

## Editorial

## El síndrome metabólico y la enfermedad renal temprana: ¿un eslabón más de la cadena?

## The Metabolic Syndrome and Early Kidney Disease: Another Link in the Chain?

Lilach O. Lerman<sup>a,b,\*</sup> y Amir Lerman<sup>b</sup><sup>a</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos<sup>b</sup>Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 8 de abril de 2011

El síndrome metabólico (SM) está formado por una agrupación de factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular (CV) y renal que están ligados al sobrepeso, la obesidad y la falta de actividad física<sup>1</sup>. Incluye las siguientes características: obesidad central (intraabdominal), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipemia aterogénica, hipertensión y estados proinflamatorios<sup>2</sup>. Los criterios para el diagnóstico de SM establecidos por el *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) de Estados Unidos<sup>2</sup> son los que se indican en la *tabla 1*. El SM hace que aumente al doble el riesgo de enfermedad CV, eleva a más del triple el riesgo de muerte CV<sup>3</sup> y comporta un incremento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 de aproximadamente 5 veces. La obesidad desempeña un papel central en los mecanismos patogénicos del SM y cuadruplica el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC). Los dos principales factores de riesgo de enfermedad renal en estadio terminal, la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2, están ligados al SM y la obesidad. Además, el aumento de la incidencia de enfermedad renal en estadio terminal observado a pesar de la reducción de la prevalencia de algunos factores de riesgo CV ha sido paralelo al crecimiento de la prevalencia de la obesidad (*fig. 1*)<sup>4</sup>.

La prevalencia del SM está aumentando hasta alcanzar proporciones epidémicas, no sólo en Estados Unidos y los países desarrollados, sino también en países en desarrollo<sup>5</sup>. Afecta a aproximadamente el 25% de los adultos en Estados Unidos<sup>6</sup> y un 20-30% de la población adulta de la mayoría de los países<sup>7</sup>, y continúa aumentando a medida que se incrementan la riqueza, la obesidad, la falta de actividad física y el envejecimiento de la población, con el consiguiente coste significativo de asistencia sanitaria. Los empleados que presentan un SM generan el doble de coste de asistencia sanitaria que el que comportan los que no tienen ninguno de los factores de riesgo<sup>6</sup>. Aunque cada uno de los factores de riesgo incluidos en esa constelación podría aumentar de por sí la ERC, los estudios realizados han indicado que los componentes del SM actúan de manera sinérgica<sup>8</sup>. El SM es también un importante factor predictivo de disfunción renal

temprana y las *odds ratio* (OR) de la ERC y la microalbuminuria aumentan en proporción al número de componentes del SM presentes<sup>9,10</sup> (*fig. 2*). No obstante, por el momento no se ha aclarado el mecanismo que conduce a sus efectos decisivos en el riñón.

Los datos prospectivos obtenidos han puesto de relieve el impacto del SM en la evolución de la ERC y han respaldado la importancia de abordar el SM para la prevención de la enfermedad renal y la muerte prematura<sup>8</sup>. Los estudios clínicos coinciden en señalar que, cuando aparecen signos manifiestos de afección renal (proteinuria y reducción de la tasa de filtración glomerular), la lesión estructural está ya establecida, por lo que es crucial detectar las alteraciones más tempranas para comprender el estado fisiopatológico subyacente y diseñar intervenciones dirigidas<sup>11</sup>. La detección precoz, el seguimiento y la modulación de los efectos del SM en los órganos diana constituyen un importante reto para los profesionales de la salud que afrontan una epidemia de sobrepeso y estilo de vida sedentario. Cada vez se reconoce más claramente que un abordaje agresivo de las poblaciones con múltiples factores de riesgo podría aportar reducciones significativas de la incidencia y la prevalencia de morbimortalidad, y que las decisiones de tratamiento deben basarse en la presencia de múltiples factores de riesgo, como la constelación del SM. Esto exige un mejor conocimiento de los efectos nocivos del SM en los órganos diana y el diseño de estrategias de diagnóstico y tratamiento individualizadas.

