



RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y SU PAPEL EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES: UNA REVISIÓN NARRATIVA CRÍTICA CON BÚSQUEDA ESTRUCTURADA

INSULIN RESISTANCE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ITS ROLE IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS: A CRITICAL NARRATIVE REVIEW WITH STRUCTURED SEARCH

Telmo Eduardo Salas Joya¹, Leonardo Lanzee Mendoza Jiménez², Evelyn Ileana Reyes Yagual³, Guillermo Narváez Eras⁴

{elsecretodelavictoria@yahoo.es¹, lic.lanzee.mendoza@hotmail.com², velynry@gmail.com³, nguillermo2014@yahoo.com⁴}

Fecha de recepción: 05/08/2026 / Fecha de aceptación: 04/09/2026 / Fecha de publicación: 16/09/2026

RESUMEN: La diabetes tipo 2 es un problema de salud que afecta a muchas personas en todo el mundo. Sus complicaciones, como problemas en los riñones y el corazón, provocan muchas muertes y enfermedades. La resistencia a la insulina es un factor clave en la diabetes tipo 2. Durante mucho tiempo se creyó que esta resistencia solo afectaba el control de la glucosa en la sangre. Pero en los últimos años se ha empezado a estudiar su posible papel como conexión entre el daño en los riñones y en los vasos sanguíneos. El objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia disponible sobre cómo la resistencia a la insulina se relaciona con la progresión de la enfermedad renal crónica y con complicaciones cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2. Se buscó información en bases de datos como PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y Cochrane Library entre enero de 2020 y agosto de 2026. Se incluyeron estudios observacionales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y guías. Los estudios analizaban la resistencia a la insulina y su relación con problemas renales como la albuminuria, la reducción de la tasa de filtración glomerular y la enfermedad renal terminal. También se estudió su conexión con problemas cardiovasculares como eventos graves o insuficiencia cardíaca. Los

¹Hospital IESS Manta – Ecuador, <https://orcid.org/0009-0009-6767-3393>

²Investigador Independiente – México CDMX, <https://orcid.org/0009-0005-3322-6916>

³Hospital Básico Virgen del Cisne, Salinas – Santa Elena – Ecuador, <https://orcid.org/0009-0004-3056-7195>

⁴IESS SSC SD, Santo Domingo – Ecuador, <https://orcid.org/0009-0005-6769-6713>



resultados muestran que la resistencia a la insulina está relacionada con la presencia de albumina en la orina y con una peor función renal. Esto ocurre probablemente debido a factores como la hiperfiltración, la inflamación, el estrés oxidativo y la lipotoxicidad. Además, hay una clara conexión entre la resistencia a la insulina y la aterosclerosis, el daño en las arterias y los problemas cardíacos. Sin embargo, no hay mucha evidencia directa que demuestre cómo la resistencia a la insulina lleva al inicio de la hemodiálisis. Algunos medicamentos, como los inhibidores de SGLT2, los agonistas del GLP-1 y la finerenona, ofrecen beneficios que van más allá del control de la glucosa. Se concluye que la evidencia apoya una relación clara y lógica entre la resistencia a la insulina, el daño renal y el riesgo cardiovascular. Sin embargo, las diferencias entre los estudios y el hecho de que la mayoría sean observacionales limitan la posibilidad de afirmar causas directas.

Palabras clave: Resistencia a la insulina; diabetes mellitus tipo 2; enfermedad renal crónica; enfermedades cardiovasculares; hemodiálisis

ABSTRACT: Type 2 diabetes is a global health problem whose complications—such as kidney and heart disease—contribute significantly to morbidity and mortality. Insulin resistance is a key factor in type 2 diabetes. For a long time, this resistance was thought to affect only blood glucose control. However, recent research has begun to explore its possible role as a link between kidney and vascular damage. The aim of this review was to analyze the available evidence on how insulin resistance relates to the progression of chronic kidney disease and cardiovascular complications in adults with type 2 diabetes. A literature search was conducted in databases including PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and Cochrane Library, covering publications from January 2020 to August 2026. Observational studies, systematic reviews, clinical trials, and guidelines were included. The studies examined insulin resistance in relation to renal outcomes such as albuminuria, reduction in glomerular filtration rate, and end-stage renal disease, as well as its connection to cardiovascular outcomes including major adverse events and heart failure. The results show that insulin resistance is associated with the presence of albumin in urine and worse renal function, likely due to mechanisms such as hyperfiltration, inflammation, oxidative stress, and lipotoxicity. Furthermore, a clear connection exists between insulin resistance and atherosclerosis, arterial damage, and cardiac problems. However, there is limited direct evidence demonstrating how insulin resistance leads to the initiation of hemodialysis. Certain medications, such as SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and finerenone, offer benefits beyond glycemic control. The review concludes that the evidence supports a clear and logical relationship between insulin resistance, kidney damage, and cardiovascular risk. Nevertheless, heterogeneity between studies and the predominantly observational nature of the evidence limit the ability to establish direct causal relationships.

