

Protección renal y microalbuminuria en el síndrome metabólico

Renal protection and microalbuminuria in metabolic syndrome

JOSÉ JAVIER ARANGO ÁLVAREZ • ARMENIA

Resumen

Desde las primeras descripciones de asociación entre diversas situaciones clínicas tales como: la diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, hasta las afirmaciones hechas por Reaven en 1988, quien sugirió que estas alteraciones eran parte de un mismo síndrome al que llamó síndrome X, hoy en día conocido como síndrome metabólico, han pasado varios años, que nos han enseñado a predecir eventos cardiovasculares; así como han aparecido nuevos componentes de diagnóstico como la microalbuminuria que sin duda alguna predice en forma certera la aparición de daño de órgano blanco, injuria vascular y mortalidad. Revisaremos a continuación los criterios diagnósticos vigentes del síndrome metabólico, la asociación entre los diferentes componentes así como la evidencia que demuestra su importancia en la predicción de eventos cardio-reno vasculares. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 146-149*)

Palabras claves: *síndrome metabólico, microalbuminuria, factor de riesgo, enfermedad renal crónica.*

Summary

Several years have ensued since the early descriptions of the association between various clinical conditions such as diabetes mellitus, hypertension and dislipidemia, and Reaven's assertion in 1988 suggesting that all those disorders were part of one same syndrome which he called the X syndrome and which we now call metabolic syndrome. New knowledge has been developed that has helped us to predict cardiovascular events and there are new diagnostic elements such as microalbuminuria, which provides an accurate prediction of the onset of end-organ damage, vascular injury and death. The following is a review of the existing diag-

nostic criteria for metabolic syndrome, the association among the various components, as well as the evidence showing its importance in predicting cardio-renal vascular events. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 146-149*)

Key words: *metabolic syndrome, microalbuminuria, risk factor, chronic renal disease*

Definición

El síndrome metabólico es definido por una constelación de factores de riesgo, que incluyen: intolerancia a la glucosa asociada a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, dislipidemia caracterizada por niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL)-colesterol y altos niveles de triglicéridos e hipertensión. La organización mundial de la salud (OMS) y el III panel de tratamiento del adulto (ATPIII) del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), tiene desarrollado unos criterios clínicos para la definición del síndrome metabólico (Tablas 1 y 2) (1-3).

La concordancia entre los criterios de la ATP III y la OMS está comprobada con una prevalencia del 23% utilizando la definición de ATP III, comparada con 25.1%, utilizando los criterios de la OMS, en diferentes estudios (4). La escasa diferencia ha sido atribuible a la inclusión directa de personas con resistencia a la insulina, así como los diferentes criterios citados para obesidad en los criterios de la OMS (5).

Dr. José Javier Arango Álvarez: Medicina Interna, Nefrología, Pontificia Universidad Javeriana. Armenia (Quindío).

Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

Usando los criterios de la OMS y el ATP III, la prevalencia ajustada del síndrome metabólico en los Estados Unidos es del 24% e incrementa al 44% en personas mayores de 60 años (10).

Definición de microalbuminuria

La velocidad normal de excreción de albúmina es menor de 30 mg/día; se considera que valores por arriba de 300 mcg/día representan una proteinuria franca. La microalbuminuria se define como valores persistentes de albúmina en la orina entre 30 y 300 mg/día o índice de albúmina/creatinina de 30 a 300 mg/g de creatinina (12). Estos valores son menores que los detectados en las pruebas de proteínas en la orina con las tiras reactivas comunes, las cuales no resultan positivas, cuando se trata de microcantidades, hasta que la excreción de proteínas excede los 300 a 500 mg/día. (11)

Tabla 1. Criterios clínicos de síndrome metabólico por ATP III

Factor de riesgo	Definición
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 102 cm. en hombres y 88 cm. en mujeres
Triglicéridos altos	= 150 mg/dL
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial	=130/85 mmHg
Hiperglicemia en ayunas	=110 mg/dL
<p>Nota: Se hace el diagnóstico de síndrome metabólico (SM) cuando están presentes tres o más de los factores de riesgo que se describen. Modificado de Grundy SM, Brewes HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference, Circulation 2004; 109: 433-438</p>	

Tabla 2. Criterios clínicos de síndrome metabólico por OMS.

