

Servicio de Nefrología. Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

LA RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA INSULINA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Mirolaba Dalas Guiber^{1¶β‡}, Famet Caridad Alfonso Sat^{1ϕ}, Iamara Castro Licea^{1ω}, Celia Alonso Rodríguez^{2‡β}, Randolpho Torres Martínez^{1δϕ}, Dulce María Sanz Guzmán^{3ψ}.

RESUMEN

Introducción: La azotemia acompañante de la enfermedad renal crónica (ERC) suele inducir resistencia aumentada a la acción de la insulina y trastornos de la utilización periférica de los glúcidos. **Objetivo:** Describir la ocurrencia de insulinoresistencia (IR) en la ERC. **Locación del estudio:** Programa de Hemodiálisis, Servicio de Nefrología, Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). **Diseño del estudio:** Transversal, analítico. **Serie de estudio:** Sesenta y cinco pacientes (*Hombres:* 50.8 %; *Edad promedio:* 54.5 ± 15.7 años; *Edades ≥ 60 años:* 43.1 %; *Causa de la ERC:* Glomerulopatías crónicas: 32.2 %; Hipertensión arterial: 29.2 %; Diabetes mellitus: 15.4 %; Enfermedad renal poliquística: 13.8 %; *Tiempo de evolución de la ERC:* 13.2 ± 11.0 años; *Estadio de la ERC:* IV: Prediálisis: 16.9 % vs. V: Diálisis: 83.1 %) atendidos entre los años 2015 – 2016. **Métodos:** En los pacientes se determinaron la glicemia, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la insulina tras una noche de ayunas. La IR se calificó mediante los índices HOMA-IR y HOMA-β. **Resultados:** Los indicadores de IR se comportaron como sigue: *Glicemia en ayunas:* 5.8 ± 2.0 mmol.L⁻¹; *HbA1c:* 5.5 ± 1.4 %; *Insulina en ayunas:* 12.6 ± 10.8 mUI.mL⁻¹; *HOMA-IR:* 3.4 ± 4.9; *HOMA-β:* 64.4 ± 43.6 %. Los estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos se distribuyeron como sigue: *Glicemia en ayunas > 7.8 mmol.L⁻¹:* 16.1 %; *HbA1c > 6 %:* 16.1 %; *Insulina en ayunas > 18 mIU.mL⁻¹:* 29.2 %; *HOMA-IR > 2.6:* 46.1 %; y *HOMA-β < 46 %:* 36.9 %; respectivamente. La plausibilidad de los datos impidió evaluar la influencia de la etapa de progresión de la ERC y de la enfermedad subyacente sobre la IR. **Conclusiones:** La IR se presentó en una proporción importante de los nefrópatas crónicos. La IR se concentró en los estadios más avanzados de la ERC, independientemente de la enfermedad subyacente. **Dalas Guiber M, Alfonso Sat FC, Castro Licea I, Alonso Rodríguez C, Torres Martínez R, Sanz Guzmán DM. La resistencia periférica a la insulina en la enfermedad renal crónica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2021;31(1):59-71. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Enfermedad renal crónica / Diálisis / Azotemia / Resistencia a la insulina.*

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General. Especialista de Primer Grado en Nefrología.

² Licenciada en Bioquímica. ³ Licenciada en Enfermería.

[¶] Máster en Investigaciones en Aterosclerosis. ^γ Máster en Ciencias de la Salud. ^δ Máster en Infectología. ^ψ Máster en Enfermería.

^ω Profesor Instructor. ^ϕ Profesor Asistente. ^β Profesor Auxiliar.

[‡] Investigadora asistente.

Recibido: 6 de Febrero del 2021. Aceptado: 15 de Marzo del 2021.

Mirolaba Dalas Guiber. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico-quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro # 701 e/t Marqués González. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: miroslabadalas@infomed.sld.cu.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha revelado como un problema global de salud pública dadas la extensión de la misma y las profundas implicaciones y repercusiones de la misma.¹⁻² La ERC muestra una incidencia creciente en todas las regiones del mundo, independientemente del nivel de desarrollo social, económico y tecnológico de las sociedades y los países: un fenómeno atribuido al envejecimiento demográfico, por un lado; y la creciente expansión del exceso de peso y la obesidad, y el alza concomitante de comorbilidades crónicas como la hipertensión arterial (HTA) y la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), por el otro.³⁻⁴ La ERC trae consigo un aumento importante (y muchas veces parcialmente satisfecho) de las demandas de cuidados especializados, asistencia médica, intervenciones farmacológicas, y la provisión de terapias de reemplazo renal (TRR) como lo serían la hemodiálisis (HD), la diálisis peritoneal (DP), y el trasplante renal (TR) en los estadios finales de la misma.⁵⁻⁶

La disfunción renal crónica altera profundamente la capacidad de la economía para sostener la constancia del medio interno.⁷⁻⁸ La acumulación de sustancias tóxicas sin depurar (cuya gravedad es estimada de la azotemia) en los líquidos corporales resulta en una situación de acidosis metabólica que, a su vez, desencadena, agrava y perpetúa los desórdenes humorales y metabólicos que son propios de la ERC.⁹⁻¹⁰ En este particular, la acidosis metabólica trastorna la respuesta de células, tejidos y órganos a la acción de la insulina, y perturba cada una de las etapas de la internalización y la utilización de la glucosa y los demás carbohidratos.¹¹⁻¹² Se instala así un estado de resistencia periférica a la insulina que desregula el metabolismo energético y provoca otras respuestas

compensatorias secundarias como la activación de la proteólisis muscular y el incremento de la gluconeogénesis hepática para la síntesis *de novo* de glucosa.¹³⁻¹⁴ La insulinorresistencia (IR) suele agravarse por la inflamación sistémica desencadenada por la azotemia crónica.¹⁵⁻¹⁶ Todos los eventos anteriormente descritos culminan en depleción de los tejidos magros, caquexia, hipercatabolismo, y desnutrición.¹⁷⁻¹⁸ De no ser reconocidos e intervenidos apropiadamente, estos eventos fisiopatológicos conducirían a un riesgo incrementado de complicaciones (muerte incluida) durante el tratamiento del nefrópata crónico y la administración de las TRR.¹⁹⁻²⁰

