

La microalbuminuria explica el incremento de riesgo vascular en pacientes con diabetes y síndrome metabólico

José A. Gimeno-Orna^a, Edmundo Molinero-Herguedas^a, Luis M. Lou-Arnal^a, Beatriz Boned-Juliani^b, Tomás Labrador-Fuster^a y Miguel Guiu-Campos^a

^aSección de Medicina Interna. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel. España.

^bSección de Bioquímica. Hospital Comarcal de Alcañiz. Teruel. España.

El objetivo fue evaluar la importancia pronóstica del síndrome metabólico (SM) en el riesgo vascular en diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se realizó estudio de cohortes prospectivo. La variable dependiente, enfermedad cardiovascular (ECV), fue una combinación de eventos coronarios, cerebrovasculares y amputación de extremidades inferiores. Se utilizó modelo de regresión de Cox. Se incluyó a 317 pacientes seguidos durante 7,7 años. La prevalencia de SM fue del 87%. Los predictores de ECV incidente en análisis multivariable fueron: edad (riesgo relativo [RR] = 1,06; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-1,1; $p = 0,0003$), ECV prevalente (RR = 1,8; IC del 95%, 1,1-3; $p = 0,017$), y presentar simultáneamente 4 factores de riesgo metabólicos (RR = 5,8; IC del 95%, 1,8-18; $p = 0,003$). El componente más predictivo fue la microalbuminuria ($\chi^2 = 5,9$; $p = 0,015$). La microalbuminuria explica el poder predictivo del SM para la aparición de ECV. Es más importante considerar el número de factores de riesgo metabólico que el SM al evaluar el riesgo vascular del paciente con DM2.

Palabras clave: Síndrome X. Diabetes mellitus. Enfermedad cardiovascular.

Microalbuminuria Accounts for the Increased Vascular Disease Risk in Diabetic Patients With Metabolic Syndrome

The aim of this study was to determine the impact of the metabolic syndrome on vascular disease risk in patients with type-2 diabetes. A prospective cohort study was carried out. The main dependent variable was the combination of coronary disease, stroke and lower leg amputation. Cox regression modeling was used. In total, 317 patients were followed for a mean of 7.7 years. The prevalence of metabolic syndrome was 87%. Multivariate analysis identified the following as predictors of incident vascular disease: age (relative risk [RR] = 1.06, 95% confidence interval [CI], 1.02-1.1; $P = .0003$), baseline cardiovascular disease (RR=1.8; 95% CI, 1.1-3.0; $P = .017$), and the simultaneous presence of four metabolic risk factors (RR=5.8; 95% CI, 1.8-18; $P = .003$). The most predictive factor was microalbuminuria ($\chi^2 = 5.9$; $P = .015$). Microalbuminuria accounts for the increased risk of vascular disease in patients with metabolic syndrome. In evaluating vascular disease risk in patients with type-2 diabetes, it is more important to consider the total number of metabolic risk factors than the presence of metabolic syndrome alone.

Key words: Syndrome X. Diabetes mellitus. Cardiovascular disease.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Existen numerosas definiciones de síndrome metabólico (SM)¹. El SM casi duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)². No obstante, la utilidad de

identificar criterios diagnósticos de SM en pacientes que ya han desarrollado diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e incluso el propio SM, ha sido recientemente cuestionada³⁻⁵.

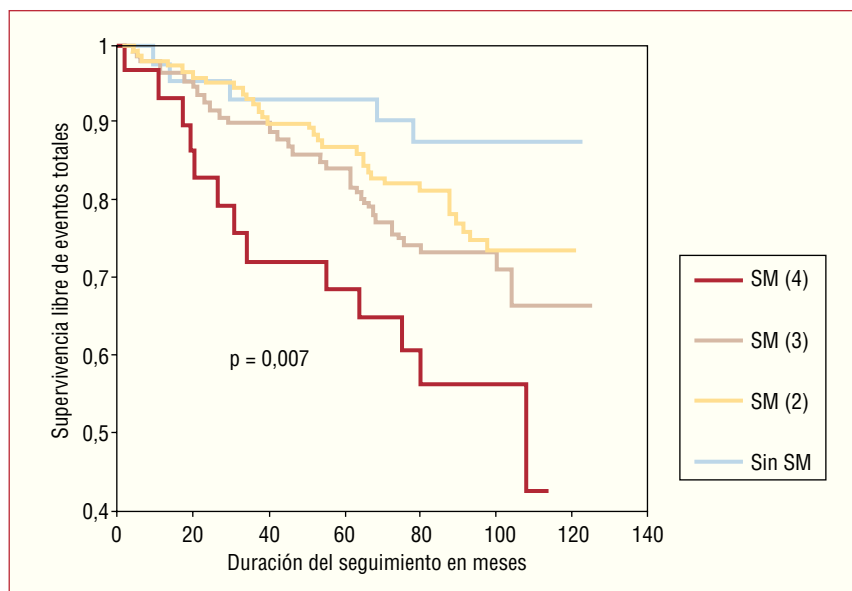
En un artículo previo⁶ pudimos demostrar que la presencia simultánea de todos los componentes del SM, definidos según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷, se relacionaba con un incremento del riesgo cardiovascular de pacientes con DM2. En el presente trabajo intentamos comprobar la utilidad de diagnosticar el SM en pacientes con DM2 y analizar si todos sus componentes tienen la misma importancia pronóstica.

