

Open Access



Impacte de l'estrès en la síndrome metabòlica. Cinc anys de seguiment del Projecte StreX

Yolanda Ortega^{1,2}, Enric Aragonès^{2,3}, Josep Lluís Piñol^{2,4}, Josep Basora², Álvaro Araújo¹, Joan J. Cabré^{2,5}

¹EAP Salou. Institut Català de la Salut

²IDiAP Jordi Gol. Institut Català de la Salut.

³EAP Constantí. Institut Català de la Salut

⁴EAP L'Ampolla (Terres de l'Ebre). Institut Català de la Salut

⁵EAP Sant Pere Centre. Institut Català de la Salut

Autor per a correspondència:
Joan J. Cabré Vila

Adreça electrònica:
jcabre.tarte.ics@gencat.cat

RESUM

Objectius: Determinar el paper de l'ansietat i la depressió sobre la incidència de esdeveniments cardiovasculars en persones de Catalunya amb síndrome metabòlica en un seguiment a cinc anys i associar la incidència d'esdeveniments cardiovasculars amb el nombre com amb el tipus de criteri component de la síndrome metabòlica.

Disseny: Cohort prospectiva per determinar la incidència d'esdeveniments cardiovasculars segons l'exposició a trastorns d'ansietat i depressió entre individus amb diferents combinacions de trets clínics que defineixen síndrome metabòlica.

Àmbit: Atenció Primària, Catalunya.

Subjectes: Població de 35-75 anys amb criteris de síndrome metabòlica sense malaltia cardiovascular a l'inici del seguiment (2009). Classificació per 16 fenotips de síndrome metabòlica [criteris NCEP- ATPIII: HTA (hipertensió arterial), COL (hipercolesterolèmia), TG (hipertrigliceridèmia), PC (perímetre cintura) i GLU (anomalies glucídiques)], i segons la presència de depressió i/o ansietat. Variable principal: Incidència en 5 anys d'esdeveniments cardiovasculars. Variables predictores: sociodemogràfiques (edat, sexe), tabaquisme i tractaments farmacològics.

Resultats: 401.743 persones presentaren síndrome metabòlica (17,2% de la població catalana), 51,1% homes, edat mitjana $\pm$ DE: 60,1 $\pm$ 9,9 anys. S'enregistraren 8,7% diagnòstics de depressió, 16% d'ansietat i 3,8% ambdós. Un 14,5% consumiren antidepressius i 20,8% ansiolítics. Dels fenotips de síndrome metabòlica predominaren: HTA+COL+TG+GLU; HTA+COL+GLU; HTA+COL+TG i HTA+PC+GLU. Als 5 anys de seguiment s'enregistrà 5,5% d'esdeveniments cardiovasculars (6,4% d'homes i 4,4% de dones). Entre els individus amb depressió detectarem 6,7% d'esdeveniments cardiovasculars

respecte 5,3% entre els individus sense ($p < 0,01$). Quant a l'ansietat el percentatge fou igual (5,5%) en ambdós grups.

Conclusions: Els fenotips predominants dels pacients catalans amb síndrome metabòlica no inclouen com a criteri l'obesitat a diferència d'altres cohorts europees. La depressió influeix en un pitjor pronòstic dels pacients amb síndrome metabòlica.

Impacto del stress en el síndrome metabólico. Cinco años de seguimiento del Proyecto StreX.

Objetivos: Determinar el papel de la ansiedad y la depresión sobre la incidencia de eventos cardiovasculares en personas de Cataluña con síndrome metabólico en un seguimiento a cinco años y asociar la incidencia de eventos cardiovasculares con el número como con el tipo de criterio componente del síndrome metabólico.

Diseño: Cohorte prospectiva para determinar la incidencia de eventos cardiovasculares según la exposición a trastornos de ansiedad y depresión entre individuos con diferentes combinaciones de rasgos clínicos que definen síndrome metabólico.

Ámbito: Atención Primaria, Cataluña.

Sujetos: Población de 35 a 75 años con criterios de síndrome metabólico sin enfermedad cardiovascular al inicio del seguimiento (2009). Clasificación por 16 fenotipos de síndrome metabólico [criterios NCEP- ATPIII: HTA (hipertensión arterial), COL (hipercolesterolemia), TG (hipertrigliceridemia), PC (perímetro cintura) y GLU (anomalías glucídicas)], y según la presencia de depresión y/o ansiedad. Variable principal: Incidencia en 5 años de eventos cardiovasculares. Variables predictoras: sociodemográficas (edad, sexo), tabaquismo y tratamientos farmacológicos. **Resultados:** 401.743 personas presentaron síndrome metabólico (17,2% de la población catalana), 51,1% hombres, edad media $\pm$ DE: 60,1

+ 9,9 años. Se registraron 8,7% diagnósticos de depresión, 16% de ansiedad y 3,8% ambos. Un 14,5% consumieron antidepresivos y 20,8% ansiolíticos. De los fenotipos de síndrome metabólico predominaron: HTA + COL + TG + GLU; HTA + COL + GLU; HTA + COL + TG y HTA + PC + GLU. A los 5 años de seguimiento se registraron 5,5% de eventos cardiovasculares (6,4% de hombres y 4,4% de mujeres). Entre los individuos con depresión detectamos 6,7% de eventos cardiovasculares respecto 5,3% entre los individuos sin ($p<0,01$). En cuanto a la ansiedad el porcentaje fue igual (5,5%) en ambos grupos.

Conclusiones: Los fenotipos predominantes de los pacientes catalanes con síndrome metabólico no incluyen como criterio la obesidad a diferencia de otras cohortes europeas. La depresión influye en un peor pronóstico de los pacientes con síndrome metabólico.

Impact of stress on the metabolic syndrome. Five-year follow-up of the StreX Project.

Objectives: To determine the role of anxiety and depression on the incidence of cardiovascular events in people with metabolic syndrome in a five-year follow-up in Catalonia and evaluate the association of the incidence of cardiovascular events with the number and the type of components of the metabolic syndrome.

Design: A prospective cohort aimed at determining the incidence of cardiovascular events depending on the exposure to anxiety and depressive disorders among individuals with metabolic syndrome.

Setting: Primary care in Catalonia.