La IR puede reconocerse de varias formas en la ERC. La constatación de valores séricos elevados de glucosa tras una noche en ayunas en un nefrópata crónico sin antecedentes de trastornos de la utilización periférica de los glúcidos indicaría una creciente resistencia de la periferia para internalizar la glucosa.²¹ Valores séricos de glucosa persistentemente elevados después de un reto con Dextrosa (un polímero hidratado de glucosa) también apuntan hacia la desregulación de la internalización y la utilización periféricas de este sustrato energético.²² Asimismo, la aparición de hipertrigliceridemia en ausencia de una historia de dislipidemias y/o tratamiento antilipémico también indicaría la desviación de las cantidades de glucosa acumuladas en exceso en la sangre hacia la formación de triglicéridos y la deposición en diferentes sitios de la economía como el espesor de los órganos sólidos abdominales y el endotelio arterial.²³⁻²⁴

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido propuesta como un indicador del control metabólico de los pacientes diabéticos.²⁵ La persistencia en el tiempo de la hiperglicemia se refleja en un aumento de la glicosilación no enzimática de las proteínas corporales.²⁶ En base a ello, la

HbA1c también podría emplearse como un indicador de IR en la ERC.²⁷

La IR también podría reconocerse mediante los varios índices de resistencia a la insulina que se han desarrollado para estos fines.²⁸⁻²⁹ Entre los varios propuestos se destacan el índice HOMA de insulinoresistencia (HOMA-IR del inglés “Homeostatic Model Assessment”) y el índice HOMA- β . El índice HOMA-IR estima la resistencia de la periferia a la influencia de la insulina, y se obtiene del producto de las concentraciones séricas basales (léase también en ayunas) de la glucosa y la insulina.³⁰ Por su parte, el índice HOMA- β mediría la actividad de las células β del páncreas endocrino; y se obtendría como el cociente (insulina/ Δ), donde el denominador Δ representaría la diferencia entre la glicemia en ayunas determinada en el nefrópata y la cota inferior del intervalo de referencia biológica para este analito.³¹

Varios estudios se han completado sobre los distintos dominios del fisiopatologismo del nefrópata crónico atendido en el Servicio de Nefrología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). Travieso Acay *et al.* (2017)³² describieron los estados alterados de la homeostasis del hierro. Monteagudo Mugarra *et al.* (2018)³³ mostraron el comportamiento de varios indicadores hematobioquímicos del estado nutricional del nefrópata. Dalas Guiber *et al.* (2019)³⁴ discutieron las asociaciones entre los eventos cardiovasculares y los predictores bioquímicos de la Gran Crisis Aterosclerótica (GCA). Pérez Sobrino *et al.* (2020)³⁵ presentaron el estado de la función tiroidea en la ERC. En el momento actual, en los nefrópatas crónicos sujetos a diálisis iterada en un programa ambulatorio prevalece un *status* proinflamatorio que se traslada hasta la anemia, la hipoproteinemia, y la glicosilación de las proteínas plasmáticas. También fueron llamativas la

hipocolesterolemia y la anemia: expresión probable de la calidad de los ingresos dietéticos corrientes del nefrópata crónico. Por otro lado, los cambios observados en el *status* tiroideo de los nefrópatas pudieran reflejar las complejas interacciones entre la inflamación, la resistencia a la insulina, la uremia, el tiempo de evolución de la ERC, y la influencia de la TRR empleada.

De forma interesante, estos estudios no han examinado la respuesta tisular a la insulina ni, por la misma razón, evaluado la presencia de estados de IR en nefrópatas que atraviesan diferentes estadios de la ERC. En virtud de ello, se ha conducido este trabajo que tuvo como propósito primario revelar el estado de varios indicadores de IR en los nefrópatas crónicos atendidos en el hospital de pertenencia de los autores.

MATERIAL Y MÉTODO

Locación del estudio: Programa de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico-quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

Diseño del estudio: Transversal y analítico.

Serie de estudio: Fueron elegibles para ser incluidos en la serie del presente estudio aquellos nefrópatas atendidos en el Programa hospitalario de HD entre los años 2015 – 2016 en los distintos estadios de la ERC. Los pacientes fueron admitidos en la serie de estudio si consintieron en ello mediante la firma del correspondiente acto, y si se completaron los procedimientos experimentales previstos en el diseño de la presente investigación. En virtud de lo anterior, se excluyeron de la serie de estudio a aquellos enfermos que no consintieron en participar, los que no acudieron a las citas programadas para la realización de las pruebas bioquímicas, o en los que no se completaron los procedimientos experimentales (por abandono o fallecimiento).

De cada uno de los pacientes participantes se obtuvieron el sexo (Masculino | Femenino), la edad (como años de vida), la causa de la pérdida de la función renal, el tiempo de evolución de la ERC (como los años transcurridos entre los momentos de la encuesta y el diagnóstico), y el estadio de la ERC (Estadio IV: Prediálisis vs. Estadio V: Diálisis). Adicionalmente, se obtuvo el tiempo de permanencia del paciente en el programa hospitalario de HD (como los años transcurridos entre los momentos de la encuesta y el inicio de la HD).

