

FUNCIÓN GLOMERULAR Y SÍNDROME METABÓLICO EN ADULTOS VENEZOLANOS CON FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO ATENDIDOS EN UN CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA.

GLOMERULAR FUNCTION AND METABOLIC SYNDROME IN VENEZUELAN ADULTS WITH CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS TREATED IN A PRIMARY HEALTH CARE CENTER.

FUNÇÃO GLOMERULAR E SÍNDROME METABÓLICA EM ADULTOS VENEZUELANOS COM FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS TRATADOS EM UM CENTRO DE ATENÇÃO PRIMÁRIA.

Ulises Lea¹, Nelina Alejandra Ruiz-Fernández², Lisbeth Loaiza³, Milagros Espinoza⁴.

1 Médico Cirujano. Esp. en Medicina Interna. Ambulatorio Urbano de San Diego. Estado Carabobo, Venezuela. Unidad de Atención Médico Integral de la Universidad de Carabobo (UAMI). Valencia, Venezuela. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5213-5263>

2 Lic. en Bioanálisis. Dra. en Ciencias Fisiológicas. Dpto de Morfofisiopatología, Esc. de Bioanálisis Sede Carabobo. Fac. de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela. Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVENUT). Fac. de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6047-4417>. Email de contacto: nelinaruiz@yahoo.com

3 Médico Cirujano. Dra. en Patología Existencial. Dpto. de Parasitología, Esc. de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

4 Lic. en Bioanálisis. Dra. en Gerencia. Dpto. de Investigación y Desarrollo Profesional, Esc. de Bioanálisis Sede Carabobo. Fac. de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela. Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC). Fac. de Ciencias de la Salud. Valencia, Venezuela. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3958-5619>

Conceptos clave:

La reducción de la tasa de filtración glomerular por debajo de 60 mL/min/1,73m² define la enfermedad crónica renal. Esta patología ha sido asociada a la confluencia de factores de riesgo cardiovascular conocida como síndrome metabólico.

La disminución ligera de la tasa de filtración glomerular (60-89 mL/min/1,73m²), su aumento (hiperfiltración) y la proteinuria (signo de daño renal) no siempre se han encontrado asociadas a síndrome metabólico. Se conoce que dichas alteraciones condicionan mayor mortalidad cardiovascular y predicen la progresión a enfermedad renal terminal.

Existe poca información sobre tal asociación en países en desarrollo. Este trabajo se propuso contribuir a reducir el vacío de información explorando si existe mayor riesgo de alteraciones de la tasa de filtración glomerular y proteinuria en adultos que presentan síndrome metabólico o sus componentes individuales.

La evidencia encontrada refuerza la importancia que debe dedicarse a la detección e instauración de medidas tendientes a la prevención y erradicación del síndrome metabólico como un medio de preservación de la función glomerular.

Recibido: 2019-03-13 Aceptado: 2019-06-06

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n3.23677>



© Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: La relación del síndrome metabólico (SM) y sus componentes con la tasa de filtración glomerular y proteinuria aun no está ampliamente dilucidada. El objetivo del trabajo fue asociar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la proteinuria con el SM y sus componentes individuales en adultos con factores de riesgo cardiometabólico, que acudieron a un centro de salud público ubicado en el municipio San Diego, Estado Carabobo-Venezuela. **Métodos:** Estudio descriptivo-transversal (n=176 pacientes). Se midió peso, talla, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal y presión arterial; se determinó en suero glucosa, creatinina, urea, nitrógeno ureico, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja (LDLc) y alta (HDLc) densidad, triglicéridos y hemoglobina glicosilada A1C en sangre total; en orina parcial se determinó la presencia de proteinuria. Se estimó la TFGe por ecuación y se calculó el índice de masa corporal (IMC). **Resultados:** La frecuencia de SM fue más elevada en pacientes con enfermedad crónica renal (TFGe < 60 mL/min/m²), TFGe ligeramente disminuida (60-89 mL/min/m²), hiperfiltración o proteinuria. Los riesgos de disminución ligera de la TFGe y proteinuria se asociaron significativamente a SM, glicemia elevada y HDLc bajo, con y sin ajuste por sexo, edad e IMC. Cuando se ajustó adicionalmente por control glicémico, los riesgos de TFGe ligeramente disminuida y proteinuria se mantuvieron asociados a SM. El riesgo de hiperfiltración no se asoció a SM. **Conclusión:** La reducción de la TGFe y la proteinuria se asociaron al SM y sus componentes individuales. Otros estudios deben confirmar los resultados.

Palabras clave: síndrome metabólico; tasa de filtración glomerular; proteinuria.

