

**Artículo de Revisión****Enfermedad renal asociada al síndrome metabólico**

Alejandro Spagnolo, Emilio Puccio, Alfredo Spagnolo

Servicio de Nefrología y Hemodiálisis. Clínica San Nicolás.  
San Nicolás (Prov. de Buenos Aires, Argentina).**RESUMEN**

El Síndrome Metabólico es un desorden frecuente que resulta de la creciente prevalencia de la obesidad y la fisiopatología se atribuiría a la resistencia insulínica. Esta condición se relaciona con la esclerosis glomerular y la falla renal a través de diversos mecanismos, entre los que se incluyen factores ambientales, hiperactividad simpática, estimulación de Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y un estado proinflamatorio.

El incremento del riesgo para la Diabetes Mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular hacen necesario un tratamiento de los pacientes con alto riesgo. Las medidas terapéuticas fundamentales incluyen la reducción de peso y el aumento de la actividad física.

**Palabras clave:** Síndrome Metabólico - resistencia insulínica - nefropatía - riesgo cardiovascular

**ABSTRACT**

The Metabolic Syndrome is a common disorder that results from the increasing prevalence of obesity and the pathophysiology seems to be attributable to insulin resistance. This condition is related to glomerular sclerosis and renal failure through several mechanisms, including environmental factors, sympathetic overactivity, stimulation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and a proinflammatory state.

The increased risk for type 2 Diabetes and cardiovascular disease demands therapeutic attention for those at high risk. The main approach is weight reduction and increased physical activity.

**Key Words:** Metabolic Syndrome - insulin resistance - nephropathy - cardiovascular risk

**INTRODUCCIÓN:**

El Síndrome Metabólico (SM) es una situación clínica que se observa en personas con cierta predisposición

genética y muy condicionada por factores ambientales que confluyen incrementando el riesgo cardiovascular<sup>(1)</sup>, habiendo sido el doctor G. Reaven un pionero en su estudio<sup>(2)</sup>.

La resistencia insulínica (RI) es un componente fundamental del SM, llevando a una incapacidad para producir los efectos fisiológicos de la insulina, como es la captación de glucosa en ciertos órganos (músculo, tejido adiposo e hígado).

El SM estaría asociado a la aparición de una esclerosis glomerular y un deterioro del funcionamiento renal a través de diversos mecanismos que serán detallados en la siguiente revisión.

**Síndrome metabólico**

Hacia el año 2001 hubo una iniciativa para desarrollar una definición reconocida internacionalmente. Así es como se establecieron criterios diagnósticos en el National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP: ATP III)<sup>(3)</sup> expuestos en la tabla 1. Si bien existen criterios formulados por otros grupos (OMS o European Group for the Study of Insulin Resistance) que son más específicos para definir el problema, los del ATP III resultaron ser los más adecuados para la práctica diaria porque no incluye determinaciones bioquímicas de la RI que tienen cierta complejidad como el nivel sérico de insulina.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del SM

Glicemia basal	> 110 mg/dl o medicación específica
Tensión arterial	> 130/85 mmHg o medicación específica
Triglicéridos	> 150 mg/dl o medicación específica
HDL-colesterol	< 40 mg/dl (hombre) o medicación específica

HDL-colesterol	< 50 mg/dl (mujer) o medicación específica
Circunferencia abdominal	> 102 cm (hombre) > 88 cm (mujer)

El diagnóstico de SM se realiza con 3 o más criterios.

El SM está asociado a un incremento del riesgo de aparición de Diabetes Mellitus (DM) y enfermedad cardiovascular, así como del riesgo de muerte<sup>(4)(5)</sup>.

La principal hipótesis que explica la fisiopatología del SM es la RI, la cual es atribuida fundamentalmente a un exceso de ácidos grasos libres<sup>(6)</sup>. La grasa abdominal o visceral incrementa la secreción de éstos, los cuales llegan al hígado por vía portal y alteran la acción de la insulina<sup>(7)</sup>. Además, aumenta la producción hepática de glucosa y la síntesis de triglicéridos. En este tipo de grasa se segregan otras sustancias que generan un estado proinflamatorio como leptina, resistina, IL-6, Factor de Necrosis Tumoral alfa y adipocinas. Por otro lado, estas citoquinas y los ácidos grasos libres aumentan la producción hepática de Fibrinógeno y la del Inhibidor del Activador de Plasminógeno 1 (PAI 1) por los adipocitos, todo lo cual origina un estado protrombótico.

La RI también podría estar asociada a los siguientes factores etiológicos:

- Genéticos
- Envejecimiento
- Sedentarismo
- Stress
- Insuficiencia renal

Esta situación de resistencia insulínica puede elevar la tensión arterial a través de un menor efecto fisiológico vasodilatador de la insulina<sup>(8)</sup>, un aumento de la reabsorción renal de sodio<sup>(9)</sup> y una vasoconstricción producida por los ácidos grasos<sup>(10)</sup>.