Keywords: Insulin Resistance; Diabetes Mellitus, Type 2; Renal Insufficiency, Chronic; Cardiovascular Diseases; Renal Dialysis



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye actualmente un importante problema de salud pública debido a su creciente impacto a escala mundial. Con una prevalencia que supera los 500 millones de personas y proyecciones que anticipan un incremento sostenido en las próximas décadas, la DM2 representa una carga significativa no solo en términos de morbilidad, sino también por su elevado costo sanitario y social (1). Según el Estudio de Carga Global de Enfermedad (GBD), la DM2 se encuentra entre las principales causas de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) a nivel mundial, siendo sus complicaciones microvasculares y macrovasculares responsables de más del 80% de la mortalidad asociada (1).

Entre estas complicaciones, la enfermedad renal crónica (ERC) y las complicaciones cardiovasculares (CV) ocupan un lugar preponderante. Su elevada frecuencia, su capacidad de progresión y su interacción bidireccional han llevado a la formalización del síndrome cardiovascular-renal-metabólico (CKM), un enfoque integrador que subraya la necesidad de estrategias terapéuticas que aborden simultáneamente los tres dominios (2, 8).

La resistencia a la insulina (RI) constituye el mecanismo fisiopatológico cardinal en el desarrollo y la progresión de la DM2. Tradicionalmente definida como la incapacidad de la insulina para estimular la captación de glucosa en tejidos periféricos, hoy se reconoce como un trastorno multisistémico que involucra alteraciones profundas en la señalización intracelular, particularmente en las vías IRS-1/PI3K/Akt (3). La translocación del transportador GLUT4 a la membrana plasmática se ve comprometida, limitando la entrada de glucosa a las células musculares y adiposas (3). El tejido adiposo visceral, al liberar un exceso de ácidos grasos libres y adipocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, interfiere con la transducción de la señal insulínica y perpetúa un estado de inflamación crónica de bajo grado (7).

Los ácidos grasos libres se depositan ectópicamente en el hígado y el músculo, exacerbando la RI a través de la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la vía del estrés del retículo endoplásmico. La hiperinsulinemia compensatoria, si bien inicialmente logra mantener la normoglucemia, con el tiempo se convierte en un factor patogénico en sí mismo, ejerciendo efectos deletéreos directos sobre el riñón y el sistema vascular (4, 17).

En el riñón, la insulina desempeña funciones homeostáticas que trascienden el metabolismo de la glucosa, incluyendo la regulación de la integridad del podocito, la modulación de la gluconeogénesis y el manejo tubular de sodio (4). En estados de RI, estas funciones se ven profundamente alteradas. La hiperinsulinemia induce vasodilatación de la arteriola aferente y contracción de la eferente, generando hiperfiltración glomerular y estrés mecánico sobre el podocito, lo que favorece la aparición de albuminuria y la pérdida progresiva de la barrera de filtración (4, 17). A nivel celular, la RI renal promueve la apoptosis del podocito y la activación de vías profibróticas mediadas por TGF- β (17). El estrés oxidativo y la lipotoxicidad derivados del exceso de sustratos energéticos, activan el inflamasoma NLRP3 y promueven la expansión



mesangial y la fibrosis intersticial (7). Paralelamente, la RI renal facilita la retención de sodio y la expansión del volumen extracelular, exacerbando la hipertensión y perpetuando la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), un potente mediador de la fibrosis y la inflamación renal (4). Estos mecanismos convergen en un deterioro gradual de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), estableciendo el sustrato para la progresión desde la albuminuria hacia los estadios avanzados de la ERC (estadios 4 y 5), donde la terapia de reemplazo renal se vuelve necesaria (5).

Simultáneamente, la RI ejerce un impacto profundo sobre el sistema cardiovascular. La disfunción endotelial, caracterizada por una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico y un predominio de vías vasoconstrictoras y proinflamatorias, constituye el evento inicial de la aterogénesis acelerada (10). Esta alteración vascular, en conjunto con la dislipidemia de carácter aterogénico, caracterizada por niveles elevados de triglicéridos y una reducción del colesterol HDL, así como con la hiperglucemia, favorece la aparición de diversas complicaciones cardiovasculares, entre ellas la enfermedad coronaria, el infarto agudo de miocardio y la enfermedad arterial periférica (10). Asimismo, resulta particularmente significativa su relación con la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), cuya progresión se encuentra asociada con procesos como la acumulación de grasa en el tejido miocárdico, el incremento del depósito de colágeno en el espacio intersticial y el deterioro de la función diastólica. La relación entre la ERC y la enfermedad CV es bidireccional y sinérgica: la ERC amplifica el riesgo CV a través de la acumulación de toxinas urémicas, la calcificación vascular y la activación neurohormonal, mientras que la enfermedad CV acelera el deterioro renal por mecanismos hemodinámicos e inflamatorios. La interacción entre estos factores sustenta la importancia de implementar un enfoque integral para su prevención y manejo, en concordancia con el modelo del síndrome cardiovascular, renal y metabólico (CKM) (2).

