudi va comptar amb l'aprovació ètica institucional i el consentiment informat dels participants, que coneixien l'obertura d'una base de dades de filiació, examen bàsic de salut (anamnesi familiar, personal, hàbits tòxics i antropometria), analítica de sang (perfil bioquímic, hematològic i lipídic, prova de tolerància oral a la glucosa davant almenys un factor de risc per a la diabetes, glicohemoglobina A1c i insulinèmia basal) i orina (detecció de microalbuminúria i, en el cas, quantificació en mostra de 24h), en connexió amb la història clínica informatitzada d'atenció primària. La base de dades conté diagnòstics dels factors de risc cardiovascular (hipertensió, diabetis, dislipèmia, obesitat) i un registre associat d'episodis vasculars presents i futurs així com els tractaments recomanats. Es recollien canvis de medicació activa o bé en mesures no farmacològiques i es realitzava un ECG protocol·lari. Es realitzava càlcul del risc cardiovascular (mètodes de Framingham, REGICOR i SCORE). Per altra banda, les variables relatives al risc cerebrovascular van ser risc cerebrovascular per mètode de Framingham, en predicció deu anys, per realitzar aquesta avaluació es va seleccionar els subjectes de 55-85 anys (marge aplicable pel càlcul del risc, segons les taules de Framingham) sense antecedents previs de AVC. Es va utilitzar l'escala desenvolupada per D'Agostino et al, basada en la referència de Framingham, revisada per Strauss et al <sup>14-16</sup>. Aquesta escala dóna especial rellevància a l'edat, el sexe, i la mesura de la pressió arterial sistòlica (discriminant el consum de fàrmacs antihipertensius). Després d'establir una primera puntuació, aquesta es modula i amplifica si concorre algun dels següents factors de risc cerebrovascular: tabaquisme actiu, diabetis, malaltia cardiovascular establerta (insuficiència cardíaca congestiva, infart agut de miocardi, o altres formes d'isquèmia miocàrdica, claudicació intermitent o isquèmia arterial perifèrica), fibril·lació auricular, i hipertrofia ventricular esquerra. Els barems possibles de risc cerebrovascular a 10 anys oscil·len entre el 1 i el 80%. Totes les dades sobre risc cerebrovascular es van tractar de manera automàtica amb un algoritme informàtic de càlcul específic per aquest estudi. Risc cerebrovascular obtingut per l'algoritme de l'estudi ARIC en projecció a deu anys i risc cerebrovascular calculat pel Risk Engine de l'estudi UKPDS també a deu anys.

Com a criteris de definició de malaltia es van considerar, hipertensió arterial, si les xifres de pressió

arterial eren superiors a 140/90 mmHg en diverses ocasions en no diabètics, en els diabètics si eren superiors a 130/85, o bé en tractament amb hipotensors. Es va diagnosticar de DM, segons les recomanacions del grup d'experts de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), a partir d'una glucèmia basal en sang venosa  $\geq 7$ mmol/l (126mg/dl) o una glucèmia a les 2h d'una sobrecàrrega oral de 75mg de glucosa  $\geq 11,1$ mg/dl (200mg/dl), amb confirmació amb una segona determinació. Sota els criteris de l'ADA, considerem ITG (intolerància oral a la glucosa) si 2h després d'una sobrecàrrega oral amb glucosa les glucèmies oscil·len entre 140 i 200mg/dl. Així mateix, el 1997, l'ADA va afegir la nova categoria de GBA, glicèmia basal alterada per a subjectes amb glucèmia basal entre 110-125mg/dl. Dislipèmia si colesterol total superior a 240mg/dl i/o triglicèrids  $>150$ mg/dl o bé el seu tractament farmacològic. Obesitat, si  $IMC > 30$ kg/m<sup>2</sup>.

Els criteris seguits en aquest estudi per al diagnòstic de DM s'esquematisen a la **figura 1**, tant les normes de l'OMS com del National Cholesterol Education Program de 2001 (NCEP).