Determinaciones hematobioquímicas:

De cada uno de los pacientes participantes en el estudio se obtuvo una muestra de sangre venosa en ayunas por punción antecubital. Las muestras de sangre venosa se dejaron en reposo a temperatura ambiente hasta la decantación y la obtención del suero. A continuación, las muestras de sangre se centrifugaron, y el suero resultante fue recuperado y congelado a -20°C hasta la determinación de las variables hematobioquímicas de interés.

Las determinaciones hematobioquímicas se realizaron según los protocolos operacionales implementados en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. Las cifras séricas de glucosa y triglicéridos en ayunas se determinaron mediante métodos enzimáticos basados en la reacción de Trinder. Por su parte, la HbA1c se ensayó mediante un método inmunoenzimático. Mientras, la hormona insulina se determinó mediante un método inmunoradiométrico.

Ulteriormente, las determinaciones hematobioquímicas se dicotomizaron según los puntos de corte siguientes: *Glicemia en ayunas*: Esperada: $\leq 7.8 \text{ mmol.L}^{-1}$ vs. Aumentada: $> 7.8 \text{ mmol.L}^{-1}$; *Triglicéridos*: Esperados: $\leq 2.0 \text{ mmol.L}^{-1}$ vs. Aumentados: $> 2.0 \text{ mmol.L}^{-1}$; *HbA1c*: Esperada: $\leq 6 \%$ vs. Aumentada: $> 6 \%$; e *Insulina en ayunas*: Esperada: $\leq 18 \text{ mUI.mL}^{-1}$ vs. Aumentada: $>$

18 mUI.mL^{-1} ; respectivamente.

Los índices HOMA-IR³⁶ y HOMA- β ³⁷ se calcularon según las ecuaciones avanzadas previamente. El índice HOMA-IR califica la presencia de estados de IR: un índice HOMA-IR > 2.6 indica la presencia de IR en el nefrópata.³⁶ Por su parte, el índice HOMA- β denota la funcionalidad de las células β pancreáticas.³⁷ El índice HOMA- β recorre valores posibles entre 0 % (ausencia de actividad de las células β) y 100 % (todas las células β funcionantes).³⁷ Un índice HOMA- β $< 46 \%$ indica pérdida de la actividad de las células β .³⁷

Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:

Los datos demográficos, clínicos y hormonales de los nefrópatas crónicos estudiados se anotaron en los formularios provistos por el diseño experimental de la investigación; y se ingresaron en un contenedor digital construido sobre EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Redmon, Virginia, Estados Unidos). Los datos fueron reducidos hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas | relativas y porcentajes), según el tipo de la variable.

Los estados alterados de los indicadores de IR se estimaron de la frecuencia de nefrópatas con valores aumentados de la glicemia y los triglicéridos en ayunas, y de la proporción de enfermos con IR determinada mediante los índices calculados. Los estados de IR se ajustaron ulteriormente según las características demográficas y clínicas de los mismos.

Adicionalmente, se examinaron las asociaciones entre las características demográficas y sanitarias de los pacientes ERC, por un lado, y el estado corriente de los indicadores de IR determinados en el presente estudio mediante la construcción de *tests* de independencia basados en la distribución ji-cuadrado.³⁸ Se empleó un nivel menor del 5 % para denotar las asociaciones como significativas.³⁸

Consideraciones éticas: En todo momento los pacientes que participaron en el estudio fueron tratados de acuerdo con las normas éticas promulgadas en el sistema cubano de salud pública, en congruencia con la Declaración de Helsinki sobre los Derechos Humanos.³⁹ Por este propósito, los pacientes fueron informados de los objetivos del presente estudio, y de la importancia del mismo, cuando se les solicitó que participaran en él. Se le aseguró a cada paciente el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento sin menoscabo de la asistencia médica que le correspondía por su dignidad y condición. Los pacientes fueron incluidos en la serie de estudio después que manifestaron su acuerdo en participar, y firmaron el correspondiente acto de consentimiento informado. Los datos colectados de los pacientes fueron agregados en los resultados de la presente investigación, y tratados en forma anónima y confidencial.

RESULTADOS

La serie de estudio quedó constituida finalmente por 65 nefrópatas atendidos durante la ventana de observación de la investigación en la institución. Las características demográficas, clínicas y sanitarias de la serie de estudio han sido descritas anteriormente.³⁹⁻⁴² Los nefrópatas crónicos se distribuyeron según el estadio de la enfermedad de la manera siguiente: *Estadio IV: Predialítico*: 16.9 % vs. *Estadio V: Dialítico*: 83.1 %. Prevalcieron los hombres sobre las mujeres. La edad promedio de los nefrópatas estudiados fue de 54.5 ± 15.7 años. El 43.1 % de los enfermos tenía 60 (y más) años de edad. El tiempo promedio de evolución de la ERC fue de 13.2 ± 11.0 años. Las glomerulopatías crónicas (32.2 % de la serie de estudio), la HTA (29.2 %), y la DM (15.4 %) fueron las enfermedades prevalentes como la causa de

la pérdida de la función renal en la presente serie de estudio.

La Tabla 1 muestra el estado de los indicadores de la IR. Los valores promedio de la glicemia en ayunas quedaron incluidos dentro de los intervalos de la referencia biológica. Por su parte, los valores promedio de los triglicéridos séricos fueron menores del punto de corte preestablecido de 2.0 mmol.L⁻¹. Asimismo, las cifras promedio del índice HOMA- β fueron mayores que 46 %: el punto de corte empleado para denotar la funcionalidad de las células β pancreáticas. En contraposición con estos hallazgos, los valores promedio de la HbA1c, la insulina plasmática en ayunas y el índice HOMA-IR superaron los correspondientes puntos de corte para denotar la esperanza biológica.