Subjects: Population 35-75 years fulfilling criteria of metabolic syndrome without any cardiovascular event at the inception of the study (2009). Individuals were classified into any of the 16 different metabolic syndrome phenotypes [NCEP- ATPIII criteria] according to the presence or not of arterial hypertension (AHT), hypercholesterolemia (CHO), hypertriglyceridemia (TG), abnormal waist circumference (WC) and glucose abnormalities (GLU) and depression and/or anxiety. The primary endpoint was the incidence of cardiovascular events within the first five years.

Demographic variables (age, gender), smoking status, and drug treatment were considered as predictive variables.

Results: A total of 401,743 individuals had metabolic syndrome (17.2% of the Catalan population), 51.1% were male, and the mean age ($\pm$ SD) was 60.1 ($\pm$ 9.9) years of age. A recorded diagnosis of depression, anxiety, and both was observed in 8.7%, 16%, and 3.8% of the cases, respectively. The percentage of individuals taking antidepressants and anxiolytics was 14.5% and 20.8% respectively. The most

prevalent metabolic syndrome phenotypes were CHO+AHT+TG+GLU, CHO+AHT+GLU, CHO+AHT+TG, and AHT+WC+GLU. A total of 5.5% of individuals presented a cardiovascular event during the 5-year follow-up (6.4% of men and 4.4% of women). Cardiovascular events were recorded in 6.7% of the subjects diagnosed with depression vs. 5.3% among individuals without depression ($p<0.01$). Conversely, the percentage of patients who developed a cardiovascular event was 5.5% in both individuals diagnosed and not diagnosed with anxiety.

Discussion: The predominant phenotypes of Catalans with metabolic syndrome do not include obesity as one of the criteria unlike other European cohorts. Individuals with depression and the metabolic syndrome were found to have a poorer prognosis.

INTRODUCCIÓ

L'efecte de l'ansietat i/o la depressió, com a manifestacions de l'estrès sobre l'eix adrenal, la gluconeogènesi, la patologia cardiovascular o la tolerància glucídica és un fet àmpliament demostrat¹. D'altra banda, la síndrome metabòlica és una entitat patològica descrita al 1988 per Reaven², caracteritzada per obesitat, hipertensió arterial, dislipèmia, hiperuricèmia i trastorns en la tolerància oral a la glucosa.

L'interès de la síndrome metabòlica rau en què suposa un risc per patir malaltia cardiovascular³ i la morbiditat i mortalitat que origina. Moebus⁴, en el 2010, introdueix el concepte de fenotips de síndrome metabòlica, atribuint risc diferent de malaltia cardiovascular segons les associacions de factors de síndrome metabòlica. Diversos estudis relacionen l'estrès amb la síndrome metabòlica⁵⁻⁹, tant a nivell d'estrès laboral com amb l'ansietat i depressió, amb resultats controvertits. La síndrome metabòlica és molt freqüent; afecta aproximadament una de cada quatre persones ateses a l'atenció primària², però desconexem la seva evolució quan s'associa a ansietat o depressió¹⁰.

El recent estudi de Cummings¹¹ (2016) sosté la hipòtesi de què l'estrès i depressió són comuns entre diabètics; associats augmenten la progressió de risc d'esdeveniments cardiovasculars. Seguint aquesta mateixa hipòtesi, el Projecte StreX (estrès i síndrome metabòlica) pretén demostrar que l'ansietat i la depressió augmenten el risc d'ECV entre la població catalana amb síndrome metabòlica. Per aquest motiu, el Projecte StreX pretén descriure la prevalença de la síndrome metabòlica i els seus fenotips, determinar la incidència d'esdeveniments cardiovasculars en la població de Catalunya amb síndrome metabòlica associada a ansietat/depressió i analitzar l'associació de la incidència d'esdeveniments cardiovasculars, tant amb el nombre com amb el tipus de criteri component de la síndrome metabòlica.

MATERIAL I MÈTODES**Tipus de disseny i període de l'estudi**

Estudi de cohort prospectiu, per determinar la incidència a cinc anys, des de l'1 de gener de 2009 fins al 31 de desembre de 2014, d'esdeveniments cardiovasculars entre individus amb diferents subgrups de factors que integren la síndrome metabòlica.

Font de les dades

Les dades de SIDIAP¹² (*Sistema d'Informació per al Desenvolupament d'Investigació en Atenció Primària*), que conté informació de l'eCAP (història clínica informatitzada d'atenció primària) de 274 Equips d'Atenció Primària de Catalunya amb una població assignada de 5.835.000 pacients (80% de la població total), representativa de la població atesa a l'atenció primària de Catalunya, tal com demostra García-Gil *et al*¹², constituint un mètode vàlid i utilitzable per a desenvolupar estudis d'investigació en aquest àmbit. Concretament, es fa ús de la base de dades (*Big Data*) d'alta qualitat de l'àmbit territorial complet (Catalunya).

Selecció dels subjectes

Subjectes d'edat compresa entre 35 i 75 anys, amb criteris diagnòstics de síndrome metabòlica a l'inici del període d'estudi. Els components emprats foren els definits per la NCEP-ATPIII, revisats el 2005 i que es detallen tot seguit>

- 1) HTA: hipertensió arterial (definida) (codis CIE-10: I10-15) o pressió arterial $\geq 130/85$ mm Hg, o bé tractament farmacològic amb qualsevol hipotensor (*Anatomical Therapeutic Chemical*, [ATC] C02[A-L]);
- 2) PC: Perímetre de cintura >102 cm (homes) o >88 cm (dones);
- 3) COL: Fracció colesterol-HDL <50 mg/dL (homes) / <40 mg/dL (dones), o bé, tractament amb fàrmacs ATC C10 [AA-AD], C10AX, C10BA, C10BX;
- 4) TG: triglicèrids >150 mg/dL, o bé, tractament farmacològic de la hipertrigliceridèmia (ATC C10AB);
- 5) GLU: glucèmia basal >100 mg/dL, o bé, diagnòstic de diabetis mellitus tipus 2 (codi E11).

De manera consensuada (SIDIAP) es considerava que el criteri (1) era acomplert si constava diagnòstic durant l'últim any o la mitjana de les tres últimes determinacions de pressió arterial era superior al valor donat, o bé, constava el tractament farmacològic amb qualsevol dels epígrafs esmentats almenys 3 mesos en l'últim any. El criteri (2) constava almenys l'últim any. El criteri (3) diferenciat per sexes, almenys l'últim any, i tractament farmacològic esmentat almenys 3 mesos en l'últim any. El criteri (4) havia

de ser present almenys durant l'últim any i el tractament farmacològic almenys 3 mesos l'últim any. El criteri (5) havia d'estar present, almenys l'últim any, tant per glucèmia basal (mesura única), o bé, diagnòstic de diabetis tal com s'especifica.