### Figura 1. Criteris diagnòstics de Diabetes Mellitus i la síndrome metabòlica

#### *Criteris diagnòstics de Diabetes Mellitus (ADA). 1997*

Glicèmia a l'atzar  $\geq 200$  mg/dl en presència de símptomes de diabetis (poliúria, polidípsia o pèrdua de pes inexplicada)

Glicèmia en dejú (almenys 8 hores)  $\geq 126$  mg/dl amb confirmació amb una segona determinació

Glicèmia  $\geq 200$  mg/dl a les 2 hores després de la sobrecàrrega oral amb 75 g de glucosa (SOG), amb confirmació amb una segona determinació

#### *Criteris diagnòstics de la Síndrome Metabòlica.*

##### Organització Mundial de la Salut (OMS). 1998

Alteració del metabolisme glucídic/ diabetis mellitus.

i/o

Resistència a l'insulina demostrada mitjançant proves de laboratori

i 2 o més

Pressió arterial  $\geq 140/90$  mmHg

Triglicèrids elevats ( $\geq 1,7$ mmol/l, 150mg/dl) i/o cHDL baix ( $<0,9$ mmol/l o 35mg/dl en homes;  $<1,0$ mmol/l o 39mg/dl en dones)

Obesitat central (homes: índex cintura-maluc  $>0,90$ ; dones: índex cintura-maluc  $>0,85$ ) i/o  $IMC > 30$

Microalbuminúria (taxa d'excreció urinària d'albúmina  $\geq 20$ µg/min o quocient albúmina/creatinina  $\geq 20$ mg/g)

##### National Cholesterol Education Program (NCEP). 2001

3 o més de les següents condicions:

Circunferència de cintura  $>102$ cm en homes o  $>88$ cm en dones

Triglicèrids elevats ( $\geq 1,7$ mmol/l, 150mg/dl)

cHDL  $<1,03$ mmol/l o 40mg/dl en homes o  $<1,29$ mmol/l o 50mg/dl en dones

Pressió arterial  $\geq 130/85$ mmHg

Glucosa basal  $\geq 6,1$ mmol/l o 110mg/dl

Pel que fa a la definició de complicacions, es va assumir la presència d'una cardiopatia davant una història clínica demostrativa de cardiopatia isquèmica i/o insuficiència cardíaca després de valorar els exàmens complementaris disponibles en cada cas (electrocardiograma, prova d'esforç, i gammagrafia). Es va considerar que hi havia una vasculopatia cerebral davant una història clínica suggestiva d'accident isquèmic transitori, AVC i/o proves d'imatge que els evidenciessin. A tots els subjectes sense registre de complicacions cerebrovasculars se'ls va practicar una examen neurològic bàsic per tal de descartar els processos silencis. En cas de sospita raonable es va proposar complimentar un qüestionari (Mini-Mental) i la realització d'una prova d'imatge (tomografia computada). Es va considerar el diagnòstic de vasculopatia perifèrica davant l'absència de polsos perifèrics o bé davant la demostració mitjançant Doppler o diagnòstic de claudicació intermitent. La hipertrofia ventricular esquerra es va valorar mitjançant els criteris electrocardiogràfics de Sokolow-Lyon i Cornell i, en cas de disposar-ne, ecocardiografia. Es va realitzar el diagnòstic de neuropatia mitjançant una exploració clínica compatible, confirmada amb exploració física patològica mitjançant monofilament Semmes Weinstein 10G en almenys una àrea plantar de les 6 explorades. Es diagnosticava de retinopatia diabètica si existien troballes compatibles al fons d'ull.

