

Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

INSULINORRESISTENCIA EN EL TRASPLANTE RENAL

Dr. Gerardo Borroto Díaz, Dra. Malicela Barceló Acosta, Dr. Carlos Guerrero Díaz y Lic. Celia Alonso Rodríguez

RESUMEN

Se efectuó un estudio en 80 individuos con trasplantes renales, se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) con insulinemia, con dosificaciones en ayunas y 120 min después de una sobrecarga oral de dextrosa 75 g. Quedaron separados en 3 grupos: prueba de tolerancia a la glucosa normal (PTGN) 71,25 % (n= 57), prueba de tolerancia a la glucosa alterada (PTGA) 12,5 % (n= 10) y diabetes mellitus postrasplante (DMPT) 16,25 % (n= 13). Se detectó hiperinsulinemia en todos los grupos dada por valores elevados de insulinemia a los 120 min con medias de $112,5 \pm 28,4$; $132,8 \pm 12,6$; $89,6 \pm 32,7$ para los enfermos con PTGN, PTGA y DMPT respectivamente, así como niveles de razón insulina/glicemia < 6 y razón insulínica de Mathews $> 3,2$ en todos los grupos, los que fueron expresión de insulinorresistencia, que se presentó con una frecuencia de 66,6 % (n= 38) en los enfermos con PTGN, 100 % en los casos de PTGA y 92,3 % en aquellos con DMPT (n= 12). Los pacientes con insulinorresistencia mostraron más edad y tiempo de evolución del injerto, así como predominio del sexo masculino, donante cadáver y antecedentes familiares de diabetes, al compararlos con los que no presentaron esta complicación.

DeCS: RESISTENCIA A LA INSULINA; TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA; TRASPLANTACION DE RIÑON/efectos adversos; DIABETES MELLITUS; FACTORES DE RIESGO.

En los pacientes con trasplantes renales (TR) son frecuentes las complicaciones metabólicas como: la diabetes mellitus postrasplante (DMPT), los trastornos lipídicos, la obesidad, la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica.¹

Como evento patogénico central, presente en todos estos disturbios metabólicos, se ha citado a la insulinorresistencia (IR), por lo que constituye un problema frecuente en el TR.²

En la génesis de la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina se vinculan,

el sexo, el tipo de donante y tiempo de trasplante, cierta predisposición genética, las dietas inadecuadas, uso de drogas y dentro de estas las inmunosupresoras como la ciclosporina A y los esteroides; a estos últimos son a los que se les concede mayor importancia en la aparición de la IR.³

En Cuba se ha apreciado una elevada frecuencia de estas complicaciones metabólicas, lo que hace suponer que la IR es un fenómeno presente en los pacientes que se atienden, propiciada a juicio de los autores de este trabajo por las altas dosis

de esteroides vinculadas al tratamiento profiláctico o a la necesidad de su uso por una elevada incidencia de rechazo.

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la frecuencia de insulinoresistencia en la población de individuos con trasplantes renales que se asisten, así como correlacionarla con algunas características generales de los enfermos y vincularla con los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en los pacientes con trasplantes renales del hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" por medio de su atención ambulatoria en consulta externa.

Quedaron excluidos aquellos con el diagnóstico de diabetes mellitus antes de la realización del trasplante; en los que este mismo diagnóstico fue posterior al implante del injerto, si participaron en la investigación.

A todos los enfermos que participaron en el estudio se les realizó:

- Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG) con determinación de insulinemia.
- La dosificación de la glicemia se hizo en ayunas y después de una sobrecarga de glucosa de 75 g a las 2 h, con la utilización del método de dosificación en plasma venosa, glucosa-oxidasa en analizador automático Hitachi. La interpretación fue la siguiente:

	Ayunas	2 h después de la glucosa 75 g
DMPT	> 7,8 mmM/c	> 11,1 mmM/c
PTG alterada	$\geq 7,8 \text{ mmM/c}$	$> 7,8 \text{ y } \leq 11,1 \text{ mmM/c}$
PTG normal	< 6,4 mmM/c	< 7,8 mmM/c

- Insulinemia en ayunas y posprandial 2 h: por radio inmunoensayo.

Ayunas 4 -18 $\mu\text{UI/mL}$

VN:

2 h < 60 $\mu\text{UI/mL}$

- Estimación de insulinoresistencia; se realizó teniendo en cuenta:
 - . La razón glicemia (mg/dL)/insulinemia en la muestra en ayunas < 6.
 - . Medición de insulinemia después de la sobrecarga glucídica, considerándose positivo un valor > 60 $\mu\text{UI/mL}$.
 - . Razón insulínica de Mathews: muestra de ayunas.