La Tabla 2 también presenta el número de nefrópatas crónicos con valores aumentados de los indicadores de IR. Uno de cada 8 pacientes se presentó con valores elevados de la glicemia en ayunas, los triglicéridos y la Hb1Ac. La tercera parte de los enfermos mostró valores elevados de la insulina plasmática. El índice HOMA-IR estaba aumentado en casi la mitad de los nefrópatas. Mientras, la tercera parte de pacientes exhibió valores disminuidos del índice HOMA- β .

Por su parte, la Tabla 2 muestra las asociaciones entre los indicadores de IR, por un lado, y las características demográficas, clínicas y sanitarias de la serie de estudio. La glicemia basal (léase en ayunas) fue independiente del sexo y la edad del nefrópata, así como del estadio de la ERC y el tiempo de permanencia del paciente en el programa HD (datos no mostrados). Como se hubiera anticipado, los nefrópatas diabéticos mostraron los valores mayores de glicemia en ayunas, y la proporción más elevada de sujetos con hiperglicemia basal.

Tabla 1. Comportamiento de las variables descriptoras de los estados de insulinorresistencia en los nefrópatas crónicos estudiados. Se presentan los valores promedio de los indicadores de insulinorresistencia. También se muestran el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes con valores aumentados del descriptor correspondiente.

Variable	Hallazgos
Glicemia en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.8 ± 2.0
Glicemia en ayunas	Esperada: 56 [83.9] Elevada: > 7.8 mmol.L ⁻¹ : 9 [16.1]
Triglicéridos séricos, mmol.L ⁻¹	1.5 ± 0.7
Triglicéridos séricos	Esperada: 56 [83.9] Elevada: > 2.0 mmol.L ⁻¹ : 9 [16.1]
HbA1c, %	5.5 ± 1.4
HbA1c	Esperada: 56 [83.9] Elevada: > 6 %: 9 [16.1]
Insulina, mUI.mL ⁻¹	12.6 ± 10.8
Insulina	Esperada: 46 [70.8] Elevada: > 18 mUI.mL ⁻¹ : 19 [29.2]
Índice HOMA-IR	3.4 ± 4.1
Índice HOMA-IR	Esperada: 35 [53.9] Elevada: > 2.6: 30 [46.1]
Índice HOMA-β	64.4 ± 43.6
Índice HOMA-β	Esperada: 41 [63.1] Disminuido: < 46 %: 24 [36.9]

Fuente: Registros del estudio.
Tamaño de la serie de estudio: 65.

La HbA1c mostró un comportamiento similar al de la glicemia basal. Los valores promedio de HbA1c fueron similares entre sí respecto del sexo y la edad del enfermo, el estadio de progresión de la ERC, y el tiempo de permanencia en el programa HD. Igualmente a lo descrito previamente, los nefrópatas diabéticos mostraron los valores promedio mayores de HbA1c, y la mayor proporción de sujetos con valores elevados de este indicador. Por su parte, los triglicéridos séricos y la insulina fueron independientes del sexo y la edad del sujeto, el estadio de progresión de la ERC, el tiempo de permanencia en el programa HD, y la causa de pérdida de la función renal.

El índice HOMA-IR fue independiente del sexo y la edad del sujeto (datos no mostrados). Los nefrópatas en diálisis mostraron valores disminuidos del índice

HOMA-IR, pero sin que las diferencias alcanzaran significación estadística: Prediálisis: 4.7 ± 3.8 vs. Diálisis: 3.2 ± 4.0 (p = 0.0542). El índice HOMA-IR también fue independiente del tiempo de permanencia en el programa HD (datos no mostrados). Los nefrópatas diabéticos mostraron los valores promedio mayores del índice HOMA-IR.

El índice HOMA-β fue independiente del sexo del sujeto, el tiempo de permanencia en el programa HD, y la causa de pérdida de la función renal. Sin embargo, se hace llamar la atención sobre los valores (al menos numéricamente) disminuidos del índice HOMA-β en los nefrópatas con edades < 60 años: Edades < 60 años: 58.5 ± 45.1 % vs. Edades ≥ 60 años: 68.3 ± 43.3 % (Δ = -9.8; p > 0.05).

Tabla 2. Asociaciones entre las características demográficas y clínicas de los nefrópatas estudiados.