Abstract:

Introduction: The relationship of the metabolic syndrome (MS) and its components with the reduced glomerular filtration rate and proteinuria is not yet widely elucidated. The aim of the study was to associate the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and proteinuria to MS and its individual components in adults with cardiometabolic risk factors, who attended a public health center in the municipality of San Diego, Carabobo State, Venezuela. **Methods:** Descriptive and cross-sectional study (n=176 individuals). Weight, height, waist circumference, body fat percentage and blood pressure were measured; serum glucose, creatinine, urea, ureic nitrogen, total cholesterol, low (LDLc) and high (HDLc) density lipoprotein cholesterol, triglycerides and glycosylated hemoglobin A1C in whole blood were determined; the presence of proteinuria was determined in partial urine. The eGFR was estimated by equation and the body mass index (BMI) was calculated. **Results:** The frequency of MS was significantly higher among patients with CKD (eGFR < 60 mL/min/m²), mildly reduced eGFR (60-89 mL/min/m²), hyperfiltration or proteinuria. The risks of mildly reduced eGFR and proteinuria were significantly associated with elevated fasting blood glucose, low HDLc and MS, with and without adjustment for sex, age and BMI. When adjusted additionally for glycemic control, the risks of mildly reduced eGFR and proteinuria remained associated with MS. The risk of hyperfiltration was not associated with MS. **Conclusion:** The reduction in estimated glomerular function and proteinuria were associated with MS and its individual components. Other studies that confirm the results are required.

Keywords: metabolic syndrome; glomerular filtration rate; proteinuria.

Resumo:

Introdução: A relação da síndrome metabólica (SM) e seus componentes com a taxa de filtração glomerular e proteinúria ainda não está amplamente elucidada. O objetivo foi associar a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e proteinúria com a SM e seus componentes individuais em adultos com fatores de risco cardiometabólico, que atendidos em um centro de saúde pública localizada no município San Diego, Carabobo -Venezuela. **Métodos:** Estudo descriptivo-transversal (n = 176 pacientes). Peso, altura, circunferência da cintura, percentual de gordura corporal e pressão arterial foram medidos; foram determinada em soro glicose, creatinina, ureia, azoto da ureia, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa (LDLc) e alta densidade (HDLc), triglicérides e hemoglobina glicada A1C em sangue total; a presença de proteinúria foi determinada em urina parcial. A TFGe foi estimada por equação e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado. **Resultados:** A frequência de SM foi maior em pacientes com doença renal crônica (TFGe <60 mL/min/m²), TFGe discretamente diminuída (60-89 mL/min/m²), hiperfiltração ou proteinúria. Os riscos de uma ligeira diminuição na TFGe e proteinúria foram significativamente associados à SM, glicose sérica alta e HDLc baixo, com e sem ajuste para sexo, idade e IMC. Quando ajustado adicionalmente para o controle glicêmico, os riscos de eGFR e proteinúria levemente diminuídos permaneceram associados à SM. O risco de hiperfiltração não foi associado à SM. **Conclusão:** A redução de TGFe e proteinúria foram associaram à SM e seus componentes individuais. Outros estudos devem confirmar os resultados.

Palavras chave: síndrome metabólica; taxa de filtração glomerular; proteinúria

Introducción

La enfermedad crónica renal (ECR)¹ se define como daño renal o reducción por debajo de 60 mL/min/1,73m² de la tasa de filtración glomerular (TFG) durante más de tres meses; la proteinuria es parte de sus manifestaciones. Es un problema de salud pública mundial con una prevalencia estimada entre 8 y 16%, además en países como Argentina y Venezuela la prevalencia de enfermedad renal terminal es de entre 500 y 1000 individuos por millón de habitantes². En el año 2013 la insuficiencia renal crónica junto a otras nefrosis representó la decimo tercera causa de muerte en Venezuela³.

En pacientes con ECR, incluso en sus primeras etapas sin patología vascular manifiesta, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbi-mortalidad no solo secundaria a la presencia de factores de riesgo tradicionales para ECV sino también a diversos factores de riesgo no tradicionales⁴. El síndrome metabólico (SM) precisamente representa la concurrencia de varios factores de riesgo para enfermedades cardiometabólicas, tradicionales y no tradicionales, como obesidad abdominal, glicemia alterada, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad bajo) y elevación de la presión arterial⁵.

El SM y sus componentes individuales se asocian al riesgo de ECR⁶. No obstante, la evidencia para la asociación entre una ligera disminución de la función glomerular (TFG: 60-89 mL/min/1,73m²) y el SM aun no es del todo coincidente^{7,8} y tampoco ampliamente explorada. Situación similar ocurre cuando se examina la asociación entre hiperfiltración o aumento de TFG y SM^{9,10}. A los pocos estudios en países en desarrollo sobre la temática planteada se añade la existencia de diferencias raciales para la incidencia de ECR y SM, lo cual podría implicar variación en las asociaciones previamente descritas en otras poblaciones.

El estudio de las alteraciones de TFG previas al nivel que se corresponde con la definición de ECR tiene importancia en atención primaria de salud. La reducción leve de la función glomerular incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular¹¹ y predice la progresión de la enfermedad renal¹². Por su parte, la hiperfiltración¹³ y la proteinuria¹⁴ ($\geq 1+$ en orina) se han asociado con mayor mortalidad por todas las causas.

El objetivo principal del presente trabajo fue asociar la tasa de filtración glomerular estimada y la proteinuria con el SM y sus componentes individuales en adultos con factores de riesgo cardiometabólico, de ambos sexos que acudieron a la consulta CAREMT (Cardio Renal Endocrino Metabólica y Tabaco) de un centro de salud público, del municipio San Diego, Estado Carabobo-Venezuela.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo, transversal realizado en un centro de salud público de atención primaria, del municipio San Diego, Estado Carabobo-Venezuela, cuya población fue constituida por todos los pacientes adultos (18-65 años) de ambos sexos que acudieron desde enero de 2015 a agosto de 2017 a la consulta CAREMT (Cardio Renal Endocrino Metabólica y Tabaco), espacio orientado al despistaje y atención de pacientes con factores de riesgo cardiometabólico.