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

Se definió como resistencia a la insulina cuando el paciente cumplía 2 de los 3 parámetros antes descritos, quedaban integrados en 3 grupos:

1. Diabetes mellitus postrasplante (DMPT).
2. Prueba de tolerancia a la glucosa alterada (PTGA).
3. Prueba de tolerancia a la glucosa normal (PTGN).

A todos los enfermos se les llenó una encuesta donde además de los valores de los complementarios anteriores se plasmaron las variables siguientes:

- Nombre y apellidos.
- Edad: años cumplidos.
- Sexo.
- Fecha de trasplante.
- Tipo de trasplante: Donante vivo.
Donante cadáver.
- Existencia o no de antecedentes patológicos familiares de diabetes mellitus.

Todos los pacientes estaban sometidos a tratamiento inmunosupresor consistente en: prednisona-ciclosporina A y azatioprina,

cuyas dosis variaron de acuerdo con el tiempo de realización del trasplante.

La información se recogió en una base de datos utilizando el programa Fox-Pro para Windows.

Se confeccionaron tablas de frecuencia de los trastornos metabólicos como DMPT, PTGA y PTGN, así como se correlacionó con la presencia de insulinoresistencia, estableciéndose diferencias al aplicar la prueba de chi cuadrado ($p < 0,05$).

Otras tablas recogen los valores medios y desviaciones estándares, de las variables cuantitativas: glicemia e insulinemia, diferenciándose estadísticamente a través de un test de comparación de medias (prueba t de Student) ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la tabla 1 se plasman los resultados obtenidos con la prueba de tolerancia a la glucosa, la cual fue normal en 71,25 % de los casos ($n = 57$), mientras que 10 enfermos (12,5 %) presentaron PTGA y en 16,25 % ($n = 13$) el resultado fue de DMPT.

Los valores medios de glicemia e insulinemia en ayunas y a los 120 min de la sobrecarga oral de dextrosa de acuerdo con la PTG se exponen en la tabla 2. Aquellos

pacientes con trasplante y PTGN presentaron valores medios de glicemia de $4,1 \pm 1,4$ y $5,8 \pm 2,1$ mmol/L en ayunas y a los 120 min respectivamente, con niveles de insulinemia de $20,4 \pm 6,8$ μ UI/mL en la primera muestra y media de $112,5 \pm 28,4$ μ UI/mL en la extracción posprandial. Este último mostró que predominó el hiperinsulinismo en estos casos, evidenciado en los valores medios de la hormona en la determinación de los 120 min. Al analizar los enfermos con PTGA son lógicos los hallazgos de valores de glicemia iniciales normales, con cifras elevadas, $9,8 \pm 2,3$ mmol/L, en la segunda determinación, lo cual define el concepto de anormalidad de la prueba de tolerancia a la glucosa. En este mismo grupo de pacientes, al analizar las determinaciones hormonales, se puso de manifiesto la presencia de hiperinsulinismo,

Tabla 1. Resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa

PTG	No.	%
PTGN	57	71,25
PTGA	10	12,50
DMPT	13	16,25
Total	80	100,00

DMPT: diabetes mellitus postrasplante, PTGA: prueba de tolerancia a la glucosa alterada, PTGN: prueba de tolerancia a la glucosa normal.

Tabla 2. Valores medios de glicemia o insulinemia según resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG)

Resultado de la PTG	$\bar{X} \pm DE$			
	mmol/L		μ UI/mL	
	Glucosa en ayunas	Glucosa 120 min	Insulina en ayunas	Insulina 120 min
PTGN	$4,1 \pm 1,4$	$5,8 \pm 2,1$	$20,4 \pm 6,8$	$112,5 \pm 28,4$ NS
PTGA	$5,6 \pm 2,2$	$9,8 \pm 2,3$	$26,9 \pm 8,1$	$132,8 \pm 12,6$ NS
DMPT	$8,1 \pm 5,6$	$13,1 \pm 3,4$	$12,5 \pm 9,6$	$89,6 \pm 32,7$ SE

NS: no significativo, SE: significación estadística, DMPT: diabetes mellitus postrasplante, PTGA: prueba de tolerancia a la glucosa alterada, PTGN: prueba de tolerancia a la glucosa normal.

como fenómeno emanado de la IR, pues tanto en la muestra de ayunas $26,9 \pm 8,1$ mUI/mL, como a las 2 h; $132,8 \pm 12,6$ mUI/mL, los valores fueron superiores a las cifras normales.

