

Enfermedad cerebrovascular en la Diabetes Mellitus y el síndrome metabólico. Validez de las tablas de riesgo en la Atención Primaria

» Autores

Joan J. Cabré Vila, Judit Saumell Boronat, Bernardo Costa Pinel, Josep Ll. Piñol Moreso, Josep Basora Gallisà, Josep M^a Hernández Anguera, en nombre del grupo de estudio del síndrome metabólico de Reus*.

Área de Investigación en Endocrinología y Metabolismo. IDIAP Jordi Gol.

* Listado de autores al final del artículo

Este estudio ha recibido financiamiento externo por parte de una Ayuda de la CMFiC 2007 y por parte de una beca FIS (Instituto Carlos III).

Se han presentado resultados parciales a:

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

» Correctores

Montserrat Balagué Corbella y Martí Birulés Pons

» Correspondencia

Joan J. Cabré Vila

Correo electrónico: jcabre.tarte.ics@gencat.cat

Publicado: 1 de diciembre del 2009
Butlletí 2009, 27:21

Éste es un artículo Open Access distribuido según licencia de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el riesgo de enfermedad cerebrovascular en la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, y analizar la validez de las tablas de cálculo del riesgo cerebrovascular en la AP

Diseño: Estudio de cohorte multicéntrico.

Emplazamiento y participantes: Áreas Básicas de Salud urbanas. Muestra aleatoria representativa de la población asignada entre 55 y 85 años de edad. Período entre 1998 y 2008.

Intervenciones: Seguimiento de la cohorte. Obtención de datos iniciales descriptivos y seguimiento anual descartando enfermedad cardiovascular.

Resultados: Los valores obtenidos en las diferentes escalas, Framingham, ARIC y UKPDS muestran diferencias significativas en los pacientes que presentaron complicaciones cerebrovasculares, por otra parte, no se observa relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de Síndrome Metabólico i la aparición de complicaciones de tipo cerebrovascular, así como tampoco con aquellas personas con diagnóstico de diabetes mellitus.

Conclusiones: El riesgo de enfermedad cerebrovascular en la diabetes mellitus a los 10 años es de un 9,7% (IC95%:5,8-15,1) y de síndrome metabólico de un 8,3% (IC95%:5,1-12,7). Las tablas de riesgo cerebrovascular utilizadas en este estudio son un buen predictor de enfermedad cerebrovascular y muestran utilidad en atención primaria.

Palabras clave: Diabetes, Síndrome Metabólico, enfermedad cerebrovascular, riesgo 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.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (MCV) representa un 9,2% de la mortalidad global, el 7,5% en hombres y el 11,1% en mujeres en Catalunya. Las enfermedades cerebrovasculares representan la tercera causa de muerte en el mundo occidental; la primera causa de discapacidad física en personas adultas y la segunda en demencia.

Varios estudios han demostrado relación entre el síndrome metabólico (SM) y una mayor morbilidad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares ¹⁻⁶, así como con la enfermedad cerebrovascular, a pesar de que esta relación ha sido objeto de un menor número de estudios.

Según muestran los resultados de varios estudio, la presencia de SM es un factor de riesgo independiente de enfermedad cerebrovascular (RR 2,3, $p < 0.001$, comparado con las personas sin SM), pero ninguno de los componentes de SM por separado contribuyen de manera significativa en el aumento de riesgo de MCV ⁷. Se obtuvieron resultados similares al estudio NHANES III, la presencia de SM en relación a MCV se asoció a un aumento de la Odds Ratio (OR 2,2 [95%IC 1,5-3,2] comparado en aquellos individuos sin diagnóstico de SM), cuando se realizó el análisis de los resultados para cada uno de los componentes de la SM, solo la hipertrigliceridemia se mostró como un factor independiente con resultados significativos ⁸.

Varios estudios han evaluado el riesgo de enfermedad cerebrovascular asociado a SM en ausencia del diagnóstico de diabetes mellitus (DM) y muestran unos aumentos similares del riesgo cerebrovascular ⁹. En el estudio ARIC, la hipertensión y los valores bajos de colesterol HDL aumentan de manera significativa el riesgo ¹⁰.

