

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

TRASPLANTE RENAL: ASOCIACIÓN ENTRE DISLIPEMIA E INSULINORRESISTENCIA

Dr. Gerardo Borroto Díaz, Dra. Malicela Barceló Acosta, Lic. Norma Cordero Rojas y Dra. Josanne Soto Matos

RESUMEN

Se realizó un estudio en 80 pacientes con trasplantes renales para corroborar que las alteraciones de los lípidos plasmáticos y la insulinoresistencia son eventos frecuentes e íntimamente relacionados con ellos. Se determinó la existencia de insulinoresistencia mediante la prueba de tolerancia de la glucosa de 2 h con dosificación de insulina. Se consideró la insulinoresistencia con insulinemias de 2 h mayor que 60 WN/mL y razón glicemia/insulinemia en ayunas menor que 6 y razón de Mathews menor que 3,2. Se les realizó además un lipidograma completo. Los valores medios de triglicéridos, proteínas de muy baja densidad, colesterol y proteínas de baja densidad, fueron mayores en pacientes con insulinoresistencia, al compararlos con los no insulinoresistentes. En el caso de los triglicéridos resultaron estadísticamente significativos, mientras que la proteína de alta densidad-colesterol fue inferior en los insulinoresistentes. Se encontró además una frecuencia mayor de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en pacientes insulinoresistentes, lo cual resulta significativo, así como una mayor frecuencia de disminución de la proteína de alta densidad-colesterol. Se concluyó que la insulinoresistencia parece desempeñar un papel importante en la génesis de los trastornos lipídicos observados después del trasplante renal.

DeCS: TRASPLANTACIÓN DE RIÑÓN/efectos adversos; RESISTENCIA A LA INSULINA; LIPOPROTEÍNAS; HIPERLIPIDEMIA; HIPERCOLESTEROLEMIA; HIPERTRIGLICERIDEMIA.

Entre 50 y 80 % de los pacientes que reciben un injerto renal muestran cierto grado de hiperlipemia,¹ con independencia del tratamiento inmunosupresor utilizado.

En 1973, *Ghose* y otros hallaron que las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos estaban elevadas en pacientes con trasplantes renales² (TR). La elevada

morbilidad cardiovascular después del trasplante y la evidencia creciente de que la dislipemia puede acelerar la progresión de la enfermedad renal ha otorgado una nueva importancia a este tema.³

Una larga lista de factores causales ha sido implicada en la patogenia de la dislipemia postrasplante. Entre estos se

encuentran: la edad, la dieta, el funcionamiento renal, la obesidad, el uso de diuréticos, la proteinuria y el tratamiento inmunosupresor (esteroides y ciclosporina A); pero como un factor central, además íntimamente relacionado con todos los anteriores expuestos, está la insulinoresistencia (IR) y el hiperinsulinismo que de ella se deriva.⁴

Muchos autores han sugerido que la resistencia a la insulina inducida por disímiles factores y sobre todo por el uso de esteroides, podría ser un factor clave en la aparición de la hiperlipidemia postrasplante, puesto que las concentraciones de insulina estaban elevadas en los pacientes dislipidémicos con trasplante.⁵

En Cuba se ha venido observando en consulta externa, una alta frecuencia de trastornos del metabolismo lipídico en los portadores de un injerto renal, asociada además a una elevada incidencia de otras complicaciones como obesidad, diabetes postrasplante, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica, lo que hace pensar que la IR es un fenómeno presente en estos casos.

Con el objetivo de conocer la asociación entre los trastornos lipídicos y la insulinoresistencia, en los enfermos cubanos, se realizó el presente estudio, con la finalidad práctica de una vez identificadas estas alteraciones metabólicas, desarrollar acciones médicas encaminadas a su control, para el mejoramiento de la supervivencia de el plan cubano de TR.

MÉTODOS

Se realizó un estudio exploratorio, prospectivo en 80 pacientes con trasplantes renales del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"; quedaron excluidos aquellos con el diagnóstico de

diabetes mellitus previo al implante del injerto renal.

El estudio incluyó 32 pacientes con trasplantes de donantes vivos y 48 de donantes cadáveres, de ellos 35 mujeres y 45 hombres, con una media de edad de 42 ± 18 años y de tiempo de trasplante de 5 ± 4 años.

Todos los pacientes estaban sometidos a tratamiento inmunosupresor consistente en prednisona, ciclosporina A y azatioprina, con dosis que variaron de acuerdo con el tiempo de evolución del injerto y con función renal inferior a 200 $\mu\text{mol/L}$ de creatinina plasmática.

Para determinar la existencia de insulinoresistencia se les realizó:

Prueba de tolerancia a la glucosa oral, de 2 h con determinación de insulinemia.

a) La dosificación de glicemia se hizo en ayunas y después de una sobrecarga de glucosa de 75 g se utilizó el procedimiento de dosificación en plasma venoso de acuerdo con el método de glucosa oxidasa en analizador automático Hitachi.