Correspondencia: Dr. J.A. Gimeno-Orna.
Bielsa, 27, 6.º A. 50014 Zaragoza. España.
Correo electrónico: jagimeno@salud.aragon.es

Recibido el 19 de diciembre de 2006.

Aceptado para su publicación el 31 de mayo de 2007.

Fig. 1. Curva de supervivencia libre de eventos cardiovasculares según el número de factores de riesgo metabólicos que se presenten. La diferencia en las tasas de incidencia (16,4/1.000 sin síndrome metabólico [SM], 33,3/1.000 con 2 factores de riesgo metabólicos adicionales a la diabetes, 42,8/1.000 con 3 factores y 80/1.000 con 4 factores) fue significativa ($p = 0,007$).



MÉTODOS

Se trata de un diseño de estudio de cohortes prospectivo, con una población para estudio que ha sido definida previamente⁶. Entre el 1 de junio de 1994 y el 1 de junio de 1998 se seleccionó a pacientes con DM2 procedentes de las consultas externas de endocrinología del Hospital Comarcal de Alcañiz. Para el presente trabajo se incluye a 317 de los 318 pacientes de la cohorte original⁶.

La definición de síndrome metabólico se hizo según la OMS⁷, de forma que una persona con diabetes tiene SM si cumple 2 o más de los criterios siguientes: hipertensión (presión sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión diastólica ≥ 90 mmHg y/o en tratamiento con hipotensores), dislipemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o lipoproteína de alta densidad < 35 mg/dl en el varón o < 39 mg/dl en la mujer), obesidad (índice de masa corporal > 30 y/o razón cintura/cadera $> 0,9$ en el varón o $> 0,85$ en la mujer) y microalbuminuria (tasa de excreción de albúmina > 30 mg/24 h).

El seguimiento de la cohorte se siguió de modo prospectivo a todos los pacientes hasta su fallecimiento o hasta la fecha del cierre del estudio, el 14 de febrero de 2005. La aparición de eventos clínicos y las causas de muerte se obtuvieron a partir de la historia clínica hospitalaria o mediante contacto con el médico de atención primaria que atendió al paciente, como se ha descrito en nuestro artículo previo⁶.

Las tasas de eventos por cada 1.000 personas-año se comparan con análisis de Kaplan-Meier y test de rangos logarítmicos. La evaluación de la contribución independiente de SM se realiza mediante análisis multivariable con regresión de riesgos proporcionales de Cox. La variable dependiente principal analizada fue la incidencia de ECV, definida como una combinación

de angina de inicio, infarto agudo de miocardio (IAM) fatal o no fatal, accidente isquémico transitorio (AIT), accidente cerebrovascular (ACV) fatal o no fatal, muerte súbita o amputación de extremidades inferiores. Se intentó evaluar la contribución de los diferentes factores de riesgo metabólicos al significado pronóstico del SM mediante su inclusión secuencial. La significación estadística de la mejoría en la verosimilitud de los modelos al incluir progresivamente nuevas variables se analiza mediante la prueba de la χ^2 .

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyó a 317 pacientes (129 varones y 188 mujeres), con edad media $\pm$ desviación estándar (DE) de $64,6 \pm 9$ años y tiempo de evolución de la diabetes de $10,8 \pm 7,7$ años. La prevalencia de SM fue del 87%.