Otras condiciones que pueden incrementar el riesgo cardiovascular en pacientes con RI son la microalbuminuria, la elevada viscosidad sanguínea, el aumento de citoquinas proinflamatorias nombradas previamente, la hiperhomocisteinemia y la reducción de la adiponectina (citoquina antiinflamatoria que mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar tanto el transporte de glucosa a nivel muscular como la oxidación de ácidos grasos).

Es preciso enumerar algunas de las enfermedades asociadas como son la Esteatosis Hepática No Alcohólica, la hiperuricemia, el Síndrome del Ovario Poliquístico y la Apnea Obstructiva del Sueño.

Este síndrome se presenta hasta en el 23,7 % de los

norteamericanos mayores de 20 años de edad (11), si bien la frecuencia depende fundamentalmente del grupo etario ya que en los ancianos asciende al 42 %, representando uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI.

### Nefropatía en el síndrome metabólico

En el SM se observa una esclerosis glomerular e insuficiencia renal generados a través de ciertos mecanismos. Es así como en un estudio de Chen J et al<sup>(12)</sup> se incluyeron 12.342 pacientes que fueron divididos en 2 grupos: en uno se analizó el grado de disfunción renal mediante el filtrado glomerular (< 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en el otro la microalbuminuria mediante la relación albúmina/creatinina urinaria (30-300 mg/g). Para definir al SM se siguieron las guías del NCEP: ATP III. Finalmente se logró documentar que este síndrome es un factor de riesgo independiente de insuficiencia renal crónica y microalbuminuria. Además, se evidenció que cuanto mayor era el número de componentes del síndrome mayor era el riesgo de nefropatía.

En otro importante trabajo realizado por Kurella M et al<sup>(13)</sup> se relevaron 10.096 pacientes adultos no diabéticos con función renal normal al inicio y el seguimiento se llevó a cabo durante un período de 9 años. El SM fue definido de acuerdo a las guías del NCEP: ATP III y la insuficiencia renal crónica por un filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Se puso en evidencia que el SM, en ausencia de DM, se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar insuficiencia renal, siendo independiente de otros factores como edad, raza, educación, peso corporal, tabaquismo, alcoholismo y actividad física, entre otros.

Algunas de las principales causas del daño renal en el SM se explican a continuación:

Dislipemia: principalmente el bajo nivel sérico de HDL-colesterol<sup>(14)</sup>, si bien los estudios son escasos y controvertidos.

Citoquinas proinflamatorias: conducen a un aumento del stress oxidativo; por citar un ejemplo, la leptina estimula la proliferación celular en el endotelio glomerular, la síntesis de TGF-B1 y la producción de colágeno tipo IV, conduciendo a una glomeruloesclerosis<sup>(15)</sup>.

Obesidad: produce una glomeruloesclerosis focal y segmentaria como consecuencia de la distorsión circulatoria renal<sup>(16)</sup> y la grasa oprime al riñón causando elevación de la presión intersticial con retención de sodio.

Hiperinsulinemia: causa una retención de sodio y cambios de la hemodinamia renal<sup>(17)</sup>.

Aumento de la actividad simpática: causada por la re-

sistencia insulínica y los elevados niveles de leptina. Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona: la producción de angiotensinógeno a partir de la grasa visceral se encuentra elevada debido a una sobre-expresión del mencionado sistema en el tejido adiposo<sup>(18)</sup>; además, el efecto inhibitorio de la insulina sobre el angiotensinógeno se encuentra alterado en el estado de resistencia insulínica<sup>(19)</sup>.

Factores ambientales: el tabaquismo y el exceso de sodio y proteínas en la dieta aceleran aún más el daño renal en pacientes con SM<sup>(20)</sup>.

### Tratamiento

En el manejo del SM es fundamental la pérdida de peso corporal, poniendo como objetivo un 10 % en 1 año, a través de la reducción del ingreso calórico diario y una actividad física aeróbica y regular<sup>(21)</sup>. Por su parte, la dieta también tiene que ser rica en vegetales y frutas, y pobre en grasas saturadas y azúcares simples<sup>(22)</sup>.

Los grupos de las drogas Inhibidoras de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) y Antagonistas de Receptores de Angiotensina II (ARA II) son de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial, principalmente cuando la DM se encuentra instalada<sup>(23)</sup>. Éstas parecen reducir la incidencia de DM tipo 2<sup>(24)</sup> probablemente mediante el bloqueo de los efectos deletéreos del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona a través de la angiotensina II sobre el páncreas (fibrosis, inflamación y apoptosis de células B).

El estado protrombótico puede ser manejado con bajas dosis de ácido acetilsalicílico, con el propósito de reducir el riesgo de aterotrombosis<sup>(25)</sup>.

