

Instituto Nacional de Endocrinología

## SECRECIÓN DE INSULINA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA DURANTE LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL, EN SUJETOS CON TOLERANCIA NORMAL

Dr. Roberto M. González Suárez<sup>1</sup> y Lic. María Celeste Arranz Calzado<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio para seleccionar una serie de indicadores que permitan una estimación confiable del estado de la sensibilidad a la insulina mediante recursos diagnósticos accesibles en nuestro medio. Se calcularon los criterios de interpretación para 6 índices de hiperinsulinismo o resistencia a la insulina (insulinemia en ayunas, IO; área de insulina durante la prueba, ATI; índice insulinogénico inicial, II(0-30); índice insulinogénico total, II(0-180) y los parámetros de resistencia a la insulina, RI y actividad de la célula beta, estos últimos, derivados del modelo homeostático de regulación de la glucemia en ayunas) a partir de los resultados de las determinaciones de glucosa e insulina plasmática durante una prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral realizada en 60 sujetos sanos, de ambos sexos sin antecedentes personales o familiares de diabetes mellitus o de trastornos de la tolerancia a la glucosa. Con estos resultados se estudió la frecuencia de trastornos de la sensibilidad a la insulina en otros sujetos con sobrepeso u obesidad. Hubo variaciones entre el número de casos detectados según los distintos criterios, por lo que se evaluó la correlación y la frecuencia de coincidencias en el diagnóstico entre ellos. Se concluyó que con el empleo de sólo 2 de los índices (RI e II0-30) se puede caracterizar el hiperinsulinismo o resistencia a la insulina. Así se pudieron caracterizar 2 poblaciones dentro del grupo de obesos, una con parámetros de tolerancia a la glucosa y de respuesta insulínica idénticos a los del grupo de referencia y otro con resistencia a la insulina (con baja o alta respuesta insulínica inicial). Se consideró que estos resultados preliminares debían ser verificados en una población de sujetos con trastornos de la tolerancia a la glucosa

*Descriptores DeCS:* TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA/métodos; RESISTENCIA A LA INSULINA; HIPERINSULINEMIA/diagnóstico; INSULINA/secreción.

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Bioquímica. Investigador Titular.

<sup>2</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigadora Agregada.

El desarrollo de un sistema confiable y accesible a los Centros asistenciales de base, para diagnosticar el *síndrome de resistencia a la insulina* (SRI) constituye uno de los problemas priorizados de la Endocrinología. En los últimos 10 años, la investigación básica y clínica ha demostrado que los trastornos de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos constituye un componente patogénico fundamental, un factor de riesgo, o al menos un marcador metabólico de entidades tan importantes y de tan amplia distribución como la diabetes mellitus y la obesidad, la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, la hipertrigliceridemia y la hiperuricemia.<sup>1,2</sup> La importancia y la alta prevalencia de este síndrome hace necesario que contemos con métodos simples y analíticamente válidos para su diagnóstico, que puedan ser empleados en grandes poblaciones de individuos susceptibles.<sup>3</sup>

Se cuenta actualmente con métodos de alta confiabilidad para detectar los trastornos de la sensibilidad a la insulina en el ser humano, como el *clamp* de la glucosa, desarrollado por *Andrés* y otros<sup>4,5</sup> y la prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa con extracciones múltiples y cálculo por modelación matemática de la sensibilidad a la insulina, desarrollado por *Bergman*.<sup>6</sup> La ejecución de ambas pruebas es compleja, laboriosa y costosa. Está limitada a centros de gran desarrollo científico y con grandes recursos, por lo que hasta el momento sólo se emplean como instrumentos de investigación clínica experimental y no como medios diagnósticos para la asistencia médica en gran escala.