Criteris d'exclusió

Segons la CIE10 (*Clasificación Internacional de Enfermedades*, versió 10), s'excloueren els subjectes amb diagnòstic previ de malaltia cardiovascular: infart de miocardi (codi I21-24), miocardiopatia isquèmica (codi I60-69), angina (codi I20-29), revascularització coronària (codi 021209W) i accident vascular cerebral (codi I70-7).

Diagnòstic d'ansietat o depressió

Els subjectes es classificaren segons la presència d'un trastorn d'ansietat o depressiu actiu, o ambdues. Comprenien els codis diagnòstics següents: F32 (episodi depressiu), F33 (trastorn depressiu recurrent), F41.0 (trastorn d'angoixa) i F41.1 (trastorn d'ansietat generalitzada) i el consum d'antidepressius i d'anxiolítics (ATC N05, N06A). S'incloueren tots aquells pacients amb el diagnòstic actiu a la seva història clínica almenys en l'últim any, o bé, consum de fàrmacs almenys 3 mesos continuats.

Variable principal

Incidència d'esdeveniments cardiovasculars i cerebrovasculars a cinc anys: infart de miocardi, miocardiopatia isquèmica, angina, revascularització coronària i accident vascular cerebral. A efectes de l'anàlisi, per aquells subjectes que presentaren episodis recorrents d'esdeveniments cardiovasculars, només es considerarà el primer d'ells.

Variables secundàries.

- Variables sociodemogràfiques: edat i sexe.
- Variables clíniques associades al risc cardiovascular: tabaquisme [fumador, ex-fumador, no fumador], fibril·lació auricular.
- Tractaments farmacològics que podien modificar el risc cardiovascular: estatines (C10AA), antiagregants plaquetaris (B01AC), β -blocadors i antihipertensius (C02 [A-L]), anticoagulants (B01) i els associats a trastorns mentals: antidepressius (N06A), anxiolítics/hipnòtics (N05B-C), antipsicòtics (N05A).

Anàlisi estadística.

Es calculà la incidència en 5 anys, definida com el nombre d'esdeveniments per cada 100 persones/any, en els següents subgrups:

a) en cadascuna de les 16 categories de síndrome metabòlica (seguint els criteris descrits a la selecció dels subjectes i agrupant-los en blocs de 3,4 i 5 factors), vam classificar els fenotips segons la següent taula (**Taula 1**).

Taula 1. Definició dels components dels diferents tipus de síndrome metabòlica.

T.SM	COM	T.S M	COM	T.SM	COM
SM1	HTA+PC+ COL	SM7	PC+COL+ TG	SM13	HTA+COL+TG +GLU
SM2	HTA+PC+ TG	SM8	COL+TG+ GLU	SM14	HTA+PC+TG+ GLU
SM3	HTA+PC+ GLU	SM9	PC+TG+G LU	SM15	HTA+PC+COL +GLU
SM4	HTA+COL +TG	SM10	PC+COL+ GLU	SM16	HTA+PC+COL +TG+GLU
SM5	HTA+COL +GLU	SM11	HTA+PC+ COL+TG		
SM6	HTA+TG+ GLU	SM12	PC+COL+ GLU		

SM: síndrome metabòlica; HTA: hipertensió arterial; PC: perímetre de la cintura; COL: hipercolesterolèmia; TG: hipertrigliceridèmia; GLU: anomalies glucídiques; T:Tipus; COM: combinació

b) segons la presència de trastorn depressiu, trastorn d'ansietat o ambdós trastorns comòrbids.

Els resultats s'expressen com a mitjanes i desviació estàndard (variables quantitatives) o percentatges amb els seus intervals de confiança (variables qualitatives). Es va aplicar la prova d'anàlisi de la variància d'un factor (ANOVA) o bé la prova de khi quadrat, per a confirmar diferències entre grups de variables.

Les comparacions del mateix grup i entre grups de les variables qualitatives es varen realitzar mitjançant la prova khi quadrat, i en el cas d'obtenir caselles amb valors inferiors a les freqüències esperades es va emprar el test exacte de

Fisher. Totes les variables quantitatives varen mostrar una distribució normal, per la qual cosa les comparacions entre el mateix grup i entre grups es varen realitzar per prova t-Student i anàlisi de la variància (ANOVA), respectivament.

Per analitzar tant esdeveniments cardiovasculars com mortalitat global, es varen comparar les diferències de les corbes de supervivència pel mètode de Kaplan-Meier segons la prova dels rangs logarítmics (*log rank*).

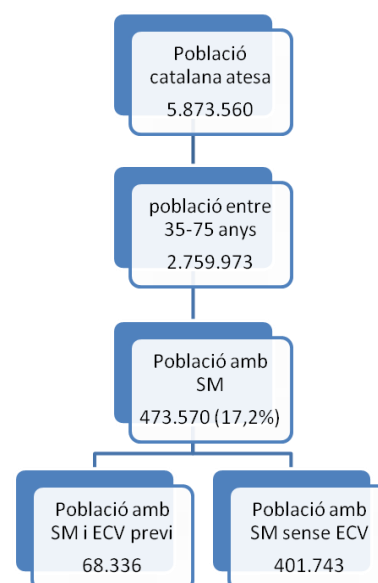
Per estudiar la relació entre la variable depenent i la supervivència dels individus de la cohort, així com analitzar l'efecte independent d'altres factors sobre aquesta supervivència, es va utilitzar el mètode de riscos proporcionals de regressió de Cox (*proportional hazards model*).

Es treballà amb un nivell de confiança del 95% i es varen considerar diferències estadísticament significatives valors de $p < 0,05$. Les dades obtingudes es van analitzar mitjançant el programa estadístic SPSS versió 13.0. (SPSS version 13.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTATS

A la **Figura 1** es pot observar el diagrama de flux de l'estudi. D'un total de 5.873.560 individus es seleccionaren subjectes entre 35 i 75 anys en data 01/01/2009, resultant un total de 2.759.973 individus. En aquesta població la prevalença de síndrome metabòlica va ser 473.570 subjectes (17,2%), havent-se exclòs els que han presentat prèviament un esdeveniment cardiovascular (68.336 subjectes; 14,4%) i solament considerant el primer dels episodis cardiovasculars; la mostra final va ser de 401.743 persones.