Según las guías de práctica clínica de la *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI)<sup>12</sup>, la ERC puede clasificarse en cinco niveles de gravedad, basados principalmente en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para definir los diferentes estadios de la enfermedad renal (*tabla 2*). Aplicando esta clasificación de la NKF KDOQI, poco más de 10 millones de adultos en Estados Unidos presentan una ERC en estadio 1 o 2, caracterizada por una TFGe dentro de los límites normales, pero acompañada de otros signos de lesión renal. Recientemente se ha propuesto un sistema alternativo que utiliza la TFGe y la proteinuria como parámetros para clasificar el riesgo de pérdida de la función renal clínicamente relevante o de muerte en pacientes con ERC<sup>13</sup>. La ERC aumenta la morbimortalidad CV y constituye un factor de riesgo de evolución adversa de otras enfermedades agudas y crónicas. Hay pruebas concluyentes de que la ERC puede detectarse tempranamente mediante programas de detección sistemática, lo cual permitiría

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2010.11.011, Rev Esp Cardiol. 2011;64:373–8

\* Autor para correspondencia: Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, Estados Unidos.

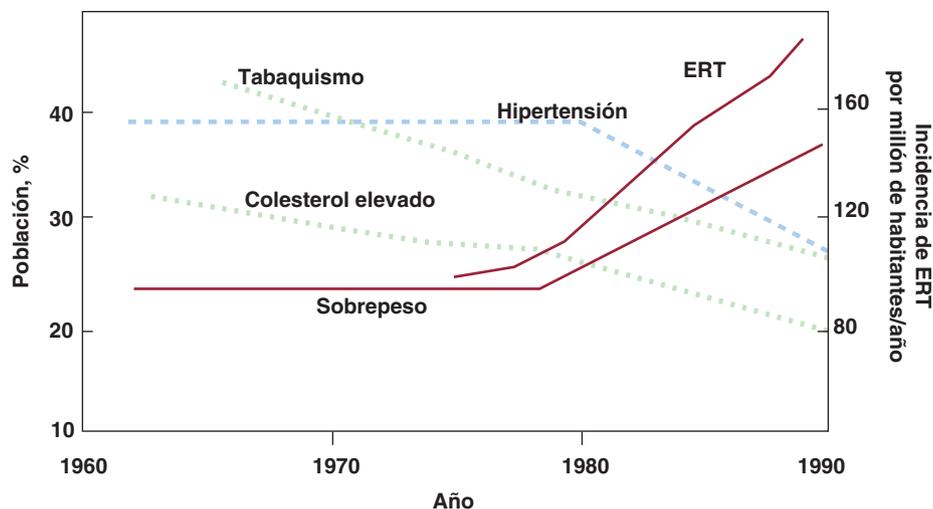
Correo electrónico: [lerman.lilach@mayo.edu](mailto:lerman.lilach@mayo.edu) (L.O. Lerman).Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**Tabla 1**Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según el *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* de Estados Unidos

| Factor de riesgo   | Definición del nivel  |
|--------------------|---|
| Obesidad abdominal | Perímetro de cintura: varones, > 102 cm (> 40"); mujeres, > 88 cm (> 35") |
| Triglicéridos      | > 150 mg/dl (1,69 mmol/l)   |
| Colesterol HDL     | Varones, < 40 mg/dl (1,04 mmol/l); mujeres, < 50 mg/dl (1,29 mmol/l)      |
| Presión arterial   | > 130/85 mmHg   |
| Glucosa en ayunas  | > 110 mg/dl (6,1 mmol/l)  |

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

El diagnóstico del síndrome metabólico requiere la presencia de al menos tres de los criterios enumerados.

Fuente: Ford et al<sup>2</sup>.**Figura 1.** Prevalencia estimada de los factores de riesgo cardiovascular según lo determinado por las *National Health and Nutrition Examination Surveys* I, II y III, e incidencia de la enfermedad renal en fase terminal según lo indicado por las *United States Renal Data Systems Surveys*. Hubo un aumento de la incidencia de enfermedad renal en estadio terminal paralelo al de la prevalencia de obesidad; ERT: enfermedad renal terminal. Tomada de Hall et al<sup>4</sup>, con permiso.

