



# Importancia del test de sobrecarga oral a la glucosa (TSOG) en una consulta específica de IRC avanzada estadio IV y V

M. Rufino, P. Barbero, D. Hernández, A. Torres y V. Lorenzo

Nefrología. Hospital Universitario de Canarias.

## RESUMEN

Un TSOG patológico es un marcador precoz de resistencia periférica a la insulina. **Objetivos:** Identificar, en una población de pacientes no diabéticos con IRC avanzada marcadores clínicos asociados a un TSOG patológico, para reconocer a cuáles de nuestros pacientes debemos realizarle dicha prueba. **Material y métodos:** Estudiamos 45 pacientes no diabéticos, 26 varones, 66,5 años, con IRC avanzada estadio IV y V. Se midió peso, talla, cintura, IMC, glucosa, insulina, TSOG, péptido C, lípidos, HbA1C y Hto. Comorbilidad cardiovascular, proteinuria y presión de pulso medias (6 meses). **Resultados:** 47% de los pacientes presentó una glucemia basal normal (GBN) y 53% glucemia basal anómala (GBA). Tras el TSOG, un 36% de los pacientes presentó intolerancia oral a la glucosa (IOG) y un 14% una glucemia mayor de 200 mg/dl (DM). De los pacientes con GBN, 38% tuvieron IOG tras el TSOG y el 5% DM. De los pacientes con GBA ( $n = 24$ ), 33% presentó IOG y 21% DM. Los pacientes con TSOG patológico tenían más edad ( $71 \pm 13,6$  vs  $60 \pm 18,8$  años,  $p = 0,03$ ), mayor HbA1C ( $5,6 \pm 0,5$  vs  $5,2 \pm 0,3\%$ ,  $p = 0,02$ ), mayor colesterol total ( $193 \pm 37,7$  vs  $169,8 \pm 44,9$  mg/dl,  $p = 0,03$ ), mayor presión de pulso ( $63,4 \pm 14,5$  vs  $52,3 \pm 9,7$  mmHg,  $p = 0,0001$ ) y mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (28% vs 5%,  $p = 0,05$ ). El GFR se correlacionó negativamente con el TSOG ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,01$ ) y la proteinuria con la glucemia basal ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,04$ ), péptido C ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,001$ ), triglicéridos ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,01$ ) e índice de HOMA ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,05$ ). Tras el modelo de curvas COR, la edad, la HbA1C, el colesterol total y la Presión de Pulso, tuvieron un área bajo la curva significativa para predecir TSOG patológico. **Conclusión:** La glucemia basal en ayunas no predijo un TSOG patológico en pacientes con IRC avanzada, por ello, creemos que la realización del TSOG puede ser muy útil para identificar estados de «prediabetes» y diabetes en estos pacientes, especialmente en aquellos que presentan una Presión de Pulso elevada, una edad mayor de 65 años, dislipemia y HbA1C mayor de 5,2%.

Palabras clave: **Sobrecarga oral a la glucosa. Insuficiencia renal crónica. Diabetes oculta. Resistencia periférica a la insulina.**

## USEFULNESS OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OGTT) IN OUTPUT PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC RENAL FAILURE (CRF)