Figura 1. Diagrama de flux.



Descripció de la mostra

Dels 401.743 participants amb síndrome metabòlica, 51,1% eren homes. L'edat mitjana $\pm$ DE va ser de $60,11 \pm 9,9$ anys. La pressió arterial (PA) mitjana va ser la sistòlica (PAS) de $135,2 \pm 14,5$ mm Hg i la diastòlica (PAD) de $79,52 \pm 9,4$ mmHg. Els nivells de colesterol total foren $211 \pm 40,7$ mg/dL i colesterol-HDL $48,72 \pm 12,7$ mg/dL.

El 92,3% de pacients presentaren HTA, 46,8% obesitat, 80,6% dislipèmia i 76,5% diabetis mellitus. El tabaquisme estava present en el 21,9% dels subjectes, destacant 19,7% d'ex-fumadors entre els pacients amb síndrome metabòlica.

Respecte als trastorns de l'estat d'ànim, vam observar que el 8,7% de diagnòstics foren depressió, 16,0% ansietat i un 3,8% de subjectes els presentaven ambdós. Un 14,5% dels individus de la mostra consumiren antidepressius i un 20,8% ansiolítics. En 5 anys, es registraren un 5,5% d'esdeveniments cardiovasculars que es classificaren en cardiopatia isquèmica (2,3%), Infart agut de miocardi (0,9%) i esdeveniments cerebrovasculars (2,3%).

Entre la població masculina de la mostra, els esdeveniments cardiovasculars en conjunt es van detectar en un 6,4%, mentre que en la població femenina es donaren en un 4,4%.

Vam observar una mortalitat global per qualsevol causa en aquesta mostra poblacional d'un 3,9%, el 64,6% eren homes, i amb edat mitjana de $65,8 \pm 8,9$ anys.

Prevalença dels fenotips de síndrome metabòlica

A la **taula 2**, es detallen les característiques dels 16 fenotips possibles amb els intervals de confiança observats. Segons les dades aportades, la prevalença de síndrome metabòlica a Catalunya era del 17,2%, predominant entre els homes en un 51,9% i en el 21,9% dels fumadors. El 16% tenien ansietat i el

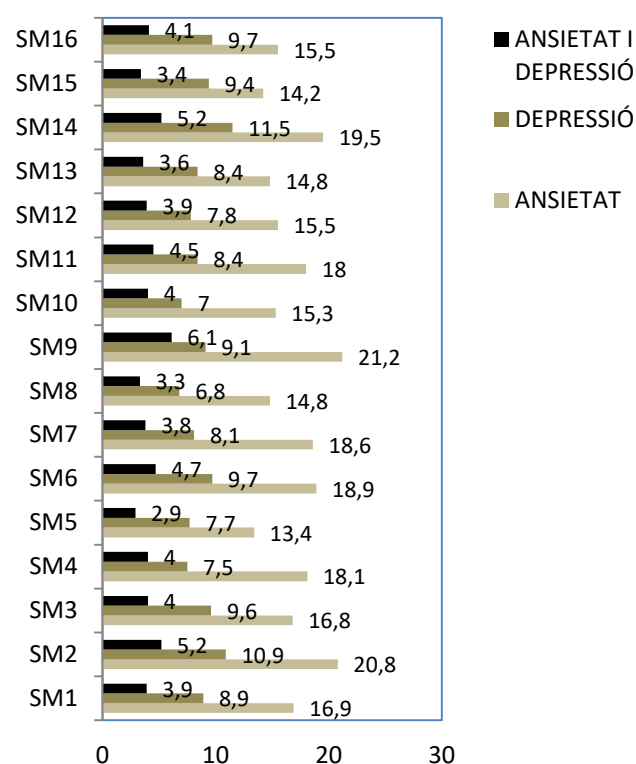
8% depressió. El 92,3% d'aquests pacients eren hipertensos, el 80,6% tenien dislipèmia, el 76,5% tenien diabetis i els 46,8% obesitat. En 5 anys, s'havien enregistrat un 5,5% d'esdeveniments cardiovasculars.

Associació entre depressió/ansietat i fenotips de síndrome metabòlica

Entre els individus amb depressió es va detectar un 6,7% d'esdeveniments cardiovasculars respecte un 5,3% entre els individus sense depressió ($p < 0,01$). Respecte l'ansietat, es va observar el mateix percentatge (5,5%) entre les síndromes metabòliques que presentaren esdeveniments cardiovasculars o no en presentaven. Segons els fenotips, l'ansietat va estar més present a la síndrome metabòlica SM9, SM2 i SM14, la depressió en els SM14, SM2 i SM6 i

ambdós als SM9, SM14 i SM2 (**figura 2**). Entre els subjectes en tractament amb antidepressius, els esdeveniments cardiovasculars es donaren en un 5,9% respecte un 5,4% entre els pacients amb depressió que no en prenen ($p < 0,05$). Entre els tractats amb ansiolítics, es donaren 6,2% d'esdeveniments cardiovasculars entre els que en prenen i un 5,3% entre els que no en prenen ($p < 0,01$). En canvi, entre els que prenen antipsicòtics, els esdeveniments cardiovasculars tenien un 5,5% d'incidència, igual que entre els que no en prenen.

Figura 2. Associació entre antecedents d'ansietat /



depressió i fenotip de síndrome metabòlica.

Les taxes d'incidència per a cada combinació es representen a la **taula 2**. Com es pot apreciar, la màxima taxa d'incidència per cada 100 subjectes/any corresponia a la combinació SM13 (6,91/100 habitants /any), seguit de SM16 (6,78/100 habitants/any) i de SM5 (6,58/100 habitants/any). Pel contrari, la taxa més reduïda s'observa al SM7 amb una incidència de només 1,82/100 habitants/any.

L'anàlisi estadística es mostra a les **taules 3 i 4**. A la **taula 3** es mostra l'anàlisi bivariant. Mostra la probabilitat de supervivència diferenciada segons les variables principals de l'estudi i el seu risc relatiu per la prova *log-rank* (rangs logarítmics). Es pot apreciar que els homes mostraven un risc relatiu (RR) d'1,48 respecte les dones. Els fumadors un RR d'1,29, sense diferències amb els exfumadors (RR 1,30).