Factor de riesgo	Definición
<p>Resistencia a la insulina Definida por uno de los siguientes criterios Hiperglicemia en ayunas Intolerancia a la glucosa</p>	Diabetes mellitas Tipo 2
<p>Más dos de los siguientes criterios Obesidad</p>	Índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m ² y/o índice de cintura – cadera >0.90 en hombres y 0.85 para mujeres
Hipertensión	>140/>90 mmHg
Microalbuminuria	>20 mcg /min
Triglicéridos altos	>150 mg/dL
Colesterol HDL bajo	<35 mg/dL en hombres, <39mg/dL mujeres
<p>Modificado de Grundy SM, Brewes HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic Syndrome : Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference, Circulation 2004; 109: 433-438</p>	

Microalbuminuria como criterio diagnóstico de síndrome metabólico

La microalbuminuria es un criterio clínico para la definición de síndrome metabólico según la OMS (1, 3), esta incrementa en la medida que se presente hiperglicemia en ayunas (5-10%) o diabetes mellitus tipo 2 (25-40%) (6-8), más aún hasta un 7% de la población general puede presentar microalbuminuria como lo demostró el estudio Prevend, con una prevalencia de 16% en diabéticos, 11% en hipertensos y 6.6% de sujetos sin factor de riesgo claro (9, 20).

Microalbuminuria como predictor de riesgo

La microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial, injuria vascular, daño renal y enfermedad cardiovascular, considerada un factor de riesgo independiente de morbimortalidad (25). Revisaremos a continuación en forma resumida los estudios que demuestran cómo predice riesgo de dichos eventos, que sustentan su inclusión como criterio diagnóstico de síndrome metabólico.

El estudio Nhanes III (National Health and Nutrition Examination Survey III), la prevalencia de microalbuminuria variaba con el tipo el factor de riesgo: 28.1% en pacientes diabéticos, 12.8% en pacientes no diabéticos con hipertensión, 4.8% en personas sin diabetes o hipertensión (26)

Viberty y colaboradores en 1982 reportaron que la microalbuminuria predecía la nefropatía clínica y las muertes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (13).

Mogansen y colaboradores en 1984 reportaron un incremento significativo en la mortalidad global y cardiovascular en los sujetos diabéticos tipo 2, quienes tenían microalbuminuria (14).

Dinneen y Gerstein confirmaron en un metaanálisis de 11 estudios longitudinales que incluyeron 2.138 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria, con seguimiento a 6.4 años; aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular con un riesgo relativo de 2 (6)

El Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) demostró aumento de la mortalidad y morbilidad (hospitalización por falla cardíaca, mortalidad cardiovascular en los pacientes con microalbuminuria en individuos diabéticos o no) (15).

El DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) demostró una disminución de la incidencia del 39% de microalbuminuria y así de nefropatía clínica, y eventos macrovasculares con un control estricto de la glicemia en diabetes tipo 1 (16).

Agrawal demostró en 11.343 pacientes hipertensos no diabéticos con microalbuminuria, una alta prevalencia de eventos cardiovasculares, comparados con la población sin microalbuminuria: enfermedad coronaria (31% vs. 22%); hipertrofia ventricular izquierda (24% vs. 14%); eventos cerebrovasculares (6% vs. 4%); enfermedad vascular periférica (6% vs 5%) (17).

The European Prospective Study en 2.085 pacientes hipertensos no diabéticos demostró aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria en los sujetos con microalbu-

minuria con un riesgo relativo de 2.3 (IC 1.3 – 3.9), independiente de edad, nivel de lípidos, índice de masa corporal, sexo, consumo de cigarrillo o tensión arterial (18).

Agewall, en el Risk Factor Intervention Study in Sweden demostró cómo la microalbuminuria es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular, en pacientes con diabetes e hipertensión, pero no en sujetos sin diabetes o hipertensión (19).

Hillge analizó 40.548 sujetos sanos, encontrando un aumento de la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular con un riesgo relativo de 1.29 (95% IC 1.18 a 1.40) y de 1.12 (95% IC 1.04 a 1.21) respectivamente en los individuos con microalbuminuria vs. normoalbuminuria (20). En un subanálisis del anterior estudio, Jacobien demostró diferencia de riesgo de mortalidad según el sexo, asociado a microalbuminuria, siendo mayor en los hombres que en las mujeres en todos los grupos de edad (21). Recientemente Geluk demostró en otro subgrupo del estudio Prevend, disminución de la mortalidad cardiovascular en los sujetos con microalbuminuria al ser tratados con estatinas (pravastatina) (22).

Klausen en 2004 planteó redefinir los niveles de microalbuminuria, luego de encontrar en 2.762 pacientes, incremento en la mortalidad cardiovascular asociada a niveles de albuminuria bajos (inferiores a los criterios actuales), independiente de edad, sexo, depuración de creatinina, tensión arterial, nivel de glicemia y lípidos (23).