### SUMMARY

A pathological Oral Glucose Tolerance test (OGTT) is an early marker of peripheral insulin resistance. Nevertheless, its utility in nondiabetic patients with CRF stage IV-V is undetermined. **Aim:** We wanted to detect, in a population of non diabetic patients with CRF, the presence of carbohydrates metabolism anomalies, by means of the OGTT and to relate it with metabolic, anthropometric, cardiovascular parameters and renal function. We studied 45 non diabetic patients with advanced CRF (stage IV-V), 26 men, mean age 66.5 years, with average Cockcroft-Gault of 23.6 ml/min. We measured weight, height, waist and BMI. **Biochemical:** glucose, insulin, OGTT, C peptide, lipid profile, HbA1C and Hto. Cardiovascular comorbidity, mean proteinuria and systolic and diastolic blood pressure (6 months pre and post analytical measure) were measured. Pulse pressure was also calculated. **Results:** 47% of the patients presented normal fasting glucose, whereas 53% had isolated impaired fasting glucose (IFG). After the OGTT, 36% of the patients presented impaired glucose tolerance (IGT) and 14% diabetes (> 200 mg/dl). Of the patients with normal fasting glucose, 38% had IGT after OGTT and 5% diabetes. Patients with IFG (n = 24), 33% presented IGT and 21% diabetes. Patients with abnormal OGTT were older ( $71 \pm 13.6$  versus  $60 \pm 18.8$  years,  $p = 0.03$ ), had greater HbA1C ( $5.6 \pm 0.5$  versus  $5.2 \pm 0.3\%$ ,  $p = 0.02$ ), total cholesterol ( $193 \pm 37.7$  versus  $169.8 \pm 44.9$  mg/dl,  $p = 0.03$ ), pulse pressure ( $63.4 \pm 14.5$  versus  $52.3 \pm 9.7$  mmHg,  $p = 0.0001$ ) and greater prevalence of ischemic heart disease (28% versus 5%,  $p = 0.05$ ). Creatinine Clearance negatively correlated with the OGTT ( $r = -0.39$ ,  $p = 0.01$ ) and plasma creatinine positively with fasting insulin ( $r = 0.33$ ,  $p = 0.02$ ) and C-peptide ( $r = 0.42$ ,  $p = 0.006$ ). Urinary Proteins were correlated with fasting glucose ( $r = 0.30$ ,  $p = 0.04$ ), C-peptide ( $r = 0.52$ ,  $p = 0.001$ ), triglycerides ( $r = 0.36$ ,  $p = 0.01$ ) and with the HOMA-IR index ( $r = 0.30$ ,  $p = 0.05$ ). **Conclusion:** Fasting Glucose did not predict OGTT results in patients with CRF. For this reason, we think that the OGTT can be very useful tool to identify states of «prediabetes» and diabetes in patients with CRF, specially in those whose present an elevated Pulse Pressure, age greater than 65 years, hyperlipidaemia and HbA1C above 5.2%. The early detection of these metabolic anomalies, may lead to intensify dietetic and pharmacological measures directed to delay or to attenuate the appearance of diabetes and its serious complications in a population in which the cardiovascular risks factors are very elevated.

Key words: **Oral glucose tolerance test. Chronic renal failure. Diabetes. Insulin resistance.**

### INTRODUCCIÓN

Un test de sobrecarga oral a la glucosa (TSOG) patológico es un marcador precoz de resistencia periférica a la insulina (RPI), detecta diabetes oculta y se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad cardiovascular en la población general<sup>1-5</sup>. Sin embargo, en pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica avanzada, su uso no está bien establecido<sup>6-8</sup>.

Nos propusimos estudiar una población de pacientes no diabéticos con IRC avanzada (estadio IV y V) con los siguientes objetivos: 1º. Detectar la presencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (diabetes oculta e intolerancia hidrocarbonada) por medio del TSOG, y analizar sus asociaciones con parámetros metabólicos, antropométricos, cardiovasculares y de función renal. 2º. Identificar factores clínicos asociados a un TSOG patológico, para reconocer a

cuáles de nuestros pacientes debemos realizarle dicha prueba.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se realizó un estudio transversal con 45 pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada, estadio IV y V sin entrar en diálisis (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) seguidos en la consulta específica prediálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2005. De todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: edad mayor de 80 años, enfermedad neoplásica activa, enfermedad intestinal inflamatoria, hepatopatía, broncopatía o cardiopatía severa, enfermedad aguda reciente (menos de 3 meses), pérdida ponderal mayor del 10% en los tres meses previos al estudio e hipotiroidismo.

Se registró en el momento del estudio el tratamiento concomitante con hipolipemiantes tipo estatinas o fibratos, IECAS, ARA-II, betabloqueantes, diuréticos, eritropoyetina y antiagregantes plaquetarios. Ningún paciente recibía tratamiento esteroideo o anabolizante.

También se recogió la comorbilidad cardiovascular del paciente a partir de los antecedentes personales de cardiopatía isquémica, episodios de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica y cerebral, definidos por criterios estándar<sup>9</sup>.

Finalmente, se calculó la tensión arterial media sistólica y diastólica de consulta de los seis meses anteriores y posteriores al momento de la analítica para así calcular la media de la Presión de Pulso (TA sistólica-TA diastólica) en ese periodo. Una Presión de Pulso (PP) mayor de 63 mmHg se asocia a un mayor riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular<sup>10,11</sup>.

### Métodos

A todos los pacientes se les midieron el peso y la talla por medio de una balanza y tallímetro de precisión. A partir del peso y la talla se obtenía el Índice de Masa Corporal [IMC = Peso (kg) / Talla (m<sup>2</sup>)]. Se les midió la cintura con una cinta métrica inextensible a la altura del ombligo, con el paciente en ortostatismo según técnica habitual.