A pesar de la sólida plausibilidad biológica y la evidencia epidemiológica que vincula la RI con la ERC y las complicaciones CV, persisten vacíos importantes en el conocimiento. En este contexto, la evidencia disponible sobre el papel de la resistencia a la insulina (RI) como factor predictor independiente del inicio de terapia de reemplazo renal, particularmente mediante hemodiálisis, continúa siendo limitada. La mayoría de las investigaciones realizadas hasta el momento se han enfocado en la progresión hacia estadios intermedios de la enfermedad renal crónica (ERC) o en la aparición de eventos cardiovasculares compuestos, por lo que aún existe incertidumbre respecto a la contribución específica de la RI en la evolución hacia la enfermedad renal terminal.

En consecuencia, esta revisión se plantea como pregunta PECO la siguiente: en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ¿la presencia de resistencia a la insulina, evaluada mediante índices como HOMA-IR o TyG, se relaciona de manera independiente con la progresión de la enfermedad renal crónica, el desarrollo de enfermedad renal terminal y la aparición de eventos cardiovasculares mayores, en comparación con individuos sin resistencia a la insulina o con niveles inferiores de este trastorno? El objetivo del presente trabajo fue analizar críticamente la evidencia científica reciente sobre la asociación entre la RI y la progresión de la DM2 hacia la ERC



y las complicaciones CV, identificando las principales brechas de conocimiento y las oportunidades terapéuticas emergentes, especialmente en relación con la necesidad de hemodiálisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y enfoque

Dado que se esperaba una gran diversidad en las mediciones de RI, en los diseños de los estudios y en las definiciones de los desenlaces, y debido a que no era posible realizar un metaanálisis cuantitativo, se decidió realizar una revisión narrativa crítica con una búsqueda estructurada. Este enfoque permite integrar de manera estructurada y comprensible la evidencia disponible desde las perspectivas mecanística, epidemiológica y terapéutica. Para ello, se desarrolló una estrategia de búsqueda sistemática y reproducible. No obstante, esta revisión no se ajusta a los criterios establecidos por PRISMA-ScR, debido a que no corresponde a una revisión formal. En su lugar, se empleó un protocolo estructurado para la búsqueda y extracción de información, adaptado a las características de una revisión narrativa crítica.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó de manera integral el 31 de agosto de 2026, utilizando las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y Cochrane Library.

También se revisaron las listas de referencias de las revisiones seleccionadas.

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y DeCS con operadores booleanos. Se usó la siguiente estructura lógica en todas las bases:

("diabetes mellitus, type 2"[MeSH] OR "type 2 diabetes"[tiab]) AND ("insulin resistance"[MeSH] OR "insulin resistance"[tiab] OR "HOMA-IR"[tiab] OR "TyG"[tiab]) AND ("renal insufficiency, chronic"[MeSH] OR "chronic kidney disease"[tiab] OR "diabetic nephropathies"[MeSH] OR "kidney failure, chronic"[MeSH] OR "renal dialysis"[MeSH] OR "hemodialysis"[tiab] OR "cardiovascular diseases"[MeSH] OR "heart failure"[tiab] OR "myocardial infarction"[tiab] OR "major adverse cardiovascular events"[tiab]).

Esta ecuación ayuda a identificar estudios que evalúen resultados renales o cardiovasculares, aunque no necesariamente ambos al mismo tiempo. La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés y español. Las ecuaciones específicas para cada base de datos se presentan en la Tabla 3.

Criterios de inclusión



Para la evidencia que responde a la pregunta PECO, se incluyeron: (1) estudios observacionales (cohortes y estudios transversales) en adultos con diabetes mellitus tipo 2; (2) revisiones sistemáticas y metaanálisis que analizaran la relación entre resistencia a la insulina y resultados renales o cardiovasculares; (3) publicaciones entre enero de 2020 y agosto de 2026; (4) estudios que midieran resistencia a la insulina usando métodos estandarizados (como el clamp euglicémico, HOMA-IR, TyG, entre otros). Se excluyeron estudios sobre diabetes tipo 1, población infantil, editoriales, cartas, así como trabajos sin acceso completo al texto.

Para la evidencia terapéutica contextual, se incluyeron ensayos clínicos principales y guías clínicas internacionales relacionadas con el manejo cardiorrenal en diabetes mellitus tipo 2, independientemente de si medían resistencia a la insulina como variable de exposición.