El grupo con DMPT evidenció las alteraciones que caracterizan estos enfermos con cifras elevadas de glicemia $8,1 \pm 5,6$ mmol/L y $13,1 \pm 3,4$ mmol/L, así como valores de insulina tanto en ayunas como a los 120 min inferiores a los grupos anteriores de $12,5 \pm 9,6$ y $89,6 \pm 32,7$, para la primera y segunda muestras, respectivamente.

De los parámetros seleccionados para determinar la existencia de insulino-resistencia, la razón glicemia/insulinemia y la propagandizada por Mathews, 2 aparecen en valores medios, de acuerdo con los resultados de la PTG en la tabla 3. En los 3 grupos conformados, los valores

indican la existencia de hiperinsulinismo con cifras medias por debajo de 6 para la razón glicemia/insulinemia y por encima de 3,2 para el índice de Mathews, lo cual muestra la presencia de insulino-resistencia, no obstante, las diferencias entre grupos no resultaron significativas estadísticamente.

En la tabla 4 se expone la frecuencia de insulino-resistencia en asociación con los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa, en aquellos con PTGN, 66,6 % (n= 38) fue catalogado como insulino-resistente de acuerdo con los parámetros establecidos en este estudio y 19 (33,4 %) no. De los enfermos con PTGA, 100 % (n= 10) mostró resistencia a la hormona y en el grupo con DMPT alta fue la presencia de IR pues 92,3 % (n= 12) se comportó con razones insulínicas elevadas y solo en 1 caso (7,7 %) no fue posible establecer el criterio de IR; quizás por mostrar valores plasmáticos muy disminuidos por agotamiento de las células beta del páncreas.

Algunos parámetros de índole general, diferenciándose según la existencia o no de insulino-resistencia, pueden observarse en la tabla 5. Los pacientes con insensibilidad tisular a la insulina fueron más viejos que los que no presentaron la complicación metabólica, con una media en los primeros de 46 ± 12 años superior a los 38 ± 16 años de los segundos. Predominaron también en

Tabla 3. Razón insulina según resultado de la prueba de tolerancia de la glucosa (PTG)

Resultado de la PTG	Razón glicemia/insulinemia en ayunas	Razón de Mathews
PTGN	5,2	4,6
PTGA	4,8	6,8
DMPT	5,4	5,4

p = 0,098; p = 0,0634; DMPT: diabetes mellitus postrasplante; PTGA: prueba de tolerancia a la glucosa alterada; PTGN: prueba de tolerancia a la glucosa normal.

Tabla 4. Frecuencia de insulino-resistencia en los pacientes según resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG)

Resultado de la PTG	Insulino-resistencia		No insulino-resistencia		Total	
	No	%	No	%	No	%
PTGN	38	66,6	19	33,4	57	100,0
PTGA	10	100,0	-	-	10	100,0
DMPT	1	2	92,3	1	7,7	100,0

DMPT: diabetes mellitus postrasplante, PTGA: prueba de tolerancia a la glucosa alterada, PTGN: prueba de tolerancia a la glucosa normal.

el grupo con IR el sexo masculino (60 %), el mayor tiempo de evolución del injerto $6,2 \pm 2,8$ años, el donante cadáver (66,7 %), $n= 30$ y los antecedentes familiares de diabetes mellitus, $n= 12$, 30 %. Variables que se comportaron a la inversa en el grupo con ausencia de IR donde el mayor porcentaje, 55,0 ($n= 11$), fueron mujeres, con un tiempo de trasplante de $4,1 \pm 2,5$ años inferior al del grupo IR, predominio del donante vivo, 60 % ($n= 12$) y en el cual los antecedentes de diabetes fueron menos frecuentes, solo en 20 % de los casos ($n= 4$).

Tabla 5. Características generales del grupo de estudio según presencia o no de insulinoresistencia (IR)

Característica	Insulinoresistencia	No insulinoresistencia
Edad (años)		
$\bar{X} \pm DE$	46 ± 12	38 ± 16
Sexo		
Masculino	36/60 %	9/45 %
Femenino	24/40 %	11/55 %
Tiempo de trasplante (años)		
$\bar{X} \pm DE$	$6,2 \pm 2,8$	$4,1 \pm 2,5$
Tipo de donante		
Vivo	20/33,3 %	12/60 %
Cadáver	30/66,7 %	18/40 %
APF de diabetes	12/30 %	4/20 %

APF: Antecedentes patológicos personales de diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

La tolerancia a la glucosa es un balance entre la capacidad secretoria de insulina por las células beta del páncreas y la respuesta de los tejidos insulinosensitivos.