Respecte les alteracions de l'estat de l'ànim, observem que el diagnòstic de depressió atribueix un RR a la població catalana d'1,30, mentre que l'ansietat (RR 0,99) no mostrava diferències respecte l'absència d'aquest diagnòstic. L'associació d'ansietat i depressió exhibia un RR d'1,19. Respecte als fenotips de síndrome metabòlica, s'observava major risc per els fenotips SM13 (RR 1,34), SM16 (RR 1,29), SM5 (RR 1,26) i SM15 (RR 1,10).

A la **taula 4** es presenten les dades de l'anàlisi multivariada, és a dir, els factors pronòstics que van resultar predictors independents sobre la supervivència lliure d'esdeveniments cardiovasculars als 5 anys de seguiment en pacients amb síndrome metabòlica. Així, l'edat mostrava un *hazard ratio* (HR) de 1,05; per tant, les probabilitats d'esdeveniments cardiovasculars augmentaren un 5% per cada any de vida del subjecte de l'estudi. La població masculina mostrava un HR d'1,55. Els fumadors un HR d'1,43 i respecte les alteracions de l'ànim, l'ansietat aquí sí es mostrava determinant com a factor independent predictor (HR 1,23), igual que la depressió (HR 1,43) o la seva combinació (HR 1,54). La combinació d'ansietat i depressió es mostrava sinèrgica respecte els factors per separat. Quant als fenotips de síndrome metabòlica s'observa que eren significatius per als SM16 (HR 1,29) i SM13 (HR 1,24). Finalment, en aquesta anàlisi no eren significatius fins a 6 fenotips que poden observar-se al final de la taula.

Taula 2. Mesures descriptives de la mostra

Categoria	%	Homes	Edat (DE)	Fumadors	No fum.	Ex fum.	Ansietat	Depressió	Ans. + Depr.	Ni ans. ni depr.	Taxa incidència
SM1 n=22.830	5,7 (5,4-6)	54,1 (53,5-54,7)	61,13 (10,336)	17,1 (16,6-17,6)	67,1 (66,5-67,7)	15,2 (14,7-15,7)	16,9 (16,4-17,4)	8,9 (8,5-9,3)	3,9 (3,6-4,2)	70,2 (69,6-70,8)	4,46 (4,20-4,70)
SM2 n=8.828	2,2 (1,9-2,5)	19,6 (18,8-20,4)	57,75 (10,871)	17,0 (16,2-17,8)	70,2 (69,2-71,2)	12,7 (12-16,4)	20,8 (20-21,6)	10,9 (10,2-11,6)	5,2 (4,7-5,7)	63,2 (62,2-64,2)	3,21 (3,11-3,31)
SM3 n=33.661	8,4 (8,1-8,7)	28,3 (27,8-28,8)	61,20 (9,646)	14,6 (14,2-15)	73,8 (73,3-74,3)	11,6 (11,3-11,9)	16,8 (16,4-17,2)	9,6 (9,3-9,9)	4,0 (3,8-4,2)	69,5 (69-70)	4,12 (3,9-4,3)
SM4 n=43.614	10,9 (10,6-11,2)	68,3 (67,9-68,7)	56,60 (10,690)	34,7 (34,3-35,1)	47,0 (46,5-47,5)	18,4 (18-18,8)	18,1 (17,7-18,5)	7,5 (7,3-7,7)	4,0 (3,8-4,2)	70,4 (70-70,8)	4,61 (4,4-4,8)
SM5 n=62.562	15,6 (15,3-15,9)	64,3 (63,9-64,7)	63,32 (8,605)	18,6 (18,3-18,9)	59,4 (59-59,8)	22,0 (21,7-22,3)	13,4 (13,1-13,7)	7,7 (7,5-7,9)	2,9 (2,8-3)	76,0 (75,7-76,3)	6,579 (6,54-6,62)
SM6 n=19.243	4,8 (4,5-5,1)	34,9 (34,2-35,6)	60,41 (9,254)	19,9 (19,3-20,5-)	64,6 (63,9-65,3)	15,5 (15-16)	18,9 (18,3-18,5)	9,7 (9,3-10,1)	4,7 (4,4-5)	66,7 (66-67,4)	4,905 (4,83-4,98)
SM7 n=2.912	0,7 (0,4-1)	65,9 (64,2-67,6)	48,85 (9,895)	36,8 (35-38,6)	44,9 (43,1-46,7)	18,3 (16,9-19,7)	18,6 (17,2-20)	8,1 (7,1-9,1)	3,8 (3,1-4,5)	69,6 (67,9-71,3)	1,820 (1,30-2,30)
SM8 n=21.204	5,3 (5-5,6)	77,3 (72,7-73,9)	53,27 (9,541)	39,9 (39,2-40,6)	40,4 (39,7-41,8)	19,8 (19,3-20,3)	14,8 (14,3-15,3)	6,8 (6,5-7,1)	3,3 (3,1-3,5)	75,1 (74,5-75,7)	3,305 (3,1-3,5)
SM9 n=1.427	0,4 (0,3-0,5)	19,0 (17-21)	52,24 (9,666)	23,9 (21,7-26,1)	60,4 (57,9-62,9)	15,7 (13,8-17,6)	21,2 (19,1-23,3)	9,1 (7,6-10,6)	6,1 (4,9-7,3)	63,6 (61,1-66,1)	2,66 (1,8-3,5)
SM10 n=2.126	0,5 (0,2-0,8)	55,6 (53,5-57,7)	55,38 (10,329)	22,4 (20,6-24,2)	57,6 (55,5-59,7)	20,0 (18,3-21,7)	15,3 (13,8-16,8)	7,0 (5,9-8,1)	4,0 (3,2-4,8)	73,7 (71,8-75,6)	2,28 (2,10-2,46)
SM11 n=16.078	4,0 (3,7-4,3)	58,9 (58,1-59,7)	56,83 (11,110)	27,1 (26,4-27,8)	53,6 (52,8-54,4)	19,3 (18,7-19,9)	18,0 (17,4-18,6)	8,4 (8-8,8)	4,5 (4,2-4,8)	69,1 (68,4-69,8)	4,21 (3,9-4,5)