Las determinaciones bioquímicas se midieron por métodos estándar automatizados (autoanalizador modular Hitachi, Roche) y se realizaban tras 12 horas de ayuno a las 8 horas de la mañana. Se midieron: BUN, glucosa, creatinina, bicarbonato, ácido úrico, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, insulina por enzimoimmunoensayo (Axsym Insulin 2003, Abbott Co., Tokyo, Japan), péptido C por quimioluminiscencia, HbA1C por HPLC (high performance liquid chromatography), PTH-i por quimioluminiscencia (Immulate 2000 Intact PTH, Diagnostic Products Co. Los Angeles, Ca, USA). El hematocrito y la hemoglobina se midieron por medio del Coulter. El aclaramiento de creatinina se calculó por medio de la fórmula de Gault-Cockcroft:  $K_{cr} \text{ (ml/min)} = (140 - \text{edad}) * \text{Peso (kg)} / (\text{Cr plasmática} * 72)$ . El Valor obtenido se multiplicaba por 0,85 en las mujeres<sup>12</sup>.

Se calculó la proteinuria media en orina de 24 horas de los seis meses previos y posteriores a la analítica.

Test de sobrecarga oral a la glucosa (TSOG): brevemente, se efectuó con 75 g de glucosa oral acompañados de 400 ml de agua que se ingerían en 5-10 minutos. Se les extraía una muestra basal y otra a los 120 minutos para determinar la glucemia plasmática.

### Definiciones<sup>13,14</sup>

Glucemia basal en ayunas normal hasta 100 mg/dl, glucemia basal en ayunas anómala (GBA) entre 100-126 mg/dl y Diabetes Mellitus: glucemia basal en ayunas > 126 mg/dl.

Tras el TSOG, definimos Prueba normal: glucemia < 140 mg/dl, intolerancia oral a la glucosa (IOG): glucemia: 140-200 mg/dl y Diabetes Mellitus: glucemia > 200 mg/dl.

Para profundizar en el análisis de las alteraciones hidrocarbonadas, se calculó el Índice de HOMA-R (Homeostasis Model Assessment) que consiste en estimar la resistencia periférica a la insulina a partir de un modelo matemático que tiene en cuenta la insulina y la glucemia basal en ayunas. Este modelo ha sido validado en población con o sin diabetes así como en enfermos con IRC<sup>15-22</sup>. Este índice se calcula según la ecuación de Mathews y cols.<sup>15</sup>:  $\text{Insulina (mU/l)} * \text{glucosa (mmol/l)} / 22,5$ . La resistencia a la insulina se define como un índice HOMA-R > 3,8 (mU/lxmmol/l) o una insulinemia basal > 16 mU/l, que corresponden al percentil 90 de población española general sana con normopeso de referencia del trabajo de Ascaso y cols.<sup>16</sup>.

## Análisis estadístico

Se realizó inicialmente una estadística descriptiva: las variables numéricas se expresaron como media y desviación estándar y las variables cualitativas como proporciones o porcentajes. Cuando las variables presentaban una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov) se utilizaron tests paramétricos y si no la presentaban, sus equivalentes no paramétricos. Dado que son 45 pacientes, las diferencias de una variable cuantitativa entre dos grupos de enfermos se analizaron por medio de la U de Mann-Whitney. Para comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre dos proporciones se utilizaba el test Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher si las frecuencias observadas eran pequeñas. El estudio de relación entre variables cuantitativas se realizó mediante el cálculo de los coeficientes de correlación «r» de Pearson. Se consideró significativo un valor de P bilateral menor de 0,05. Para detectar los factores que de forma independiente se asociaban a TSOG patológico se utilizó la curva COR (Receiver-Operator Characteristic) y el índice de Youden ( $J = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1$ )<sup>23</sup>. El programa informático utilizado para el análisis estadístico fue el SPSS 12.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

## RESULTADOS

Las causas de insuficiencia renal fueron: 15,6% nefroangiosclerosis, 24,4% nefropatía intersticial, 4,4% glomerulonefritis, 28,9% no filiada, 15,6% poliquistosis renal, 2,2% sistémica y 8,9% de otras causas.

