

Hiperinsulinismo, insulinoresistencia e hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica

T. Doñate^a, A. Herreros^a, R. Toll^b, M.A. Ortiz^a, J.M. Pou^b

^a Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert.

^b Laboratorio de Investigación. Servicio de Endocrinología.

Hospital de Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Premio General Lab, congreso de la SEDYT, Teruel 2002.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal se asocia a la intolerancia a la glucosa, al defecto en la secreción y degradación de la insulina, a la resistencia periférica a la misma y al hiperinsulinismo.

Las complicaciones nutricionales, metabólicas y cardiovasculares presentes en los pacientes urémicos pueden ser consecuencia de la acción anómala de la insulina. El hiperinsulinismo *per se* está directamente implicado con la patogénesis de la arteriosclerosis, ya que altera el metabolismo lipídico estimulando la síntesis hepática de los triglicéridos, además de que al ser la insulina el principal regulador de la actividad de la lipoproteinlipasa, inhibe la degradación de los triglicéridos, ambos implicados en el desarrollo de la aterosclerosis acelerada presente en los pacientes urémicos [1-4].

Se describió en un principio que los pacientes urémicos tenían una disminución de captación de glucosa, en respuesta a los aumentos fisiológicos de la concentración plasmática de insulina en los receptores, con una disminución de la unión con eritrocitos, pero posteriormente se ha postulado que se debe a un defecto de la acción de la insulina postreceptor [5]. Es conocida que la insulinoresistencia se relaciona con las toxinas urémicas, anemia, acidosis metabólica y HTA. Estudios clínicos y experimentales sugieren que los niveles elevados de PTH y el descenso de 1,25-dihidroxicolecalciferol en el hiperparatiroidismo secundario juegan un papel importante en la intolerancia a la glucosa, en pacientes afectados de insuficiencia renal crónica.

Diferentes autores han descrito que el exceso de PTH actúa como toxina urémica, e interfiere en la capacidad de la célula b pancreática de incrementar la secreción de insulina de forma apropiada en respuesta a la insulinoresistencia. En pacientes paratiroidectomizados, la intolerancia a la glucosa se corrige y aumenta la secreción de insulina. El déficit de vitamina D contribuye a la inducción de la intolerancia a la glucosa, e inhibe la secreción de insulina de forma independiente de las concentraciones de calcio y paratohormona. Tras estudios experimentales con animales, se postula que el páncreas podría ser tam-

bién un objetivo tisular de los metabolitos de la vitamina D, ya que se han identificado en células b pancreáticas un receptor específico para 1,25-dihidroxicolecalciferol (*cytosol receptor proteic*), una proteína transportadora de calcio y 1,25-(OH)₂D₃ titrado en el núcleo de la célula b. La administración de vitamina D endovenosa mejora la tolerancia a la glucosa, con un aumento de la secreción de insulina, lo que hace pensar que el déficit de vitamina D es responsable también de inducir la intolerancia a la glucosa e inhibir su secreción [6-9].

Todo ello ha hecho que Mak et al defiendan la hipótesis que en la uremia siempre existe una disminución en la sensibilidad a la insulina, pero cuando existe un aumento de PTH o un descenso de 1,25-dihidroxicolecalciferol, por déficit enzimático, en la zona muscular, habría una baja disponibilidad de la glucosa con intolerancia a la misma, y a pesar de una secreción normal de insulina, sería incapaz de compensar la resistencia a ella. Tanto la PTH como la vitamina D actuarían como inhibidores de la secreción compensatoria [7].

Por todo ello, nos propusimos en este estudio valorar la secreción y sensibilidad a la insulina en diferentes grados de insuficiencia renal, y observar su correlación con el grado de hiperparatiroidismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos tres grupos de pacientes con insuficiencia renal crónica, no diabéticos, según su aclaramiento de creatinina normalizado por superficie corporal. Grupo 1 (G1): 12 pacientes con un aclaramiento de creatinina de 60-35 mL/min/1,73 m²; grupo 2 (G2): 12 pacientes con un aclaramiento 34-15 mL/min/1,73 m²; y grupo 3 (G3): 12 pacientes con un aclaramiento de creatinina <15. No existían diferencias en los tres grupos en cuanto a sexo, edad, IMC y nefropatía primaria.

