

Resistencia a la insulina en la enfermedad renal crónica: características clínicas asociadas y significado pronóstico

F. Caravaca, I. Cerezo, R. Macías, E. García de Vinuesa, C. Martínez del Viejo, J. Villa, R. Martínez Gallardo, F. Ferreira, R. Hernández-Gallego

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Nefrología 2010;30(6):661-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Aug.10491

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina (RI) es una alteración prevalente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Su relación con la morbilidad cardiovascular (CV) y la mortalidad en la ERC ha sido poco estudiada. **Objetivos:** Los objetivos de este estudio fueron determinar la relación de la RI con la progresión de la ERC, el desarrollo de nuevos eventos CV y la mortalidad por cualquier causa en pacientes con ERC prediálisis. **Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo observacional en el que se incluyeron 365 pacientes no diabéticos (63 ± 16 años, 169 mujeres) con un filtrado glomerular <30 ml/min. El grado de RI fue estimado mediante el parámetro «Homeostasis Model Assessment» (HOMA). Los sucesos evolutivos analizados fueron: progresión de ERC (entrada en diálisis o duplicar creatinina sérica inicial), desarrollo de nuevos procesos CV, o la mortalidad por cualquier causa. **Resultados:** Los pacientes con valores HOMA en el tercil inferior ($<3,13$) mostraron una progresión más lenta de la ERC en un modelo de regresión de Cox ajustado a edad, sexo, filtrado glomerular basal, índice de masa corporal y proteinuria, (razón de riesgo = 0,72; $p = 0,03$). Durante el período total de seguimiento 51 pacientes desarrollaron nuevos eventos CV y 103 fallecieron. Los valores HOMA no se relacionaron con el desarrollo de nuevos eventos CV ni con la mortalidad en modelos no ajustados o ajustados a edad, sexo, índice de comorbilidad, albúmina sérica y proteína C reactiva. **Conclusiones:** En conclusión, la progresión de la ERC fue más lenta en pacientes con los valores HOMA más bajos, aunque este parámetro no fue capaz de predecir el desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares o la mortalidad.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Mortalidad. Progresión insuficiencia renal. Resistencia insulina. Riesgo cardiovascular.

Correspondencia: Francisco Caravaca
Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina.
Avda. Elvas, s/n. 06080 Badajoz.
fcaravacam@senefro.org

Insulin resistance in chronic kidney disease: its clinical characteristics and prognostic significance

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance (IR) increases significantly the risk for cardiovascular disease (CV) in the general population. IR is a common metabolic disorder in patients with chronic kidney disease (CKD). However, the influence of IR on the evolution of CKD patients has scarcely been studied. **Objective:** This study aims to determine whether IR is associated with the progression of CKD, the development of new CV events, or all-cause mortality of non-diabetic patients with CKD stage 4 or 5 not yet on dialysis. **Material and methods:** The study group consisted of 365 non-diabetic patients (63 ± 16 year, 169 females) with GFR <30 ml/min. The degree of IR was estimated by the Homeostasis Model Assessment parameter (HOMA). The outcome measures were: progression of CKD (composite of initiation of dialysis or doubling of baseline serum creatinine level), new cardiovascular events, and all-cause mortality. Unadjusted and multivariable-adjusted relative risks were calculated for HOMA either as a continuous or qualitative variable (tertiles), using Cox proportional hazards models. **Results:** Mean HOMA value (\pm SD) was 4.28 ± 2.07 . HOMA values correlated significantly with body mass index ($\beta = 0.37$; $p < 0.0001$), plasma triglycerides ($\beta = 0.22$; $p < 0.0001$), plasma albumin ($\beta = 0.19$; $p = 0.007$), and serum phosphate ($\beta = 0.17$; $p = 0.031$). Progression of CKD was observed in 234 patients (64%) with a median follow-up of 542 days. Patients with HOMA values in the lower tertile (<3.13) showed a slower progression of CKD than that of the rest of study patients (log rank 4.16, $p < 0.05$). In adjusted models for age, sex, baseline GFR, body mass index, and proteinuria, HOMA values in the lower tertile entered as an independent variable in the best predictive equation for progression of CKD (HR 0.72, $p < 0.03$). Fifty-one patients developed a new CV event and 103 patients died during the study period (median follow-up of 1,103 days). HOMA did not relate to the develop-

ment of new CV events or all-cause mortality in unadjusted or adjusted models for age, sex, comorbid index, plasma albumin, and C-reactive protein. **Conclusions:** In conclusion, progression of renal disease was slower in those non-diabetic CKD patients with low HOMA values; however, HOMA values did not relate to the development of new CV events or all-cause mortality.