Las características de los pacientes se muestran en la tabla I. Atendiendo a los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico de la ATP III y de la OMS<sup>13-14, 24</sup>, el 46,7% de nuestros pacientes presentaba una glucemia basal > 100 mg/dl, 51% sobrepeso, 27% colesterol total mayor de 200 mg/dl, 29% HDL-colesterol menor de 50 mg/dl en las mujeres y menor de 40 mg/dl en los varones, 24% triglicéridos por encima de 150 mg/dl, 54% cintura de riesgo (mayor de 102 cm en los varones y de 88 cm en las mujeres). Globalmente un 30% de nuestros pacientes tenía síndrome metabólico.

El 47% de los pacientes presentó una glucemia basal en ayunas normal (< 100 mg/dl), mientras que el 53% presentó una GBA. Tras realizar el TSOG, sorprendentemente, un 36% de los pacientes presentó una glucemia entre 140-200 mg/dl, es decir, intolerancia oral a la glucosa (IOG) y hasta un 14% una glucemia mayor de 200 mg/dl, criterio éste de diabetes.

**Tabla I.** Características generales de los pacientes

Edad (años)	66,5±16,8
Varones/Mujeres	26/19
Cockcroft-Gault (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	23,6 ± 7,3
Proteinuria (g/24 horas)	0,61 ± 0,8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,4 ± 3,5
Cintura (cm)	97,1 ± 14,2
Glucemia basal (mg/dl)	101,2 ± 11
Insulina basal (mU/l)	9,7 ± 5,5
HbA1C (%)	5,4 ± 0,4
Péptido C basal (ng/ml)	4,6 ± 2,4
Triglicéridos (mg/dl)	126,8 ± 53
Colesterol total (mg/dl)	182,6 ± 40
LDL-colesterol (mg/dl)	97,9 ± 27
HDL-colesterol (mg/dl)	56,1 ± 16
Úrico (mg/dl)	7,4 ± 1
Hto (%)	36,4 ± 3
Presión de Pulso (mmHg)	57,9 ± 13
% Enfermedad coronaria	15
% Insuficiencia cardíaca congestiva	7
% Enfermedad vascular periférica	7
% Enfermedad vascular cerebral	9
% Sin comorbilidad	47
% IECA/ARA II	64
% Betabloqueantes	18
% EPO	53
% Estatinas/Fibratos	73
% Antiagregantes	51

IMC: Índice de Masa Corporal. IECA: inhibidores de la enzima de conversión. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II. EPO: eritropoyetina.

De los pacientes con Glucemia basal normal, (n = 21), 38% tuvieron IOG tras el TSOG y el 5% diabetes. De los pacientes con glucemia basal anómala (n = 24), el 33% presentaron IOG y el 21% diabetes.

Tabla II. Los pacientes con TSOG patológico (glucemia a las 2 horas ≥ 140 mg/dl) tenían más edad, mayor HbA1C, mayor colesterol total, mayor Presión de Pulso y mayor prevalencia de cardiopatía isquémica. El resto de los parámetros analizados y los tratamientos recibidos no fueron diferentes entre ambos grupos (no presentados en la tabla). Destacamos en nuestro trabajo, una interesante observación clínica, y es que la glucemia basal en ayunas de nuestros pacientes no orientó hacia el resultado de la prueba de sobrecarga oral a la glucosa.

## Correlaciones relevantes

La glucemia a las 2 horas del TSOG se correlacionó de forma directa y significativa con la edad ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ) y la HbA1C ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,02$ ) y negativamente con el aclaramiento de creatinina ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,01$ ).

**Tabla II.** Comparación entre pacientes según el TSOG

	TSOG normal (N = 23)	TSOG patológico (N = 22)	p
Edad (años)	60,1 ± 18,8	71,2 ± 13,6	0,03
HbA1C (%)	5,2 ± 0,3	5,6 ± 0,5	0,02
Colesterol total (mg/dl)	169,8 ± 44,9	193,1 ± 37,7	0,03
Presión Pulso (mmHg)	52,3 ± 9,7	63,4 ± 14,5	0,0001
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	22,1 ± 5,1	17,6 ± 8,9	0,055
Enfermedad de base			NS
% NAE	6	21	
% NI	15	32	
% GNC	4	6,5	
% No filiada	40	26	
% PQR	20	9	
% Otras	15	5,5	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 ± 3,5	25,1 ± 3,6	NS
Cintura (cm)	98,3 ± 14,4	96,4 ± 14,5	NS
Cardiopatía isquémica	5%	28%	0,05
Glucemia basal < 100 mg/dl	50%	50%	NS

TSOG: test de sobrecarga oral a la glucosa. TSOG normal: tras la sobrecarga oral a la glucosa, glucemia a las 2 horas < 140 mg/dl. TSOG patológico: tras la sobrecarga oral a la glucosa, glucemia a las 2 horas ≥ 140 mg/dl. NAE: Nefroangiosclerosis, NI: Nefropatía Intersticial. GNC: Glomerulonefritis Crónica. PQR: Poliquistosis Renal. IMC: Índice de Masa Corporal.