SM12 n=3.330	0,8 (0,71-0,89)	63,9 (62,3-65,5)	52,34 (9,736)	34,3 (32,7-35,9)	46,3 (44,6-48)	19,4 (18,1-20,7)	15,5 (14,3-16,7)	7,8 (6,9-8,7)	3,9 (3,2-4,6)	72,8 (64-82)	3,06 (2,5-3,6)
SM13 n=66.906	16,7 (16,4-17)	67,9 (69,4-70)	60,58 (9,276)	26,5 (26,2-26,8)	50,5 (50,1-50,9)	23,0 (22,7-23,3)	14,8 (14,5-15,1)	8,4 (8,2-8,6)	3,6 (3,5-3,7)	73,2 (72,9-73,5)	6,91 (6,7-7,1)
SM14 n=14.973	3,7 (3,4-4)	18,1 (17,5-18,7)	61,03 (9,294)	11,9 (11,4-12,4)	75,6 (74,9-76,3)	12,5 (12-13)	19,5 (18,9-20,1)	11,5 (11-12)	5,2 (4,8-5,6)	63,8 (63-64,6)	4,87 (4,5-5,2)
SM15 n=32.842	8,2 (7,9-8,5)	50,3 (49,8-50,8)	63,45 (8,610)	13,2 (12,8-13,6)	65,5 (65-66)	21,2 (0,8-21,6)	14,2 (13,8-14,6)	9,4 (9,1-9,7)	3,4 (3,2-3,6)	73,0 (72,5-73,5)	5,97 (5,7-6,2)
SM16 n=49.206	12,2 (11,9-12,5)	54,9 (54,5-55,3)	60,70 (9,366)	20,3 (19,9-20,7)	57,1 (56,7-57,5)	22,6 (22,2-23)	15,5 (15,2-15,8)	9,7 (9,4-10)	4,1 (3,9-4,3)	70,6 (70,2-71)	6,78 (6,6-7)
TOTAL n=401.743	100	55,1 (54,9-55,3)	60,11 (9,994)	21,9 (21,8-22)	58,3 (58,1-58,5)	19,7 (19,6-19,8)	16,0 (15,9-16,1)	8,7 (8,6-8,8)	3,8 (3,7-3,9)	71,5 (71,4-71,6)	5,48 (5,4-5,6)

SM: fenotip de síndrome metabòlica; Ans.: ansietat; Depr.: depressió; DE: desviació estàndard; resta: percentatge (interval de confiança)

Taula 3. Probabilitat de supervivència lliure d'esdeveniments cardiovasculars a 5 anys i risc relatiu d'aparició d'esdeveniments segons els factors pronòstics inclosos a l'estudi.

VARIABLE	ECV	%	Khi ²	PROBABILITAT DE SUPERVIVÈNCIA ALS 5 ANYS	Log-rank	RR	[IC95%]
Sexe							
Dona	7893	(4,4)		0,956		1	
Home	14150	(6,4)	<0.001	0,936	<0.001	1,48	[1,44-1,52]
Tabaquisme							
No fumador	10417	(4,9)	<0.001	0,950	<0.001	1	
Fumador	5010	(6,3)	<0.001	0,937	<0.001	1,29	[1,24-1,33]
Exfumador	4546	(6,4)	<0.001	0,936	<0.001	1,30	[1,26-1,35]
Alteracions de l'ànim							
No ansietat/ no depressió	15298	(5,3)	<0.001	0,947	<0.001	1	
Ansietat	3377	(5,3)	<0.001	0,947	<0.001	0,99	[0,95-1,02]
Depressió	2403	(6,9)	<0.001	0,931	<0.001	1,30	[1,25-1,35]
Ansietat i depressió	965	(6,3)	<0.001	0,937	<0.001	1,19	[1,12-1,27]
Síndrome metabòlica							
SM 1	1019	(4,5)	<0.001	0,955	<0.001	0,80	[0,75-0,85]
SM 2	284	(3,2)	<0.001	0,968	<0.001	0,57	[0,51-0,64]
SM 3	1387	(4,1)	<0.001	0,959	<0.001	0,73	[0,69-0,77]
SM 4	2011	(4,6)	<0.001	0,954	<0.001	0,82	[0,78-0,86]
SM 5	4116	(6,6)	<0.001	0,934	<0.001	1,26	[1,21-1,30]
SM 6	944	(4,9)	<0.001	0,951	<0.001	0,89	[0,83-0,95]
SM 7	53	(1,8)	<0.001	0,982	<0.001	0,32	[0,25-0,42]
SM 8	701	(3,3)	<0.001	0,967	<0.001	0,58	[0,54-0,63]
SM 9	38	(2,7)	<0.001	0,973	<0.001	0,48	[0,35-0,66]
SM 10	58	(2,7)	<0.001	0,973	<0.001	0,49	[0,38-0,62]
SM 11	677	(4,2)	<0.001	0,958	<0.001	0,75	[0,70-0,81]
SM 12	102	(3,1)	<0.001	0,969	<0.001	0,55	[0,45-0,67]
SM 13	4624	(6,9)	<0.001	0,931	<0.001	1,34	[1,30-1,38]
SM 14	730	(4,9)	<0.001	0,951	<0.001	0,88	[0,82-0,95]
SM 15	1962	(6,0)	<0.001	0,940	<0.001	1,10	[1,05-1,15]
SM 16	3337	(6,8)	<0.001	0,932	<0.001	1,29	[1,24-1,34]

Taula 4. Anàlisi multivariant. Factors pronòstics que van resultar predictors independents sobre la supervivència lliure d'esdeveniments cardiovasculars als 5 anys de seguiment en pacients diagnosticats de síndrome metabòlica.

VARIABLE	PACIENTS	RISC RELATIU (<i>Hazard ratio</i>)	INTERVAL DE CONFIANÇA al 95%
Edat	253574	1,05	[1,05-1,05]
Sexe			
Dona	117947	1	
Home	135527	1,55	[1,48-1,62]
Tabaquisme			
No fumador	186224	1	
Fumador	67250	1,43	[1,36-1,50]
Alteracions de l'ànim			
No ansietat/no depressió	176759	1	
Ansietat	42330	1,23	[1,17-1,29]
Depressió	23839	1,43	[1,35-1,50]
Ansietat i depressió	10546	1,54	[1,42-1,67]
Síndrome metabòlica			
SM 1	13684	0,81	[0,74-0,89]
SM 2	6483	0,83	[0,73-0,96]
SM 3	23489	0,86	[0,80-0,93]
SM 4	27237	0,93	[0,88-1,00]
SM 7	1849	0,53	[0,37-0,76]
SM 8	7096	0,86	[0,76-0,98]
SM 10	1338	0,65	[0,46-0,92]
SM 13	41294	1,24	[1,18-1,30]
SM 14	11546	0,93	[0,10-1,20]
SM 16	34380	1,29	[1,23-1,36]

Variables no incloses en l'equació: SM5, SM6, SM9, SM11, SM12, SM15.