L'anàlisi estadístic es va dur a terme mitjançant paquets convencionals (SPSS® versió 15.0), efectuant primer un examen descriptiu. Es realitzarà el càlcul de la incidència de malaltia cerebrovascular en el grup de síndrome metabòlica i en el grup sense síndrome metabòlica, i en grup amb diabetis mellitus i sense diagnòstic de diabetis mellitus, mitjançant l'anàlisi de la supervivència (Kaplan-Meier, log rank). La relació entre el risc cerebrovascular calculat pels diversos mètodes i la veritable magnitud d'esdeveniments cerebrovascular detectat s'analitzarà per ANOVA. Es treballarà amb un nivell de confiança del 95% i considerant significació estadística quan els valors de  $p < 0,05$ .

Els paràmetres qualitius s'han indicat al text com a freqüència i percentatge. Per les dades quantitatives s'ha expressat la mitjana aritmètica  $\pm$  desviació estàndard (DE).

## RESULTATS

A la taula 1 podem veure les característiques basals dels pacients en dos grups segons si presentaven o no, el diagnòstic de diabetis o síndrome metabòlica, (criteris NCEP ATPIII), i les puntuacions mitjanes obtingudes per cadascun dels grups en les escales Framingham, ARIC i UKPDS (aquesta realitzada solament en els pacients diabètics).

La cohort estava formada per 726 persones, 409 dones (56,3%). Tenien una edat mitjana a l'inici de  $66,4 \pm 7,43$  anys, un índex de massa corporal (IMC) de  $29,2 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>, pressió arterial sistòlica  $140,2 \pm 18,61$  mmHg, pressió arterial diastòlica  $81,70 \pm 10,5$  mmHg. El 43,5% (316) estaven diagnosticats d'obesitat. 223 (30,7%) de dislipèmia, 96 (13,2%) eren fumadors. El 24,1% (175) van ser diagnosticats de DM tipus 2.

Segons els criteris de Síndrome Metabòlica de l'OMS es podia fer el diagnòstic en 198 pacients (27,3%) i segons els criteris de NCEP-ATPIII en 228 (31,4%).

**Taula 1.** Característiques inicials dels subjectes de la mostra. n(%)

	Total	Diabetis mellitus	No Diabetis mellitus	<i>p</i>	Síndrome Metabòlica (NCEP-ATPIII)	No Síndrome Metabòlica (NCEP-ATPIII)	<i>p</i>
Dona	409	98(24,0)	311 (76,9)	0,918	94 (29,7)	275(67,2)	0,371
Edat (anys)	66,4±7,4	67,3±7,2	66,1±7,5	0,072	66,2 ±6,9	66,5±7,7	0,526
Tabaquisme actiu	96	25(26,0)	71(74,0)	0,634	32(33,3)	64(66,7)	0,662
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,3±4,9	30,4±5,2	28,9±4,7	<0,001	32,1±4,7	28,0±4,4	<0,001
PA sistòlica (mmHg)	140,3±18,6	142,9±17,7	139,4±18,8	0,031	148,4±17,5	136,5±17,9	<0,001
PA diastòlica (mmHg)	81,7±10,5	80,3±10,1	82,2±10,6	0,036	84,9±10,4	80,3±10,2	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	224,6±42,0	223,7±46,6	225±40,1	0,756	227,4±45,5	222,8±39,5	0,228
cHDL (mg/dl)	51,4±14,9	46,3±10,9	53,5±15,9	<0,001	46,6±12,6	54,7±15,6	<0,001
cLDL (mg/dl)	143,4±35,3	143,2±34,8	143,6±35,6	0,918	144,1±36,4	142,9±34,4	0,756
Triglicèrids (mg/dl)	141,8±78,8	150,9±74,3	137,5±80,6	0,107	169,8±79,2	118±70,9	<0,001
Framingham	11,2±10,2	18,6±13,8	8,8±7,3	<0,001	14,9±12,8	9,4±8,2	<0,001
ARIC	4,2±3,6	8,3±3,5	3,2±2,9	<0,001	6,3±3,9	3,3±3,1	<0,001
UKPDS	18,8±20,0	18,9±20,1	-	-	17,5±18,6	21,6±22,6	0,207

Les diferències entre els dos grups no són significatives pel que fa a sexe, edat, tabaquisme, colesterol total, xifres de colesterol LDL. Pel que fa als resultats en les escales de risc cerebrovascular

els valors obtinguts en l'escala de Framingham i ARIC són diferents de manera significativament estadística, no així en UKPDS.