Para que existan trastornos del metabolismo glucídico se requieren 2 defectos:⁴

1. Resistencia insulínica por los tejidos que normalmente responden a esta hormona.
2. Deficiencia relativa de la secreción de insulina.

Dependiendo de la definición y duración del seguimiento de los pacientes, la incidencia de la DMPT varía de 4 a 20 %⁵ y en reportes antes del uso de la ciclosporina A, cuando el tratamiento inmunosupresor se sustentaba en el empleo de altas dosis de esteroides, la frecuencia del disturbio endocrino-metabólico se situaba entre 25-30 %⁶ y todavía mayores cuando se toma en consideración la sola presencia de una prueba de tolerancia a la glucosa patológica.⁷

Estudios realizados en Cuba han fijado la frecuencia de trastornos del metabolismo glucídico en 12,78 % (Batista FM. Diabetes mellitus postrasplante, frecuencia y factores de riesgo- Hospital "Hermanos Ameijeiras" 2000. Trabajo de terminación de Residencia).

Los autores de este trabajo encontraron una frecuencia similar a lo reportado en la literatura.

La IR es una alteración patogénica precoz en el TR, la gran mayoría de los pacientes portadores de un injerto renal, con dificultades o sin estas para el control de la glicemia, tienen un mayor o menor grado de IR. Una disminución de la captación de glucosa ha sido bien demostrada en el músculo y los adipocitos de pacientes TR.⁸

Ekstrand midió la secreción y sensibilidad a la insulina en 3 grupos de enfermos (controles, TR con prueba de tolerancia a la glucosa normal y TR con alteraciones en el control de las cifras de glicemia expresadas por DMPT y PTGA), en los cuales observó que la utilización de la glucosa estuvo reducida en los TR no diabéticos al compararla con los controles, mientras que la secreción de insulina estaba incrementada en relación con el grado de IR. En los que desarrollaron alteraciones del metabolismo glucídico, se observó deterioro del almacenamiento de la glucosa e hiperinsulinismo en los casos con PTGA y

dificultad en la secreción de insulina en aquellos con DMPT,⁹ resultados estos casi idénticos a los de los autores de este estudio.

Muchos investigadores coinciden que el factor patogénico primordial en la génesis de la IR y las alteraciones del metabolismo de la glucosa lo posee la terapéutica inmunosupresora.¹⁰

Varios han sido los mecanismos citados para inducir IR por el uso de esteroides:¹¹

- Disminución del número de receptores para la insulina y su afinidad por la hormona.
- Efecto posreceptor.
- Alteración del ciclo glucosa/ácidos grasos libres.
- Elevada tasa de oxidación de la leucina, etcétera.

Por otra parte la ciclosporina A puede acumularse en el páncreas y producir disfunción de las células beta, mostrando estas vacuolización severa, degranulación, dilatación del retículo endoplásmico y severa reducción (mayor que 50 %) en la síntesis de proteínas.¹²

Un posible papel del calmodulín en la secreción de insulina ha sido sugerido. La ciclosporina se une al calmodulín, lo cual pudiera tener un efecto inhibitorio en la secreción de insulina y por ende alteración del metabolismo de los carbohidratos. Por otra parte esta droga pudiera potencializar la IR generada por los esteroides al inhibir el aclaramiento de estos.¹²

En este estudio es factible un efecto aditivo de estos 2 medicamentos mediando la IR, pues todos los pacientes estuvieron expuestos a su acción combinada; bajo el tratamiento inmunosupresor triple.

Otras condicionales que se han citado como labradores de un terreno propicio para

la aparición de IR y corroborado por este colectivo, son la edad y el sexo masculino.

La IR parece ser un defecto inherente al incremento de la edad, esto se ha asociado con una disminución del número de receptores para la insulina o con una deficiencia de magnesio, la cual, puede contribuir a una menor respuesta a la acción insulínica.¹³

El sexo masculino se ha vinculado también a la IR y a la DMPT, esto, sustentado por el hecho de que mujeres con IR severa asociada a la acantosis nigricans presentan signos de hiperandrogenismo. Mujeres hiperinsulínicas tienen testosteronemias más altas que mujeres normo-insulínicas y hay una relación directa entre la severidad de la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo,¹⁴ sin embargo, esta relación de IR y sexo no ha podido ser validada.