Key words: Chronic kidney disease. Mortality. Progression renal insufficiency. Insulin resistance. Cardiovascular risk.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI), caracterizada por un déficit funcional de esta hormona a pesar de niveles plasmáticos elevados, conduce a una serie de alteraciones en la composición de los lípidos plasmáticos, coagulación, función endotelial, resistencias vasculares, cambios endocrinos y obesidad, que en conjunto incrementan el riesgo de desarrollo de hipertensión arterial y aterosclerosis acelerada¹⁻⁴. Este aumento del riesgo cardiovascular asociado con la RI ha sido demostrado en la población general¹⁻⁴.

Una alta proporción de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) muestran datos bioquímicos compatibles con RI⁵⁻⁸, incluso en los estadios más tempranos de insuficiencia renal. Aunque esta alteración metabólica asociada a la uremia fue descrita por primera vez en los años ochenta por DeFronzo y Alvestrand^{9,10}, sus mecanismos fisiopatológicos no son todavía bien conocidos.

Los pacientes con ERC tienen un riesgo muy elevado de desarrollo de enfermedades cardiovasculares (CV)^{11,12}, y la asociación de estos procesos con los factores tradicionales de riesgo CV es peculiar¹³. No existen muchos estudios sobre el papel que desempeña la RI en el desarrollo de enfermedad CV y mortalidad en la población con ERC^{7,14-16}.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia y las características clínicas y bioquímicas asociadas a la RI en una población de pacientes con ERC avanzada prediálisis, y establecer el valor pronóstico de la RI en la progresión de la ERC, el desarrollo de nuevos procesos CV y la mortalidad por cualquier causa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron 365 pacientes (edad media 63 ± 16 años, 169 mujeres) con enfermedad renal crónica estadio 4-5, seguidos en la consulta de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años, no haber sido diagnosticado de diabetes mellitus, presentar una glucemia basal en ayunas inferior a 126 mg/dl,

presentar un estado clínico estable sin enfermedad intercurrente aguda en el momento del estudio basal y no estar en tratamiento con corticoides u otros medicamentos con acción «contra-insular» significativa.

La etiología de la insuficiencia renal fue: no filiada (154 pacientes), glomerulonefritis primarias (76 pacientes), nefritis intersticial crónica (66 pacientes), poliquistosis (31 pacientes), nefropatía isquémica (30 pacientes), y otras etiologías (8 pacientes).

Aunque ninguno de los pacientes incluidos padecía diabetes mellitus, sí fueron frecuentes otros procesos comórbidos: 41 pacientes tenían historia previa de cardiopatía isquémica, 55 de insuficiencia cardíaca, 61 de enfermedad vascular cerebral o periférica, 23 de enfermedad maligna, 40 de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y 19 pacientes tenían otras comorbilidades significativas.

Los fármacos prescritos con más frecuencia fueron antihiper-tensivos (inhibidores de la enzima de conversión, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, betabloqueantes), diuréticos, estatinas, antiagregantes y quelantes del fósforo.

Datos clínicos y análisis de laboratorio

Además de los datos demográficos, se incluyeron las mediciones de la presión arterial sistólica y diastólica, y el índice de masa corporal. El grado de comorbilidad fue cuantificado por el método de Davies et al.¹⁷. Por su potencial relación con la resistencia a la insulina, también se incluyeron como variables la toma habitual de fármacos tales como betabloqueantes, diuréticos, e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA).

Se extrajo sangre a los pacientes tras un ayuno prolongado (al menos 8 horas) para determinación de los siguientes parámetros: hemograma, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, colesterol total, triglicéridos, albúmina (Multianalizador Advia Chemistry, Siemens Healthcare Diagnostics) y bicarbonato venoso (ABL 800 FLEX analyzer). La concentración plasmática de proteína C reactiva de alta sensibilidad fue determinada mediante nefelometría (N High Sensitivity CRP, Behring, Marburg, Alemania). Las concentraciones plasmáticas de PTH se determinaron mediante IRMA (1-84 N-tact PTH IRMA Diasorin).