Pel que fa al nombre total de complicacions cardiovasculars durant els 10 anys de seguiment de la cohort van ser 320, un 8% d'aquestes van ser complicacions d'origen cerebrovascular, les coronàries van representar 9,1%, nefropatia 8,4%, arteriopatia perifèrica 6,1%, retinopatia 3,7%, neuropatia 1%, les morts d'origen cardiovascular van ser 1%.

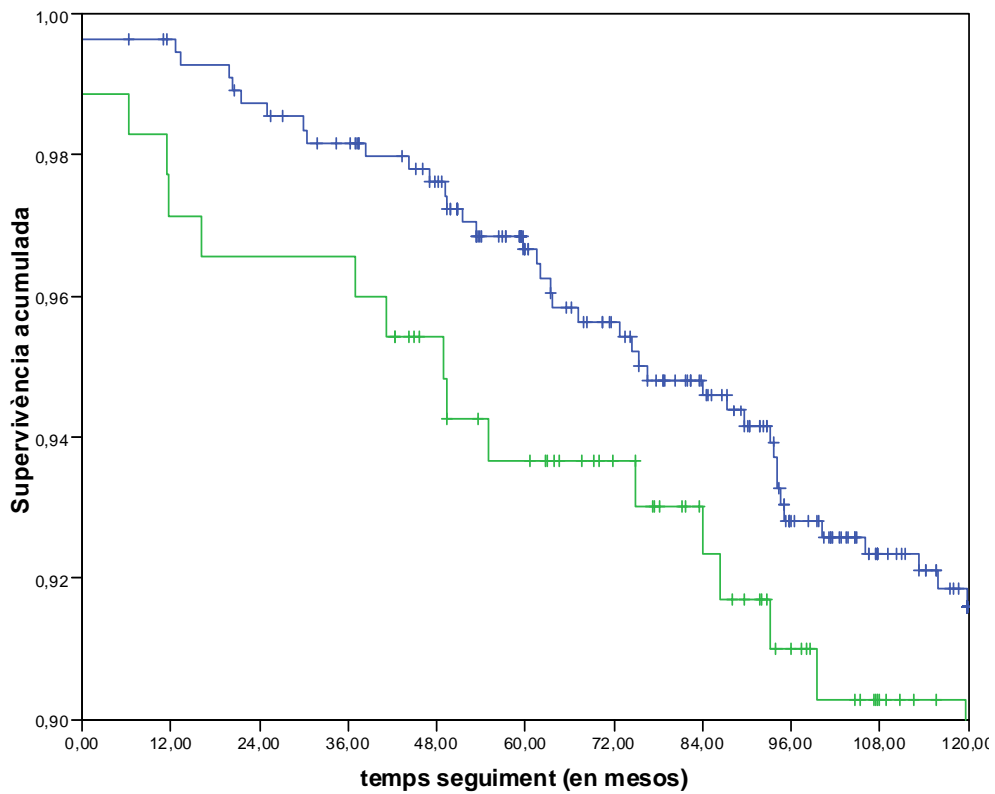
Si observem la relació entre el diagnòstic de Síndrome Metabòlica i l'aparició de complicacions de tipus cerebrovascular (**taula 2**) veurem que les diferències entre ambdós grups no mostren diferències estadísticament significatives, aquests resultats són també els que observem quan estudiem la presència de complicacions en aquelles persones amb el diagnòstic de diabetis.

**Taula 2.** Associació malaltia cerebrovascular amb la diabetis mellitus i síndrome metabòlica als 10 anys de seguiment.