Romundstad en 5.369 pacientes hipertensos, demostró aumento de la mortalidad global (no sólo cardiovascular) asociada a microalbuminuria con un riesgo relativo de 1.6 para hombres (95% IC 1.0 a 2.6) y de 1.5 para mujeres (95% IC 0.8 a 3.1) (24).

Posibles mecanismos de daño

La microalbuminuria ha sido identificada con daño cardiovascular a través de varias vías biológicas que incluyen:

1. Disfunción renal por alteración electroquímica de la barrera de filtración glomerular, aumento de la presión intraglomerular y alteración en la reabsorción tubular.

2. Aumento de la tensión arterial sistémica relacionada con hipertensión sistólica, aumento de la sensibilidad al cloruro de sodio, y disminución en los patrones circadianos normales de tensión arterial.
3. Aumento en los niveles de lípidos, obesidad central y resistencia a insulina como factores de riesgo que por sí solo causan injuria vascular, aterosclerosis y daño renal.
4. Incremento de mediadores inflamatorios como el factor de von Willebrand, trombosudulina, factor VII activado y proteína C reactiva.
5. Escape transvascular de albúmina que genera aterosclerosis y rigidez de la pared arterial (12, 37, 38).

Microalbuminuria como predictor de otros componentes de síndrome metabólico

La hiperlipidemia es una complicación del síndrome nefrótico (27), así como la proteinuria en rango no nefrótico incrementa los niveles de lípidos (28). Recientemente Shankar demostró cómo la albuminuria predice el aumento en el colesterol total y el colesterol LDL (29).

Liese encontró que la albuminuria predice en forma estadísticamente significativa obesidad central e hipertensión, con riesgo relativo de 3.3 y 4.0 respectivamente (33).

Rowley describió la asociación independiente de albuminuria con hipertensión (RR 6.39), diabetes (RR 3.49), y obesidad abdominal (RR 4.56) (34).

Síndrome metabólico y enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es un problema importante en los Estados Unidos, así como en los considerados países emergentes, de acuerdo con los datos del Nhanes III, 8.3 millones de norteamericanos (4.6%) mayores de 20 años, tienen enfermedad renal crónica (30). La enfermedad renal crónica es un factor de riesgo mayor para enfermedad renal crónica terminal, enfermedad cardiovascular y muerte prematura (30, 31).

Chen, en un subestudio del Nhanes III, analizó la asociación entre el síndrome metabólico, enfermedad renal crónica

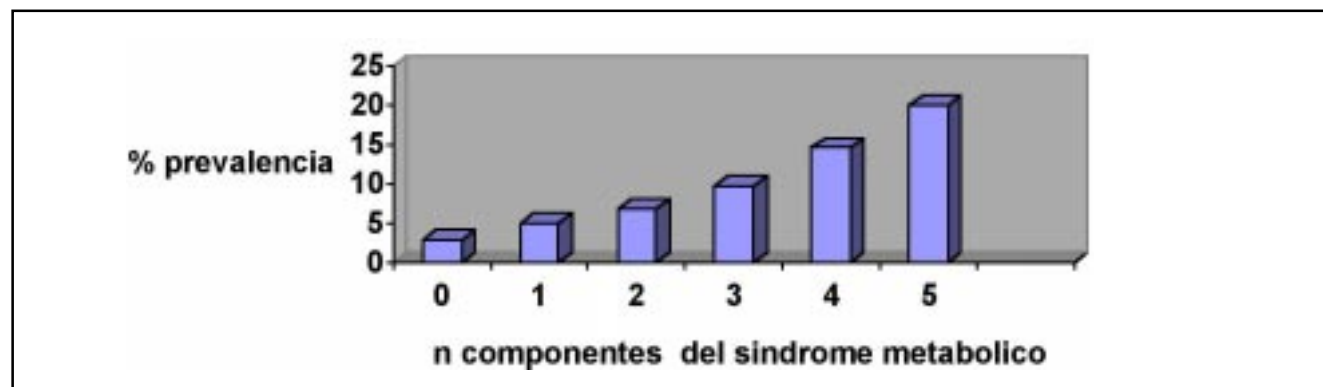


Figura 1. Prevalencia de enfermedad renal crónica y microalbuminuria por número de componentes del síndrome metabólico. (Modificado de Chen J, Muntner P, Hamm L, Jones D, et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 167- 174).

ca y microalbuminuria, encontrando mayor índice de enfermedad renal crónica y microalbuminuria en los pacientes con síndrome metabólico comparado con los pacientes sin síndrome metabólico; con un riesgo relativo de 2.60 (95% IC 1.68 a 4.03), adicionalmente entre más componentes del síndrome metabólico, mayor riesgo relativo de enfermedad renal crónica (Figura 1) (32).