DISCUSSIÓ

El present treball és la primera aproximació sobre síndrome metabòlica, ansietat, depressió i esdeveniments cardiovasculars a Catalunya, de la qual en tenim coneixement fins al 2014. Aquest és el primer estudi que mostra el perfil de la síndrome metabòlica en el nostre entorn en una mostra que assoleix més del 80% de la població catalana¹² atesa a l'atenció primària. A l'inici de l'estudi la prevalença de síndrome metabòlica a la base SIDIAP-Catalunya era del 17,20%. Els fenotips de síndrome metabòlica predominants eren els que hem anomenat: SM13 (HTA + COL + TG + GLU); SM5 (HTA + COL + GLU); SM4 (HTA + COL + TG) i SM3 (HTA + PC + GLU). Les 8 combinacions més freqüents (la meitat de les combinacions totals), sumava el 82,84% de tota la població amb síndrome metabòlica, donant idea que la distribució dels fenotips no era uniforme. Analitzant els fenotips de síndrome metabòlica amb més efectius (SM5, SM13 i SM16), observem que englobaven predominantment població masculina major de 60 anys. En canvi, el fenotip SM9 (PC + TG + GLU) aplegava sobretot dones sobre els 50 anys, amb baixa mortalitat global.

Quant als esdeveniments cardiovasculars, el grup SM5 (HTA + COL + GLU) fou el que en determinava més i presenta una mortalitat global superior al 20%. El seguia el SM13 (HTA + COL + TG + GLU) i, curiosament, a continuació el SM16 (HTA + PC + COL + TG + GLU) que aplegava tots els trets de la síndrome metabòlica. Contradiem així els resultats de Gírmán¹³ que postulava major risc d'esdeveniments cardiovasculars a major número de criteris de síndrome metabòlica. Aquesta hipòtesi també és discutida (i no hi ha consens) per altres autors, en el sentit de considerar el risc inherent a la síndrome metabòlica com un risc progressiu (addició simple) o exponencial (multiplicació de riscos). En la nostra opinió, en arribar a un límit de risc, aplegar més factors o components no l'augmenten més. Com a fenotip amb menys esdeveniments cardiovasculars destacava el SM7 (PC + COL + TG), que aplegava població masculina menor de 50 anys, aquesta podria ser la raó de la baixa morbiditat del grup.

Moebus⁴ va fer seguiment d'una cohort alemanya (estudi REGARDS), donant resultats diferenciats també per les 16 combinacions de síndrome metabòlica en una cohort amb i sense síndrome metabòlica, no discriminant per límits d'edat. En els fenotips dominants a Alemanya hi és present el criteri obesitat/perímetre de cintura, menys freqüent a la cohort de Catalunya. Els esdeveniments cardiovasculars són més freqüents entre la població masculina, i a més, els fenotips més afectats no inclouen l'obesitat com a factor, no quedant demostrada la relació entre aquesta i esdeveniments cardiovasculars en la població amb síndrome metabòlica, contràriament a les conclusions de Dunbar¹⁴, Bystritsky¹⁵, Khal¹⁶ i Kazlauskienė¹⁷, que relacionen la diabetis i la

síndrome metabòlica a partir d'un hipotètic augment de perímetre de cintura. L'ansietat és més present entre els fenotips SM9, SM2 i SM14, la depressió en els SM14, SM2 i SM6 i ambdós als SM9, SM14 i SM2. No disposem d'estudis similars per poder comparar aquests resultats.

Analitzant tots els subjectes que porten tractament farmacològic s'observen més esdeveniments cardiovasculars que entre els que no en prenen. La nostra hipòtesi és que els tractats amb fàrmacs són pacients globalment amb més factors de risc (Edimansyah¹⁸ aborda aquest punt específicament vers els tractaments amb antipsicòtics). L'anàlisi de la relació de la depressió i ansietat vers els individus amb síndrome metabòlica mostrava major nombre d'esdeveniments cardiovasculars entre els subjectes amb depressió. Pel que fa a l'ansietat, no existia associació estadísticament significativa (RR 0,99; IC95%: 0,95-1,02).

Curiosament, observem que quan s'associava ansietat i depressió el RR (1,19; IC95%: 1,12-1,27) era inferior a la depressió aïllada (RR 1,30; IC95%: 1,25-1,35). Podem hipotetitzar d'un paper "protector" de l'ansietat en associació, com sustenta l'autor Takeuchi¹⁹, qui demostra relació entre síndrome metabòlica i depressió però no amb l'ansietat; si bé, també caldria considerar la possible subjectivitat del diagnòstic d'aquestes condicions. Quan s'associen les dues condicions, augmentava el risc d'esdeveniments cardiovasculars. En contra, Luppino²⁰ va demostrar relació de la síndrome metabòlica amb l'ansietat però no amb la depressió. Tampoc Hildrum⁹ recolza els nostres resultats, segons aquest autor no hi ha relació demostrada entre síndrome metabòlica i l'ansietat/depressió, si bé analitza una cohort noruega, bastant diferent del perfil de la població catalana. En contra del postulat de Skilton⁷, la distribució que observàvem de la depressió i ansietat era molt uniforme per a tots els fenotips de síndrome metabòlica, no evidenciant més síndromes depressives o ansioses entre els grups amb més factors fenotípics de síndrome metabòlica.

Malgrat aquests resultats aquest estudi presenta algunes limitacions. La base SIDIAP d'alta qualitat enregistra aproximadament 80% de la població catalana. Els criteris i estàndards implementats per professionals d'atenció primària, des de les històries clíniques electròniques (e-CAP) tenen un nivell de registre molt acurat. Pel que fa al 20% de la població restant de Catalunya no es pot disposar actualment d'altres sistemes de registre, pertanyents a altres proveïdors de salut, ni dades de zones no informatitzades. Els criteris diagnòstics per identificar els subjectes amb trastorns d'ansietat o depressió es basen en el registre i codificació d'aquestes patologies, segons la classificació CIE-10. Tot i així, s'ha constatat que la detecció dels individus amb trastorns moderats/severs és prou fiable, l'infradiagnòstic es dona més freqüentment en aquells subjectes que manifesten trastorns lleus²¹⁻²².