VN: 4,10 – 6,10 mmol/L

b) La insulinemia se determinó por radio inmunoensayo.

ayunas: 4 – 18 WU/mL

VN:

2 h: 60 WU/mL

c) La estimación de la insulinoresistencia se hizo teniendo en cuenta:

- La razón glicemia (mg/dL)/insulinemia en la muestra de ayunas menor que 6.
- Mediciones de insulinemia durante la sobrecarga de glucosa posprandial 2 h: positivo un valor mayor que 60 WU/mL .
- Razón insulínica de Mathews. Muestra de ayunas

$$\text{RI} = \frac{\text{insulina} \times \text{glicemia}}{22,5} > 3,2$$

De los criterios anteriores positivos, 2 definirán la presencia de resistencia tisular a la insulina.

A cada paciente se le hizo además un lipidograma y se obtuvo una muestra de sangre en ayunas de al menos 12 h en la cual se determinaron:

Triglicéridos: Determinación cuantitativa según método enzimático descrito por *Bucolo G* y otros:

VN < 2,3 mmol/L

Colesterol total: Método enzimático de *Allan C* por Hitachi:

VN < 5,2 mmol/L

HDL - Colesterol: Obtenida por precipitación selectiva de ácido fosfotúngstico de sodio según método de *Burstain* desarrollado por *López Virella*.

Hombre: > 0,9 mmol/L

VN:

Mujer: > 1,16 mmol/L

LDL: Colesterol - HDL - VLDL

VN < 3,4 mmol/L

VLDL: fórmula de Friedewald: $\frac{\text{Triglicéridos}}{2,2}$

VN < 1,4 mmol/L

Se llenó además una encuesta con datos personales y otras variables de interés.

La información se agrupó en una base de datos utilizando el programa Excel para Windows.

Se confeccionaron tablas de frecuencia para asociar las anormalidades de los trastornos lipídicos de acuerdo con la presencia o no de insulinoresistencia, se establecieron diferencias al respecto cuando la prueba de chi-cuadrado fue menor que 0,05 ($p < 0,05$).

Se determinaron además los valores de media y desviación estándares de las variables lipídicas, se compararon entre pacientes de acuerdo con la existencia de resistencia insulínica, aplicándose para diferenciarlos la prueba t de Student (significación estadística si $p < 0,05$).

RESULTADOS

Los valores de media y desviaciones estándares en mmol/L de las variables lipídicas según la existencia o no de IR se exponen en la tabla 1, donde se aprecia la presencia de disturbios del metabolismo graso en los pacientes portadores de un injerto renal, que además presentan insensibilidad periférica a la insulina, dado esto por valores mayores de colesterol $6,45 \pm 2,3$ vs. $5,2 \pm 3,4$ en los que no tienen IR, LDL en $3,8 \pm 0,62$ vs. $3,1 \pm 0,36$, VLDL $1,67 \pm 0,41$ vs. $1,2 \pm 0,28$, así como menores de HDL, $0,85 \pm 0,41$ vs. $1,18 \pm 0,65$; estas cifras pese a mostrarse evidentes, al aplicarle una prueba estadística no resultaron significativas. La hipertrigliceridemia estuvo presente en ambos grupos, con valores medios superiores a las cifras consideradas normales, no obstante los resultados en el grupo con IR fueron significativamente mayores al compararlos con los no IR, $3,7 \pm 1,78$ vs. $2,6 \pm 1,42$ ($p = 0,0453$).

En la tabla 2 se recoge la frecuencia de hipertrigliceridemia según los pacientes tengan o no resistencia a la acción de la insulina. Aquellos enfermos con IR presentaron en 85,0 % de los casos cifras de triglicéridos elevadas ($n = 51$) y solo 15,0 % ($n = 9$) valores normales. Cuando no se demostró IR, 60 % ($n = 12$) tuvo valores de triglicéridos elevados y el 40 % ($n = 8$) normales, al analizar toda la muestra. La hipertrigliceridemia se presentó en 78,75 % ($n = 63$). Estas comparaciones resultaron estadísticamente significativas al aplicarle la prueba de chi cuadrado ($p = 0,0219$).