El filtrado glomerular se estimó mediante la fórmula MDRD-4. La tasa de catabolismo proteico (PNPNA) se calculó a través de la excreción del nitrógeno ureico mediante las fórmulas combinadas de Cottini et al. y Maroni et al., según la descripción de Bergström et al.¹⁸. El PNPNA fue corregido al peso real del paciente.

Las concentraciones plasmáticas de insulina se determinaron mediante ensayo inmunométrico con dos sitios de unión, quimioluminiscente en fase sólida (Immulate® 2000 Immunoassay System Siemens Healthcare Diagnostics). Los coeficientes de variación intraensayo y total fueron del 6,1 y del 7,1%, respectivamente.

Para establecer el grado de resistencia a la insulina se utilizó el parámetro Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA)¹⁹, cuya utilidad y fiabilidad han sido validadas en pacientes con insuficiencia renal crónica²⁰. Este parámetro se calcula mediante la fórmula: insulina en ayunas ($\mu\text{U/ml}$) x glucosa en ayunas (mmol/l)/22,5.

Diseño del estudio y análisis estadístico

Este estudio se divide en dos partes, una primera consistente en un análisis transversal en el que se describen las características clínicas y analíticas asociadas al grado de resistencia a la insulina y una segunda, en la que a través de un análisis prospectivo se intenta establecer el valor pronóstico del parámetro HOMA sobre tres sucesos evolutivos: *a*) progresión de la ERC, definida como comienzo de diálisis o duplicar la creatinina sérica basal; *b*) desarrollo de nuevos procesos cardiovasculares agudos severos (infarto de miocardio, angina inestable, necesidad de intervención coronaria, accidentes cerebrovasculares transitorios o establecidos, o isquemia severa de miembros inferiores), y *c*) muerte por cualquier causa.

Los pacientes fueron seguidos tras la evaluación inicial con visitas regulares cada 1-3 meses mientras continuaron en consulta ERCA, o a través de la comunicación de cualquier cambio evolutivo después del inicio de diálisis, siendo censurados en caso de muerte por cualquier causa, trasplante renal, pérdida de seguimiento (16 pacientes), o finalización del período de estudio (1 de noviembre 2008). La fecha de censura que se tomó en los pacientes perdidos fue la de la última consulta.

La mediana de seguimiento hasta el comienzo de diálisis fue de 542 días (rangos intercuartiles: 221-922 días), y la mediana de seguimiento hasta el fallecimiento o censura fue de 1103 días (rangos intercuartiles: 643-1.707 días).

La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante análisis de la varianza (ANOVA) o test de Kruskal-Wallis, según las características de distribución de las variables. Las comparaciones *post hoc* fueron realizadas mediante el test de Scheffe. Para la comparación de dos variables continuas independientes se utilizó el test de la *t* de Student para muestras no apareadas, o el test no paramétrico de Mann-Whitney según las características de distribución de las variables. Para la comparación de variables discretas se utilizó el test de la chi-cuadrado.

Para analizar las variables que mejor se asociaban al parámetro HOMA (variable continua), se utilizaron modelos de regresión lineal multivariable, con elección de covariables de forma automática mediante el proceso de eliminación condicional (hacia atrás).

Para establecer si existía una asociación independiente entre el parámetro HOMA y los sucesos evolutivos de estudio se utilizaron modelos multivariables de riesgo proporcional de Cox, y se determinaron los riesgos relativos e intervalos de confianza del 95%. El parámetro HOMA fue analizado tanto de forma continua como de forma discreta (terciles).

Los modelos fueron ajustados con la introducción de variables o factores de riesgo con influencia potencial sobre los sucesos finales de estudio (edad, sexo, índice de comorbilidad, albúmina plasmática, proteína C reactiva, función renal residual, proteinuria, etc.). La elección de las variables que mejor ajustaron los modelos se realizó de forma automática mediante el proceso de eliminación progresiva condicional.

Para confirmar la proporcionalidad de riesgo en todos los estudios de supervivencia se examinaron los gráficos resultantes de correlacionar el logaritmo (-logaritmo de la tasa de supervivencia) con el logaritmo del tiempo de supervivencia, así como los gráficos de los residuos parciales de cada covariable frente al tiempo de supervivencia.