El universo de estudio estuvo conformado por 210 pacientes. Se utilizó muestreo no probabilístico e intencional, excluyéndose individuos diagnosticados con insuficiencia renal previamente o al momento de la evaluación prevista en el estudio (TFGe < 15 mL/min/1,73m²) y aquellos que presentaron alguna de las siguientes condiciones: índice de masa corporal extremo (< 19 kg/m² o > 35 kg/m²), alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis), embarazo, hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis, signos de infección activa, enfermedad maligna o autoinmune. Tampoco se incluyeron sujetos con antecedentes de evento cardiovascular y en los que no fue posible obtener las medidas antropométricas correspondientes. La muestra quedó conformada por 176 individuos.

Todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado y el protocolo de la investigación siguió los principios de la Declaración de Helsinki en su versión del año 2013. Se dio inicio a la investigación aplicando un cuestionario para recolectar variables de interés como edad, sexo, hábito tabáquico, antecedentes familiares y personales de diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica entre otras comorbilidades. Se determinaron peso, talla, circunferencia de cintura (punto medio entre reborde costal y borde de cresta iliaca) y presión arterial (PA), siguiendo protocolos estándares. La PA fue medida con un esfigmomanómetro modelo OMRON M7 (Omron Health Care, Kyoto, Japón) validado, siguiendo recomendaciones europeas¹⁵. Para caracterizar la muestra, adicionalmente se obtuvo el porcentaje de grasa corporal a través de bioimpedancia eléctrica con un analizador de composición corporal modelo TBF 300 A Tanita® y también se calculó el índice de masa corporal (IMC) [peso(kg)/talla(m)²] que se clasificó según lo propuesto por la OMS¹⁶.

Previo ayuno de 12 horas, se extrajo una muestra de sangre venosa para las determinaciones séricas de glucosa, creatinina, urea, nitrógeno ureico, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja (LDLc) y alta (HDLc) densidad, triglicéridos. La creatinina fue valorada a través de un kit comercial fundamentado en un método automatizado cinético optimizado en dos puntos (Creatinina K Labtest®), calibrado con el SRM 914 del NIST (National Institute of Standards and Technology, por sus siglas en inglés) y torna los resultados rastreables al método definitivo IDMS (dilución isotópica, espectrometría de masas); el resto de las valoraciones antes enumeradas fueron realizadas mediante métodos enzimáticos colorimétricos de rutina automatizados. La cuantificación de la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) se realizó en sangre total mediante inmunoensayo. Adicionalmente se solicitó una muestra de orina parcial de la mañana para la semicuantificación por cruces de la presencia de proteínas utilizando una cinta reactiva.

Se obtuvo la TFG estimada (TFGe) aplicando la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)¹⁷, para lo que se empleó una calculadora de función renal disponible en <http://www.sefnefro.org/modules.php?name=calcfcg>. Con base en la clasificación de las etapas de daño renal suministrada por la National Kidney Foundation (K/DOQI)¹⁸ se definió: TFGe normal ≥ 90 mL/min/1,73m², disminución ligera de la TFGe entre 60 y 89 mL/min/1,73m², ECR cuando la TFGe < 60 mL/min/1,73m²; también se definió hipofiltración, como disminución general de la filtración glomerular, cuando TFGe < 90 mL/min/1,73m². Considerando que aun no existe consenso sobre una definición única de hiperfiltración, esta fue establecida como todo valor de TFGe por encima del percentil 95 de dicha variable calculado específicamente para el sexo y edad (se crearon dos grupos etarios según la mediana de edad de la muestra estudiada). La detección de al menos una cruz (+) de proteína en la orina se definió como proteinuria.

La presencia de SM y la categorización de sus componentes individuales se estableció según definición armonizada o unificada⁵; de acuerdo a criterios internacionales se definió hipertensión arterial (HTA)¹⁹ y diabetes²⁰ (glicemia ≥ 126 mg/dL y/o HbA1c > 6,5%).

Análisis Estadístico

Se empleó el programa estadístico SPSS versión 20. En el análisis de datos se usó estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico, frecuencias absolutas y relativas) y se estimó la normalidad de las variables a través del Test de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicaron las pruebas de t-student no pareada y de U de Mann Whitney, según el caso, para comparación de variables continuas según sexo y presencia de SM. La prueba de Chi² se empleó para asociar las categorías de la función glomerular y la proteinuria a la presencia de SM y de sus componentes individuales. Un análisis de regresión logística permitió estimar odds ratios (OR) o razones de oportunidad de presentar hipofiltración, disminución ligera de TFGe, hiperfiltración o proteinuria en asociación a SM, sus componentes individuales y número de componentes de SM. Los OR se calcularon sin ajustar y ajustados por sexo, edad e IMC y HbA1c.