La metformina y las tiazolidinedionas reducen el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en pacientes con glicemia anormal en ayunas y tolerancia alterada a la glucosa<sup>(26)</sup>. Sin embargo, no existen evidencias de que estas drogas descendan el riesgo cardiovascular en pacientes con SM y no está establecida la relación costo-beneficio del uso de las mismas.

Además, hasta la fecha no se puede recomendar ninguna droga para reducir el estado proinflamatorio, excepto por aquellas que actúan bloqueando el SRAA previamente mencionadas.

Por último, el tratamiento de la dislipemia no se diferencia en ningún aspecto con el de la población general. Si bien el ácido nicotínico aparentaría tener ciertas ventajas sobre el resto de los hipolipemiantes, ya que reduce el peso corporal, aumenta el HDL-colesterol y disminuye los triglicéridos, puede alterar los valores

de glicemia usado en altas dosis por lo que debe emplearse con cuidado en pacientes con SM<sup>(27)</sup>.

### Conclusión:

El SM es una compleja entidad clínica que tiene serias consecuencias en el funcionamiento renal a través de diversos mecanismos explicados anteriormente.

Todas las recomendaciones terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas, deben perseguir el objetivo de reducir la RI, lo cual se logra fundamentalmente con dieta adecuada y actividad física regular. En un futuro próximo dispondremos de los resultados de estudios sobre diferentes drogas sensibilizantes de los receptores insulínicos y con puntos finales cardiovasculares.

El papel del nefrólogo es el de apuntalar las medidas del médico de cabecera que conducen a la reducción del peso corporal, identificar a los pacientes con riesgo cardiovascular, tratar la hipertensión arterial, indicar fármacos con probada eficacia (ácido acetilsalicílico, IECA o ARA II) y realizar una evaluación renal periódica de acuerdo al grado de disfunción.

### Bibliografía:

- 1- Martínez Castela A. Síndrome Metabólico y nefropatía. Guías SEN 2008; Supl 3: 33-37.
- 2- Reaven GM. Role of Insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
- 3- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001; 285: 2486-2497.
- 4- Grundy SM, Hansen B, Smith SC. Clinical Management of the Metabolic Syndrome. Circulation 2004; 109: 551-556.
- 5- Hu G, Qiao Q, Balkau B, Pyörälä K. Prevalence of Metabolic Syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004; 164: 1066-1076.
- 6- Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The Metabolic Syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-1428.
- 7- Giera JL. Obesidad y Síndrome Metabólico. Rev Esp Obes 2005; Supl 3: 36-54.
- 8- Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial junction and the insulin resistance syndrome. J Intern Med 2000; 247: 425-431.
- 9- Kuroda S, Uzu T. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. J Hum Hypertens 1999; 13: 257-262.
- 10- Tripathy D. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. Diabetes 2003; 52: 2882-2887.
- 11- Mokdad AH, Ford ES, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-359.
- 12- Chen J, Muntner P, Jones D, et al. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in US Adults. Ann Intern Med 2004;

- 140: 167-174.
- 13- Kurella M, Lo C. Metabolic Syndrome and the risk for Chronic Kidney Disease among Nondiabetic Adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2134-2140.
- 14- Fox C, Larson M, Leip E, et al. Predictors of New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. *JAMA* 2004; 291: 844-850.
- 15- Wolf G, Chen S. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1-11.
- 16- Weisinger JR, Kempson RL. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81: 440-447.
- 17- Ahmed SB, Fisher ND, et al. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension* 2005; 46: 1316-1320.
- 18- Giacchetti G, Faloia E. Overexpression of the Renin-Angiotensin System in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens* 2002; 15: 381-388.
- 19- Zhang SL, Chen X. Hyperglycemia induces insulin resistance on angiotensinogen gene expression in diabetic rat kidney proximal tubular cells. *J Endocrinol* 2002; 172: 333-344.
- 20- Iseki K. Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease: a Japanese perspective on a worldwide problem. *J Nephrol* 2008; 21: 305-312.
- 21- Thompson PD, Buchner D, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 3109-3116.
- 22- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Circulation* 2002; 106: 3143-3153.
- 23- Julius S, Majaholme S. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 310-316.
- 24- Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin System. *Drugs* 2004; 62: 2537-2565.
- 25- Colwell JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in Diabetes Mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 87-106.
- 26- Buchnan TA, Xiang AH. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-2803.
- 27- Mahley R, Bersot T. Farmacoterapia de la hipercolesterolemia y dislipemia. Las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman & Gilman. Ed. Mc Graw Hill 2006; cap 35: 933-965.

---

Recibido en su forma original: 15 de julio de 2009

En su forma corregida: 12 de octubre de 2009

Aceptación Final: 17 de octubre de 2009

Dr. Alejandro Spagnolo

Servicio de Nefrología y Hemodiálisis – Clínica San Nicolás

Rivadavia 996 piso 1\* -

(B2900LQH) - San Nicolás – Buenos Aires - Argentina

Tel:( 03461) – 433600

alejandrosagnolo@hotmail.com