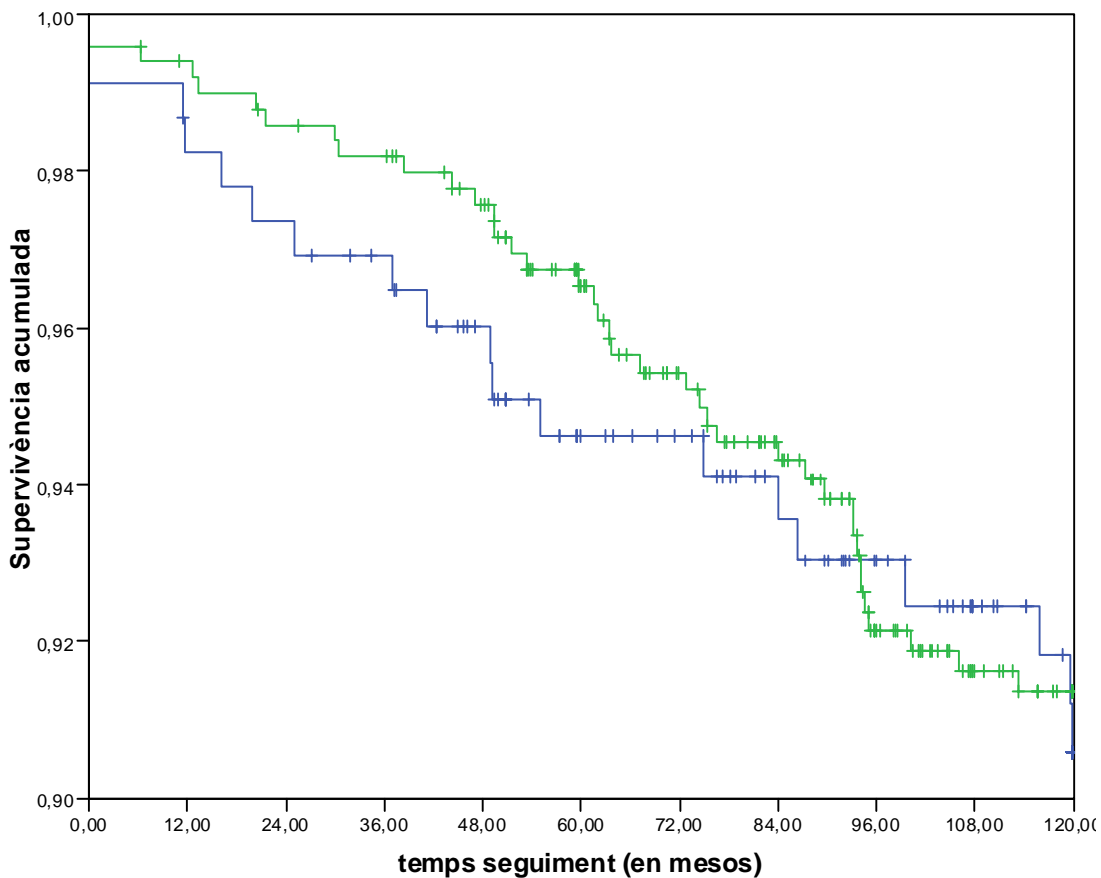
	Malaltia cerebrovascular (+) n(%)	Malaltia cerebrovascular (-) n(%)	<i>p</i>
DM (+)	17(9,7)	158(90,3)	
DM (-)	41(7,4)	510(92,6)	0,334
SM (+)	19(8,3)	209(91,7)	
SM (-)	39(7,8)	459(92,2)	0,817

A les figures 2 i 3 es veuen, respectivament, la supervivència (és a dir, estar lliure de malaltia cerebrovascular) segons si les persones eren o no diabètiques a l'inici de l'estudi (**figura 2**) ; i si complien o no criteris ATP-III de la SM (**figura 3**).

**Figura 2.** Risc de presentar MCV al llarg dels anys segons diagnòstic DM a l'inici.



**Figura 3.** Risc de presentar MCV al llarg dels anys segons diagnòstic SM a l'inici.



Els valors obtinguts a l'inici de l'estudi en les diferents escales, Framingham, ARIC i UKPDS mostren diferències significatives entre aquells pacients que van presentar complicacions cerebrovasculars al final dels 10 anys de seguiment i aquells que van finalitzar l'estudi lliures de malaltia.