Resultados

Las mujeres representaron 53% de la muestra estudiada. Más de un tercio de la muestra refirió antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares (36,9%) mientras que solo 5,7% manifestó ser fumador; 53,4% y 22,2% presentó sobrepeso y obesidad, respectivamente, de acuerdo a su IMC; 29,5% fue diabético y 43,8% hipertenso; 42% se encontraba bajo tratamiento hipotensor para el momento del estudio.

La mediana de la edad del grupo fue 52 años, siendo significativamente mayor entre las mujeres. La mediana de peso,

talla, circunferencia de cintura y creatinina así como la frecuencia de diabetes fue significativamente mayor entre los hombres. Por su parte, el porcentaje de grasa corporal y las frecuencias de proteinuria, SM, circunferencia de cintura elevada y HDLc bajo fueron superiores en las mujeres. Las alteraciones de la TFGe se asociaron significativamente al género, siendo su disminución por debajo 60 mL/min/1,73m² más frecuente entre las mujeres (Tabla 1). Los valores mínimos-máximos de TFGe en el grupo total oscilaron entre 45 y 128 mL/min/1,73m².

Tabla N°1: Características de los participantes del estudio según género.

Variables	Grupo total n= 176	Mujeres n= 94	Hombres n= 82	p
Edad	52,0 (47,25-56,0)	54,0 (48,0-57,0)	51 (45,8-55,0)	0,033
Peso (kg)	69,0 (63-76)	66,0 (59,0-73,0)	72,5 (66,8-80,2)	< 0,001
Talla (m²)	1,58 (1,52-1,64)	1,56 (1,50-1,60)	1,64 (1,56-1,70)	< 0,001
IMC (kg/m²)	27,3 (25,0-29,7)	27,5 (24,6-29,0)	27,2 (25,1-30,0)	0,457
CC (cm)	89,0 (83,2-97,0)	89,0 (82,8-92,2)	92,5 (84,0-98,2)	0,016
Grasa corporal (%)	37,4 (32,2-39,8)	38,5 (35,0-41,8)	35,0 (27,3-38,6)	< 0,001
PAS (mmHg)	120,0 (110,0-139,5)	120,0 (110,0-140,0)	120,0 (110,0-137,2)	0,397
PAD (mmHg)	71,5 (70,0-80,0)	77,0 (70,0-80,0)	70,0 (70,0-80,0)	0,163
Glucosa (mg/dL)	98,0 (89,0-120,75)	98,0 (88,8-111,8)	101,0 (89,0-140,8)	0,098
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,8-1,0)	1,0 (0,9-1,1)	< 0,001
Urea (mg/dL)	23,0 (20,0-26,0)	23,0 (20,0-27,7)	22,0 (20,0-25,0)	0,119
BUN (mg/dL)	10,7 (9,3-12,1)	10,7 (9,3-12,9)	10,3 (9,3-11,6)	0,283
CT (mg/dL)	197,5 (173,0-233,0)	202,0 (174,5-239,5)	197,0 (166,8-230,5)	0,568
LDLc (mg/dL)	123,9 (91,8-151,2)	123,1 (94,2-154,2)	125,3 (90,8-140,8)	0,551
HDLc (mg/dL)	43,0 (38,0-51,0)	43,0 (38,0-50,2)	43,0 (38,8-52,0)	0,569
TGL (mg/dL)	167,5 (115,2-210)	163,0 (114,0-220,0)	168,0 (116,8-204,0)	0,939
HbA1c (%)	5,7 (4,5-6,8)	5,5 (4,5-6,5)	5,9 (4,3-7,3)	0,603
Exceso de peso n (%)	133 (75,6)	68 (72,3)	65 (79,3)	0,187
Diabetes n (%)	52 (29,5)	21 (22,3)	31 (37,8)	0,019
HTA n (%)	77 (43,8)	43 (45,7)	34 (41,5)	0,338
Proteína en orina en grado de + o más n (%)	123 (69,9)	73 (77,7)	50 (61,0)	0,012
TFGe (ml/min/1,73m²)	82,9±17,9	79±18,6	87,4±16,0	0,002
Categorías de TFG n (%)				
Baja	21 (11,9)	18 (19,1)	1 (1,2)	< 0,001
Ligeramente reducida	90 (51,1)	48 (51,1)	44 (53,7)	
Normal	61 (34,7)	25 (26,6)	34 (41,5)	
Elevada	4 (2,3)	3 (3,2)	3 (3,7)	
SMet n (%)	108 (61,4)	65 (69,1)	43 (52,4)	0,017
Componentes individuales de SM n (%)				
CC elevada	123 (69,9)	77 (81,9)	49 (56,1)	< 0,001
Presión arterial elevada	80 (45,5)	46 (48,9)	34 (41,5)	0,2
HDLc bajo	97 (55,1)	68 (72,3)	29 (35,4)	< 0,001
TGL elevados	102 (58,0)	52 (55,3)	50 (61)	0,273
Glicemia elevada	83 (47,2)	41 (43,6)	42 (51,2)	0,196

Datos expresados como media±DE, mediana (rango intercuartílico), n (%). Porcentajes calculados con base a la n de cada género.

Prueba de t-student no pareada, prueba de U de Mann Whitney o prueba de Chi2 entre sexos, según el caso.

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; BUN: nitrógeno ureico; CT: colesterol total; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDLc: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TGL: triglicéridos; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico.