El porcentaje de datos ausentes fue menor del 1% en todas las variables. Las variables cuantitativas perdidas fueron reemplazadas con el valor de la media aritmética del resto de los datos presentes.

Los datos de este estudio se presentan como media y desviación estándar (\pm DE), o como mediana y rangos intercuartiles o valor mínimo-máximo. Una $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa. El análisis estadístico y los gráficos se realizaron con el programa SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, EE.UU.).

RESULTADOS

Características clínicas asociadas a la resistencia a la insulina

Los niveles medios de insulina y del parámetro HOMA en el grupo de estudio fueron: $17,31 \pm 7,54$ mU/ml y $4,28 \pm 2,07$ mU/ml x mmol/l, respectivamente.

En la tabla 1 se exponen las características clínicas y bioquímicas de los pacientes agrupados por terciles de la frecuencia de distribución del parámetro HOMA. No se observaron diferencias significativas en la edad, sexo, índice de comorbilidad, porcentaje de pacientes con cardiopatía isquémica y proteinuria. Los pacientes en el tercil superior tenían un fil-

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes agrupados según terciles del parámetro HOMA

	Tercil inferior	Tercil medio	Tercil superior
Edad, años	60 ± 19	66 ± 14	62 ± 15
Sexo, H/M	72/50	61/61	63/58
Comorbilidad			
- Ausente	74	61	74
- Leve-Moderada	37	52	40
- Severa	11	9	7
Con antecedentes de cardiopatía isquémica, %	12	12	11
Con antecedentes de otros procesos vasculares, %	18	17	15
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,3 ± 4,7	28,1 ± 4,9 ^a	30,2 ± 5,6 ^b
PAS, mmHg	147 ± 25	153 ± 23	149 ± 25
PAD, mmHg	86 ± 13	85 ± 11	87 ± 13
Filtrado glomerular, ml/min/1,73 m ²	15,58 ± 5,89	14,64 ± 4,71	13,12 ± 4,08 ^c
Proteinuria, mg/24 h	2.000 ± 2.458	1.819 ± 2.223	1723 ± 1732
Ácido úrico sérico, mg/dl	7,4 ± 1,9	7,7 ± 1,9	7,6 ± 2,3
Albúmina plasmática, g/dl	3,84 ± 0,54	3,81 ± 0,50	3,98 ± 0,40 ^e
Colesterol total plasmático, mg/dl	193 ± 56	203 ± 45	194 ± 49
Triglicéridos plasmáticos, mg/dl	115 ± 51	126 ± 61	171 ± 111 ^b
Calcio total sérico, mg/dl	9,19 ± 0,81	9,25 ± 0,84	9,42 ± 0,90
Fósforo sérico, mg/dl	4,65 ± 0,98	4,62 ± 0,97	5,00 ± 1,12 ^d
Bicarbonato sérico, mmol/l	21,2 ± 3,4	21,9 ± 4,1	20,6 ± 3,7 ^e
Tasa de catabolismo proteico, g/kg/24 h	1,03 ± 0,32	1,08 ± 0,28	1,07 ± 0,27
Proteína C reactiva, mg/l	8,86 ± 13,99	9,58 ± 17,82	9,14 ± 14,54
PTH, pg/ml	217 ± 185	244 ± 164	301 ± 274 ^c
Ferritina, ng/ml	216 ± 248	115 ± 129 ^a	148 ± 175
HOMA, mU/ml x mmol/l (mín.-máx.)	2,26 (0,73-3,13)	3,92 (3,14-4,90)	6,67 (4,93-11,88)
IECA/ARA, % pacientes	66	69	67
Betabloqueante, % pacientes	19	17	16
Diuréticos, % pacientes	48	57	52

^a p <0,05 tercil medio frente a tercil inferior; ^b p <0,0001 tercil superior frente al resto de terciles; ^c p <0,01 tercil superior frente al tercil inferior; ^d p <0,05 tercil superior frente al resto de terciles; ^e p <0,05 tercil superior frente a tercil medio.

trado glomerular significativamente inferior al de los del tercil inferior. Los pacientes en los terciles superiores de HOMA tenían un índice de masa corporal más elevado que los del tercil inferior. Aunque no se observaron diferencias en las concentraciones de colesterol plasmático total, los pacientes en el tercil superior HOMA mostraron unos niveles de triglicéridos significativamente superiores al de los del resto de los terciles. Los niveles de fósforo sérico también fueron más elevados en los pacientes del tercil superior que en los del resto de los terciles.