La glucemia basal se correlacionó positivamente con la proteinuria ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,04$ ) y negativamente con la edad ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,03$ ).

Como expresión del hiperinsulinismo, la insulina basal se correlacionó con los triglicéridos ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,002$ ), el péptido C ( $r = 0,77$ ,  $p = 0,001$ ), el IMC ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,01$ ), la cintura ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), el número de fármacos hipotensores ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), la creatinina plasmática ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,02$ ) y negativamente con el HDL-colesterol ( $r = -0,30$ ,  $p = 0,04$ ) y la edad ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,002$ ). De igual forma, el índice HOMA se correlacionó con los mismos parámetros y con la proteinuria ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,04$ ).

La HbA1C se correlacionó con la Presión de Pulso ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ) y el péptido C se correlacionó con la edad ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,02$ ), el IMC ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,01$ ), los triglicéridos ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,003$ ), la creatinina ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,006$ ) y llamativamente con la proteinuria ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,001$ ).

### Predictores de TSOG

Al desarrollar el modelo de curvas COR para los distintos marcadores metabólicos y clínicos asociados a TSOG patológico (fig. 1), observamos que, la edad, la HbA1C, el colesterol total y la Presión de Pulso, tuvieron un área bajo la curva significativa ( $p < 0,05$ ) (tabla III).

Concretamente, el punto de corte para la edad que mejor predijo un TSOG patológico fue el correspondiente a 66 años, con una sensibilidad del 80%,

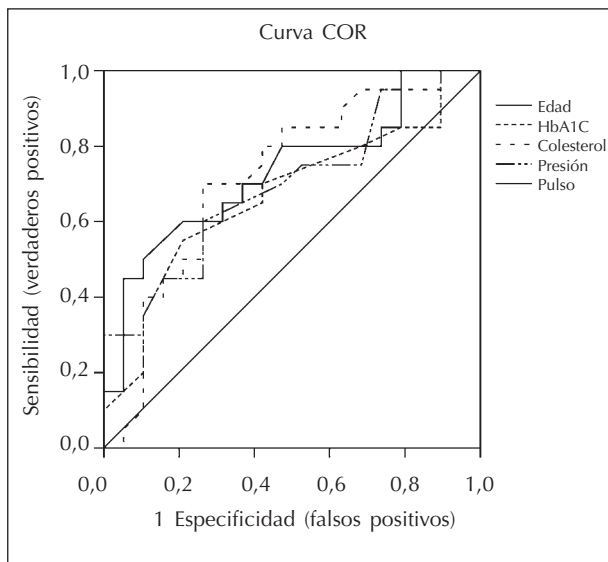


Fig. 1.—Comparación de la relación entre la tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) y falsos positivos (1-especificidad) de la edad, HbA1C, colesterol total, y Presión de Pulso como predictores de TSOG patológico (glucemia a las 2 horas ≥ 140 mg/dl).

una especificidad del 53%. Para la HbA1C fue un valor de 5,2%, sensibilidad 72% y especificidad 55%; para el colesterol fue el de 175 mg/dl con una sensibilidad de 72% y una especificidad de 75% y, finalmente, para la Presión de Pulso fue el valor de 66 mmHg con una sensibilidad de 62% y especificidad de 55%.



**Tabla III.** Área bajo la curva COR para los distintos marcadores clínicos y metabólicos de TSOG patológico

	Área bajo la curva	IC-95%	p
Edad	0,716 ± 0,086	0,546-0,885	,015
Hb A1C	0,664 ± 0,092	0,483-0,845	,072
Colest, total	0,725 ± 0,088	0,553-0,897	,020
Presión Pulso	0,698 ± 0,087	0,527-0,870	,034

TSOG patológico: tras la sobrecarga oral a la glucosa, glucemia a las 2 horas  $\geq$  140 mg/dl. Colest. total = colesterol total.