La principal consecuencia de la resistencia a la insulina es el desarrollo de hiperinsulinismo. Esto sucede como un mecanismo compensatorio, para suministrar las cantidades de insulina necesarias en el procesamiento de los excesos de glucosa

circulante que resultan de la incapacidad de los tejidos para incorporarla en presencia de concentraciones normales de la hormona. En vista de ello, se podría simplificar el problema del diagnóstico de la resistencia a la insulina y sustituirlo por el diagnóstico del hiperinsulinismo, en aquellos casos donde la función pancreática sea normal. De ahí que sería posible diagnosticar la resistencia a la insulina por la detección de una respuesta insulínica anormalmente elevada durante una prueba de estimulación. El problema para ello, es que no existe consenso acerca de cuál es la mejor prueba a utilizar y los criterios de interpretación de los resultados.

Este trabajo pretende proponer una serie de indicadores provisionales de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, para utilizarlos en nuestro medio, como una primera aproximación a la solución a este problema, hasta tanto no se cuente con normas nacionales o internacionales que unifiquen este proceder, como sucede con el diagnóstico de los trastornos de la tolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus. Estos indicadores han sido escogidos entre los múltiples propuestos en la literatura especializada, y los criterios de interpretación de sus valores, serán calculados a partir del estudio en una población supuestamente normal. Estos criterios se emplearán, a manera de validación inicial, para estudiar la frecuencia de resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo en un grupo similar de individuos con sobrepeso u obesos.

## MÉTODOS

Calculamos los indicadores a partir de los resultados del estudio de los valores de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral, en un grupo de referencia de 60 personas con tolerancia a la glucosa

normal, reclutados entre el personal de ambos sexos que acude a la Consulta de Reproducción del Instituto Nacional de Endocrinología. Al realizarles el examen clínico, no presentaron trastornos metabólicos agudos o crónicos, tenían peso normal y negaron antecedentes personales o familiares de diabetes mellitus. Adicionalmente, realizamos el mismo estudio en un grupo de igual origen, en los cuales el índice de masa corporal era superior a 27.<sup>7</sup>

Realizamos la prueba de tolerancia a la glucosa oral después de 16 h de ayunas. Les administramos una dosis de 75 g de glucosa en un volumen de 100 mL de agua por vía oral. Obtuvimos muestras de sangre para las determinaciones analíticas antes de la administración del estímulo y a los 30, 60, 120 y 180 min después del mismo.

Determinamos la concentración de glucosa e insulina en cada muestra empleando los métodos de glucosa-oxidasa y radioinmunoanálisis, según los procedimientos en uso en el INEN.<sup>8,9</sup> Los resultados fueron reportados de acuerdo con el Sistema Internacional de Medidas, salvo en los índices derivados del modelo homeostático, que los calculamos como proponen sus autores.<sup>10</sup> Los índices empleados fueron:

1. I0: Insulinemia en ayunas (pmol/L).
2. ATI: Área integrada de insulina durante la prueba calculada por integración trapezoidal de todos los valores.<sup>11</sup>
3. II (0-30): Índice insulinogénico inicial. Cociente del incremento de la insulinemia a los 30 min en relación con el valor basal y con el incremento de la glucemia en el mismo período.<sup>12</sup>
4. II (0-180): Índice insulinogénico total: Calculado como el cociente de los valores integrados de insulina en relación con los valores integrados de glucemia a lo largo de toda la prueba.<sup>11,13</sup>
5. RI: Índice de resistencia a la insulina calculado a partir de los valores iniciales de glucosa e insulina siguiendo el modelo

homeostático (HOMA) propuesto por *Matthews* y otros,<sup>10</sup> de acuerdo con la fórmula:  $RI = (\text{insulina} \times \text{glucosa}) / 22,5$ . La insulinemia se expresa en  $\mu\text{u/mL}$  y la glucemia en  $\text{mmol/L}$ .<sup>10,12</sup>

6. BETA: Índice de la actividad de la secreción de insulina derivada del mismo modelo y calculada de acuerdo con la fórmula  $BETA = 20 \times \text{insulina} / (\text{glucosa} - 3,5)$ .