Otras diferencias significativas entre terciles se observaron con la albúmina plasmática, bicarbonato y PTH (tabla 1).

Los niveles de proteína C reactiva fueron similares, y no existían diferencias significativas en los fármacos prescritos en los tres subgrupos (tabla 1).

Mediante regresión lineal múltiple, las variables que entraron a formar parte de la mejor ecuación predictiva para los valores HOMA fueron: el índice de masa corporal, los triglicéridos, la albúmina plasmática y los niveles de fósforo sérico (tabla 2).

Relación entre resistencia a la insulina y progresión de la ERC

Durante el período de seguimiento, 234 pacientes (64%) cumplieron el criterio de progresión de la ERC (6 pacientes duplicaron la creatinina sérica inicial, y 228 comenzaron diálisis). Mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 1) se observó que sólo los pacientes en el tercil inferior HOMA mostraban una supervivencia más prolongada sin los criterios de progresión de la ERC (ter-

Tabla 2. Variables asociadas con el parámetro HOMA mediante regresión lineal múltiple

Variable	Coefficiente B	IC 95% coeficiente B	Beta	p
Índice de masa corporal, kg/m ²	0,138	0,102 ; 0,174	0,357	<0,0001
Triglicéridos, mg/dl	0,005	0,003 ; 0,008	0,217	<0,0001
Albúmina, g/dl	0,807	0,414 ; 1,199	0,189	<0,0001
Fósforo sérico, mg/dl	0,311	0,130 ; 0,493	0,157	0,0001
Constante	-4,976	-7,133 ; -2,819		

R² = 0,233.

cil inferior frente al resto de los pacientes: log rank = 4,19; p = 0,04).

En el análisis de regresión de Cox, ajustado a variables potencialmente relacionadas con la progresión de la ERC (edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial sistólica y diastólica, filtrado glomerular basal, proteinuria, hemoglobina, albúmina, fósforo, bicarbonato, diabetes, y tratamiento antiangiotensina, antagonistas del calcio y diuréticos), presentar un HOMA en el tercil inferior seguía asociándose de forma significativa con una progresión más lenta de la ERC (tabla 3 y figura 2).

Relación entre resistencia a la insulina y desarrollo de nuevos episodios de enfermedad cardiovascular o mortalidad

Durante el período de seguimiento, 51 pacientes presentaron un nuevo episodio cardiovascular y 104 fallecieron por cualquier causa. Mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, no se observó una relación significativa entre los terciles de HOMA y el desarrollo de nuevos episodios CV (log

rank = 0,117; NS), ni con la mortalidad por cualquier causa (log rank = 2,64; p = 0,267).

En modelos de regresión de Cox ajustados a edad, sexo, índice de masa corporal, índice de comorbilidad, albúmina plasmática, proteína C reactiva, filtrado glomerular basal, proteinuria, fósforo sérico, y medicación antihipertensiva, el parámetro HOMA tanto en forma continua como en terciles, no se asoció ni con el desarrollo de nuevos procesos CV (relación de riesgo para variable continua = 1,106; IC 95%, 0,901-1,358; p = 0,337), ni con la mortalidad por cualquier causa (RR variable continua = 1,091; IC 95%, 0,991-1,200; p = 0,076).

La estratificación de los modelos para un índice de masa corporal superior o inferior a 30 kg/m² no modificó de forma sustancial los resultados, aunque la relación entre el parámetro HOMA y la mortalidad se situó en el límite de la significación estadística (RR terciles HOMA = 1,28; p = 0,060).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el grado de severidad de la resistencia a la insulina en la ERCA se asocia con la obesidad, niveles de triglicéridos, albúmina y fósforo plasmáticos. Otros parámetros que se asocian de forma univariante con los valores HOMA son el filtrado glomerular, bicarbonato sérico y PTH. Sin embargo, ni las cifras de presión arterial ni los niveles de proteína C reactiva o la magnitud de la proteinuria mostraron una relación significativa con los valores HOMA.