Característica	Glicemia en ayunas	Triglicéridos	Hb1Ac	Insulina en ayunas	HOMA-IR	HOMA-β
Sexo						
• Masculino	5.2 ± 2.3 2 [6.1]	1.4 ± 0.7 7 [21.2]	5.3 ± 1.3 4 [12.1]	12.0 ± 9.3 8 [24.2]	3.0 ± 3.1 14 [42.4]	65.9 ± 43.6 10 [30.3]
• Femenino	6.5 ± 3.7 7 [21.9]	1.2 ± 0.5 2 [6.3]	5.4 ± 1.5 5 [15.6]	13.2 ± 11.9 11 [34.3]	3.9 ± 4.8 16 [48.5]	60.2 ± 45.6 14 [43.7]
Edad						
• < 60 años	5.8 ± 2.3 3 [7.7]	1.2 ± 0.5 6 [15.4]	5.3 ± 1.4 3 [7.7]	11.8 ± 10.9 8 [20.5]	3.3 ± 4.5 16 [41.0]	58.5 ± 45.1 16 [41.0]
• ≥ 60 años	5.8 ± 3.7 6 [23.1]	1.4 ± 0.7 3 [11.5]	5.5 ± 1.3 6 [23.1]	13.6 ± 10.3 11 [42.3]	3.5 ± 3.4 14 [53.8]	68.3 ± 43.3 8 [30.8]
Estadio de la ERC						
• Prediálisis	5.8 ± 1.9 2 [18.2]	1.5 ± 0.6 3 [27.3]	5.5 ± 1.3 2 [18.2]	16.8 ± 8.6 5 [45.5]	4.7 ± 3.8 7 [63.6]	90.3 [¶] ± 17.1 0 [0.0]
• Diálisis	5.9 ± 3.3 7 [13.0]	1.2 ± 0.6 6 [11.1]	5.3 ± 1.4 7 [13.0]	11.7 ± 10.9 14 [25.9]	3.2 ± 4.0 23 [42.6]	56.7 ± 45.6 24 [44.4]
Tiempo de permanencia en el programa HD						
• < 1 año	5.7 ± 1.7 4 [16.7]	1.4 ± 0.5 4 [16.7]	5.3 ± 1.1 4 [16.7]	14.8 ± 9.3 10 [41.7]	4.0 ± 3.3 15 [62.5]	78.8 ± 37.2 4 [16.7]
• Entre 1 – 5 años	6.2 ± 4.1 5 [15.6]	1.2 ± 0.7 3 [9.3]	5.6 ± 1.7 5 [15.6]	11.3 ± 11.5 7 [21.9]	3.3 ± 4.8 12 [37.5]	52.6 ± 45.1 16 [50.0]
• Entre +5 – 10 años	4.9 ± 0.5 0 [0.0]	1.4 ± 0.6 1 [25.0]	4.7 ± 0.4 0 [0.0]	15.3 ± 8.2 1 [25.0]	3.4 ± 2.0 1 [25.0]	94.8 ± 10.5 0 [0.0]
• > 10 años	4.6 ± 0.8 0 [0.0]	1.3 ± 0.6 1 [20.0]	4.6 ± 0.5 1 [20.0]	8.2 ± 10.4 1 [20.0]	1.9 ± 1.6 2 [40.0]	20.2 ± 44.6 4 [80.0]
Enfermedad subyacente						
• Glomerulopatías crónicas	5.2 ± 1.4 2 [9.5]	1.4 ± 0.7 3 [14.3]	5.0 ± 0.7 1 [4.8]	11.2 ± 9.3 6 [28.6]	2.7 ± 2.5 9 [42.9]	59.5 ± 46.3 8 [38.1]
• HTA	5.3 ± 1.6 2 [10.5]	1.3 ± 0.5 3 [15.8]	5.2 ± 1.1 2 [10.5]	11.4 ± 10.0 6 [31.6]	3.1 ± 3.6 8 [42.1]	39.1 ± 41.9 5 [26.3]
• Diabetes mellitus	10.0 ± 5.7 5 [50.0]	1.1 ± 0.6 1 [10.0]	7.1 ± 2.3 6 [60.0]	11.5 ± 10.0 3 [30.0]	5.8 ± 7.1 6 [60.0]	67.9 ± 42.4 7 [70.0]
• Enfermedad poliquística	4.5 ± 0.6 0 [0.0]	1.2 ± 0.2 0 [0.0]	4.9 ± 0.3 0 [0.0]	18.2 ± 13.8 2 [22.2]	3.7 ± 2.9 4 [44.4]	67.9 ± 42.4 2 [22.2]
• Otras	4.6 ± 0.9 0 [0.0]	1.3 ± 0.7 2 [33.3]	4.8 ± 0.4 0 [0.0]	14.6 ± 10.2 2 [33.3]	3.0 ± 2.3 3 [50.0]	80.6 ± 38.9 2 [33.3]
Todos	5.8 ± 2.0 9 [16.1]	1.5 ± 0.6 9 [16.1]	5.5 ± 1.4 9 [16.1]	12.6 ± 10.8 19 [29.2]	3.4 ± 4.9 30 [46.1]	64.4 ± 43.6 24 [36.9]

[¶] p < 0.05.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie de estudio: 65.

Los valores del índice HOMA- β también fueron menores en los nefrópatas sujetos a diálisis: Prediálisis: 90.3 ± 17.1 % vs. Diálisis: 56.7 ± 45.6 ($\Delta = +33.6$; $t = -2.371$; $p < 0.05$; test t-Student para comparaciones independientes). Sin embargo, se alerta sobre la plausibilidad de los datos y la representatividad desigual de las subpoblaciones en comparación.

DISCUSIÓN

Este trabajo ha examinado por primera vez (hasta donde alcanza la memoria de la RCAN) el estado de la IR en nefrópatas crónicos tanto en etapa predialítica como los sujetos a HD iterada. Así, uno de cada 8 pacientes se presentó con hiperglicemia en ayunas, hipertrigliceridemia y valores elevados de la HbA1c. Igualmente, casi la tercera parte de los pacientes mostró valores elevados de insulina en ayunas.

La IR se caracterizó también mediante el cálculo de dos índices de IR de uso común en la literatura especializada. Así, casi la mitad de los nefrópatas mostró valores elevados del índice HOMA-IR, y con ello, estados importantes de resistencia periférica a la insulina*. Por su parte, la tercera parte de los pacientes se presentó con valores del índice HOMA- β menores del 46 %: el punto de corte elegido para denotar la disfuncionalidad de la célula β pancreática; lo que indicaría una afectación sensible de la actividad de las células β del páncreas endocrino.

El comportamiento de los indicadores determinados de la IR fue independiente de las características demográficas y clínicas de los nefrópatas, y las asociaciones encontradas entre un indicador especificado de IR y alguna de las características propias del nefrópata deben ser interpretadas de

acuerdo con la plausibilidad de los datos y la desigual distribución de los casos de acuerdo con los distintos estratos de la característica correspondiente. También se hace saber que no constituyó un objetivo de este trabajo examinar en detalle la naturaleza de las asociaciones que se encontraran a la conclusión del estudio. Dicho lo anterior, los estados de IR deberían ser independientes del sexo del nefrópata. Si existieran, las asociaciones que se encontraran reflejarían un componente cultural y ambiental antes que otro ligado al sexo.