La duración media del seguimiento de los pacientes libres de eventos fue de 7,7 años, con un total de 2.151 pacientes-año. Se produjeron 15 (4,7%) anginas de inicio, 18 (5,7%) IAM no fatales, 9 (2,8%) IAM fatales, 12 (3,8%) AIT, 16 (5%) ACV no fatales, 2 (0,6%) ACV fatales, 5 (1,6%) muertes súbitas y 4 (1,3%) amputaciones por encima de la rodilla. Las tasas de incidencia de ECV y enfermedad coronaria se incrementaron a medida que aumentaba el número de factores de riesgo metabólico ($p = 0,002$ en tendencia lineal para ECV y $p = 0,01$ para eventos coronarios; figs. 1 y 2).

Los predictores univariantes de ECV y enfermedad coronaria con $p < 0,1$ quedan reflejados en la tabla 1. En el análisis multivariable, con ajuste para edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, tabaquismo, glucohemoglobina (HbA_{1c}), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y ECV prevalente, el SM no incrementó significativamente el riesgo de

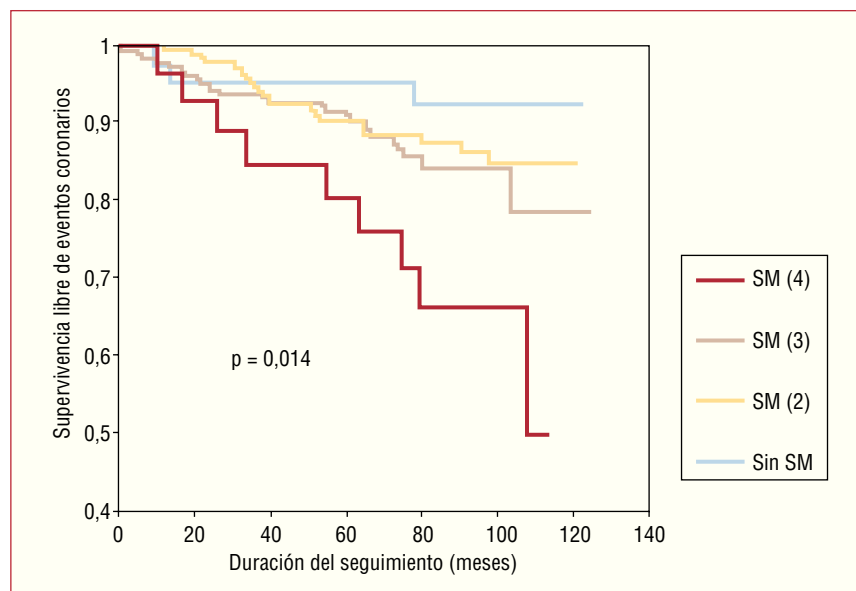


Fig. 2. Curva de supervivencia libre de eventos coronarios según el número de factores de riesgo metabólicos que se presentan. La diferencia en las tasas de incidencia (9,8/1.000 sin síndrome metabólico [SM], 18,7/1.000 con 2 factores, 23,5/1.000 con 3 factores y 55,4/1.000 con 4 factores) fue significativa ($p = 0,014$).

ECV incidente (RR = 2,5; IC del 95%, 1-7,1; $p = 0,07$) ni de eventos coronarios (RR = 2,7; IC del 95%, 0,6-11; $p = 0,18$).

Los predictores significativos de ECV incidente en el análisis multivariable fueron: edad (RR = 1,06; IC del 95%, 1,02-1,1; $p = 0,0003$), ECV prevalente (RR =

1,8; IC del 95%, 1,1-3; $p = 0,017$) y presentar simultáneamente 4 factores de riesgo metabólico (RR = 5,8; IC del 95%, 1,8-18; $p = 0,003$). Para la enfermedad coronaria fueron: cLDL (RR = 1,01; IC del 95%, 1-1,02; $p = 0,03$), ECV prevalente (RR = 2,3; IC del 95%, 1,2-4,3; $p = 0,01$) y presentar simultáneamente 4

TABLA 1. Variables predictoras en el análisis univariable con $p < 0,1$ para la aparición de eventos vasculares totales y coronarios

Variable	ECV total			Enfermedad coronaria		
	RR	IC del 95%	p	RR	IC del 95%	p
Edad (1 año)	1,05	1,02-1,08	0,0002	1,03	1-1,07	0,07
ECV prevalente	2,3	1,4-3,6	0,0005	2,9	1,6-5,2	0,0003
Tabaquismo actual	1,7	0,9-3,2	0,08	2,9	1,3-6,4	0,03
cLDL (1 mg/dl)	—	—	—	1,01	1-1,02	0,05
Síndrome metabólico	2,5	1-6,2	0,047	—	—	—
3 FR metabólico	2,6	1-6,7	0,04	—	—	—
4 FR metabólico	4,8	1,7-13	0,003	5,5	1,5-20,5	0,01

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; ECV: enfermedad cardiovascular; FR: factores de riesgo; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo (no ajustado) conferido por cada variable.