Proceso de selección y extracción de datos

Dos revisores, T.S. y L.M., revisaron los títulos y los resúmenes de forma independiente. Luego revisaron los textos completos. Cuando había diferencias, las resolvieron con un tercer revisor, E.R., buscando consenso. Los datos que se recopilaban fueron: autor, año, país, diseño, tamaño de la muestra, características iniciales, método de medición de RI, estimadores de asociación ajustados, como hazard ratios, odds ratios y los intervalos de confianza del 95 %, y las covariables incluidas en los modelos multivariados.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo se evaluó con la Escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes y con la herramienta JBI para estudios transversales, porque son instrumentos estándar para estos diseños. Para ensayos clínicos se empleó la herramienta RoB 2 de Cochrane. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se evaluaron con AMSTAR 2. Los resultados se presentan de forma narrativa y en la Tabla 2.

Síntesis de la evidencia

Como la metodología varió mucho, con distintas medidas de RI, umbrales de albuminuria y duraciones de seguimiento, no se realizó un metaanálisis cuantitativo. La síntesis se hizo de forma narrativa, organizada por temas: (a) RI y mecanismos de daño renal; (b) RI y progresión de ERC; (c) RI y complicaciones cardiovasculares; y (d) brechas de evidencia sobre hemodiálisis. La evidencia terapéutica contextual se muestra en una sección y tabla aparte.

RESULTADOS

Flujo de selección de estudios

La estrategia de búsqueda permitió identificar un total de 1.847 registros. Tras la eliminación de 412 duplicados, quedaron 1.435 registros para la evaluación inicial mediante la revisión de títulos



y resúmenes. De estos, 1.390 fueron descartados por no cumplir con los criterios de elegibilidad, principalmente debido a que no evaluaban la resistencia a la insulina (RI), no incluían una población con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o correspondían a editoriales y cartas al editor.

Posteriormente, se realizó la evaluación de 45 artículos en texto completo. De ellos, 13 fueron excluidos: siete debido a que no presentaban una medida de resistencia a la insulina, cuatro por no informar desenlaces renales o cardiovasculares y dos por no proporcionar datos ajustados.

Finalmente, se incluyeron 27 estudios que responden a la pregunta PECO, resumidos en la Tabla 1. De estos, 24 son estudios primarios observacionales y 3 son revisiones sistemáticas/metaanálisis. Además, se citan guías clínicas (5, 8, 11) y ensayos terapéuticos pivote (12, 13, 14, 15, 19, 20) como evidencia contextual. El diagrama de flujo del proceso de selección se presenta en la Figura 1.

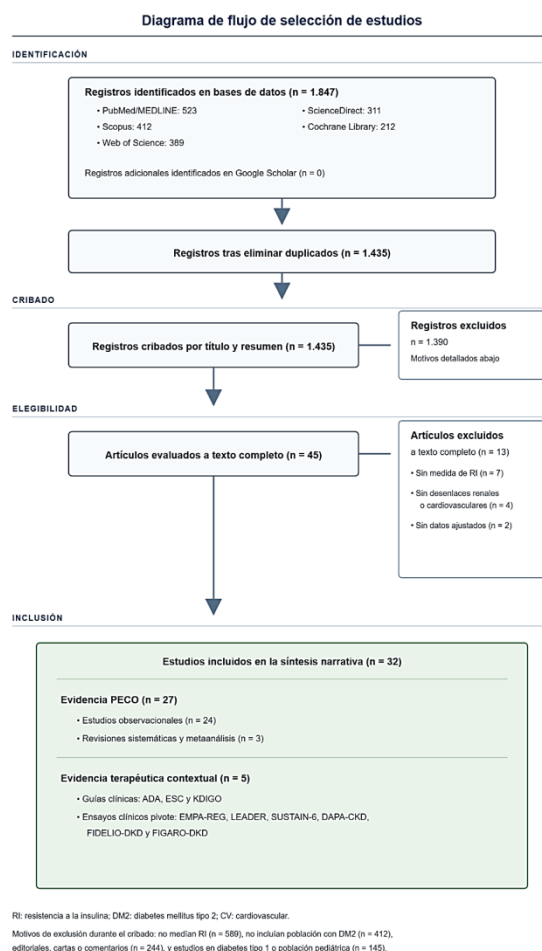


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios.