La edad podría influir en el comportamiento del indicador empleado en la calificación de la IR. De la inspección de los resultados se puede aventurar que (como regla general) los valores promedio de los indicadores de IR fueron (al menos numéricamente) mayores en los sujetos con edades ≥ 60 años, así como mayor también la proporción de estados alterados del indicador. El envejecimiento *per se* contribuye a la aparición de la IR debido a la senescencia simultánea de los sistemas y órganos involucrados en la respuesta de la periferia a la insulina y la internalización y utilización posterior de la glucosa (entre ellos, la pérdida del músculo esquelético a causa de la sarcopenia), la disfunción mitocondrial y el aumento en la producción de radicales libres de oxígeno, y los cambios en la composición corporal y los estilos de vida, actividad y la alimentación del sujeto.⁴⁰ Por otro lado, la ERC es vista como un modelo de envejecimiento prematuro dados los profundos trastornos que introduce en el mantenimiento de la constancia del medio interno y la respuesta a la agresión, y con ello, azotemia, acidosis e inflamación: noxas todas que afectan la sensibilidad periférica a la acción de la insulina.⁴¹

La IR sería un hallazgo transversal a la causa de la pérdida de la función renal, si bien cabría esperar un mayor número de sujetos con estados alterados de los indicadores de la IR entre los diabéticos. Por

* En un sujeto sano cabe esperar un índice HOMA-IR unitario. Para más detalles: Consulte la referencia [36].

otro lado, el no reconocimiento de esta condición, y el tratamiento inadecuado, podrían colocar al nefrópata no diabético en riesgo aumentado de incidencia de Diabetes mellitus, máxime si concurren en él exceso de peso y obesidad abdominal, y estilos no saludables de vida, actividad física y alimentación.⁴²

Como se mostró en este estudio, la IR estaba presente en una parte importante de los nefrópatas que todavía no habían sido incluidos en el programa HD. La IR pudiera mejorar con el inicio de la diálisis: una respuesta que muchos han calificado como la “luna de miel” del nefrópata con el programa TRR.⁴³⁻⁴⁴ No obstante, la TRR que se adopte en el nefrópata no debe circunscribirse a los aspectos meramente técnicos de la terapia, para incluir todo un paquete integral de cuidados que recorra desde la prevención de la anemia hasta la corrección de los trastornos nutricionales, la educación en una alimentación saludable, y la promoción de la actividad física y el ejercicio físico.

La IR tampoco fue dependiente del tiempo de permanencia del nefrópata en el programa TRR. Hoy en día se espera que el paciente tenga una expectativa de vida de (al menos) 10 años a la admisión en un programa de diálisis.⁴⁵ La prolongación de la expectativa de vida del paciente en el programa TRR viene de la mano, precisamente, de las medidas integrales y transversales que se adopten para prevenir la aparición de eventos no deseados en la evolución del nefrópata, y la identificación e intervención consecuente de los factores de riesgo de aparición de tales eventos.⁴⁶⁻⁴⁸

CONCLUSIONES

La IR es un hallazgo en los nefrópatas crónicos que se expresa a través de hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia en ayunas, junto con valores elevados de proteínas glicadas en la sangre circulante como la Hb1Ac. La

hiperglicemia y la hiperinsulinemia se trasladarían al comportamiento del índice HOMA-IR. La IR también se reflejaría en la disminución de la actividad de las células β del páncreas endocrino.

Futuras extensiones

En futuras investigaciones se deben examinar las asociaciones que puedan sostener los indicadores de la IR con aquellos que se empleen en la caracterización del *status* proinflamatorio tales como la proteína C reactiva (PCR), máxime cuando investigaciones previas apuntan hacia la inflamación crónica como el elemento fisiopatológico prevalente en los nefrópatas crónicos atendidos en el programa ambulatorio de HD.

Limitaciones del estudio

La estimación de la presencia de estados de IR en el nefrópata crónico pasa por la determinación de los niveles plasmáticos de la insulina. Se ha de recordar que la insulina aparece primero como proinsulina debido a la inclusión de un péptido C que conecta las cadenas principales de la hormona. Como parte de las modificaciones post-traduccionales, el péptido C es escindido, liberado a la circulación general, y aclarado por el riñón. La ERC podría afectar las modificaciones post-traduccionales de la insulina, y con ello, la capacidad operacional de la metodología analítica corrientemente instalada para “producir” valores insesgados de la hormona. Aun así, ha sido llamativo que uno de cada 3 de los nefrópatas estudiados presentara valores elevados de la insulina circulante en plasma. Una solución a la limitación antes expuesta sería el desarrollo de algoritmos de estimación de la IR en la ERC que tengan en cuenta el cambio que ocurre tanto en las cifras plasmáticas de insulina como del péptido C.⁴⁹ También se recuerda que el riñón juega

un papel destacado en el metabolismo y aclaramiento plasmático de la insulina.⁵⁰ Por consiguiente, la hiperinsulinemia en ayunas constatada en este estudio pudiera representar tanto un estado de IR como el aclaramiento plasmático disminuido de la hormona por el riñón.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores participaron a partes iguales en el diseño y ejecución de la presente investigación; la recolección y el procesamiento estadístico-matemático de los datos, el análisis de los resultados, y la redacción del presente artículo.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda prestada durante la preparación de este artículo.