Teniendo en cuenta que los valores de las determinaciones de insulina, tanto en ayunas como durante las pruebas de estimulación, presentan gran dispersión y distribución asimétrica, en las diversas poblaciones estudiadas, preferimos emplear la mediana, el rango intercuartiles y los percentiles, en lugar de la media y la desviación estándar para caracterizar estadísticamente estos resultados. Igualmente empleamos métodos no paramétricos para los análisis estadísticos. Comparamos las poblaciones por el método de Mann Whitney; el análisis de la frecuencia de casos, por el método de chi cuadrado y los estudios de correlación por el método de correlación de rangos de Spearman,<sup>14</sup> utilizando el paquete estadístico SPSS. Definimos los valores normales como aquéllos comprendidos entre los 20 y 80 percentiles del grupo de referencia.

## RESULTADOS

Las características de edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) de los sujetos estudiados aparecen en la tabla 1. En la tabla 2 presentamos los resultados obtenidos con los índices calculados, de la forma descrita en Métodos, en la población de referencia. Determinamos la presencia de hiperinsulinismo o resistencia a la insulina en la población con sobrepeso por los criterios anteriores y consideramos como un caso positivo aquél con valores

superiores al 80 percentil de la población de referencia. La tabla 3 muestra la frecuencia de casos detectados empleando cada uno de dichos indicadores. De los 46 casos estudiados, 37 fueron detectados como positivos, al menos por un criterio, 37 fueron por 2 y 31, por 3. Los índices más sensibles fueron, la insulinemia en ayunas y el índice de resistencia a la insulina.

TABLA 1. Características de la población estudiada

	Población peso normal n = 60	Población sobrepeso n = 46
Sexo	M/F 22/38	M/F 18/28
IMC*	23 (21-27)	29,5 (27,82)
Edad*	28 (20-38)	30 (18-40)

\* Media  $\pm$  2 DE.

TABLA 2. Valores de los índices de insulina en la población de referencia

	Percentil		
	20	50	80
I0 (pmol/L)	58	94	122
ATI (x 10 <sup>3</sup> )	50	68	104
II(0-30)	82	199	389
II(0-180)	52	75	110
RI	1,5	2,4	3,2
BETA	128	294	720

Nota: Mediana y rango 20-80 percentil.

TABLA 3. Frecuencia de casos con hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina en el grupo de obesos, empleando cada uno de los indicadores

Valores > 80 percentil	
I0 (pmol/L)	29 (63,0 %)
ATI (x 10 <sup>3</sup> )	22 (47,8 %)
II (0-30)	13 (28,3 %)
II (0-180)	18 (39,1 %)
RI	28 (60,9 %)
BETA	9 (19,6 %)

Estos resultados indican que los 6 parámetros empleados no tienen la misma especificidad y por lo tanto, no evalúan el mismo fenómeno. Para determinar la concordancia del diagnóstico y la relación que existe entre estos indicadores, realizamos un estudio de correlación entre los valores obtenidos en todos los sujetos estudiados en ambas poblaciones y determinamos la frecuencia en que los mismos coincidían en el diagnóstico de los casos con sobrepeso. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 4. Se puede observar que existe correlación significativa y un alto grado de coincidencia del diagnóstico entre los valores de I0, RI, II y ATI, mientras que el índice insulínico inicial y el índice de la actividad Beta, aparentemente, tienen diferente especificidad.

TABLA 4. Frecuencia del diagnóstico de hiperinsulinemia y estudio de correlación entre los valores de los distintos índices calculados en toda la población estudiada

(n-46)	I0	ATI	II(0-30)	II(0-180)	RI	BETA
I0 (pmol/L)						
ATI (x 10 <sup>3</sup> )	71,8 **					
II (0-30)	0,5283 !!!	71,8				
II (0-180)	0,0694	0,3176 !!				
RI	71,7 **	86,9 ***	76,1			
BETA	0,5443 !!!	0,9327 !!!	0,3728 !!!			
	95,6 ***	76,2 **	56,5	71,7 **		
	0,9769 !!!	0,5390 !!!	0,0913	0,5347 !!!		
	56,5	67,4	82,6	71,7	56,5	
	0,5226 !!!	0,2111 !!	0,0882	0,2042 !!	0,4470 !!!	

Frecuencia de casos con diagnóstico coincidente (%).

Chi cuadrado: \*\* p < 0,05 \*\*\* p < ,001.