Algunos estudios parecen indicar una asociación entre la síndrome metabólica y enfermedad cerebrovascular, en un estudio de cohortes realizado a Japón ¹¹ entre pacientes sin enfermedad cerebrovascular previa, ajustando los resultados por tabaquismo y edad, mostró en las mujeres diagnosticadas de SM un RR 23,1 (95% IC 2,7-196) de sufrir un accidente cerebrovascular de origen isquémico. El riesgo pero no aumentaba de manera significativa en el grupo de los hombres.

En Grecia se ha realizado un estudio de casos-controles que muestra una alta prevalencia de síndrome metabólico en casos de enfermedad cerebrovascular (46%) frente a los controles que no presentaban síndrome metabólico (15,7%), la adición de hipertrigliceridemia al síndrome metabólico se asoció al mayor odds ratio de enfermedad cardiovascular (5,19) seguido de los niveles de HDL-colesterol bajos (4,98) ¹².

En el documento realizado de manera conjunta de la AHA (*American Heart Association*) y ASA (*American Stroke Association*) por la prevención primaria del ictus, aparece el síndrome metabólico dentro de los “factores de riesgo menos conocidos” pero potencialmente modificables, no queda tampoco claro si las medidas que se han mostrado útiles para disminuir la resistencia a la insulina mejoran la incidencia de enfermedad cerebrovascular; ante esta duda se recomienda seguir las

normes NCEP-ATPIII de abordaje multifactorial del síndrome metabólico ¹³. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de enfermedad cerebrovascular en la diabetes mellitus y el síndrome metabólico, y analizar la validez de las tablas de cálculo de riesgo cerebrovascular en la atención primaria.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, de cohorte, realizado en dos áreas urbanas con una población de casi 100.000 personas, a partir de una muestra aleatoria y representativa de la población entre 55 y 85 años, margen aplicable para el cálculo del riesgo MCBV según algoritmo de Framingham.

Se estimó que para una prevalencia teórica del 6% de enfermedad cerebrovascular con una precisión de $\pm 2\%$ y un riesgo alfa de 0,05 era necesaria una muestra poblacional de 593 sujetos, con una tasa de reposición del 10%.

Criterios de inclusión: pacientes con una edad comprendida entre 55 y 85 años (al inicio), capaces de otorgar su consentimiento informado, exentos de enfermedad cardiovascular previa.

Criterios de exclusión: enfermedad cardiovascular; condición médica grave o que desaconseja el estudio; estar incluido en el programa de atención domiciliaria.

El estudio contó con la aprobación ética institucional y el consentimiento informado de los participantes, que conocían la apertura de una base de datos de filiación, examen básico de salud (anamnesis familiar, personal, hábitos tóxicos y antropometría), analítica de sangre (perfil bioquímico, hematológico y lipídico, prueba de tolerancia oral a la glucosa ante al menos un factor de riesgo para la diabetes, glicohemoglobina A1c e insulinemia basal) y orina (detección de microalbuminuria y, en el caso, cuantificación en muestra de 24h), en conexión con la historia clínica informatizada de atención primaria. La base de datos contiene diagnósticos de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipemia, obesidad) y un registro asociado de episodios vasculares presentes y futuros así como los tratamientos recomendados. Se recogían cambios de medicación activa o bien en medidas no farmacológicas y se realizaba un ECG protocolario. Se realizaba cálculo del riesgo cardiovascular (métodos de Framingham, REGICOR y SCORE). Por otra parte, las variables relativas al riesgo cerebrovascular fueron riesgo cerebrovascular por método de Framingham, en predicción diez años, para realizar esta evaluación se seleccionaron los sujetos de 55-85 años (margen aplicable para el cálculo de riesgo, según las tablas de Framingham) sin antecedentes previos de AVC. Se utilizó la escala desarrollada por D'Agostino et al, basada en la referencia de Framingham, revisada por Strauss et al ¹⁴⁻¹⁶. Esta escala da especial relevancia a la edad, el sexo, y la medida de la presión arterial sistólica (discriminando el consumo de fármacos antihipertensivos). Después de establecer una primera puntuación, esta se modula y amplifica si concurre alguno de los siguientes factores de riesgo cerebrovascular: tabaquismo activo, diabetes, enfermedad cardiovascular establecida (insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio, u otras formas de isquemia miocárdica, claudicación intermitente o isquemia arterial periférica), fibrilación auricular, e hipertrofia ventricular izquierda. Los baremos posibles de riesgo cerebrovascular a 10 años oscilan entre el 1 y el 80%. Todos los datos sobre riesgo cerebrovascular se trataron de manera automática con un algoritmo informático de cálculo específico por este