## DISCUSIÓN

En este trabajo se confirma una elevada prevalencia de anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono y de diabetes mellitus oculta entre nuestros pacientes con IRC avanzada detectada sólo tras la realización de un TSOG. El Comité de Expertos para el diagnóstico de Diabetes<sup>13-14</sup> comenta que existen discrepancias en el diagnóstico definitivo de diabetes ya que, aunque la glucemia basal en ayunas  $>$  126 mg/dl y la Glucemia tras un TSOG  $>$ 200 mg/dl a menudo identifica a los mismos individuos, otras veces no coinciden ambos criterios. Así, en el Estudio DECODE<sup>25</sup>, de 1.517 individuos con diabetes por cualquiera de los dos criterios por separado o juntos, sólo un 28% cumplía los dos criterios; un 40% sólo el de la glucemia basal  $>$  126 mg/dl y un 31% el de la glucemia  $>$  200 mg/dl tras 2 horas. De la misma manera, en el Estudio NHA-NES III<sup>14</sup> con 2.821 individuos de 40 a 74 años, previamente no diagnosticados de diabetes, 44% cumplían ambos criterios, 14% sólo el de la Glucemia basal en ayunas  $>$  126 mg/dl y un 41% el del TSOG aisladamente, es decir, un alto porcentaje de individuos fue diagnosticado de diabetes únicamente cuando se les realizó el TSOG. En consonancia con estos datos, en nuestro trabajo observamos que, de los pacientes con Glucemia basal normal, 38% tuvieron IOG tras el TSOG y hasta un 5% tenía criterios de diabetes y de los pacientes con glucemia basal anómala, el 33% presentó IOG y el 21% diabetes.

Según el Comité de Expertos para el diagnóstico y Clasificación de Diabetes<sup>13-14</sup>, los individuos asintomáticos a los que se les debe hacer un despistaje de diabetes (por medio de la glucemia basal o por medio del TSOG) son: individuos mayores de 45 años, particularmente en aquellos con IMC  $>$  25 kg/m<sup>2</sup>, individuos menores de 45 años con IMC  $>$  25 kg/m<sup>2</sup> y que tienen además factores de riesgo añadidos como familiares de primer grado diabéti-

cos, sedentarismo, pertenecer a razas de riesgo de diabetes, mujeres con niños de alto peso al nacer o con diabetes gestacional, hipertensión arterial, HDL colesterol  $<$  35 mg/dl o triglicéridos  $>$  250 mg/dl, ovarios poliquísticos e historia de enfermedad vascular. Curiosamente no están incluidos los pacientes renales, los cuales, en su mayoría son hipertensos o tienen enfermedad vascular asociada o tienen resistencia periférica a la insulina. Podría pensarse que este grupo de pacientes se podría beneficiar de la detección precoz de estas anomalías metabólicas, dado el elevado riesgo cardiovascular que la propia enfermedad renal lleva asociado<sup>26-27</sup>.

Llama la atención la alta prevalencia de síndrome metabólico entre nuestros pacientes, con casi la mitad de los pacientes con glucemias basales mayores de 100 mg/dl y distribución central de la grasa corporal. La comunidad autónoma canaria es de las comunidades españolas que mayor presencia de diabéticos tiene en las unidades de diálisis<sup>28-29</sup>, no se conoce con certeza si esto es debido a una mayor prevalencia de diabetes mellitus o una mayor tasa de aparición de complicaciones de la misma. El alto porcentaje de nuestros pacientes nefrópatas con diabetes oculta diagnosticada por medio del TSOG, podría tener relación con una mayor predisposición genética o ambiental de nuestra población hacia la diabetes o hacia sus complicaciones. Sería interesante conocer si los hallazgos observados en nuestro estudio se confirman en otras unidades de nefrología de similares características.

La función renal, medida por el índice de Cockcroft-Gault se correlacionó negativamente con la glucemia a las 2 horas del TSOG y la creatinina plasmática positivamente con la insulina basal, el péptido C y el índice HOMA. Asimismo, la proteinuria se correlacionó positivamente con la glucemia basal y el péptido C, incluso al excluir a los diabéticos que diagnosticamos *de novo* por medio del TSOG. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones precoces del metabolismo de los hidratos de carbono se asocian con insuficiencia renal y que cuanto mayor es la resistencia periférica a la insulina, peor función renal muestran nuestros pacientes<sup>30-32</sup>. Queda por esclarecer si estas alteraciones son secundarias a la propia insuficiencia renal o si, por el contrario, son favorecedoras del daño renal y de su progresión. De hecho, últimamente han sido publicados trabajos que relacionan cronológicamente el estado de prediabetes con el desarrollo posterior de insuficiencia renal<sup>31,33</sup>.