El diagnòstic de síndrome metabòlica i el seu fenotip per associació de criteris, es definiren a l'inici del reclutament i no es podia valorar si existien canvis dins de la categorització al llarg del temps. Ara bé, no creiem que això sigui massa important ja que, per exemple, tots els estudis sobre predicció de risc cardiovascular es fan de manera anàloga, amb una estimació puntual del risc.

CONCLUSIONS

La síndrome metabòlica és una condició clínica força prevalent a Catalunya i confereix una elevada morbiditat per causa cardiovascular. Una característica pròpia de la població catalana és que la obesitat per se no confereix un excés de risc absolut, a diferència d'altres cohorts europees. Desconeixem la significació i la possible explicació d'aquest fenomen observat. La major incidència d'esdeveniments cardiovasculars i de mortalitat es va observar amb el fenotip de síndrome metabòlica SM5 (HTA + COL + GLU). En canvi, els grups amb major relació amb ansietat i/o depressió van ser la SM9 (PC+TG+GLU) i la SM14 (HTA+PC+TG+GLU), que com veiem responen al patró comú de pacients amb diabetis i obesitat. Si n'és una causa o una conseqüència, òbviament no es pot respondre amb aquest tipus d'estudi. El que sí podem afirmar, és que la depressió i l'ansietat augmenten encara més el risc d'esdeveniments cardiovasculars en els pacients amb síndrome metabòlica (fins a un 30%). Més enllà del tractament dels trastorns de l'ànim, pensem que aquest grup poblacional es pot beneficiar d'un major esforç terapèutic en els diferents factors de síndrome metabòlica que presenten, aspecte que aplega tant mesures no farmacològiques com farmacològiques.

AGRAÏMENTS

- Primer premi dels X Ajuts a la Recerca CAMFiC, 2009. "Impacte de l'estrès vers la síndrome metabòlica"
- Ajut SIDIAP: Convocatòria SIDIAP 2013, IDIAP Jordi Gol. Projecte: "Avaluació del risc cardiovascular associat als diferents fenotips clínics de la síndrome metabòlica i del risc addicional associat a la presència de depressió/ansietat". IP: Enric Aragonès. Grup de recerca Salut Mental/Atenció Primària. USR Camp de Tarragona.
- Beca "Isabel Fernández", d'ajut a Tesis Doctorals SemFYC, 2010.

ASPECTES ÈTICS

El present estudi es va aprovar pel CEIC de l'IDIAP Jordi Gol, registre P14/108. Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès i han llegit i aprovat la versió final del manuscrit.

BIBLIOGRAFIA

1. Selye H. Tensión sin angustia. Madrid: Ed. Guadarrama, 1975.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
3. 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;8:251.
4. Moebus S, Balijepalli C, Lösch C, Göres L, von Stritzky B, Bramlage P, et al. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome - A cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:34.
5. Whitehall Booklet: Work, Stress and Health. Findings from the Whitehall II Study. International Centre for Health and Society/Department of Epidemiology and Public Health, University College London, UK 2004.
6. Stewart-Knox B. Psychological underpinnings of metabolic syndrome. *Proceedings of the Nutrition Society* 2005;64:363-9.
7. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry*. 2007;62:1251-7.
8. Carroll D, Phillips AC. Generalized anxiety disorder is associated with metabolic syndrome in the Vietnam experience study. *Biol Psychiatry*. 2009;66:91-3.
9. Hildrum B, Mykletun A, Midthjell K, Ismail K, Dahl AA. No association of depression and anxiety with the metabolic syndrome: Norwegian HUNT study. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:14-22.
10. Aragonès E, Piñol JL, Labad A, Folch S, Melich N. Detection and management of depressive disorders in primary care in Spain. *Int J Psychiatry Med*. 2004;34:331-43.
11. Cummings DM, Kirian K, Howard G, Howard V, Yuan Y, Muntner P, et al. Consequences of comorbidity of elevated stress and/or depressive symptoms and incident cardiovascular outcomes in diabetes: Results from the reasons for the geographic and racial differences in stroke (REGARDS) Study. *Diabetes Care*. 2016;39:101-9.
12. García-Gil MM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19:135-45.
13. Gorman CJ, Dekker JM, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. An exploratory analysis of criteria for the metabolic syndrome and its prediction of long-term cardiovascular outcomes: the Hoorn study. *Am J Epidemiol*. 2005;162:438-47.

14. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, et al. comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care*. 2008;31:2368-73.
15. Bystritsky A, Danial J, Kronemyer D. Interactions between diabetes and anxiety and depression: implications for treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:269-83.
16. Kahl KG, Schweiger U, Correll C, Müller C, Busch ML, Bauer M, et al. Depression, anxiety disorders, and metabolic syndrome in a population at risk for type 2 diabetes mellitus. *Brain Behav*. 2015;5:3.
17. Kazlauskienė L, Butnorienė J, Norkus A. Metabolic syndrome related to cardiovascular events in a 10-year prospective study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:102.
18. Edimansyah BA, Rusli BN, Naing L, Rusli BA, Winn T, Tengku M, et al. Self-perceived depression, anxiety, stress and their relationships with psychosocial job factors in male automotive assembly workers. *Ind Health*. 2008;46:90-100.
19. Takeuchi T, Nakao M, Nomura K, Yano E. Association of metabolic syndrome with depression and anxiety in Japanese men. *Metab Diabetis*. 2009;35:32-6.
20. Luppino FS, van Reedt Dortland AK, Wardenaar KJ, Bouvy PF, Giltay EJ, Zitman FG, et al. Symptom dimensions of depression and anxiety and the metabolic syndrome. *Psychosom Med*. 2011;73:257-64.
21. Aragonès E, Caballero A, Piñol JL, López-Cortacans G. Persistence in the long term of the effects of a collaborative care programme for depression in primary care. *J Affect Disord*. 2014;166:36-40.
22. Aragonès E, Caballero A, Piñol JL, López-Cortacans G, Badia W, Hernández JM, et al; INDI research group. Assessment of an enhanced program for depression management in primary care: a cluster randomized controlled trial. The INDI project (Interventions for Depression Improvement). *BMC Public Health*. 2007;7:253.

Com citar l'article: Ortega Yolanda, Aragonès Enric, Piñol Josep Lluís, Basora Josep, Araujo Álvaro, Cabré Joan J. Impacte de l'estrès en la síndrome metabòlica. Cinc anys de seguiment del Projecte StreX. *But At Prim Cat* 2017;35:33.