Coefficiente de correlación de Spearman: !! p < 0,05 !!! p < 0,001.

TABLA 5. *Parámetros indicadores del nivel de la tolerancia a la glucosa y los valores de todos los indicadores de la respuesta insulínica en el grupo de referencia y en el de sobrepeso*

	Grupo de referencia (n=60)	Obesos sensibilidad normal (n=18)	Obesos con resistencia a la insulina	
			Baja respuesta inicial (n=4)	Respuesta inicial normal o elevada (n=22)
Go♣	4,25 (0,56)	4,19 (0,57)	4,69 (0,50)	4,46 (0,44)*
G♣ 120 min	5,20 (1,29)	5,12 (1,21)	6,21 (2,16)	5,97 (1,53)*
ATG♣	964 (176)	960 (146)	1097 (350)	1060 (213)
Io♣	93,6 (50,4)	86,4 (36,0)	353 (53,1)*	176 (2,2)**
ATI♣	67,7 (40,7)	72,7 (39,2)	115,9 (133,2)	141,5 (67,7)**
IO-30♣	198,5 (269,2)	180,7 (261,3)	-133,1 (314,7)*	323 (214,3)*
II♣	75,3 (49,8)	75,8 (44,0)	104,7 (63,3)*	125,4 (69,7)**
RI♣	2,4 (1,3)	2,0 (1,0)	9,6 (17,9)*	5,0 (1,9)**
BETA♣	294 (4,4)	284 (3,5)	807 (999)*	475 (297)*

♣ Media y desviación estándar, mediana y rango intercuartiles.

\* p < 0,05. \*\* p < 0,0001. Test de Mann Whitney entre obesos con resistencia normal (RN) a la insulina. No existe diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de los parámetros del grupo de referencia y los de los obesos con sensibilidad normal.

Según el anterior análisis, evaluamos el diagnóstico basado únicamente en el indicador de resistencia a la insulina (RI) y el de la respuesta insulínica inicial (II 0-30). Consideramos como positivo de resistencia a la insulina y/o hiperinsulinismo aquel sujeto que presentó valores superiores al 80 percentil de los del grupo de referencia en uno de dichos indicadores. Hallamos 28 casos positivos. La tabla 5 muestra algunos parámetros indicadores del nivel de la tolerancia a la glucosa calculados a partir de la curva de glucemia durante la PTG y los valores de todos los indicadores de la respuesta insulínica en el grupo de referencia, en el grupo de sobrepeso sin resistencia a la insulina y en el grupo con resistencia a la insulina. Este grupo fue subdividido entre aquéllos con baja respuesta inicial (II 0-30 < 20 percentil) y los que tienen respuesta normal o elevada.

No existe diferencia entre ninguno de dichos parámetros entre el grupo de referencia y el grupo con sobrepeso sin resistencia a la insulina, mientras que, como era de esperar, todos los indicadores de la respuesta insulínica eran significativamente diferentes entre los obesos clasificados como resistentes o con sensibilidad normal.

## DISCUSIÓN

Existen numerosas pruebas de estimulación que aparecen en las publicaciones científicas, pero nosotros hemos preferido la determinación de la insulinemia durante la prueba de tolerancia a la glucosa administrada por vía oral estándar porque es el método de uso obligado para evaluar la tolerancia a la glucosa y así se evita una

segunda molestia al paciente<sup>15</sup> y no está demostrado que el uso de la vía endovenosa o el empleo de otros agentes estimuladores como la arginina o la tolbutamida no ofrezcan ventajas adicionales en lo que se refiere al diagnóstico del hiperinsulinismo.<sup>13</sup> Esto no niega las potencialidades de la PTG endovenosa para explorar la secreción de insulina, sobre todo en su pico inicial, lo cual la ha convertido en la prueba de elección para evaluar el progreso del deterioro de la función insular en el período preclínico de la diabetes tipo I.<sup>15</sup>

Los resultados presentados muestran que los 2 indicadores seleccionados son capaces de segregar 2 poblaciones en el grupo estudiado. La primera, indistinguible del grupo de referencia y la otra, con trastornos de la sensibilidad a la insulina y valores ligeramente elevados de glucemia en ayunas y 2 h después de la estimulación.