El papel que juega la resistencia periférica a la insulina en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en la población general y en la población urémica<sup>34-39</sup>, es bien conocido, de hecho,

nuestros pacientes con TSOG patológico tenían mayor porcentaje de patología isquémica coronaria, mayor presión de pulso y mayor consumo de fármacos hipotensores, todo ello fruto, probablemente, de la asociación que existe entre el síndrome metabólico, la microinflamación, el estrés oxidativo y la ateromatosis acelerada<sup>40,41</sup>. En este sentido, ha sido recientemente publicado por *Ohya y cols.*, un estudio con más de 3500 individuos, en el que se observó una fuerte asociación entre la velocidad de onda de pulso, la proteinuria y los diferentes grados de función renal independientemente de otros conocidos factores de riesgo cardiovascular<sup>41</sup>.

Que sepamos, este es el primer trabajo que, apoyándose en el modelo de curvas COR ha podido identificar aquellas situaciones clínicas que, con mayor probabilidad, fueron capaces de detectar alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono e incluso diabetes oculta en este tipo de pacientes con IRC avanzada; sería interesante confirmar estos hallazgos en otros grupos.

Entendemos que nuestro estudio tiene limitaciones en cuanto al número de pacientes estudiado, pero puede sentar las bases para iniciar estudios prospectivos que analicen si estas alteraciones metabólicas en estadios avanzados de insuficiencia renal tienen consecuencias a medio plazo en la mortalidad global o cardiovascular del paciente una vez que inicia diálisis o en acelerar el deterioro de la función renal y entrada en diálisis o bien, si estas alteraciones tratadas precozmente en estas etapas prediálisis pueden ser revertidas con medidas como reducción de peso, ejercicio físico o fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina del tipo metformina o acarbosa.

## CONCLUSIONES

La glucemia basal en ayunas no predice un TSOG patológico en pacientes con IRC avanzada. El TSOG puede ser muy útil para identificar estados de «prediabetes» y diabetes en pacientes con IRC avanzada, especialmente en aquellos que presentan un mayor riesgo cardiovascular, con una Presión de Pulso elevada (mayor de 66 mmHg), una edad mayor de 65 años, dislipemia y HbA1C mayor de 5%. La detección precoz de estas anomalías metabólicas, nos induciría a intensificar las medidas dietéticas y farmacológicas encaminadas a retrasar o atenuar la aparición de diabetes y sus graves complicaciones en una población, como es la urémica, en la que el riesgo cardiovascular es muy elevado.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado con el soporte de Ayudas a la Investigación en Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eschwé E, Richard J.L, Thibult N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res* (Supl. 15): 41-46, 1985.
2. Despres J.P, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Dogenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952-957, 1996.
3. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men: The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 29: 1860-1866, 1998.
4. Bokyo EJ, Chitson P, De Courten M, Tuomilehto P, Zimmet PZ, Alberti K. Features of the metabolic syndrome predicts higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance. A prospective study in Mauritius. *Diabetes Care* 9: 1242-1248, 2000.
5. Lillioja S, Mott D, Spraul M, Ferraro R, Foley J, Ravussin E, Knowler W, Bennett P, Bogardus C. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 1988-1992, 1993.
6. Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab* 8: 463-9, 2005.
7. Dimitrakov D, Kumchev E, Chichovska M, Lyutakova E. On the disturbances in carbohydrate metabolism in pre-dialysis patients with chronic renal failure. *Folia Med* 40: 76-82, 1998.
8. A Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. *Diabetes* 51: 1226-32, 2002.
9. Mark J. Sarnak, MD, Cochair; Andrew S. Levey, MD, Cochair; Anton C. Schoolwerth, MD, Cochair; Josef Coresh, MD, PhD; Bruce Culleton, MD; L. Lee Hamm, MD; Peter A. McCullough, MD, MPH; Bertram L. Kasiske, MD; Ellie Kelepouris, MD; Michael J. Klag, MD, MPH; Patrick Parfrey, MD; Marc Pfeffer, MD, PhD; Leopoldo Raij, MD; David J. Spinosa, MD; Peter W. Wilson, MD. A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 108: 2154, 2003.
10. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as marker of cardiovascular risk hypertensive patients. *Hypertension* 33: 1111-1117, 1999.
11. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML. Association between arterial stiffness and atherosclerosis (The Rotterdam Study). *Stroke* 32: 454-460, 2001.
12. P Almirall J, Vaqueiro M, Antón E, Bare ML, González V, Jaimez E, Gimeno C: Centros de Asistencia Primaria (Grupo del Proyecto «DÁVIS»). Prevalence of chronic kidney disease in community-dwelling elderly and associated cardiovascular risk factors. *Nefrología* 25 (6): 655-62, 2005.
13. The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Follow up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26: 3160-3167, 2003.