Aunque no existen valores de referencia de la normalidad para el parámetro HOMA (en teoría un joven sano debería tener un valor igual a uno¹⁹), las cifras que presentaron los pacientes incluidos en este estudio fueron muy elevadas (dos tercios de los pacientes tenían un valor >3), lo que confirma la alta prevalencia de esta alteración metabólica en la ERC no diabética.

La obesidad es una característica clínica muy prevalente en la ERC²¹. La RI y la hiperinsulinemia asociada con la obesidad

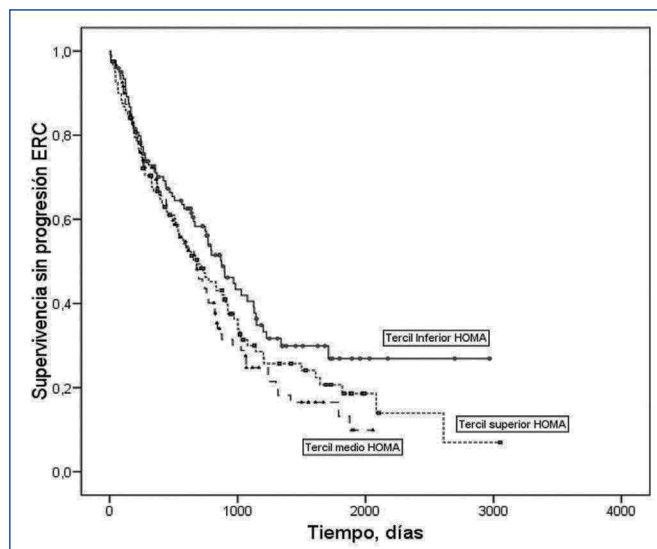


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin criterios de progresión de la ERC según terciles de HOMA.

Tabla 3. Parámetros incluidos en la mejor ecuación predictiva sobre la progresión de la ERC estimada mediante regresión de Cox

Variable	Relación riesgo ^a	IC 95% Relación riesgo	p
Edad, años	0,98	0,97 ; 0,99	<0,0001
Sexo (1 = hombre)	1,52	1,15 ; 2,00	<0,004
Índice de masa corporal, kg/m ²	0,97	0,94 ; 0,99	0,023
Albúmina plasma, g/dl	0,57	0,42 ; 0,79	<0,0001
Proteinuria, g/24 h	1,09	1,03 ; 1,15	0,005
Filtrado glomerular basal, ml/min/1,73 m ²	0,87	0,84 ; 0,91	<0,0001
Fósforo sérico, mg/dl	1,32	1,14 ; 1,53	<0,0001
Tercil inferior HOMA (0,1)	0,72	0,54 ; 0,97	0,032

No entraron a formar parte de la mejor ecuación predictiva: diabetes, presión arterial sistólica, diastólica, hemoglobina, bicarbonato, triglicéridos, medicamentos antiangiotensina, antagonistas del calcio, diuréticos.

^a Relación de tasas instantáneas («hazard ratio»).

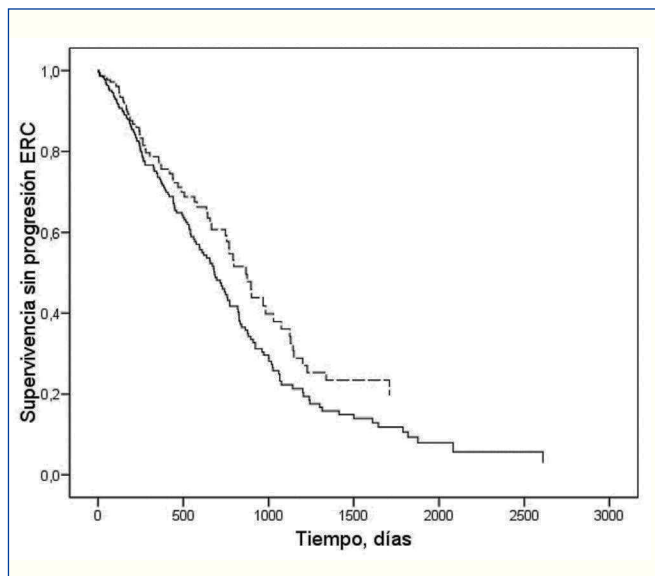


Figura 2. Curvas de supervivencia en pacientes con HOMA en el tercil inferior (línea discontinua) y el resto de los pacientes de estudio (línea continua). El modelo es una estimación tras ajuste con edad, sexo, índice masa corporal, albúmina, proteinuria, fósforo

han sido implicadas en el desarrollo de enfermedad renal y de aterosclerosis acelerada^{22,23}. La obesidad fue muy prevalente en los pacientes incluidos en el presente estudio, y determinó de forma significativa el grado de severidad de la RI, sugiriendo una relación patogénica en el desarrollo de esta alteración metabólica, independiente de la atribuible a la uremia.