estudio. Riesgo cerebrovascular obtenido por el algoritmo del estudio ARIC en proyección a diez años y riesgo cerebrovascular calculado por el Risk Engine del estudio UKPDS también a diez años. Como criterios de definición de enfermedad se consideró hipertensión arterial, si las cifras de presión arterial eran superiores a 140/90 mmHg en varias ocasiones en no diabéticos, en los diabéticos si eran superiores a 130/85, o bien en tratamiento con hipotensores. Se diagnosticó de DM, según las recomendaciones del grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de una glucemia basal en sangre venosa $\geq 7 \text{ mmol/l}$ (126mg/dl) o una glucemia a las 2h de una sobrecarga oral de 75mg de glucosa $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ (200mg/dl), con confirmación con una segunda determinación. Bajo los criterios de la ADA, consideramos ITG (intolerancia oral a la glucosa) si 2h después de una sobrecarga oral con glucosa las glucemias oscilan entre 140 y 200mg/dl. Así mismo, en 1997, la ADA añadió la nueva categoría de GBA, glicemia basal alterada para sujetos con glucemia basal entre 110-125mg/dl. Dislipemia si colesterol total superior a 240mg/dl y/o triglicéridos $>150 \text{ mg/dl}$ o bien su tratamiento farmacológico. Obesidad, si $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$.

Los criterios seguidos en este estudio para el diagnóstico de DM se esquematizan en la **figura 1**, tanto las normas de la OMS como del National Cholesterol Education Program de 2001 (NCEP).

Figura 1. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus y el síndrome metabólico

Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus (ADA). 1997

Glicemia al azar $\geq 200 \text{ mg/dl}$ en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicada)

Glicemia en ayuno (al menos 8 horas) $\geq 126 \text{ mg/dl}$ con confirmación con una segunda determinación

Glicemia $\geq 200 \text{ mg/dl}$ a las 2 horas después de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG), con confirmación con una segunda determinación

Criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 1998

Alteración del metabolismo glucídico/ diabetes mellitus.
y/o

Resistencia a la insulina demostrada mediante pruebas de laboratorio
y 2 o más

Presión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$

Triglicéridos elevados ($\geq 1,7 \text{ mmol/l}$, 150mg/dl) y/o cHDL bajo ($<0,9 \text{ mmol/l}$ o 35mg/dl en hombres; $<1,0 \text{ mmol/l}$ o 39mg/dl en mujeres)

Obesidad central (hombre: índice cintura-cadera $>0,90$; mujeres :índice cintura-cadera $>0,85$) y/o $\text{IMC} > 30$

Microalbuminuria (tasa de excreción urinaria de albúmina $\geq 20 \mu\text{g/min}$ o cociente albúmina/creatinina $\geq 20 \text{ mg/g}$)

National Cholesterol Education Program (NCEP). 2001

3 o más de las siguientes condiciones:

Circunferencia de cintura $>102 \text{ cm}$ en hombres o $>88 \text{ cm}$ en mujeres

Triglicéridos elevados ($\geq 1,7 \text{ mmol/l}$, 150mg/dl)

cHDL $<1,03 \text{ mmol/l}$ o 40mg/dl en hombres o $<1,29 \text{ mmol/l}$ o 50mg/dl en mujeres