TABLA 1. Valores medios de las variables lipídicas según la presencia de insulinorresistencia o no

Variables lipídicas	Presencia de insulinorresistencia		
	Sí	No	
$\bar{X} \pm DE$ (mmol/L)			
Colesterol	6,45 \pm 2,3	5,2 \pm 3,4	p= 0,0683
Triglicéridos	3,7 \pm 1,78	2,6 \pm 1,42	p= 0,0453(SE)
HDL-colesterol	0,85 \pm 0,41	1,18 \pm 0,65	p= 0,0591
LDL	3,8 \pm 0,62	3,1 \pm 0,36	p= 0,0982
VLDL	1,67 \pm 0,41	1,2 \pm 0,28	p= 0,0588

TABLA 2. Frecuencia de hipertrigliceridemia según insulinorresistencia

Resistencia insulínica	Triglicéridos			Total	No.	%	p= 0,0219 (SE)
	Normales	Elevados	Total				
Sí	No. 9	% 15,0	No. 51	% 85,0	No. 60	% 100,0	
No	No. 8	% 40,0	No. 12	% 60,0	No. 20	% 100,0	
Toda la muestra	No. 17	% 21,25	No. 63	% 78,75	No. 80	% 100,0	

La relación existente entre el colesterol plasmático y la insulinorresistencia en pacientes portadores de un injerto renal se plasman en la tabla 3, cuando fue posible confirmar la existencia de IR por los métodos aplicados (n= 60), 68,3 % de estos (n= 41) presentaban valores de colesterol superior a la normalidad y 31,7 % (n= 19) cifras normales. Si la respuesta a la acción hormonal era normal (n= 20), la hipercolesterolemia se presentó solo en 10,0 % (n= 2) y 90 % (n= 18) tuvo valores normales.

El mismo análisis pero para HDL-colesterol, conocido como factor protector de la aterosclerosis, se realiza en la tabla 4, 65 % (n= 39) de los enfermos insulinorresistentes mostraron valores bajos de esta variable lipídica y 35,0 % (n= 21) cifras dentro de parámetros normales. Cuando no fue posible demostrar la presencia de IR, solo 2 enfermos, 10,0 %, exhibieron valores bajos y en el resto (n= 18) fueron normales (90,0 %). Al tener en cuenta toda la muestra estudiada, la frecuencia de HDL-colesterol bajo fue de 51,25 % (n= 41).

TABLA 3. Relación entre colesterol e insulinorresistencia

Resistencia insulínica	No.	Colesterol		Total	No.	%	p=0,0487(SE)
		Normal	Elevado				
Sí	No. 19	% 31,7	No. 41	% 68,3	No. 60	% 100,0	
No	No. 18	% 90,0	No. 2	% 10,0	No. 20	% 100,0	
Toda la muestra	No. 37	% 46,25	No. 43	% 53,75	No. 80	% 100,0	

TABLA 4. Relación entre HDL-colesterol e insulinorresistencia

Resistencia insulínica	HDL-colesterol				Total	
	Normal		Baja		No.	%
Sí	21	35,0	39	65,0	60	100
No	18	90,0	2	10,0	20	100,0
Toda la muestra	39	48,75	41	51,25	80	100,0

p > 0,05 (ns)

DISCUSIÓN

La hiperinsulinemia resultante de la IR estimula la síntesis hepática de VLDL ricas en triglicéridos, especialmente cuando hay asociado un aumento de la lipólisis, como suele verse en la obesidad y la diabetes mellitus, fenómenos muy frecuentes en el TR. La lipólisis exacerbada proporciona niveles elevados de sustratos (ácidos grasos libres) para la síntesis de VLDL, lo mismo que niveles elevados de glucosa. Además, esta lipólisis aumentada agrava la IR, porque normalmente hay una competencia entre glucosa y ácidos grasos para ser oxidados en el músculo, por lo cual si la oferta y/o utilización de uno de los sustratos energéticos aumenta, la del otro disminuye. Un aumento de los ácidos grasos disminuye la oxidación de glucosa y aumenta la acumulación de glucógeno, lo que causaría una desregulación de la glucógeno sintetasa. El aumento de la oferta de ácidos grasos a la célula efectora disminuye entonces la captación y utilización de glucosa, por lo tanto agrava la IR.⁶⁻⁷

Por otra parte, la IR inhibe la acción de la lipasa de lipoproteínas de los capilares del tejido adiposo, lo cual contribuye a elevar los niveles de VLDL al dificultar su remoción para almacenarse como triglicéridos en los adipocitos.⁸

Considerada como una imagen en espejo de los niveles elevados de VLDL, son los valores deprimidos de las HDL, que reflejan el transporte retrógrado del colesterol desde los tejidos a la bilis y por ende son consideradas “cardioprotectoras”.