**Tabla 1. Características y principales resultados de los estudios incluidos.**

Autor/año	País	Diseño	RI	Desenlace	Estimador ajustado (IC 95 %)	Ajustes
Marshall (2026)	WR RU	RN	HOMA-IF TyG	Albuminuria	—	Edad, sexo, IMC, HbA1c, PA
Hill MA (2025)	EE. UU.	RN	Clamp	MACE, HF	—	—
Kawanami (2020)	D Japón	RN	HOMA-IF	Albuminuria, daño podocitario	—	—
Sung KC (2020)	Corea	Cohorte	356 HOMA-IF	↓ eGFR >30 %	HR 1,28 (1,07–1,53)	Edad, sexo, IMC, HbA1c, PA, medicación
Zhang L (2024)	China	Cohorte	392 TyG	ERC incidente (eGFR <60)	OR 1,35 (1,15–1,58)	Edad, sexo, duración DM, HbA1c, lípidos
Okada H (2022)	Japón	Cohorte	245 HOMA-IF	MACE	HR 1,46 (1,16–1,84)	Edad, sexo, IMC, PA, tabaquismo, LDL
Jing Y (2023)	China	Cohorte	350 HOMA-IF	↓ eGFR >40 %	HR 1,33 (1,12–1,58)	Edad, sexo, duración DM, PA, RAASi
Chen Y (2023)	China	Cohorte	200 TyG	Albuminuria	OR 1,40 (1,10–1,78)	Edad, sexo, IMC, HbA1c, PA
Li X (2024)	China	Cohorte	300 HOMA-IF	ERC estadio 4	HR 1,52 (1,20–1,93)	Edad, sexo, raza, HbA1c, RAASi
Guo Y (2024)	China	Metaanálisis	0.000 TyG	ERC incidente	RR 1,35 (1,18–1,54)	Edad, sexo, IMC, HbA1c, PA
He Y (2025)	China	Metaanálisis	0.000 METS-IR	CVD compuesta	HR 1,65 (1,42–1,92)	Edad, sexo, IMC, PA, tabaquismo, LDL
Chen L (2023)	China	Metaanálisis	.000 HOMA-IF	Progresión renal, MACE	OR 1,38 (1,12–1,70)	Edad, sexo, IMC, HbA1c, PA, RAASi

Nota: RI: resistencia a la insulina; RN: revisión narrativa; HOMA-IR: modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia a la insulina; TyG: índice triglicéridos-glucosa; METS-IR: índice metabólico para la resistencia a la insulina; ERC: enfermedad renal crónica; eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; HF: insuficiencia cardíaca; CVD: enfermedad cardiovascular; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina



glucosilada; PA: presión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RAASi: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.

Tipo de estudio	Herramienta	Dominios evaluados	Evaluación global
Cohortes (n=18)	Newcastle-Ottawa	Selección; comparabilidad; desenlace	Moderado, principalmente por ausencia de ajuste para medicación nefroprotectora en varios estudios
Transversales (n=6)	JB1	Muestreo, tamaño muestral, características de la muestra, medición de exposición/desenlace, confusión y análisis estadístico	Bajo–moderado
Revisiones/metaanálisis (n=3)	AMSTAR 2	Protocolo, búsqueda, selección/extracción, riesgo de sesgo y análisis estadístico	Moderado–alto
Ensayos clínicos (n=5)	RoB 2	Aleatorización, desviaciones del tratamiento, datos incompletos, medición del desenlace y reporte selectivo	Bajo en todos los ensayos pivote

Nota: JB1 = Joanna Briggs Institute; AMSTAR 2 = A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2; RoB 2 = Risk of Bias 2.

3.1 Resistencia a la insulina y mecanismos fisiopatológicos de daño renal.

La evidencia de mecanismos, que proviene principalmente de modelos experimentales y estudios traslacionales, indica que la resistencia a la insulina contribuye al daño renal a través de varias vías interrelacionadas. La hiperinsulinemia puede generar una alteración de la dinámica hemodinámica glomerular como consecuencia de la vasodilatación de la arteriola aferente, favoreciendo el desarrollo de hiperfiltración y aumentando el estrés mecánico al que están sometidos los podocitos (4). Desde el punto de vista celular, la resistencia a la insulina interfiere con las vías de señalización de esta hormona en los podocitos, lo que puede favorecer procesos de lesión, muerte celular y desprendimiento podocitario, contribuyendo así a la aparición de albuminuria (17). Asimismo, investigaciones recientes han identificado, en modelos murinos, un mecanismo de retroalimentación positiva asociado con la vía GSK3 β –IRS1 que podría contribuir a la persistencia del daño podocitario (6). Sin embargo, debido a que estos resultados proceden principalmente de modelos preclínicos, su relevancia y aplicabilidad en humanos aún requieren confirmación mediante estudios clínicos de mayor escala.

La inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo, potenciados por el exceso de ácidos grasos libres (lipotoxicidad), activan el inflammasoma NLRP3 y promueven la fibrosis intersticial y la expansión mesangial mediada por TGF- β (7). Estos mecanismos convergen en una disminución progresiva de la eGFR y un incremento de la albuminuria.



3.2 Asociación entre resistencia a la insulina y enfermedad renal crónica

La evidencia epidemiológica muestra de forma constante una relación positiva entre la resistencia a la insulina y la enfermedad renal crónica, tanto si la enfermedad aparece por primera vez como si empeora con el tiempo. Los estudios incluidos (Tabla 1) indican que niveles altos de HOMA-IR o TyG están vinculados con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica y con una pérdida más rápida de la eGFR. Por ejemplo, el estudio de Sung KC et al. (21) descubrió que HOMA-IR alto se relacionó con un riesgo 28 % mayor de caída de la eGFR > 30 % (HR 1.28; IC 95 % : 1.07-1.53). El estudio realizado por Zhang L et al. (22) encontró que los niveles elevados del índice TyG se asociaron con un incremento del 35 % en el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) (OR: 1,35; IC 95 %: 1,15–1,58). De manera concordante, el metaanálisis de Guo Y et al. (23) respaldó esta asociación, evidenciando un mayor riesgo de ERC entre los individuos con valores elevados de TyG (RR: 1,35; IC 95 %: 1,18–1,54).