SUMMARY

Rationale: Azotemia accompanying Chronic Kidney Disease (CKD) usually induces augmented resistance to insulin action and disorders of the peripheral utilization of sugars.

Objective: To describe the occurrence of insulin resistance (IR) in CKD. **Study location:** Hemodialysis Program, Service of Nephrology, "Hermanos Ameijeiras" Clinical-Surgical Hospital (Havana city, Cuba). **Study design:** Cross-sectional, analytical. **Study serie:** Sixty-five CKD patients (Males: 50.8 %; Average age: 54.5 ± 15.7 years; Ages ≥ 60 years: 43.1 %; Cause of CKD: Chronic glomerulopathies: 32.2 %; Blood hypertension: 29.2 %; Diabetes mellitus: 15.4 %; Polycystic kidney disease: 13.8 %; Time of CKD evolution: 13.2 ± 11.0 years; CKD stage: IV: Predialysis: 16.9 % vs. V: Dialysis: 83.1 %) assisted between 2015 – 2016. **Methods:** Overnight fasting glycaemia, glycated hemoglobin (HbA1c) and insulin were determined in the CKD patients. IR was

qualified by means of the HOMA-IR and HOMA-β indexes. **Results:** IR markers behaved as follows: Fasting glycaemia: 5.8 ± 2.0 mmol.L⁻¹; HbA1c: 5.5 ± 1.4 %; Fasting insulin: 12.6 ± 10.8 mIU.mL⁻¹; HOMA-IR: 3.4 ± 4.9; HOMA-β: 64.4 ± 43.6 %. Altered states of peripheral utilization of sugars were distributed as follows: Fasting glycaemia > 7.8 mmol.L⁻¹: 13.8 %; HbA1c > 6 %: 13.8 %; Fasting insulin > 18 mIU.mL⁻¹: 29.2 %; HOMA-IR > 2.6: 46.1 %; and HOMA-β < 46 %: 36.9 %; respectively. Data paucity impeded assessing the influence of CKD progression upon IR. **Conclusions:** IR presented in an important proportion of the CKD patients. IR concentrated in the advanced stages of CKD, notwithstanding the underlying disease. **Dalás Guíber M, Alfonso Sat FC, Castro Licea I, Alonso Rodríguez C, Torres Martínez R, Sanz Guzmán DM.** Peripheral resistance to insulin in Chronic Kidney Disease. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2021;31(1):59-71. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Chronic Kidney Disease / Dialysis / Azotemia / Insulin resistance.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nature Rev Nephrol* 2020;16_251-61.
2. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165: 3-15. Disponible en: http://doi:10.1007/978-981-13-8871-2_1. Fecha de última visita: 17 de Julio del 2020.
3. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health* 2017;2(2):e000380. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmjgh-2017-000380>. Fecha de última visita: 17 de Julio del 2020.
4. López MA, Valdés RH, Díaz JP, Rodríguez OL. Integration of chronic kidney disease prevention into

- noncommunicable diseases programs in Cuba. En: Chronic kidney disease in disadvantaged populations. Academic Press. Londres: 2017. pp 357-365.
5. Collister D, Rigatto C, Hildebrand A, Mulchey K, Plamondon J, Sood MM; *et al.* Creating a model for improved chronic kidney disease care: Designing parameters in quality, efficiency and accountability. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3623-30.
 6. Silberzweig J, Ikizler TA, Kramer H, Palevsky PM, Vassalotti J, Klinger AS. Rationing scarce resources: The potential impact of COVID-19 on patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1926-8.
 7. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG; *et al.* Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol* 2017;313(4):F938-F950.
 8. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial dysfunction in chronic kidney disease, from biology to clinical outcomes: A 2020 update. *J Clin Med* 2020;9(8):2359-2359. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm9082359>. Fecha de última visita: 20 de Julio del 2020.
 9. Forbes JM, Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease. *Nature Rev Nephrol* 2018;14:291-312.
 10. Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Expanded Hemodial* 2017;191:58-71.
 11. Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA. Mechanisms of metabolic acidosis-induced kidney injury in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2020;31: 469-82.
 12. Kraut JA, Madias NE. Adverse effects of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Adv Chron Kid Dis* 2017;24: 289-97.
 13. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: A systematic review. *Am J Physiol Ren Physiol* 2016;311(6):F1087-F1108.
 14. Teta D. Insulin resistance as a therapeutic target for chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2015;25:226-9.
 15. Kosmas CE, Silverio D, Tsomidou C, Salcedo MD, Montan PD, Guzman E. The impact of insulin resistance and chronic kidney disease on inflammation and cardiovascular disease. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2018;11: 1179551418792257. Disponible en: <http://doi:10.1177/1179551418792257>. Fecha de última visita: 18 de Mayo del 2020.
 16. Akalin N, Koroğlu M, Harmankaya Ö, Akay H, Kumbasar B. Comparison of insulin resistance in the various stages of chronic kidney disease and inflammation. *Ren Fail* 2015;37:237-40.
 17. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarc Musc* 2011;2:9-25.
 18. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nature Rev Nephrol* 2011;7:615-23.
 19. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008;35(2):329-44, vii. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.pop.2008.01.008>. Fecha de última visita: 19 de Mayo del 2020.
 20. Akhila V, Soumya S, Eega S, Gade AR. An overview on chronic kidney disease allied risk factors and complications. *International J Res Hosp Clin Pharm* 2020;2:25-32.
 21. Ikee R, Hamasaki Y, Oka M, Maesato K, Mano T, Moriya H; *et al.* Glucose metabolism, insulin resistance, and renal pathology in non-diabetic chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2008;108: c163-c168.