**Taula 3.** Risc cerebrovascular calculat amb les diverses taules a l'inici de l'estudi i associació amb malaltia cerebrovascular als 10 anys.

	Malaltia cerebrovascular	No malaltia cerebrovascular	<i>p</i>
	$x \pm DE^2$	$x \pm DE^2$	
Framingham	18,0±14,9	10,6±9,5	<0,001
ARIC	6,7±5,2	4,1±3,5	0,008
UKPDS	29,7±28,3	17,7±18,7	0,018

Mitjana aritmètica<sup>1</sup>

Desviació estàndard<sup>2</sup>

Durant el període de seguiment es van produir 205 pèrdues, 62 per trasllat de centre o domicili, 30 no van poder ser aclarides, i 113 morts, 57 d'elles d'origen cardiovascular.

## DISCUSSIÓ

Els resultats d'aquest estudi mostren que les taules que han estat utilitzades en aquest treball per tal de preveure la presència de malaltia cerebrovascular, en pacients sense antecedents previs d'aquesta, són útils ja que mostren diferències significativament estadístiques entre els dos grups. Pel que fa als objectius secundaris, tot i que la major part del articles publicats mostren que la presència de síndrome metabòlica augmenta el risc de presentar malalties cerebrovasculares, en la cohort objecte d'estudi, no observem els mateixos resultats, així com tampoc entre pacients amb el diagnòstic de diabetis. Ara bé, no cal oblidar que el número de diabètics diagnosticats a l'inici va ser baix i per tant això podria explicar la falta de significació estadística quan avaluem el risc cerebrovascular.

Els resultats trobats al nostre entorn sobre risc de malaltia cerebrovascular en la DM i la SM als 10 anys són semblants a estudis fets a l'atenció primària amb similar temps de seguiment.

Revisant la literatura sobre aquest tema, és difícil ajustar resultats similars doncs, uns cops per la diversitat de criteris emprats, altres vegades per la poca similitud de les franges d'edat, i sempre amb les òbvies diferències ètniques segons l'àmbit d'aquests estudis, fan que els resultats siguin dispers i sovint contradictoris.

Per exemple, un estudi japonès indagant si les recurrències d'íctus s'associaven a SM, va mostrar que l'associació era amb la microalbuminúria però no pas amb la SM<sup>17</sup>, en un seguiment de dos anys.

Un recent article realitzat a Finlàndia i Suècia, mostra que els pacients amb SM són més propensos a patir malaltia cerebrovascular, però segons algunes definicions de SM el risc relatiu no és significatiu doncs comprèn la unitat<sup>18</sup> A més, cap de les definicions va predir els AVC hemorràgics.

Per altre banda, segons apunta un article fet a Alcanyís, publicat l'any 2007, seria la microalbuminúria la que s'associaria a un increment del risc cardiovascular, no pas la SM <sup>19</sup>.

En la mateixa línia es pronuncien les conclusions d'un altre estudi, aquest cop a Badajoz, fet a atenció primària, que en un grup de diabètics seguits 10 anys, observa que el fet de ser diagnosticats o no de SM no s'associa a tenir o no més malalties cardiovasculars (9,2% en front d'un 9,3%) <sup>20</sup> (l'únic tret diferencial era tenir valors alts d'HbA1c).

En canvi, altres estudis si que mostren una associació per tota la malaltia cardiovascular (en sèries molt més àmplies, per exemple, la cohort ARIC) <sup>21</sup>, més a dones que no pas a homes.

Una metaanàlisi recentment publicada exposa que l'associació entre SM i ictus depèn del criteri emprat (és més alta amb criteri OMS que amb criteri NCEP) i aquest recull de més de 92000 pacients, provinents de 13 estudis, assenyalava uns RR de 2,2 i d'1,6, respectivament, per criteris OMS i NCEP <sup>22</sup>.