Presión arterial $\geq 130/85 \text{ mmHg}$

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

Respecto a la definición de complicaciones, se asumió la presencia de una cardiopatía ante una historia clínica demostrativa de cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca después de valorar los exámenes complementarios disponibles en cada caso (electrocardiograma, prueba de esfuerzo y gamagrafía). Se consideró que había una vasculopatía cerebral ante una historia clínica sugestiva de accidente isquémico transitorio, AVC y/o pruebas de imagen que los evidenciasen. A todos los sujetos sin registro de complicaciones cerebrovasculares se les practicó un examen neurológico básico con el fin de descartar los procesos silentes. En caso de sospecha razonable se propuso cumplimentar un cuestionario (Mini-Mental) y la realización de una prueba de imagen (tomografía computerizada). Se consideró el diagnóstico de vasculopatía periférica ante la ausencia de pulsos periféricos o bien ante la demostración mediante Doppler o diagnóstico de claudicación intermitente. La hipertrofia ventricular izquierda se valoró mediante los criterios electrocardiográficos de Sokolow-Lyon i Cornell y, en cas de disponer, ecocardiografía. Se realizó el diagnóstico de neuropatía mediante una exploración clínica compatible, confirmada con exploración física patológica mediante monofilamento Semmes Weinstein 10G en al menos una área plantar de las 6 exploradas. Se diagnosticaba de retinopatía diabética si existen hallazgos compatibles en el fondo de ojo.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante paquetes convencionales (SPSS® versión 15.0), efectuando primer un examen descriptivo. Se realizará el cálculo de la incidencia de enfermedad cerebrovascular en el grupo de síndrome metabólico y en el grupo sin síndrome metabólico, y en grupo con diabetes mellitus y sin diagnóstico de diabetes mellitus, mediante el análisis de la supervivencia (Kaplan-Meier, log rank). La relación entre el riesgo cerebrovascular calculado por los diversos métodos y la verdadera magnitud del evento cerebrovascular detectado se analizará por ANOVA. Se trabajará con un nivel de confianza del 95% y considerando significación estadística cuando los valores de $p < 0,05$.

Los parámetros cualitativos se han indicado en el texto como frecuencia y porcentaje. Por los datos cuantitativos se ha expresado la media aritmética $\pm$ desviación estándar (DE).

RESULTADOS

En la **tabla 1** podemos ver las características basales de los pacientes en dos grupos según si presentaban o no, el diagnóstico de diabetes o síndrome metabólico, (criterios NCEP ATPIII), y las puntuaciones medias obtenidas por cda uno de los grupos en las escalas Framingham, ARIC y UKPDS (esta realizada solo en los pacientes diabéticos).

La cohorte estaba formada por 726 personas, 409 mujeres (56,3%). Tenían una edad media al inicio de $66,4 \pm 7,43$ años, un índice de masa corporal (IMC) de $29,2 \pm 4,8$ kg/m², presión arterial sistólica $140,2 \pm 18,61$ mmHg, presión arterial diastólica $81,70 \pm 10,5$ mmHg. El 43,5% (316) estaban diagnosticados de obesidad. 223 (30,7%) de dislipemia, 96 (13,2%) eran fumadores. El 24,1% (175) fueron diagnosticados de DM tipo 2.

Según los criterios de Síndrome Metabólico de la OMS se podía realizar el diagnóstico en 198 pacientes (27,3%) y según los criterios de NCEP-ATPIII en 228 (31,4%).

Tabla 1. Características iniciales de los sujetos de la muestra. n(%)

	Total	Diabetes mellitus	No Diabetes mellitus	p	Síndrome Metabólico (NCEP-ATPIII)	No Síndrome Metabólico (NCEP-ATPIII)	p
Mujer	409	98(24,0)	311(76,9)	0,918	94 (29,7)	275(67,2)	0,371
Edad (años)	66,4±7,4	67,3±7,2	66,1±7,5	0,072	66,2 ±6,9	66,5±7,7	0,526
Tabaquismo	96	25(26,0)	71(74,0)	0,634	32(33,3)	64(66,7)	0,662
IMC (kg/m ²)	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 sistólica	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 diastólica	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	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
Triglicéridos	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

Las diferencias entre los dos grupos no son significativas respecto a sexo, edad, tabaquismo, colesterol total, cifras de colesterol LDL. En cuanto a los resultados en las escalas de riesgo cerebrovascular los valores obtenidos en la escala de Framingham y ARIC son diferentes de manera significativamente estadística, no así en UKPDS.