22. Ikee R, Honda K, Ishioka K, Oka M, Maesato K, Moriya H; *et al.* Postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia associated with renal arterio-arteriosclerosis in chronic kidney disease. *Hypertension Res* 2010;33:499-504.
23. Kaysen GA. Hyperlipidemia in chronic kidney disease. *Int J Artif Organs* 2007; 30:987-92.
24. Kaysen GA. Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2009;19:73-7.
25. Kuo IC, Lin HYH, Niu SW, Hwang DY, Lee JJ, Tsai JC; *et al.* Glycated hemoglobin and outcomes in patients with advanced diabetic chronic kidney disease. *Scientific Reports* 2016;6:1-9.
26. Choi HY, Park SK, Yun GY, Choi AR, Lee JE, Ha SK, Park HC. Glycated albumin is independently associated with arterial stiffness in non-diabetic chronic kidney disease patients. *Medicine [Baltimore]* 2016;95(16):e3362. Disponible en: <http://doi:10.1097/MD.0000000000000362>. Fecha de última visita: 10 de Mayo del 2020.
27. Bundy JD, Chen J, Yang W, Budoff M, Go AS, Grunwald JE; *et al.*; for the CRIC Study Investigators. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: The CRIC study. *Atherosclerosis* 2018;271:53-60.
28. Caravaca F, Caravaca F, Cerezo I, Cerezo I, Macías R, Macías R; *et al.* Insulin resistance in chronic kidney disease: Its clinical characteristics and prognostic significance. *Nefrología [English Edition]* 2010;30:661-8.
29. Pham H, Utzschneider KM, de Boer IH. Measurement of insulin resistance in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20(6):640-6. Disponible en: <http://doi:10.1097/MNH.0b013e32834b23c1>. Fecha de última visita: 18 de Mayo del 2020.
30. Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001;89(3):348-9. Disponible en: <http://doi:10.1159/000046098>. Fecha de última visita: 20 de Mayo del 2020.
31. Bellasi A, Di Micco L, Santoro D, Marzocco S, De Simone E, Cozzolino M; *et al.* Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17:1-10.
32. Travieso Acay LC, De Armas RD, Alonso Rodríguez C, Dalas Guibert M, Arias Prieto AM, Torres Martínez R, Sanz Guzmán DM. La anemia asociada a la Enfermedad Renal Crónica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2017;27: 288-301.
33. Monteagudo Mugarra D, Alonso Rodríguez C, Torres Martínez R, Sanz Guzmán DM, Dalas Guiber M. Sobre los indicadores bioquímicos del estado nutricional del nefrópata crónico sujeto a hemodiálisis iterada. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2018;28:177-80.
34. Dalas Guibert M, Alonso Rodríguez C, Torres Martínez R, Fernández Uriarte Y, Calvo Montes MM, Sanz Guzmán DM. Predictores bioquímicos de la Gran Crisis Aterosclerótica en nefrópatas crónicos sujetos a hemodiálisis iterada. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019; 29:128-49.
35. Pérez Sobrino IC, Alonso Rodríguez C, Dalas Guiber M. Sobre el estado de la función tiroidea en la enfermedad renal crónica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2020;30:159-73.
36. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alagband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *The Lancet* 1995;346:120-1.
37. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.

- Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
38. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
39. World Medical Association. Declaration of Helsinki on the ethical principles for medical research involving human subjects. *Eur J Emergency Med* 2001;8: 221-3.
40. Jia T, Risérus U, Xu H, Lindholm B, Årnlöv J, Sjögren P; *et al.* Kidney function, β -cell function and glucose tolerance in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:587-93.
41. Ebert T, Pawelzik SC, Witasp A, Arefin S, Hobson S, Kublickiene K, Shiels PG, Bäck M, Stenvinkel P. Inflammation and premature ageing in chronic kidney disease. *Toxins [Basel]* 2020;12(4):227-227. Disponible en: <http://doi:10.3390/toxins12040227>. Fecha de última visita: 19 de Mayo del 2020.
42. Pham H, Robinson-Cohen C, Biggs ML, Ix JH, Mukamal KJ, Fried LF; *et al.* Chronic kidney disease, insulin resistance, and incident diabetes in older adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:588-94.
43. Hage S, Hage V, El-Khoury N, Azar H, Chelala D, Ziadé N. Musculoskeletal disorders in hemodialysis patients: Different disease clustering according to age and dialysis vintage. *Clin Rheumatol* 2020;39:533-9.
44. Hoppe K, Schwermer K, Kawka A, Klysz P, Baum E, Kaluzna M, Sikorska D, Scigacz A, Lindholm B, Pawlaczyk K, Oko A. Dialysis vintage stratified comparison of body composition, hydration and nutritional state in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Arch Med Sci* 2018;14(4):807-17. Disponible en: <http://doi:10.5114/aoms.2016.61902>. Fecha de última visita: 20 de Mayo del 2020.
45. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: An educational review. *Pediatr Nephrol* 2017;32:243-8.
46. Gallagher H, de Lusignan S, Harris K, Cates C. Quality-improvement strategies for the management of hypertension in chronic kidney disease in primary care: a systematic review. *Brit J Gen Pract* 2010;60(575):e258-e265.
47. Hopper L, Cole M. Risk factors affecting nutritional status of dialysis patients: A quality improvement project. *Nephrol News Issues* 2008;22:26-7.
48. Lorch JA, Pollak VE. Continuous quality improvement in daily clinical practice: A proof of concept study. *PLoS One* 2014;9(5):e97066. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0097066>. Fecha de última visita: 20 de Mayo del 2020.
49. Stožer A, Hojs R, Dolenšek J. Beta cell functional adaptation and dysfunction in insulin resistance and the role of chronic kidney disease. *Nephron* 2019;143:33-7.
50. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351-7.