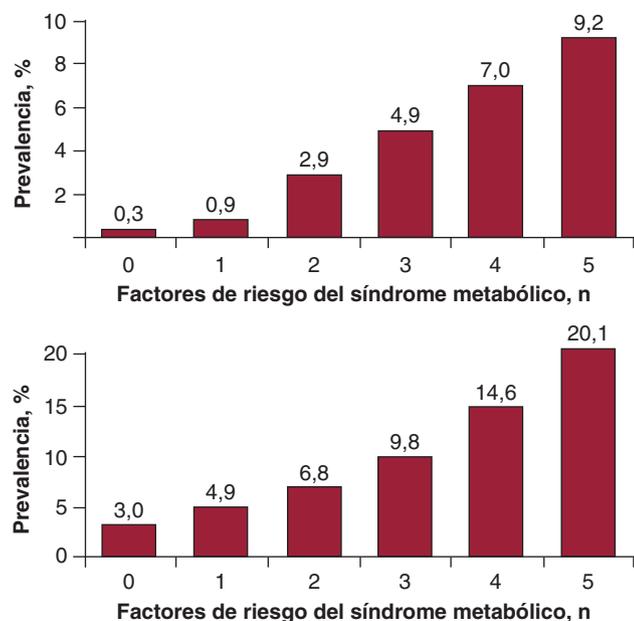
aplicar una intervención precoz para reducir los riesgos de episodios CV, insuficiencia renal y muerte que se asocian a la ERC<sup>14</sup>.

En el artículo publicado en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*, Landecho et al<sup>15</sup> han puesto a prueba la hipótesis de que el SM y sus rasgos se asocian a las fases iniciales de la ERC y tienen un efecto sinérgico en el desarrollo de la arteriosclerosis, según lo indicado por el grosor de íntima-media (GIM) de la carótida. Estos autores estudiaron a 1.498 individuos reclutados a partir de una serie de 2.163 personas consecutivas en las que se realizó un examen médico general en un periodo de 10 años. La resistencia a la insulina se definió mediante el índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). Se efectuaron mediciones del GIM carotídeo en 1.000 de los 1.498 participantes con ecografía Doppler y se fijó un valor de corte para considerar anormal el GIM carotídeo en 0,75 mm.

Los autores observaron un aumento dependiente de la edad en la prevalencia de la enfermedad renal temprana (ERT), con una prevalencia global del 8,9% de ERC temprana en el conjunto de los 1.498 participantes<sup>15</sup>. Esta tasa es superior a las estimadas en estudios previos llevados a cabo en España (alrededor del 2,2% según el estudio *Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España*) o en Estados Unidos<sup>14</sup>. Esta observación no tiene una explicación clara, aparte del error de muestreo. De todos modos, la prevalencia de la ERT aumentaba progresivamente con el número de rasgos de SM presentes, pasando del 2,9% de los individuos sin ningún rasgo de SM al 20% en las personas con diagnóstico de SM, hasta llegar al 26,3% específicamente en los individuos ancianos

con SM. Tanto el SM como la ERT se asociaron a un aumento del GIM carotídeo, probablemente porque la aterosclerosis, el SM y la ERC pueden ser impulsados por factores de riesgo CV similares, como la hipertensión, la resistencia a la insulina, la obesidad, la dislipemia y la inflamación. La prevalencia de la ERT fue mayor en los pacientes con SM en todos los grupos de edad, tal como había indicado anteriormente el análisis de los datos obtenidos en los 7.832 participantes en la tercera *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)<sup>10</sup>.

Cada uno de los rasgos de SM se asociaba a una OR elevada de ERT, excepto el valor bajo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Aunque las HDL bajas constituyen un componente importante del perfil lipídico anormal que se observa en los pacientes con ERC, el estadio inicial de ERT puede asociarse teóricamente a alteraciones funcionales más sutiles de las HDL, como su capacidad de aceptar colesterol procedente de los macrófagos o la capacidad de expulsión de colesterol<sup>16</sup>. Es importante señalar que, aunque la obesidad es un reconocido factor de riesgo de ERC, este estudio indica que eleva al doble el riesgo de sufrir una enfermedad renal en un estadio temprano. Los autores llegaron a la conclusión de que el SM es un importante indicador del riesgo de ERT y que la coexistencia de ambos en un paciente aumenta significativamente el riesgo de aterosclerosis según lo indicado por el GIM carotídeo. De hecho, el presente estudio subraya la importancia de la intercomunicación existente entre el riñón, el sistema cardiovascular y los mecanismos que generan la aterosclerosis en su fase inicial.