Respecto al número total de complicaciones cardiovasculares durante los 10 años de seguimiento de la cohorte fueron 320, un 8% de estas fueron complicaciones de origen cerebrovascular, las coronarias representaron 9,1%, nefropatía 8,4%, arteriopatía periférica 6,1%, retinopatía 3,7%, neuropatía 1%, las muertes de origen cardiovascular fue de 1%.

Si observamos la relación entre el diagnóstico de Síndrome Metabólico y la aparición de complicaciones de tipo cerebrovascular (**tabla 2**) veremos que las diferencias entre ambos grupos no muestran diferencias estadísticamente significativas, estos resultados son también los que observamos cuando estudiamos la presencia de complicaciones en aquellas personas con el diagnóstico de diabetes.

Tabla 2. Asociación enfermedad cerebrovascular con la diabetes mellitus y síndrome metabólico a los 10 años de seguimiento.

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

En las figuras 2 y 3 se ven, respectivamente, la supervivencia (es decir, estar libre de enfermedad cerebrovascular) según si las personas eran o no diabéticas al inicio del estudio (**figura 2**); y si cumplían o no criterios ATP-III de la SM (**figura 3**).

Figura 2. Riesgo de presentar MCV a lo largo de los años según diagnóstico DM al inicio.

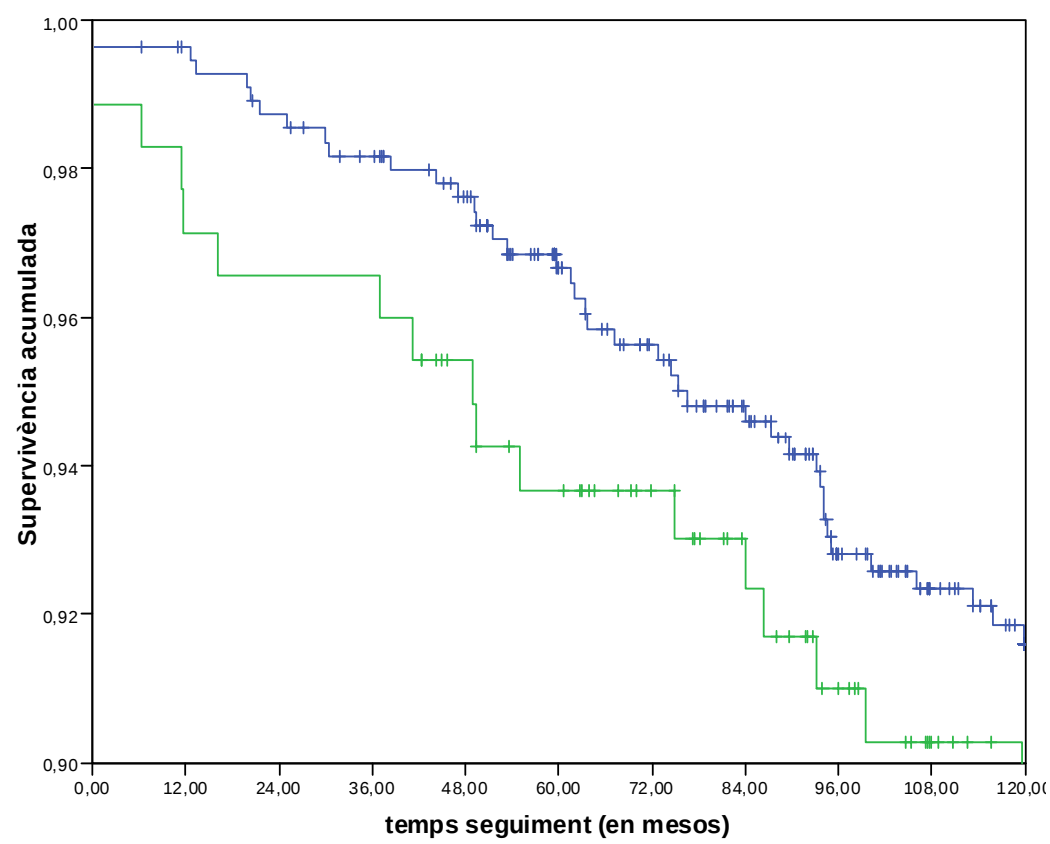
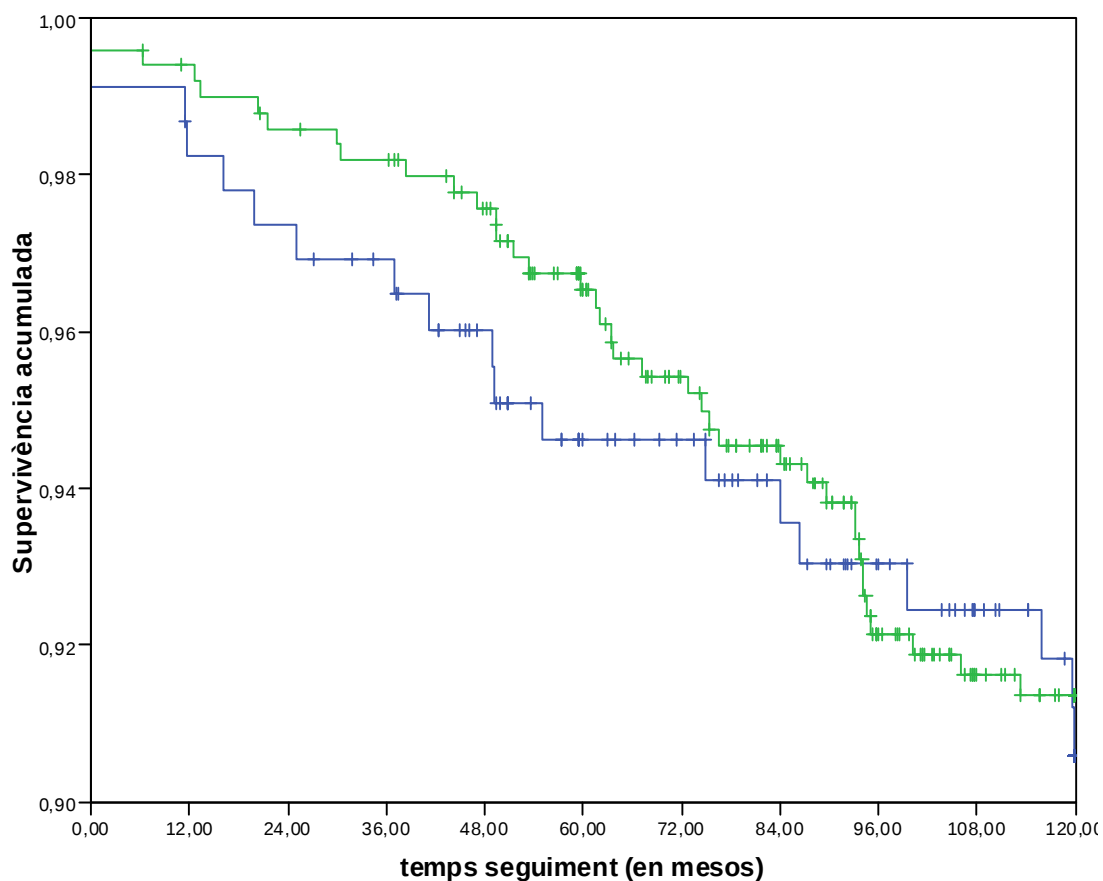


Figura 3. Riesgo de presentar MCV a lo largo de los años según diagnóstico SM al inicio.



Los valores obtenidos al inicio del estudio en los diferentes escalas, Framingham, ARIC y UKPDS muestran diferencias significativas entre aquellos pacientes que presentaron complicaciones cerebrovasculares al final de los 10 años de seguimiento y aquellos que finalizaron el estudio libres de enfermedades.