Tras 12 horas de ayuno, se realizó un test de sobrecarga oral de 75 g de glucosa anhidra, y se determinó: FIRI (*Fasting Insulin Index*), glucosa e insulina media a través de glucosa oxidasa y RIA. Según el método de Cederholm y Wibell, basado en la teoría del *clamp* de glucosa y corregido por Ibáñez et al, se

calculó el índice insulínogénico basal, la respuesta secretoria de insulina (IRG), la metabolización periférica de la glucosa (M) y el índice de sensibilidad de insulina (SI). Paratohormona inactiva (PTH) y 1,25-dihidroxicolecalciferol mediante RIA.

Los análisis estadísticos que se utilizaron fueron el test de Kolmogorov, ANOVA no paramétrico con test de Kuskal Wallis, t de Newman Keuls para comparaciones múltiples, correlación lineal y regresión múltiple.

Tabla. Resultados.

	G1	G2	G3
MBG mU/mmol	5,2±2,1	5,6±2,3	5,6±2,3
MSI mU.L ⁻¹	32,20±6,0	34,34±9,1	42,10±7,4
I0/G0	2,9±2,1	3,8±2,0	4,1±1,9
IRG mU/mmol	4,0±1,4	6,6±1,6 ^a	6,4±1,0 ^b
M mg.min	656,2±12,9	563,5±32,1 ^a	500,4±2,3 ^a
FIRI mmol/mU/mL	2,6±0,6	3,3±1,06 ^a	4,28±0,37 ^{b,c}
Simg.L.L/mmol,mUmmin	55±13,6	38,57±1,69 ^a	30,38±9,8 ^b
PTHng/mL	41,7±12,7	109,6±21,5 ^a	387,5±21,6 ^{b,c}
1,25(OH) ₂ D3ng/L	186±0,9	145,6±0,6	116,0±0,5

P < G3 frente a G1 G2. ^a P < 0,02 G2 frente a G1. ^b P < 0,04 G3 frente a G1. ^c P < 0,03 G3 frente a G2

RESULTADOS

No encontramos diferencias significativas en los valores de glucosa e insulina media (MBG y MSI) ni tampoco en el índice insulínogénico.

La respuesta secretoria de insulina (IRG) fue mayor significativamente en los grupos G2 y G3 respecto a G1 (P < 0,02 y P < 0,04) (Fig. 1).

Observamos un descenso significativo en la metaboliza-

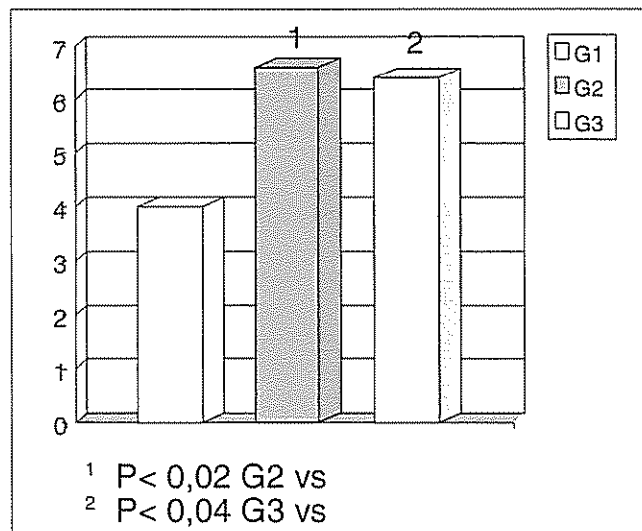


Figura 1. Índice insulínogénico.

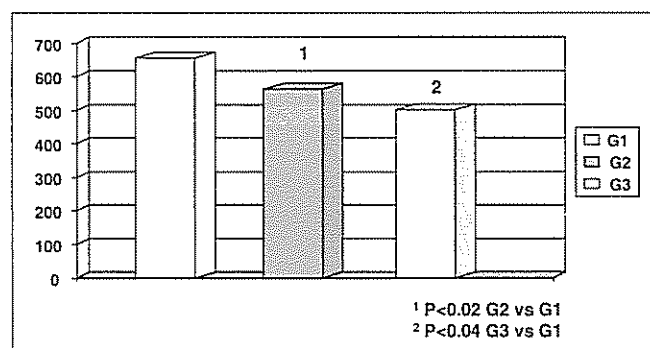


Figura 2. Metabolización periférica de glucosa (M).