El síndrome metabólico, cuyo elemento central es la resistencia a la insulina, ha sido reconocido como un factor independiente de enfermedad renal crónica, aun después de ajustar por hipertensión y control glucémico (7). No obstante, los estudios muestran una gran variabilidad en las definiciones de resistencia a la insulina y en los umbrales utilizados.

Es importante señalar que HOMA-IR y TyG son señales indirectas de resistencia a la insulina y no se pueden usar de manera intercambiable con el clamp euglucémico-hiperinsulinémico, que sigue siendo el método de referencia, aunque es inviable en estudios de gran escala.

3.3 Asociación entre resistencia a la insulina y complicaciones cardiovasculares

Un metaanálisis reciente que utilizó el índice METS-IR, una medida alternativa de resistencia a la insulina, encontró una asociación significativa con enfermedad cardiovascular compuesta, aunque la población no se limitó exclusivamente a diabetes mellitus tipo 2 (9). La resistencia a la insulina metabólica contribuye a la dislipidemia aterogénica y a la hiperglucemia, mientras que la denominada resistencia a la insulina vascular se manifiesta por una señalización endotelial alterada, con reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico y activación de vías proinflamatorias (10).

La resistencia a la insulina vascular puede estar presente incluso en etapas prediabéticas, lo que sugiere que el riesgo cardiovascular puede iniciarse antes de la hiperglucemia manifestada.

La resistencia a la insulina también se asocia con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, mediada por esteatosis miocárdica y remodelación ventricular.

3.4 Interrelación entre enfermedad renal y cardiovascular en el contexto de RI

La relación entre la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular es bidireccional. La enfermedad renal crónica aumenta el riesgo cardiovascular por la acumulación de toxinas



urémicas, la calcificación de los vasos sanguíneos y la activación de sistemas neurohormonales. De manera paralela, la enfermedad cardiovascular puede contribuir al deterioro de la función renal mediante alteraciones en la hemodinámica y en la regulación de la presión arterial. En este contexto, el síndrome cardiovascular, renal y metabólico (CKM) pone de manifiesto la estrecha interacción entre estas condiciones y plantea a la resistencia a la insulina como uno de los posibles mecanismos comunes que intervienen en su desarrollo. La coexistencia de resistencia a la insulina, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular sugiere la participación de vías fisiopatológicas compartidas, entre las que destacan la inflamación crónica y el estrés oxidativo.

3.5 Brechas de evidencia: Resistencia a la insulina y hemodiálisis

Aunque hay una explicación biológica plausible, la evidencia directa sobre si la resistencia a la insulina puede predecir el inicio de hemodiálisis en pacientes con diabetes tipo 2 es muy limitada. Los estudios revisados se centran en la progresión hacia etapas avanzadas de enfermedad renal crónica, pero pocos analizan el momento en que el paciente inicia tratamiento de reemplazo renal, especialmente ajustados por medidas de resistencia a la insulina.

La mayoría de los estudios examinan factores como el control de la glucemia, la presión arterial o la albuminuria, pero no incluyen la resistencia a la insulina como variable principal. Esta ausencia de datos representa una brecha importante en el conocimiento actual. Se requieren estudios de cohorte con seguimiento prolongado, que midan la resistencia a la insulina de forma estándar y registren claramente cuándo comienza la hemodiálisis, para entender mejor esta relación.

3.6 Evidencia terapéutica contextual: estrategias de prevención y tratamiento

La evidencia disponible respalda la necesidad de un abordaje terapéutico multifactorial. Entre las estrategias no farmacológicas, la práctica regular de ejercicio físico y la adopción de una alimentación adecuada pueden contribuir de manera directa a mejorar la sensibilidad a la insulina. Por otra parte, dentro del tratamiento farmacológico, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) han demostrado efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y renal, independientemente de su acción sobre el control de la glucemia.

El ensayo EMPA-REG (12) demostró que empagliflozina reduce los eventos cardiovasculares y renales. El estudio LEADER (13) mostró beneficios cardiovasculares con liraglutida, mientras que el ensayo SUSTAIN-6 (19) confirmó efectos positivos con semaglutida. Además, el estudio DAPA-CKD (20) evidenció que dapagliflozina ayuda a frenar la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con y sin diabetes tipo 2.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II),



constituye una estrategia terapéutica recomendada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica que presentan albuminuria. La selección y el ajuste del tratamiento deben realizarse considerando la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) y los niveles séricos de potasio, con el propósito de garantizar su eficacia y seguridad (11).

El antagonista del receptor de mineralocorticoides no esteroideo, finerenona, también ha demostrado reducir la progresión de la enfermedad renal crónica y los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Estos resultados se obtuvieron en los estudios FIDELIO-DKD (14) y FIGARO-DKD (15), lo que posiciona al finerenona como una opción adicional en el manejo cardiorrenal.