La hipertrigliceridemia es una dislipemia asociada patogénicamente a la RI^{3,4}. Esta alteración lipídica también es muy frecuente en la ERC²⁴. Los resultados del presente estudio

muestran una asociación significativa entre los valores HOMA y los triglicéridos plasmáticos, lo que sugiere un papel importante de la RI en el desarrollo de esta dislipemia en la ERC.

La relación positiva entre los valores HOMA y las concentraciones de albúmina plasmática es un dato destacable en el presente estudio. La concentración de albúmina plasmática refleja la presencia y severidad de distintos procesos que tienen un impacto negativo en la evolución de los pacientes con ERC (p. ej., desnutrición, inflamación, hipervolemia, etc.), y así este parámetro es considerado como un «índice clínico de enfermedad»²⁵, determinante de mortalidad en la mayoría de los estudios en pacientes con ERC.

En pacientes en hemodiálisis, el parámetro HOMA se relaciona positivamente tanto con la tasa de síntesis como con la de degradación proteica muscular, aunque con una tendencia a asociarse negativamente con el balance neto de proteínas musculares²⁶. Mientras que estos hallazgos sugieren un efecto negativo de la RI sobre el estado de nutrición, otros estudios en pacientes con ERC prediálisis muestran que la cantidad de ingesta proteica determina el grado de hiperinsulinemia y sensibilidad a la insulina, mejorando la RI con dietas bajas en proteínas y fósforo²⁷⁻²⁹.

Una posible explicación a la asociación positiva entre HOMA y albúmina plasmática podrían ser las diferencias en la ingesta proteica y estado de nutrición entre pacientes. Aunque los pacientes en el tercil inferior de HOMA del presente estudio mostraban una tasa de catabolismo proteico (PNNA) inferior a la de los pacientes en los terciles superiores, las diferencias no fueron significativas, y por tanto no se puede aceptar esta hipótesis.

Los niveles de fósforo plasmático también se asociaron positivamente con los valores de HOMA. Redundando en la hi-

pótesis anterior, una ingesta inadecuada al grado de insuficiencia renal podría ayudar a explicar este hallazgo. Una reducción de fósforo en la dieta ha demostrado mejorar el grado de RI en pacientes con ERC²⁸. También hay que señalar el vínculo potencial que tiene la insulina sobre la excreción urinaria de fósforo. La insulina posee un efecto antifosfatúrico^{30,31}, antagonizando incluso la acción fosfatúrica de la PTH³². En el presente estudio no se realizaron balances de fósforo y, por tanto, no es posible confirmar esta hipotética relación entre RI y fósforo.

La hiperinsulinemia y la RI predisponen al desarrollo o al agravamiento de la hipertensión arterial, y al desarrollo y a la progresión de la ERC a través de mecanismos como el aumento de la reabsorción renal de sodio, incremento de la actividad simpática, alteraciones de la función endotelial y del podocito, dislipemia, hiperglucemia, y aumento de la actividad renina-angiotensina³³. En algunos estudios se ha observado una relación entre el parámetro HOMA y la tasa de progresión de la ERC en pacientes con glomerulonefritis³⁴, y entre los niveles plasmáticos de insulina y la tasa de progresión del deterioro renal asociado con la edad³⁵.

La progresión de la ERC, según los criterios establecidos en el presente estudio, fue más lenta en pacientes con un menor grado de RI (tercil inferior). Aunque el hallazgo es estadísticamente significativo, incluso después del ajuste con otros determinantes de la progresión de la ERC, y consistente con los potenciales efectos negativos de la hiperinsulinemia, la relevancia clínica de este hallazgo no parece muy importante, si lo comparamos con el efecto que tienen otros factores (proteinuria, edad, fósforo, etc.) en la progresión de la ERC.