**Figura 2.** Prevalencias de enfermedad renal crónica (arriba) y microalbuminuria (abajo), según el número de componentes del síndrome metabólico. Tomada de Chen et al<sup>10</sup>, con permiso.

**Tabla 2**

Sistema actual de estratificación de riesgo de enfermedad renal crónica de la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

| Estadio | TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|---------|------------------------------------|
| 1       | ≥ 90                               |
| 2       | ≥ 60 a < 90                        |
| 3       | ≥ 30 a < 60                        |
| 4       | ≥ 15 a < 30                        |
| 5       | < 15                               |

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada (ml/min/área de superficie corporal). Las reducciones de la TFGe en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica deben ir acompañadas de la presencia de proteinuria y/u otros indicios de lesión renal.

Fuente: National Kidney Foundation<sup>12</sup>.

Tal como indican los autores<sup>15</sup>, el estudio tuvo varias limitaciones. La definición de ERT se basó en una única determinación del cociente albúmina/creatinina; este parámetro puede presentar variaciones y podría verse influido por otros factores. Además, aunque el GIM carotídeo es un indicador aceptado de las alteraciones estructurales asociadas a la aterosclerosis temprana, podría no reflejar las alteraciones funcionales iniciales que se producen como consecuencia de la enfermedad. Por otra parte, los cambios observados en el cociente albúmina/creatinina pueden reflejar, más que alteraciones estructurales del riñón, una disfunción inicial y, por lo tanto, podrían estar mejor correlacionados con las alteraciones funcionales iniciales de la aterosclerosis que se observan en los pacientes con SM y obesidad, como puede ser el grado de función endotelial.

El artículo que ahora se publica puede respaldar también el concepto de que las alteraciones iniciales de la función renal asociadas al SM no sólo se deben al SM, sino que podrían participar

también en el mecanismo de producción de este, de manera similar al papel que desempeña la resistencia a la insulina en la patogenia de este síndrome. Esta observación puede tener implicaciones clínicas importantes, puesto que indica que la aparición de resultados de laboratorio compatibles con una ERT en pacientes con SM puede reflejar el carácter sistémico del SM y constituir un marcador de la progresión del síndrome. Los futuros estudios deberán orientarse a aclarar el posible papel del uso de este marcador para el pronóstico y la evaluación del tratamiento eficaz, y para desarrollar tácticas de prevención e intervención destinadas a reducir la prevalencia y la asociación de ERT y SM.

## FINANCIACIÓN

Financiado en parte con las subvenciones n.º HL085307, DK77013, HL77131, DK73608, HL92954 y AG 31750 de los National Institutes of Health de Estados Unidos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- National Heart, Lung, and Blood Institute: Diseases and Conditions Index. What is metabolic syndrome? [consultado 1/2010]. Disponible en: [http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/ms/ms\\_what.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/ms/ms_what.html)
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
- 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;288:2709-16.
- Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002;324:127-37.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29:777-822.
- Birnbaum HG, Mattson ME, Kashima S, Williamson TE. Prevalence rates and costs of metabolic syndrome and associated risk factors using employees' integrated laboratory data and health care claims. *J Occup Environ Med*. 2011;53:27-33.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:629-36.
- Agrawal V, Shah A, Rice C, Franklin BA, McCullough PA. Impact of treating the metabolic syndrome on chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:520-8.
- Navaneethan SD, Schold JD, Srinivas TR. Metabolic syndrome and mild to moderate chronic kidney disease among minorities. *Semin Nephrol*. 2010;30:51-8.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, 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.
- Ritz E. Kidney damage in metabolic syndrome: nip it in the bud. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:726-9.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S76-S110.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154:12-21.
- James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*. 2010;375:1296-309.
- Landeo MF, Colina I, Huerta A, Fortuño A, Zalba G, Belouqui O. Relación entre las fases precoces de la enfermedad renal y el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:373-8.
- Khera AV, Cuchel M, De la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:127-35.