En el TR se ha observado una correlación inversa entre los niveles de insulina y los de HDL; se plantea que en estos enfermos puede haber un aumento de su síntesis hepática, superada por un aumento mayor de su degradación. La hiperinsulinemia aumenta la depuración de la apoproteína A1, principal apoproteína de las HDL, lo cual puede contribuir también a la disminución de estas que se ha visto en la IR.⁹

Una disminución de las HDL determinada por una hiperinsulinemia crónica tiende a elevar los niveles de colesterol, porque reduce el transporte retrógrado de colesterol desde los tejidos.¹⁰

El patrón lipídico que caracteriza entonces a los sujetos con un injerto renal funcionante e IR con niveles elevados de VLDL (que se manifiesta como hipertrigliceridemia), el aumento de colesterol y las cifras bajas de HDL. Estos hallazgos se reproducen en otros disturbios metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad androide y la hipertensión arterial, cuyo evento patogénico central parece ser la resistencia de los tejidos periféricos a la hormona pancreática.¹¹

Todas estas disquisiciones justifican los hallazgos en el presente estudio; y el patrón lipídico encontrado en los pacientes con IR portadores de un riñón trasplantado coincide con los reportes de la literatura.¹²

El tratamiento inmunosupresor parece ser el factor fundamental en la génesis de ambos trastornos, IR y dislipidemia. Hay estudios que demuestran que aquellos enfermos tratados con ciclosporina A y esteroides presentan mayores niveles de insulinemia, colesterol y triglicéridos.¹³

Los esteroides producen su efecto dislipidémico, mediante la IR al provocar trastornos posreceptores, disminuyendo el número y la afinidad de estos receptores por la insulina o incluso reduciendo la síntesis de esta hormona.³

La ciclosporina A, se ha asociado a un aumento de los niveles de colesterol, porque se liga al receptor de la LDL, modificando su configuración y alterando los mecanismos de retroalimentación de la síntesis de colesterol; además inhibe la síntesis y la secreción de insulina, esto empeora la resistencia a la hormona.¹⁴

SUMMARY

80 patients with renal transplantations were studied to corroborate that the alterations of the plasmatic lipids and insulin resistance are frequent events that are closely related to them. It was determined the existence of insulin resistance by the 2-hour glucose tolerance test with dosage of insulinemia. The insulin resistance with insulinemias of 2 hours over 60 WN/mL and glycaemia/insulinemia ratio during fasting lower than 6 and Mathew's ratio under 3.2 was considered. A complete lipidogram was also performed. The mean values of triglycerides, very low density proteins, cholesterol and low density proteins were higher in patients with insulin resistance, on comparing them with the non-insulin-resistant patients. The triglycerides were statistically significant, whereas the low density protein-cholesterol was lower among the insulin-resistant patients. A higher frequency of hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia was also observed in insulin-resistant patients, which is significant, as well as a higher frequency of decrease of the high density protein-cholesterol.

Subject headings: KIDNEY TRANSPLANTATION/adverse effects; INSULIN RESISTANCE; LIPOPROTEINS; HYPERLIPIDEMIA; HYPERCHOLESTEROLEMIA; HYPERTRIGLYCERIDEMIA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasiske BL, Umem AJ. Persistent hyperlipidemia in renal transplant recipients. *AJKD* 1998;4:465-68.
2. Ghose P, Evans DB. Plasma Lipids following renal transplantation. *Transplantation* 1973;15:521-22.
3. Cattran DC, Steiner G, Wilson DR. Hyperlipidemia after renal transplantation: natural history and pathophysiology *Ann Intern Med* 1999;91:554-59.
4. Jung K, Newmann R, Scholz D, Nugel E. Abnormalities in the composition of serum high density lipoprotein in renal recipients. *Clin Nephrol* 1998;17:191-94.
5. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnel M. Does immunosuppressue increase lipoprotein concentrations in renal transplant recipients? *Lancet* 1996;341:268-70.
6. Cari JF. Insulin resistance clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;73:691-95.
7. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Banting Lecture*. 1988. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
8. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance. Mechanism Syndromes and implications. *N Engl J Med* 1997;35:938-40.
9. Shipp JC. Insulin resistance: a common features of dislipemic renal transplant patients. *Medicine* 1996;43:198-204.
10. Ferrari P. Altered insulin sensitivy, hyperinsulinemia and dyslipemia. *Am J Med* 1999;91:589-94.
11. Johnson G, Ferrera JK, Ukhar T. Insulin resistance and dyslipemia after renal transplant. *Transplantation* 1999;46:105-9.
12. Konrad T, Wilson MG, Curtis J. Lipids and lipoproteins after renal transplant. *Tranpl Proc* 1996;(4) 285-89.
13. Pirsh J, D'Alessandro A, Sollinger H. Hyperlipidemia and transplantation: etiologic factors and therapy. *J Am Nephrol* 1999;26:238-42.
14. Sumrani N, Delaney V. Diabetes Mellitus after renal transplant, insulin resistance and dyslipemia in the cyclosporine era. *Kidney Int* 1997;51:343-47.

Recibido: 20 de julio de 2001.

Aprobado: 20 de marzo de 2002.

Dr. Gerardo Borroto Díaz. Hospital Hermanos Ameijeiras. San Lázaro No.701 e/ Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.