TABLA 2. Mejoría en la verosimilitud de los modelos de regresión de Cox para predecir la aparición de eventos totales y coronarios al incluir progresivamente los diferentes componentes del síndrome metabólico (SM) y, finalmente, el propio SM

Variable	ECV total			Enfermedad coronaria		
	-2LL	χ^2	p	-2LL	χ^2	p
Modelo inicial*	831,75	—	—	472,12	—	—
Obesidad	830,70	1,05	0,3	472,09	0,03	0,86
Dislipemia	829,35	1,35	0,24	471,03	1,06	0,3
Hipertensión	826,00	3,35	0,07	467,65	3,38	0,07
Microalbuminuria	820,06	5,94	0,015	464,06	3,59	0,05
Síndrome metabólico	819,95	0,12	0,5	464,01	0,05	0,82

ECV: enfermedad cardiovascular; -2LL: verosimilitud de los modelos de regresión de Cox.

*Constituido por edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, tabaquismo, glucohemoglobina, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y ECV prevalente.

factores de riesgo metabólico (RR = 7,4; IC del 95%, 1,5-36; $p = 0,013$).

En la inclusión secuencial de factores, sólo la microalbuminuria se relacionó de modo estadísticamente significativo con la aparición de ECV y de enfermedad coronaria (tabla 2).

En un análisis adicional, el SM según la definición ATP-III¹ no se relacionó con incremento del riesgo vascular total (RR = 1,22; IC del 95%, 0,7-2,1; $p = \text{NS}$) ni coronario (RR = 1,016; IC del 95%, 0,49-2,28; $p = \text{NS}$).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos confirmado⁶ un incremento del riesgo cardiovascular total y coronario en los pacientes con DM que aglutinaban mayor número de factores de riesgo metabólico, y la microalbuminuria fue el factor más predictivo.

La DM2 se asocia a resistencia a la insulina y a elevada prevalencia de SM^{8,9}. Es controvertida la conveniencia de realizar el diagnóstico de SM en pacientes con DM2⁴, con resultados dispares en la literatura médica sobre su capacidad^{8,10} o no¹¹ de predecir eventos cardiovasculares. Otros hallazgos de estos estudios son que el riesgo se incrementa a medida que aumenta el número de factores de riesgo metabólico^{10,12} y que el componente más predictivo es la microalbuminuria^{8,11}.

En nuestro trabajo, el SM no incrementó significativamente el riesgo vascular, probablemente por el limitado número de sujetos. Dada la elevada prevalencia de SM en la DM2¹³, consideramos más interesante en el paciente con DM2 tener en cuenta el número total de factores de riesgo metabólico que si tiene o no SM. También muy interesante fue el hecho de que la mayor parte del riesgo conferido por el SM se debía a la inclusión en su definición de la microalbuminuria, marcador de disfunción endotelial generalizada¹⁴. De hecho, la aplicación de la definición ATP-III hizo que tener SM se relacionara con menos incremento del riesgo vascular (1,22 frente a 2,5) que la definición de la OMS. Por ello consideramos un acierto eliminar la microalbuminuria en las definiciones recientes de SM¹⁵.

En conclusión, estimamos más importante considerar el número de factores de riesgo metabólico que el SM al evaluar el riesgo vascular del paciente con DM2.

Dado que la microalbuminuria es un marcador de disfunción endotelial, consideramos adecuada su exclusión de la definición de SM.

BIBLIOGRAFÍA

- Orozco-Beltrán D, Suárez-Fernández C, Serrano-Ríos M. Definición y concepto del síndrome metabólico. Diferencias y similitudes en el diagnóstico y la práctica clínica. *Med Clin Monogr (Barc)*. 2006;7:2-7.
- Ford ES. Risk for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28:1769-78.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
- Grundy SM. Does the metabolic syndrome exists? *Diabetes Care*. 2006;29:1689-92.
- Kahn R. The metabolic syndrome (Emperor) wears no clothes. *Diabetes Care*. 2006;29:1693-6.
- Gimeno Orna JA, Lou-Arnal LM, Molinero-Herguedas E, Boned Julián B, Portilla-Córdoba D. Síndrome metabólico como marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:507-13.
- Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
- 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;24:683-9.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollnzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47:1643-9.
- Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*. 2004;21:52-8.
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo C, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2689-94.
- Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care*. 2006;29:391-7.
- Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M, Casasnovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
- Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, Den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1992;340:319-23.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.