En comparación con el grupo con TFGe normal, los individuos con TFGe ligeramente disminuida (60 y 89 mL/min/1,73m²) mostraron valores significativamente mayores de glicemia (p= 0,012) y HbA1c (p= 0,014) y tendieron a presentar HDLc más bajo (p= 0,088); similar hallazgo se observó en quienes la TFGe fue < 90 mL/min/1,73m². Por su parte los niveles de colesterol total (p=0,006) y LDLc (p= 0,002) en los individuos con hiperfiltración

fueron significativamente más bajos respecto de los encontrados en individuos con TFGe normal.

La Fig.1 muestra la TFGe según la presencia de SM, observándose que la TFGe fue significativamente menor entre los individuos con SM (p=0,024 y p=0,013, respectivamente). La frecuencia de SM fue significativamente mayor entre los pacientes con ECR, TFG ligeramente disminuida, hiperfiltración o proteinuria (Fig. 2 y 3).

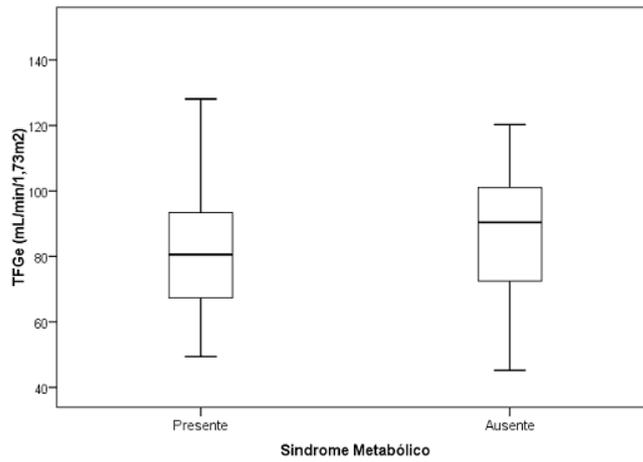


Fig 1. Tasa de filtración glomerular estimada según la presencia de síndrome metabólico.

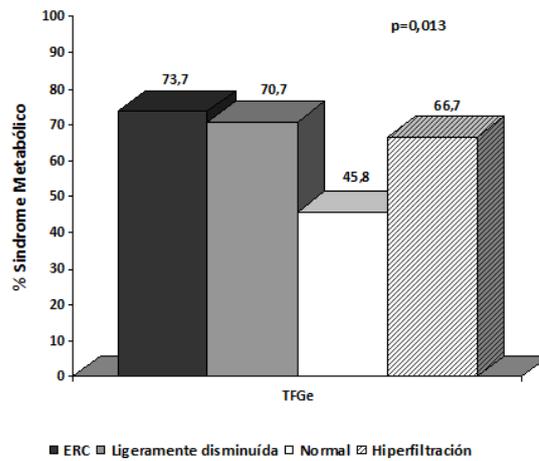


Fig 2. Frecuencia de síndrome metabólico según categorías de la tasa de filtración glomerular estimada. Porcentajes calculados con base al número total de individuos en cada categoría de la tasa de filtración glomerular estimada. Prueba de Chi cuadrado entre categorías

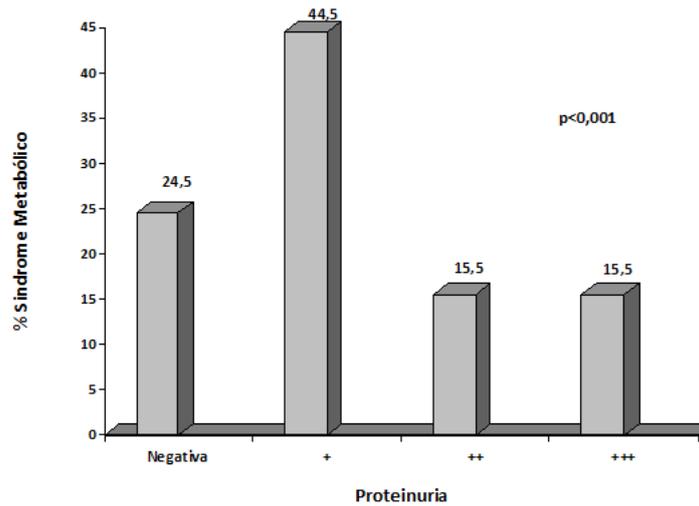


Fig 3. Frecuencia de síndrome metabólico según proteinuria. Porcentajes calculados con base al número total de individuos en cada categoría de proteinuria. Prueba de Chi cuadrado entre categorías de proteinuria.

Por su parte, el número de cruces de proteínas en orina se asoció significativamente a PA elevada ($p < 0,005$), glicemia elevada ($p < 0,001$), HDLc bajo ($p < 0,004$) y al número creciente de componentes del SM presentes ($p < 0,007$).

El análisis de regresión logística reveló que tanto la reducción general de la TFGe como su ligera disminución se hallaron

significativamente asociadas a la glicemia elevada, HDLc bajo y al SM, con y sin ajuste por sexo, edad, IMC. Con el ajuste posterior por sexo, edad, IMC y HbA_{1c}, los riesgos de reducción general de la TFGe y ligera disminución de TFGe se mantuvieron significativamente asociados a la presencia de SM (Tabla 2). Al ajustar por sexo, edad y IMC, el riesgo de reducción de la TFGe se

elevó significativamente con el número de componentes del SM presentes, así el OR para TFGe < 90 mL/min/1,73m² fue de 1,51

(p=0,013) y para TFGe entre 60-89 mL/min/1,73m² de 1,50 (p=0,016), por cada componente adicional.