Tratamiento de la microalbuminuria con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA) ¿Disminuyen el riesgo?

La evidencia disponible al respecto sugiere las siguientes conclusiones:

1. Estudios comparativos con placebo sugieren un efecto independiente del control del factor de riesgo y disminución de la mortalidad.
2. Los IECA y BRA proporcionan una protección cardiovascular en la población de alto riesgo, con enfermedad cardiovascular o diabetes. Los BRA están asociados con una menor proporción de efectos secundarios
3. Los IECA presentan nefroprotección en diabetes tipo 1
4. Los IECA y BRA presentan nefroprotección y regresión de la microalbuminuria en diabetes mellitus tipo 2 (35).

Referencias

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic Syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute/ American Heart Association. *Circulation* 2004; **109**:433-38.
2. Rodríguez AL, Sanchez M, Martínez L. Síndrome Metabólico, *Rev Cubana Endocrinol* 2002; **13**:238-52.
3. Tuttle KR. Renal Manifestations of the metabolic syndrome, *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 861-64.
4. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; **26**: 575-81.
5. Rassman J, Gupta S. The metabolic syndrome modify root causes, treat risk factors, *JAAPA* 2005; **3**:30-6.
6. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non- insulin – dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 1413-18.
7. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 167-74.
8. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; **16**:952-58.
9. de Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, de Zeeuw D. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase?. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 10-13.
10. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J* 2005; **81**:358-66.
11. Bakris GL. Microalbuminuria: prognostic implication. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; **5**:219-33.
12. Tagle R, Acevedo M, Vidt DG. Microalbuminuria: Is it a valid predictor of cardiovascular risk?. *Cleve Clin J Med* 2003; **70**:255-60.
13. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; **1**:1430-32.
14. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality – onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; **310**:356-60.
15. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Halle JP, Hoogwerf B, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigator. *Diabetes Care* 2000; **23**:B35-9.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**:977-86.
17. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; **14**:223-28.
18. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; **35**:898-903.
19. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997; **80**:164-69.
20. Hillege H, Fidler V, Diercks G, van Gilst W, de Zeeuw D, van Veldhuisen D, et al. de Jong for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; **106**: 1776-82.
21. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Navis G, de Zeeuw D, de Jong P. PREVEND Study Group. Cardiovascular risk factors are differently associated with urinary albumin excretion in men and women. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1330-5.
22. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL, Bakker SJ, de Jong PE, Zijlstra F, et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND intervention trial. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1314-20.
23. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; **110**:32-5.
24. Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Circulation* 2003; **108**:2783-9.
25. Kopyt NP. Slowing progression along the renal disease continuum. *J Am Osteopath Assoc* 2005; **105**:207-15.
26. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB, Clase CM. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002; **61**:2165-75.
27. Warwick GL, Caslake MJ, Boulton-Jones JM, Dagen M, Packard CJ, Shepherd J. Low-density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Metabolism* 1990; **39**:187-92.
28. Hirano T. Lipoprotein abnormalities in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999; **56**: S22-4.
29. Shankar A, Klein R, Moss SE, Klein BE, Wong TY. The relationship between albuminuria and hypercholesterolemia. *J Nephrol* 2004; **17**: 658-65.
30. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1-266.
31. U.S. Renal Data System. USRDS 2002 annual data Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2002.
32. Chen J, Muntner P, Hamm L, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 167-74.
33. Liese AD, Hense HW, Doring A, Stieber J, Keil U. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens* 2001; **15**:799-804.
34. Rowley KG, Iser DM, Best JD, O'Dea K, Leonard D, McDermott R. Albuminuria in Australian Aboriginal people: prevalence and associations with components of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2000; **43**:1397-03.
35. Berl T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus AT1 receptor antagonist in cardiovascular and renal protection: the case for AT1 receptor antagonist. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**:S71-6.
36. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C Reactive Protein, the Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; **107**:391-7.
37. Kohara K, Tabara Y, Tachibana R, Nakura J, Miki T. Microalbuminuria and Arterial Stiffness in General Population : the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP) Study. *Hypertens Res* 2004; **27**:471-7.