A les Filipines, també hem consultat un estudi nacional de nutrició, sobre més de 4750 individus, on la SM es relacionava amb l'ictus amb un RR de 2,99 (pel criteri NCEP) <sup>23</sup>.

A Finlàndia, la SM prediu l'AVC, amb hazard ratios entre 1,5 i 1,8, tal i com es plasma a l'article amb seguiment de més de 14 anys, de 991 individus, però entre 65 i 75 anys al temps basal. Sens dubte això fa que les poblacions siguin diferents de la estudiada per nosaltres <sup>24</sup>.

A Holanda, l'associació als hipertensos de SM amb ictus és positiva, però els intervals de confiança mostren que no és significativa (HR 1.36, 95% CI 0.85-2.16) <sup>25</sup>.

Considerant els resultats preliminars de la mateixa cohort, publicats recentment, cal dir que l'anàlisi de regressió logística, ajustada per edat i sexe, realitzada en un seguiment de dos anys, va determinar que els dos factors predictors significatius pel desenvolupament de malaltia cerebrovascular a la cohort eren: el sexe femení (OR de 2,46) i la SM segons els criteris NCEP (OR de 2,59) <sup>26</sup>.

Un altre article preliminar, més antic, on consideràvem la mateixa cohort però seguida durant 5 anys, mostrava una diferència clara en la incidència de malaltia cerebrovascular, indicant que la SM suposava més risc, encara que les xifres escasses d'esdeveniments n'impedièren una anàlisi més acurada <sup>27</sup>.

Òbviament la figura 2 s'explica doncs la diabetis s'associa, en diferent grau, a tot tipus de malaltia cerebrovascular. Per tant la corba de supervivència és la previsible i des del primer moment les corbes es separen, mantenint aquesta magnitud de diferència de manera gairebé constant, encara que de forma no significativa.

En canvi, la figura 3 mostra diferent comportament: al principi del seguiment, les corbes es separen confirmant el major risc associat a la SM, fins arribar aproximadament als 96 mesos (8 anys) als quals la tendència finalment s'inverteix. Creiem que això es deu a que el diagnòstic de SM (no oblidem que considerem només el criteri ATPIII d'inici de l'estudi) pot ser molt canviant d'un any per altre (un obès, p.ex. pot reduir el seu perímetre de cintura; un hipertens pot controlar les seves xifres

de pressió o pot reduir la xifra de triglicèrids, i a l'inrevés...) per la qual cosa a la pràctica, als anys posteriors de seguiment hi han persones que «entren i surten» constantment de les cohorts intercanviant les seves posicions. En canvi, la figura 2 es referia al diagnòstic de diabetis tipus 2, que com hom sap, té una gran estabilitat.

Per concloure, ja que en realitat estem analitzant la mateixa cohort amb diferents períodes, les dades semblen indicar que la major incidència de complicacions es dona als primers anys de seguiment. Amb tot això, seria possible que els resultats esperats estiguessin realment esbiaixats per la "pèrdua" de casos que suposa el tenir una edat mitjana tan elevada a la cohort, i a les morts degudes a altres causes no cardiovasculars, com per exemple malalties malignes, i que modifica la evolució natural dels pacients amb DM i SM. I a més, a banda d'observar els pacients, cal remarcar que són pacients en els quals s'intervé a partir de diagnosticar-los, ja sigui amb mesures preventives i/o terapèutiques. Podríem pensar que aquestes mesures són prou efectives al no trobar diferències significatives als dos grups.

### **AGRAÏMENTS**

A l'Àmbit d'Atenció Primària Tarragona-Reus, per l'impuls i recolzament a la investigació que sempre l'ha caracteritzat.

A la IDIAP Jordi Gol, Àrea d'Investigació en patologia endocrino-metabòlica, per l'ajut en tot moment a aquesta línia d'investigació.