Es importante distinguir entre los tratamientos que mejoran directamente la sensibilidad a la insulina como el ejercicio, la pérdida de peso y los tiazolidinedionas y aquellos que ofrecen protección para el corazón y los riñones a través de mecanismos hemodinámicos o metabólicos que no están directamente relacionados con la resistencia a la insulina (Tabla 3).

Tabla 3. Evidencia terapéutica contextual: estrategias farmacológicas y su impacto en eventos cardiorrenales.

Intervención	Efecto sobre la resistencia a la insulina	Beneficio renal	Beneficio cardiovascular	Evidencia clave
Ejercicio y alimentación saludable	Directo: mejora la sensibilidad a la insulina	Reduce la albuminuria	Favorece el control de la presión arterial	Guías ADA (5)
IECA/ARA-II	Indirecto	Retrasan la progresión de la enfermedad renal crónica	Beneficio cardiovascular según la indicación clínica y el control de la presión arterial	KDIGO 2022 (11)
Inhibidores de SGLT2	Indirecto: pueden reducir la hiperinsulinemia	Retrasan la progresión de la ERC y reducen la proteinuria	Reducen la insuficiencia cardíaca y los eventos cardiovasculares mayores	EMPA-REG (12), DAPA-CKD (20)
Agonistas del receptor GLP-1	Indirecto, principalmente mediante la pérdida de peso	Reducen la albuminuria	Reducen los eventos cardiovasculares mayores	LEADER (13), SUSTAIN-6 (19)
Finerenona	Efecto sobre la resistencia a la insulina aún no establecido	Reduce la albuminuria y retrasa la progresión de la ERC	Reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca	FIDELIO (14), FIGARO (15)

Nota: Esta tabla presenta evidencia terapéutica contextual, no estudios que midan RI como exposición según la pregunta PECO.

DISCUSIÓN

La evidencia recopilada muestra que la resistencia a la insulina se relaciona de forma constante y biológicamente razonable con el deterioro de la función renal y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. Estos resultados apoyan parcialmente la hipótesis inicial, pero la conexión con el inicio de la hemodiálisis sigue siendo una hipótesis que no ha sido confirmada, debido a la ausencia de estudios específicos sobre este tema.

Uno de los hallazgos más relevantes es la identificación de la hiperinsulinemia compensatoria como un posible factor que afecta directamente al podocito. El circuito GSK3 β –IRS1 (6), aunque ya se ha observado en modelos preclínicos, no debe tomarse como evidencia clínica definitiva. No obstante, este mecanismo representa una hipótesis plausible que requiere ser corroborada mediante futuras investigaciones en humanos. Es importante diferenciar entre la resistencia a la insulina sistémica (medida por HOMA-IR), la resistencia renal y la resistencia vascular, ya que no son lo mismo y pueden tener consecuencias pronósticas y terapéuticas distintas (16).

La heterogeneidad existente en los métodos empleados para evaluar la resistencia a la insulina (RI), entre ellos HOMA-IR, TyG y el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, así como las diferencias en los puntos de corte utilizados, constituye una limitación importante. Esta variabilidad dificulta la comparación directa de los resultados entre investigaciones y limita la posibilidad de realizar metaanálisis con resultados homogéneos.

En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, particularmente cuando la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es inferior a 30 mL/min/1,73 m², la interpretación de los niveles de insulina y péptido C puede verse alterada debido a la disminución de su eliminación renal. Como consecuencia, la prolongación de la vida media de la insulina puede producir una sobreestimación de la resistencia a la insulina cuando se emplean índices como HOMA-IR (4). Por esta razón, este factor debe considerarse cuidadosamente al interpretar los resultados obtenidos en personas con enfermedad renal avanzada.

Asimismo, diversos factores potencialmente confusores, como el tiempo de evolución de la diabetes, la presencia de obesidad visceral y el uso de tratamientos con efectos nefroprotectores, no fueron ajustados de manera uniforme en los estudios originales. Esta situación puede incrementar el riesgo de sesgo y debe tenerse presente al valorar la consistencia y aplicabilidad de los hallazgos.

Desde una perspectiva clínica, estos resultados respaldan la importancia de implementar estrategias terapéuticas tempranas e integrales, orientadas no solo al control de la glucemia, sino también a la reducción del riesgo renal y cardiovascular.



El reconocimiento del síndrome CKM (2) sugiere que hay que tratar la resistencia a la insulina, la enfermedad renal crónica y el riesgo cardiovascular al mismo tiempo, priorizando medicamentos que beneficien varios sistemas.

La evidencia actual coloca a los inhibidores de SGLT2, los agonistas de GLP-1 y la finerenona como pilares en este enfoque, junto con el control estricto de la presión arterial y el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (8). No obstante, no se debe asumir que los beneficios de estos medicamentos se deben únicamente a la mejora de la resistencia a la insulina.