Tabla N°2: Razón de oportunidad no ajustada y ajustada de disminución de tasa de filtración glomerular estimada, para síndrome metabólico y cada uno de sus componentes.

Variable	TFGe <90 mL/min/1,73 m ²			TFGe 60-89 mL/min/1,73 m ²		
	OR no ajustado (95% IC)	OR ajustado por sexo, edad e IMC (95% IC)	OR ajustado por múltiples variables ^a (95% IC)	OR no ajustado (95% IC)	OR ajustado por sexo, edad e IMC (95% IC)	OR ajustado por múltiples variables ^a (95% IC)
Obesidad abdominal	1,56 (0,79-3,09)	1,42 (0,63-3,22)	1,09 (0,47-2,54)	1,66 (0,81-3,38)	1,60 (0,70-3,70)	1,26 (0,53-2,99)
PA elevada	1,16 (0,61-2,19)	1,13 (0,58-2,20)	1,53 (0,75-3,812)	1,09 (0,57-2,12)	1,06 (0,53-2,09)	1,37 (0,66-2,83)
Hipertrigliceridemia	0,90 (0,47-1,71)	1,04 (0,53-2,03)	0,930 (0,45-1,79)	0,89 (0,46-1,73)	0,98 (0,50-1,95)	0,82 (0,40-1,23)
Glicemia elevada	2,13 (1,11-4,08)*	2,30 (1,17-4,53)*	1,38 (0,59-3,26)	2,06 (1,00-4,04)*	2,17 (1,09-4,33)*	1,31 (0,55-3,14)
HDLc bajo	2,15 (1,13-4,08) *	2,10 (1,02-4,31)*	1,69 (0,79-3,61)	2,12 (1,04-4,11)*	2,35 (1,10-5,03)*	1,91 (0,86-4,23)
Síndrome Metabólico	2,93 (1,52-5,64)**	3,54 (1,69-7,42)**	2,65 (1,18-5,94)*	2,85 (1,44-5,64) **	3,71 (1,60-7,12) **	2,54 (1,11-5,80)*

* p<0,05; ** p<0,01, aplicando análisis regresión logística.

a Ajustado por sexo, edad, índice de masa corporal y hemoglobina glicosilada HbA1c.

OR: odds ratio; IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza.

Hallazgos idénticos se encontraron cuando se evaluó la asociación del SM y sus componentes con el riesgo de proteinuria (al menos 1+ en orina), con y sin ajuste por sexo, edad, IMC (Tabla 3). Con el ajuste posterior por sexo, edad, IMC y HbA1c, el riesgo de presencia de proteínas en la orina permaneció asociado al SM y adicionalmente la PA elevada apareció asociada a la proteinuria. El riesgo de proteinuria se asoció con el número de componentes del SM presentes, al ajustar por sexo, edad y IMC (OR: 1,70 por cada componente adicional, p=0,004).

El riesgo de hiperfiltración no se asoció significativamente a la presencia de SM, a sus componentes individuales ni al número de ellos presentes.

Tabla N°3: Razón de oportunidad no ajustada y ajustada de proteinuria, para síndrome metabólico y cada uno de sus componentes.

Variable	Proteinuria (al menos 1+ en orina)		
	OR no ajustado (95% IC)	OR ajustado por sexo, edad e IMC (95% IC)	OR ajustado por múltiples variables ^a (95% IC)
Obesidad abdominal	0,83 (0,40-1,72)	1,02 (0,43-2,43)	0,73 (0,30-1,81)
PA elevada	1,26 (0,66-2,41)	1,62 (0,78-3,33)	2,42 (1,01-5,34) *
Hipertrigliceridemia	0,97 (0,50-1,86)	1,18 (0,58-2,40)	1,05 (0,50-2,17)
Glicemia elevada	1,94 (1,00-3,77)*	2,26 (1,11-4,61)*	1,16 (0,46-2,90)
HDLc bajo	1,97 (1,03-3,78)*	2,47 (1,14-5,36)*	1,99 (0,88-4,55)
Síndrome Metabólico	2,00 (1,04-3,86) *	3,06 (1,41-6,61) **	2,43 (1,02-5,78) *

* p<0,05; ** p<0,01, aplicando análisis regresión logística.

a Ajustado por sexo, edad, índice de masa corporal y hemoglobina glicosilada HbA1c.

OR: odds ratio; IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza.

Discusión

La TFG es el índice de función glomerular en el que se centra el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del funcionalismo renal. El interés se ha concentrado en la disminución pronunciada de la TFG (< 60 mL/min/m²), sin embargo, su disminución ligera o aumento merecen atención por constituir manifestaciones comunes en los individuos a riesgo de desarrollar ECR.