Tabla 3. Riesgo cerebrovascular calculado con las diversas tablas al inicio del estudio y asociación con enfermedad cerebrovascular a los 10 años.

	Enfermedad cerebro-vascular $x^1 \pm DE^2$	No enfermedad cerebrovascular $x^1 \pm DE^2$	p
Framingham	18,0 $\pm$ 14,9	10,6 $\pm$ 9,5	<0,001
ARIC	6,7 $\pm$ 5,2	4,1 $\pm$ 3,5	0,008
UKPDS	29,7 $\pm$ 28,3	17,7 $\pm$ 18,7	0,018

¹Media aritmética ²Desviación estándar

Durante el período de seguimiento se produjeron 205 pérdidas, 62 por traslado de centre o domicilio, 30 no pudieron ser aclaradas, y 113 muertes, 57 de ellas de origen cardiovascular.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que las tablas que han sido utilizadas en este trabajo con el fin de prever la presencia de enfermedad cerebrovascular, en pacientes sin antecedentes previos de esta, son útiles ya que muestran diferencias significativamente estadísticas entre los dos grupos. En cuanto a los objetivos secundarios, a pesar de que la mayor parte de los artículos publicados muestran que la presencia de síndrome metabólico aumenta el riesgo de presentar enfermedades cerebrovasculares, en la cohorte objeto de estudio, no observamos los mismos resultados, así como tampoco entre pacientes con el diagnóstico de diabetes. Pero no debemos olvidar que el número de diabéticos diagnosticados al inicio fue bajo y, por tanto, eso podría explicar la falta de significación estadística cuando evaluamos el riesgo cerebrovascular.

Los resultados encontrados en nuestro entorno sobre riesgo de enfermedad cerebrovascular en la DM y la SM a los 10 años son parecidos a estudios realizados en la Atención Primaria con similar tiempo de seguimiento

Revisando la literatura sobre este tema, es difícil ajustar resultados similares, ya que, unas veces por la diversidad de criterios utilizados, otras veces por la poca similitud de las franjas de edad, y siempre con las obvias diferencias étnicas según el ámbito de estos estudios, hacen que los resultados sean dispares y a menudo contradictorios.

Por ejemplo, un estudio japonés indagando si las recurrencias de ictus se asociaban a SM, mostró que la asociación era con la microalbuminuria pero no con la SM ¹⁷, en un seguimiento de dos años.

Un reciente artículo realizado en Finlandia y Suecia, muestra que los pacientes con SM son más propensos a sufrir enfermedad cerebrovascular, pero según algunas definiciones de SM el riesgo relativo no es significativo, ya que comprende la unidad ¹⁸. Además, ninguna de las definiciones predijo los AVC hemorrágicos.

Por otra parte, según apunta un artículo realizado en Alcanyís, publicado en el año 2007, sería la microalbuminuria la que se asociaría a un incremento del riesgo cardiovascular, no la SM ¹⁹.

En la misma línea se pronuncian las conclusiones de otro estudio, esta vez en Badajoz, realizado en atención primaria, que en un grupo de diabéticos seguidos 10 años, observa que el hecho de ser diagnosticados o no de SM no se asocia a tener o no más enfermedades cardiovasculares (9,2% frente a un 9,3%) ²⁰ (el único rasgo diferencial era tener valores altos de HbA1c).

En cambio, otros estudios si que muestran una asociación por toda la enfermedad cardiovascular (en series mucho más amplias, por ejemplo, la cohorte ARIC) ²¹, más a mujeres que a hombres.

Un metanálisis recientemente publicado expone que la asociación entre SM e ictus depende del criterio utilizado (es más alta con criterio OMS que con criterio NCEP) y esta recopilación de más de 92.000 pacientes, que provienen de 13 estudios, señala unos RR de 2,2 y de 1,6, respectivamente, por criterios OMS y NCEP ²².

EN Filipinas, también hemos consultado un estudio nacional de nutrición, sobre más de 4.750

individuos, donde la SM se relacionaba con el ictus con un RR de 2,99 (por el criterio NCEP) ²³.