### **Llistat de membres del grup d'estudi de la diabetis i la síndrome metabòlica (Reus):**

Joan J. Cabré Vila, Judit Saumell Boronat, Bernardo Costa Pinel, Josep Ll. Piñol Moreso, Josep Basora Gallisà, Josep M<sup>a</sup> Hernández Anguera, Francisco Martín Luján, Marta Baldrich Justel, Ramon Sagarra Àlamo, Dolors Montañés Boncompte, Yolanda Ortega Vila, Teresa Basora Gallisà, Rosa Solà Alberich, Jordi Daniel Díez, Jordi Bladé Creixenti, Josep M<sup>a</sup> Sabaté Fiestras, Núria Mora Gilabert, Francesc Barrio Torrell, Jesús Vizcaíno Marín.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
2. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-1076.
3. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, Bairey Merz CN, et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2004; 109:714-721.
4. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25:1790-1794.
5. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250.
6. Costa B, Cabré JJ, Martín F. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg?. *Aten Primaria* 2003;31:436-445.
7. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
8. Ninomiya JK, L'italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42-46.
9. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006;37:806-811.
10. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390.
11. Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi. Metabolic Syndrome increases the risk of iquemic Stroke in women. *Internal Medicine* 2007;46:643-8.
12. Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J, Seferiadis K, Mikhailidis D, Elisaf MS. Components of the metabolic Syndrome and Risk for First-Ever Acute Ischemic Nonembolic Stroke in Elderly Subjects. *Stroke* 2005;36:1372-1376.
13. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraha TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:1583-1633.
14. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the

Framingham Study. *Stroke* 1992;22:312-8.

15. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham study. *Stroke* 1994;25:40-3.
16. Strauss SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* 2002;288:1388-95.
17. Yokota C, Minematsu K, Ito A, Toyoda K, Nagasawa H, Yamaguchi T. Albuminuria, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2009;277:50-53.
18. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, Stegmayr B, Eliasson M, Jousilahti P, Tuomilehto J. Comparison of Definitions of Metabolic Syndrome in Relation to the Risk of Developing Stroke and Coronary Heart Disease in Finnish and Swedish Cohorts. *Stroke* 2009;40:337-343.
19. Gimeno-Orna JA, Molinero E, Lou LM, Poned B, Labrador T y Guiu M. La microalbuminuria explica el incremento de riesgo vascular en pacientes con diabetes y síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1202-1205.
20. Cañón L, Díaz N, Calvo JI, Cruces E, Nieto T, Buitrago F. Incidencia de enfermedad cardiovascular y validez de las tablas de riesgo coronario en pacientes diabéticos con síndrome metabólico. *Med Clin* 2007;128:529-35.
21. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, McNeill AM, Heiss G, Schmidt MI, Duncan BB, Pankow JS. Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study. *Int J Obes* 2008;32:S21-24.
22. Li W, Ma D, Liu M, Liu H, Feng S, Hao Z, Wu B, Zhang S. Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:539-47.
23. Morales DD, Punzalan FE, Paz-Pacheco E, Sy RG, Duante CA; National Nutrition And Health Survey: 2003 Group. Metabolic syndrome in the Philippine general population: prevalence and risk for atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:36-43.
24. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008;39:1078-1083.
25. Vlek AL, van der Graaf Y, Spiering W, Visseren FL; SMART study group. Effect of metabolic syndrome or type II diabetes mellitus on the occurrence of recurrent vascular events in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2008;22:358-65.
26. Cabré JJ, Martín F, Costa B, Piñol JL, Llor JL, Ortega Y et al. Metabolic Syndrome as a Cardiovascular Disease Risk Factor: Patients Evaluated in Primary Care. *BMC Public Health* 2008; Epub 8:251.
27. Costa B, Cabré JJ, Martín F, Piñol JL, Basora J y Bladé J, en representación del Grupo de Investigación ITG. La escala de Framingham sobrevalora el riesgo cerebrovascular de la diabetes y el síndrome metabólico en la población española. *Aten Primaria* 2005;35:392-401.