En este estudio las frecuencias de ECR (TFGe < 60 mL/min/m²) y de proteinuria se asociaron significativamente al sexo femenino, correspondiéndose con los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis²¹. Por ahora, no existe una explicación concreta a esta evidencia sino especulaciones relacionadas al sesgo de selección de las muestras o que las ecuaciones que estiman la TFG podrían tener mayor capacidad para identificar la disminución severa de la TFG en las mujeres, como propone Hill et al.²¹.

La TFG estimada por la ecuación CKD-EPI fue significativamente más baja entre los pacientes con SM y la frecuencia de SM fue mayor en los pacientes con TFGe < 60 mL/min/1,73m², confirmándose lo evidenciado por Chen et al.⁶ en una muestra de población urbana en China y en un meta-análisis²². Sin embargo, nuestro mayor interés se centró en las modificaciones más tempranas de la TFG, observándose mayor número de casos de SM entre los pacientes que presentaron disminución ligera de la TFGe (60-89 mL/min/m²) e hiperfiltración; lo mismo sucedió con la presencia de proteínas en orina en al menos una cruz.

En línea con lo anterior, en el grupo de pacientes estudiados el riesgo de hipofiltración en general (TFGe < 90 mL/min/1,73m²) así como específicamente el correspondiente a disminución ligera de la TFGe (60 y 89 mL/min/1,73m²) fue significativo entre aquellos participantes que presentaron SM, incluso casi se triplicó después de ajustar por edad, sexo, IMC y HbA1c. Con cada componente adicional del SM presente, el riesgo de disminución de la TFGe y de proteinuria se incrementó entre 1,5 y 1,7, respectivamente. En conjunto estos resultados concuerdan con investigaciones realizadas en adultos chinos⁸, japoneses¹⁰ y coreanos^{23,24}. Asimismo, refuerzan la importancia en atención primaria de la detección e instauración de medidas tendientes a la prevención y erradicación del SM, como un medio para reducir el riesgo de disminución leve de la función glomerular, considerando que dicha reducción se ha identificado como predictor de la progresión hacia ECR¹².

El impacto del SM sobre el riñón aun es motivo de debate, perfilándose como multifactorial. Prasad²⁵ propone distintos pero interdependientes mecanismos que operarían simultáneamente para provocar daño renal. La disfunción mitocondrial, la insulinoresistencia, el estrés oxidativo, los procesos inflamatorios y la expansión del tejido adiposo se señalan como los principales mecanismos inducidos por el SM directamente involucrados en el deterioro del riñón. En concreto, la insulinoresistencia traería disfunción endotelial e injuria de los podocitos, mientras que el estrés oxidativo, los procesos inflamatorios y la expansión del tejido adiposo provocarían remodelamiento de la microvasculatura renal y fibrosis tubulointersticial, también mediados por disfunción endotelial y por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de adipoquinas proinflamatorias-protrombóticas, que a su vez se asociarían a hipertensión y microalbuminuria²⁶.

El aumento de la glicemia por encima de 100 mg/dL y la disminución del HDLc resultaron asociados al riesgo de reducción de la TFGe y la proteinuria, con y sin ajuste por sexo, edad e IMC (aunque desapareció con ajuste adicional por HbA1c). También los pacientes con disminución ligera de la TFGe mostraron valores significativamente mayores de glicemia y HbA1c. La asociación con la glicemia alterada ha sido persistentemente observada en diversas investigaciones^{6,8,25} pero no siempre con el HDLc. Esta última observación es plausible biológicamente ya que el SM y la diabetes tipo 2 comparten mecanismos fisiopatológicos comunes (hiperfiltración, insulinoresistencia, estrés oxidativo e inflamación), de manera que el daño renal asociado a SM asemejaría la etapa temprana de la nefropatía diabética²⁶, aunque se requieren más estudios al respecto.

Junto a la diabetes, la HTA constituye una de las principales causas de enfermedad renal¹. En tal sentido, un meta-análisis encontró que el riesgo de ECR se incrementó 10% por cada 10 mmHg de elevación de cualquiera de las dos presiones²⁷. En esta investigación, la proteinuria se asoció significativamente a la PA elevada y fue el único componente del SM que apareció significativamente asociado a la proteinuria luego de ajustar adicionalmente por sexo, edad, IMC y HbA1c, hallazgo similar obtuvo Chen et al.⁶. La observación implicó que, independientemente del control glicémico, la elevación leve de la PA por encima de 130/85 mmHg fue suficiente para incrementar casi tres veces el riesgo de proteinuria, un signo temprano de ECR, confirmando la necesidad de atención y seguimiento de los pacientes con esa alteración de la PA.

La hiperfiltración glomerular o incremento de la TFGe es un estado temprano y reversible del daño renal en hipertensos y diabéticos, considerándose un marcador de la progresión subsecuente de la nefropatía que presentan antes del incremento de la microalbuminuria y de la disminución de la TFGe¹⁰. Fue inesperada la observación de valores de colesterol total y LDLc significativamente más bajos entre los pacientes con hiperfiltración, respecto de aquellos con TFGe normal. No obstante, Altay et al.²⁸ han informado del mismo hallazgo, atribuyéndolo a una activación autoinmune que podría estar presente en los pacientes con hiperfiltración y que actualmente Onat et al.²⁹ proponen como un disruptor de la asociación lineal entre lipoproteínas y enfermedad crónicas (ej. diabetes) dentro de un estado proinflamatorio y de estrés oxidativo.