## UTILIDAD DEL TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

14. The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
15. Matthews D.R, Hosker JP, Rudenski AS, Taylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 28: 412-419, 1985.
16. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 117: 530-533, 2001.
17. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonnadona R, Saggiani S, Zenere M, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23: 57-63, 2000.
18. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E.C, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 460-464, 2001.
19. Masanori Emoto, Yoshiki Nishizawa, Kiyoshi Maekawa, Yoshikazu Hiura, Hiroyuki Kanda, Takahiko Kawagishi, Tetsuo Shoji, Yasuhisa Okuno, Hirotohi Morii. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22: 818-822, 1999.
20. McAuley K, Williams S, Mann J, Walker R, Lewis-Barned N, Temple L, Duncan A. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 24: 460-464, 2001.
21. Tetsuo Shoji, Masanori Emoto, Yoshiki Nishizawa. HOMA Index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 89: 348-349, 2000.
22. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y, Morita T, Awata T, Negishi K, Litaka M, Katayama S. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and HOMA's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens* 18: 83-88, 2000.
23. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chuc Lamendola, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139: 802-809, 2003.
24. Álvarez Cosmea A, López Fernández V, Suárez García S, Arias García T, Prieto Díaz MA, Díaz González L. Differences in the prevalence of metabolic syndrome according to the ATP-III and WHO definitions. *Med Clin (Barc)* 19; 124 (10): 368-70, 2005.
25. The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group: Glucosa tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Me* 161: 397-404, 2001.
26. Simmons D, Thompson CF, Engelgau MM. Controlling the diabetes epidemic: how should we screen for undiagnosed diabetes and dysglycaemia? *Diabet Med* 22 (2): 207-12, 2005.
27. Botas P, Delgado E, Castano G, Díaz de Grenu C, Prieto J, Díaz-Cadorniga FJ. Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1997 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med* 20 (11): 904-8, 2003.
28. De Pablos Velasco PL, Martínez Martín FJ, Rodríguez Pérez F, Anía BJ, Losada A y Betancor P. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucosa intolerante in a Canarian Caucasian population-comparison of the 1997 ADA and 1985 WHO criteria. The Guía Study. *Diabetc Medicine* 18: 235-241, 2001.
29. Lorenzo V, y Martín Urcuyo B. Análisis epidemiológico del incremento de insuficiencia renal terminal asociada a diabetes mellitas tipo 2. *Nefrología* 20: 77-81, 2000.
30. Chen J, Mentner P, Lee Hamm L, Fonseca V, Batuman V, Whelton P He J. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 14: 469-477, 2003.
31. Aiko PJ, De Vries Ap, Bakker SJ, Van Son WJ, Homan van der Heide JJ, The TH, De Jong PE, Gans RO. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 41: 859-67, 2003
32. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, Kautzky-Willer A, Prager R, Franek E, Ritz E. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 53: 1343-7, 1998.
33. Carolina S. Fox, Martin G Larson, Eric P. Leip, James B. Meigs, Peter WF. Wilson, Daniel Levy. Glycemic status and development of Kidney Disease. *Diabetes Care* 28: 2436-2440, 2005.
34. Shinohara K, Shoji T, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 1894-1900, 2002.
35. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetología* 39: 1345-1350, 1996.
36. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven G. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 40: 937-943, 2002.
37. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto K, Ishimura E, Tabata T, Nizishawa Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12: 2117-2124, 2001.
38. Novoa F, Boronat M, Saavedra P, Díaz-Cremades J, Varillas V, La Roche F, Alberiche M, Carrillo A. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 28: 2388-2393, 2005.
39. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andrés R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 53: 2095-2100, 2005.
40. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 93: 1809-1817, 1996.
41. Ohya Y, Iseki K, Iseki C, Miyagi T, Kinjo K, Takishita S. Increased pulse wave velocity is associated with low creatinine clearance and proteinuria in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 47(5): 790-7, 2006.