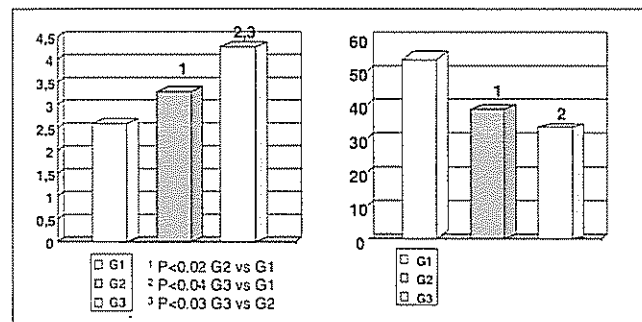


Figura 3. FIRI y sensibilidad a la insulina.

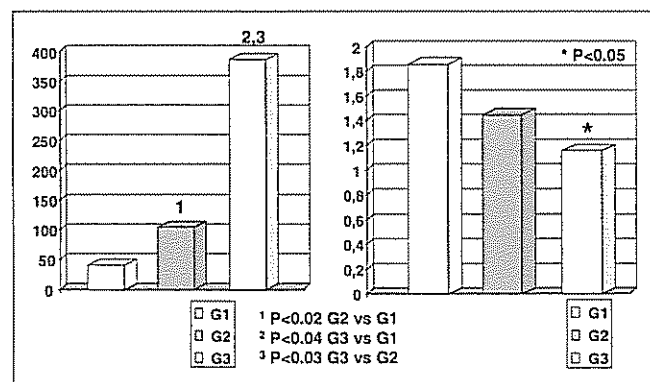


Figura 4. PTH y 1,25(OH)D3.

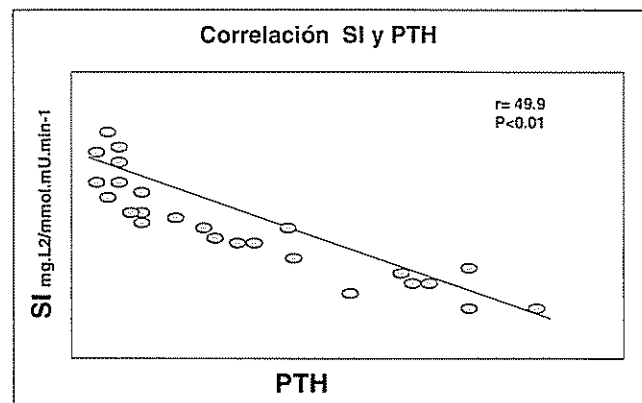


Figura 5. Correlación SI y PTH.

ción periférica de la glucosa (M), paralelamente al descenso de la función renal (Fig. 2).

La sensibilidad a la insulina (SI) desciende en G2 y G3 respecto a G1 (Fig. 3).

Encontramos valores superiores de PTH, como era de esperar, en G2 y G3, sobre todo en este último ($P < 0,04$ y $P < 0,03$), con un descenso en todos ellos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ importantes respecto a los valores de referencia (normal= 38-128 nmol/L) (Fig. 4).

Observamos una correlación directa entre los valores de PTH y sensibilidad a la insulina ($r = 49,9$, $P < 0,01$); a mayor insulinoresistencia, mayor nivel de PTH (Fig. 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert HK, Mak, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61: 377-82.
2. Rubenstein AH, Mako ME, Horowitz DL. Insulin and the kidney. *Nephron* 1975; 15: 306.
3. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1978; 62: 425-35.
4. Mak RHK. Renal disease, insulin resistance and glucose intolerance. *Diabetes* 1994; 2: 19-28.
5. Douglas S, De Fronzo RA. Insulin Resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 1982; 22: 54-62.

DISCUSIÓN

Concluimos que en este estudio hemos observado un progresivo deterioro de la sensibilidad a la insulina (FIRI, SI) conforme aumenta el deterioro de la función renal, con una menor metabolización periférica de la glucosa (M), estadísticamente significativo en los grupos con insuficiencia renal más avanzada respecto al de menos (G2 y G3 frente a G1), y con un mayor grado de insulinoresistencia cuanto más elevada es la PTH.

Confirmamos que la insuficiencia renal crónica mediatiza una insulinoresistencia y un hiperinsulinismo por sí misma, relacionada de alguna manera con el grado de hiperparatiroidismo secundario.

6. Mak RHK. Insulin secretion in uremia: effect of parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl 27): S227-30.
7. Akmal M, Masry M, Goldstein D, DeFronzo RA. The role of parathyroid hormone in the glucose intolerance in uremia. *J Clin Invest* 1985; 75: 1037-44.
8. Kautzky-Willer A, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995; 47: 200-6.
9. Intravenous alfalcidol improves insulin resistance in HD patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 109-13.