Aún quedan preguntas sin responder. La mayoría de los estudios provienen de países con altos ingresos, lo que limita la aplicabilidad a poblaciones con diferentes características genéticas y socioeconómicas. También se desconoce si reducir la resistencia a la insulina por sí sola sin controlar otros factores es suficiente para cambiar el curso natural de la enfermedad renal crónica avanzada.

LIMITACIONES

Esta revisión presenta algunas limitaciones relacionadas con su diseño narrativo. En primer lugar, la considerable heterogeneidad de los métodos empleados en los estudios incluidos impidió realizar una síntesis cuantitativa de los resultados y, por tanto, desarrollar un metaanálisis. En segundo lugar, la mayor parte de la evidencia disponible procede de estudios observacionales, lo que limita la posibilidad de establecer relaciones causales definitivas entre las variables analizadas.

Asimismo, la estrategia de búsqueda se restringió a publicaciones disponibles en inglés y español, por lo que es posible que se haya excluido evidencia relevante publicada en otros idiomas. Finalmente, existe una limitada disponibilidad de información respecto al inicio de la hemodiálisis como desenlace clínico específico. Esta ausencia de datos pone de manifiesto la necesidad de desarrollar estudios longitudinales y de seguimiento prolongado que permitan evaluar de manera específica los factores asociados con el inicio de la terapia de reemplazo renal.

CONCLUSIONES

La evidencia actual muestra una relación constante y con sentido biológico entre la resistencia a la insulina, el empeoramiento de la función renal y el riesgo cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2. La resistencia a la insulina contribuye al daño renal y vascular por vías inflamatorias, oxidativas y hemodinámicas, pero la diferencia en cómo se mide y la mayoría de los estudios observacionales dificultan afirmar una causa directa.

La conexión directa entre la resistencia a la insulina y el comienzo de hemodiálisis, aunque posible en teoría, no se ha demostrado con suficiente fuerza y se ve como una falta de evidencia



que necesita más estudio. Los estudios a largo plazo con seguimiento largo y mediciones estandarizadas de la resistencia a la insulina son necesarios para aclarar este vínculo.

Desde la visión clínica, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con problemas cardiorrenales debe ir más allá del control de la glucosa e incluir fármacos que han demostrado beneficios en varios aspectos, como los inhibidores de SGLT2, los agonistas del receptor GLP-1 y la finerenona, además del bloqueo del sistema renina-angiotensina. Incluir la resistencia a la insulina como un objetivo de pronóstico dentro del síndrome cardiovascular-renal-metabólico es un cambio de forma que podría mejorar el resultado de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
2. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606-1635. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184.
3. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(5):319-334. doi: 10.1038/s41581-020-00390-0.
4. Zaitoon H, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in kidney disease: mechanisms and metabolic effects. *Nat Rev Nephrol*. 2026;22(7):474-486. doi: 10.1038/s41581-026-01066-0.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S246-S260. doi: 10.2337/dc26-S011.
6. Chen M, Fang Y, Zhang M, Ge Y, Junejo S, Gong R. Hyperinsulinemia drives glomerular podocyte injury and albuminuria via a self-perpetuating GSK3 β –IRS1 insulin desensitization circuit. *Metabolism*. 2026;179:156571. doi: 10.1016/j.metabol.2026.156571.
7. Marshall WR, Green D, Sinha S, Kalra PA. Metabolic syndrome and kidney dysfunction: emerging molecular and cellular mechanisms at the metabolic–renal interface. *Front Endocrinol*. 2026;17:1785937. doi: 10.3389/fendo.2026.1785937.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad404.



9. He Y, He J, Chen D, Xiao J. Metabolic score for insulin resistance and the incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Front Endocrinol.* 2025;16:1699985. doi: 10.3389/fendo.2025.1699985.
10. Hill MA, et al. Metabolic and vascular insulin resistance: partners in the pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2025;328(5):H1023-H1045. doi: 10.1152/ajpheart.00078.2025.
11. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.08.013.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
14. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
15. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
16. Kim JA, et al. Selective vascular insulin resistance as a potential integrative mechanism linking obesity, type 1 and type 2 diabetes to vascular complications. *Metabolism.* 2026;158:156045. doi: 10.1016/j.metabol.2026.156045.
17. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Ishii A, et al. Insulin resistance and diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):786-797. doi: 10.1111/jdi.13223.
18. United States Renal Data System. 2024 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2024.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.



20. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
21. Sung KC, et al. HOMA-IR and the risk of chronic kidney disease: a 10-year follow-up study. Diabetes Care. 2020;43(5):1025-1032. doi: 10.2337/dc19-1921.
22. Zhang L, et al. Triglyceride-glucose index and progression to advanced CKD in type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2024;38(2):108400. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108400.
23. Guo Y, et al. Triglyceride-glucose index and the risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2024;16(1):25. doi: 10.1186/s13098-024-01299-y.