En Finlandia, la SM predice la AVC, con *hazard ratios* entre 1,5 y 1,8, tal como se plasma en el artículo con seguimiento de más de 14 años, de 991 individuos, pero entre 65 y 75 años al tiempo basal. Sin duda eso hace que las poblaciones sean diferentes de la estudiada por nosotros ²⁴.

En Holanda, la asociación de los hipertensos de SM con ictus es positiva, pero los intervalos de confianza muestran que no es significativa (HR 1.36, 95% CI 0.85-2.16) ²⁵.

Considerando los resultados preliminares de la misma cohorte, publicados recientemente, hay que decir que el análisis de regresión logística, ajustada por edad y sexo, realizada en un seguimiento de dos años, determinó que los dos factores predictores significativos para el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular en la cohorte eran: el sexo femenino (OR de 2,46) y la SM según los criterios NCEP (OR de 2,59) ²⁶.

Otro artículo preliminar, más antiguo, donde considerábamos la misma cohorte pero seguida durante 5 años, mostraba una diferencia clara en la incidencia de enfermedad cerebrovascular, indicando que la SM suponía más riesgo, aunque las cifras escasas de eventos impedían un análisis más cuidadoso ²⁷.

Obviamente en la figura 2 se explica pues, la diabetes se asocia, en diferente grado, a todo tipo de enfermedad cerebrovascular. Por tanto, la curva de supervivencia es la previsible y desde el primer momento las curvas se separan, manteniendo esta magnitud de diferencia de manera casi constante, aunque que de forma no significativa.

En cambio, la figura 3 muestra diferente comportamiento: al principio del seguimiento, las curvas se separan confirmando el mayor riesgo asociado a la SM, hasta llegar arribar aproximadamente a los 96 meses (8 años) a los cuales la tendencia finalmente se invierte. Creemos que eso se debe a que el diagnóstico de SM (no olvidamos que consideramos solo el criterio ATPIII de inicio del estudio) puede ser muy cambiante de un año para otro (un obeso, p.ej. puede reducir su perímetro de cintura; un hipertenso puede controlar sus cifras de presión puede reducir la cifra de triglicéridos, y al revés...) por lo cual en la práctica, los años posteriores de seguimiento hay personas que «entran y salen» constantemente de las cohortes intercambiando sus posiciones. En cambio, la figura 2 se refería al diagnóstico de diabetes tipo 2, que como se sabe, tiene una gran estabilidad.

Para concluir, ya que en realidad estamos analizando la misma cohorte con diferentes períodos, los datos parecen indicar que la mayor incidencia de complicaciones se da en los primeros años de seguimiento. Con todo eso, sería posible que los resultados esperados estuvieran realmente sesgados por la “pérdida” de casos que supone el tener una edad media tan elevada en la cohorte, y a las muertes debidas a otras causas no cardiovasculares, como por ejemplo enfermedades malignas, y que modifica la evolución natural de los pacientes con DM y SM. Y además, a parte de observar a los pacientes, hay que remarcar que son pacientes en los cuales se interviene a partir de diagnosticarlos, ya sea con medidas preventivas y/o terapéuticas. Podríamos pensar que estas medidas son suficientemente efectivas al no encontrar diferencias significativas a los dos grupos.

Agradecimientos

Al Àmbito de Atención Primaria Tarragona-Reus, por el impulso y apoyo a la investigación que siempre la ha caracterizado.

Al IDIAP Jordi Gol, Àrea de Investigación en patología endocrino-metabólica, por la ayuda que ha prestado en todo momento a esta línea de investigación.

Listado de miembros del grupo de estudio de la diabetes y el síndrome metabólico (Reus):

Joan J. Cabré Vila, Judit Saumell Boronat, Bernardo Costa Pinel, Josep Ll. Piñol Moreso, Josep Basora Gallisà, Josep M^a 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^a Sabaté Fiestras, Núria Mora Gilabert, Francesc Barrio Torrell, Jesús Vizcaíno Marín.

BIBLIOGRAFÍA

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 ischemic Stroke in women. *Internal Medicine* 2007;46:643-8.
12. Millionis 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, Degraa 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.