Muchos de los factores de riesgo para la aparición de la IR en los trasplantes renales van sumando sus efectos, en la medida en que sobrevive el injerto, de ahí que el tiempo de evolución del TR sea fundamental en la presentación de la IR y la intolerancia hidrocarbonada.

Los autores de este trabajo pudieron corroborar todas estas aseveraciones y encontraron una mayor edad en los TR con insulinoresistencia, así como un mayor tiempo de evolución del injerto. Predominio del sexo masculino y el donante cadáver. Además, es evidente que en el desarrollo de IR, se encuentran presentes factores genéticos que producen un microambiente propicio o susceptible, para bajo el influjo de factores externos desencadenar la resistencia tisular a la hormona¹⁵ y el trastorno glicémico, de ahí la mayor frecuencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus en el grupo insulinoresistente.

SUMMARY

A study was conducted among 80 individuals with kidney transplantations. They underwent a glucose tolerance test (GTT) with insulinemia at fasting doses and 120 minutes after an overdose of oral dextrose 75 g. They were divided into 3 groups: normal glucose tolerance test (NGTT) 71.25 % (n= 57), impaired glucose tolerance test (IGTT) 12.5 % (n= 10) and posttransplant diabetes mellitus (PTDM) 16.25 % (n= 13). Hyperinsulinemia was detected in all groups given by the elevated values of insulinemia at 120 minutes with means of 112.5 ± 28.4 ; 132.8 ± 12.6 ; 89.6 ± 32.7 for patients with NGTT, IGTT and PTDM, respectively, and by insulin/glycemia ratio < 6 and Mathew's insulin ratio > 3.2 in the 3 groups, showing the existence of insulin resistance, which appeared at a frequency of 66.6 % (n= 38) in subjects with NGTT, 100 % in individuals with IGTT and 92.3 % in those with PTDM (n= 12). Patients with insulin resistance were older and had a longer time of evolution with the transplant. It was observed a predominance of males, of dead donors and of family diabetes history, on comparing them with the patients that did not have this complication.

Subject headings: INSULIN RESISTANCE; GLUCOSE TOLERANCE TEST; KIDNEY TRANSPLANTATION/adverse effects; DIABETES MELLITUS; RISK FACTORS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jensen T, Borch JK, Kofoed M, Deckert T. Coronary heart disease in PTDM: incidence and risk factors. *Diabetol* 1997; 30:144-8.
2. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance, mechanism, syndromes and implications. *N Eng J Med* 1998;32:938-9.
3. Kahr CR. Insulin resistance a common feature. *N Eng J Med* 1998;31:786-91.
4. Fronzo RA de, Muller DC. Patogenesis of DMPT a balanced overview. *Diab Care* 1999;15:318-24.
5. Rvals B, Bastos M, Alves R. Diabetes mellitus after renal transplant. *Acta Med Port* 1996;9:233-5.
6. Jindal RM. Post transplant diabetes mellitus a review. *Transplantation* 1994;27:1289-98.
7. Hathawa DK, Tolley EA, Blakely ML. Development of an index to predict post transplant diabetic mellitus. *Clin Transplant* 2000;23:1000-8. Fronzo RA de, Tobin JD. Glucogoseintolerance in TR: Quantification of pancreatic cells sensitivity to glucose and Tissue sensitivity to insulin *J Clin Invest* 2000;62:425-35.
9. Ekstrand A, Ahonen J, Groop LC. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of postransplant diabetes. *Transplantation* 1998;63:563-8.
10. Anner P, Reid M. A some characteristic of steroid diabetes: a studying renal transplant recipients. *Diab Care* 1998;26:241-7.
11. Limmerman T. Contribution of insulin resistance to catabolic effect of prednisone on leucine metabolism in human. *Diabetes* 1999;38:1238-42.
12. Ekstrand A, Lofman M. The effect of immunosuppression on skeletal muscle glucogen metabolism in patient after kidney transplantation. *Tranplantation* 1996;27:889-93.
13. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL. Morbidity in patient with post-transplant diabete mellitus following ortho topic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4(2):276-83.
14. Rolla A. Resistencia insulínica. *Diabetología* 1994;8:130-6.
15. Forth S, Neu A. Diabetes as complication of insulinoreistance. *Pediatr Nephrol* 1996;10(1):64-8.

Recibido: 6 de septiembre de 2001. Aprobado: 15 de octubre de 2002.

Dr. *Gerardo Borroto Díaz*. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No.701 e/ Belascoain y Marqués González, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.