Aunque la RI se considera un factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad en la población general¹⁴, el impacto de esta alteración metabólica en la población con ERC es controvertido^{7,14-16}. En la ERC, la asociación entre RI y mortalidad sólo se ha descrito en pacientes japoneses^{14,16}, mientras que en otros grupos étnicos no se ha podido demostrar esta asociación^{7,15}.

Los resultados del presente estudio tampoco apoyan una asociación entre la magnitud del parámetro HOMA y la mortalidad o desarrollo de nuevos sucesos CV en pacientes con ERC avanzada prediálisis, hallazgos, una vez más, discrepantes con los que se observan en la población general.

Este estudio presenta limitaciones. La medida de la severidad de la RI se basa en una sola muestra del parámetro HOMA. El diseño transversal del estudio sobre los determinantes del parámetro HOMA limita la capacidad de explicar adecuadamente las asociaciones. La ausencia de relación entre los niveles HOMA y el desarrollo de nuevos procesos CV no descarta una potencial relación de la RI con la severidad y extensión del daño aterosclerótico vascular medidas por procedimientos más específicos y sensibles. Los criterios de

progresión de ERC utilizados en el presente estudio no son tan fiables como la medida o estimación de los cambios del filtrado glomerular durante el período de seguimiento.

En conclusión, la resistencia a la insulina estimada por el parámetro HOMA es prevalente en la ERC avanzada, aunque no parece influir negativamente en el pronóstico vital de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97:2601-10.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000;106:453-8.
- McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
- Eidemak I, Feldt-Rasmussen B, Kanstrup IL, Nielsen SL, Schmitz O, Strandgaard S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity. *Diabetologia* 1995;38:565-72.
- Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1343-7.
- Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, et al., MMKD Study Group. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1091-8.
- Lorenzo C, Nath SD, Hanley AJ, Abboud HE, Haffner SM. Relation of low glomerular filtration rate to metabolic disorders in individuals without diabetes and with normoalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:783-9.
- DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;67:563-8.
- Alvestrand A, Mujagic M, Wajngot A, Efendic S. Glucose intolerance in uremic patients. The relative contributions of impaired beta-cell function and insulin resistance. *Clin Nephrol* 1989;31:175-83.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Supl 12):S16-S23.
- Schiffri EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple J. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
- Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular

- mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1894-900.
15. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2599-606.
 16. Takenaka T, Kanno Y, Ohno Y, Suzuki H. Key role of insulin resistance in vascular injury among hemodialysis patients. *Metabolism* 2007;56:153-9.
 17. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1085-92.
 18. Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B. Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1993;44:1048-57.
 19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
 20. Kanauchi M, Akai Y, Hashimoto T. Validation of simple indices to assess insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in patients with renal dysfunction. *Nephron* 2002;92:713-5.
 21. Abrass CK. Overview. Obesity: what does it have to do with kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2768-72.
 22. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2775-91.
 23. Schelling JR, Sedor JR. The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: More than a fat chance? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2773-4.
 24. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1246-61.
 25. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:223-30.
 26. Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM, Shintani A, Flakoll PJ, Ikizler TA. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:146-52.
 27. Gin H, Aparicio M, Potaux L, Merville P, Combe C, De Precigout V, et al. Low-protein, low-phosphorus diet and tissue insulin sensitivity in insulin-dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991;57:411-5.
 28. Gin H, Combe C, Rigalleau V, Delafaye C, Aparicio M, Aubertin J. Effects of a low-protein, low phosphorus diet on metabolic insulin clearance in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1994;59:663-6.
 29. Rigalleau V, Blanchetier V, Combe C, Guillot C, Deleris G, Aubertin J, et al. A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1512-6.
 30. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
 31. Allón M, Rodríguez M, Llach F. Insulin in the acute renal adaptation to dietary phosphate restriction in the rat. *Kidney Int* 1990;37:14-20.
 32. Gunputalli J, Rogers A, Bourke E. Effect of insulin on renal phosphorus handling in the rat: Interaction with PTH and nicotinamide. *Am J Physiol* 1985; 249:F610-F618.
 33. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2816-27.
 34. Kaartinen K, Syrjanen J, Porsti I, Harmoinen A, Pasternack A, Huhtala H, et al. Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:778-83.
 35. Oterdoom LH, De Vries AP, Gansevoort RT, De Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Fasting insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1587-92.