La expansión del tejido adiposo probablemente sea el principal conductor hacia la hiperfiltración glomerular que trabajos previos han asociado al SM, a través de mecanismos que originan un temprano remodelamiento/daño glomerular y tubulointersticial, con cambios en la hemodinámica renal³⁰. En nuestro caso, la frecuencia de SM se asoció a hiperfiltración pero su riesgo no se incrementó con el SM o componentes individuales del mismo, lo cual puede ser atribuido a la baja frecuencia de hiperfiltración encontrada en la muestra estudiada, por lo que se requieren estudios adicionales en nuestra población.

Este trabajo tiene limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, no se midió directamente la TFG y la proteinuria no fue corroborada con una segunda muestra. En segundo lugar, se trató de un estudio transversal por lo que no es posible establecer causalidad entre el SM y las alteraciones de la TFG. En tercer lugar, se evaluaron individuos que asistieron a una consulta orientada a la atención de pacientes de riesgo cardiometabólico elevado, por lo que los resultados obtenidos no deben ser extrapolados a la población general.

En conclusión, se demostró en un grupo de pacientes adultos de ambos sexos que el riesgo de disminución ligera de TFGe (60-89 mL/min/m²) y de presencia de proteínas en orina se elevó significativamente con la presencia de SM, glicemia alterada y HDLc bajo, después de ajustar por sexo, edad e índice de masa corporal. Cuando se ajustó adicionalmente por control glicémico, el SM elevó los riesgos de hipofiltración (TFGe < 90 mL/min/m²), ligera disminución de TFGe (entre 60 y 89 mL/min/m²) y de proteinuria mientras que la presión arterial elevada apareció asociada a proteinuria. La hiperfiltración no se asoció a SM. Deben realizarse otros estudios más amplios y de tipo longitudinal para confirmar los hallazgos encontrados.

Limitaciones de responsabilidad: la responsabilidad del trabajo es solo de los autores.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiamiento: Esta investigación no recibió ninguna subvención de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Bibliografía

1. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2015;162(11):ITC1-16.
2. Jha V, García-García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382(9888):260-272.
3. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2013. Caracas, Venezuela: Ministerio del Poder Popular para la Salud; 2017.
4. Ardhanari S, Alpert MA, Aggarwal K. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: risk factors, pathogenesis, and prevention. *Adv Perit Dial* 2014;30:40-53.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
6. Chen J, Kong X, Jia X, Li W, Wang Z, Cui M et al. Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese urban population. *Clin Chim Acta* 2017;470:103-8.
7. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Ozhan H, Esen AM, Karabulut A et al. Association between mild renal dysfunction and insulin resistance or metabolic syndrome in a random nondiabetic population sample. *Kidney Blood Press Res* 2007;30(2):88-96.
8. Hu W, Wu XJ, Ni YJ, Hao HR, Yu WN, Zhou HW. Metabolic syndrome is independently associated with a mildly reduced estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2017;18(1):192.
9. Monami M, Pala L, Bardini G, Francesconi P, Cresci B, Marchionni N et al. Glomerular hyperfiltration and metabolic syndrome: results from the Firenze-BAGno A Ripoli (FIBAR) Study. *Acta Diabetol* 2009;46(3):191-6.
10. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. The number of metabolic syndrome components is a good risk indicator for both early- and late-stage kidney damage. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(3):277-285.
11. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62(4):1402-7.
12. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291(7):844-50.
13. Park M, Yoon E, Lim YH, Kim H, Choi J, Yoon HJ. Renal hyperfiltration as a novel marker of all-cause mortality. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1426-33.
14. Kwon Y, Han K, Kim YH, Park S, Kim DH, Roh YK et al. Dipstick proteinuria predicts all-cause mortality in general population: A study of 17 million Korean adults. *PLoS One* 2018;13(6):e0199913.
15. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23(4):697-701.
16. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-612.
18. National Kidney Foundation. K/KDOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
19. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2571.
20. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl:S8-S16.
21. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765.
22. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2364-2373.
23. Kim JK, Ju YS, Moon SJ, Song YR, Kim HJ, Kim SG. High pulse pressure and metabolic syndrome are associated with proteinuria in young adult women. *BMC Nephrol* 2013;14:45.
24. Hong N, Oh J, Lee YH, Youn JC, Park S, Lee SH et al. Comparison of association of glomerular filtration rate with metabolic syndrome in a community-based population using the CKD-EPI and MDRD study equations. *Clin Chim Acta* 2014;429:157-162.
25. Prasad GV. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. *World J Nephrol* 2014;3(4):210-19.
26. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res* 2017;183:14-25.
27. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiadini P, De Nicola L et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis* 2016;67(1):89-97.
28. Altay S, Onat A, Özpamuk-Karadeniz F, Karadeniz Y, Kemalöglü-Öz T, Can G. Renal "hyperfiltrators" are at elevated risk of death and chronic diseases. *BMC Nephrol* 2014;15:160.
29. Onat A, Kaya A, Ademoglu E. Modified risk associations of lipoproteins and apolipoproteins by chronic low-grade inflammation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16(1):39-48.
30. Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GY, Hannam S, Rysz J, Banach M. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol* 2013;64(2):141-150.