Los criterios para escoger estos indicadores se han basado, en primer lugar, en la demostración de que varios de los parámetros de la lista inicial brindan una información redundante y, por lo tanto, no es necesario emplearlos todos para obtener la información deseada, el otro criterio fue de carácter fisiopatológico: estos 2 indicadores cubren, uno la insulinemia en ayunas y el otro, la respuesta a la hiperglucemia. Ambos están calculados a partir de la relación entre la insulinemia y la glucemia en un momento dado, lo que tiene en cuenta la interacción estímulo-respuesta entre ambos metabolitos.

Se ha reportado que la insulinemia en ayunas tiene una correlación significativa con los índices de resistencia a la insulina medidos por el método del *clamp*,<sup>3,11</sup> por lo que sería un buen candidato de indicador universal de la resistencia a la insulina. No obstante, sabemos que los mecanismos de regulación de la glucemia y la insulinemia en ayunas son diferentes de los que actúan

después de una estimulación por lo cual una visión integral del fenómeno requiere el estudio de este proceso en sus 2 etapas. Como se puso en evidencia en nuestro estudio.

Desde el punto de vista analítico, el error de las determinaciones de la insulinemia en el rango de los valores en ayunas es muy superior al de los que ocurren después de una estimulación, por lo que la confiabilidad del diagnóstico basado solamente en dichos resultados es menor. Adicionalmente, existen reportes de estudios que prueban una muy alta variabilidad entre los resultados de las determinaciones de insulina realizados en diversas instituciones,<sup>16</sup> lo que dificulta aún más el establecimiento de criterios de uso general para la interpretación de índices calculados a partir de esta determinación solamente.

Por estas mismas razones es preferible basar estos criterios diagnósticos en índices elaborados a partir de varios puntos de la respuesta, incluyendo los valores en ayunas y no en los resultados de un solo punto, cualquiera que sea éste. Es práctica corriente el uso de áreas integradas en lugar al establecimiento de criterios diagnósticos a partir de los resultados de los puntos aislados de la prueba, que están sujetos a una mayor variabilidad fisiológica o metodológica. Estas áreas serían un estimado de toda la glucosa o insulina que circuló en el intervalo estudiado y no de su concentración en determinados momentos del proceso.<sup>13</sup> Por lo que no desechamos el uso de los parámetros basados en las áreas integradas como el ATI y el II (0-180).

Basados en estas consideraciones preferimos el uso del indicador RI derivado del modelo homeostático a la insulinemia en ayunas. El modelo homeostático es un sistema de ecuaciones que representan al sistema *feed back* de regulación de la glucemia, después de un ayuno prolon-

gado, la solución del sistema para cada caso particular requiere el uso de un programa de computación, pero publicaciones recientes reportan que las ecuaciones, presentadas en Métodos, para el cálculo de ambos parámetros son una buena aproximación que se logra por simplificación de la expresión original eliminando términos que tienen poco peso en el resultado final. Este modelo, aunque fue publicado hace más de 10 años, está encontrando recientemente una gran aplicación, sobre todo cuando se quiere caracterizar el estado de sensibilidad a la insulina y la integridad del sistema de secreción de insulina en grandes poblaciones, donde son impracticables los métodos de referencia.<sup>17-19</sup>

A pesar de que los resultados obtenidos cubren las expectativas de este trabajo, no significa que estos mismos indicadores sean aplicables en diabéticos o en sujetos que se encuentren en estadios iniciales de la diabetes mellitus. La relación directa entre resistencia a la insulina e hiperinsulinismo presupone que el páncreas se encuentra en condiciones de responder adecuadamente a las demandas de insulina

que resultan de los trastornos de la sensibilidad de los tejidos, por lo que la ausencia de hiperinsulinismo no excluye la existencia de resistencia a la insulina. Por esta razón es que se recomienda la evaluación simultánea de la respuesta insulínica inicial (II 0-30), para detectar aquellos casos en que la resistencia a la insulina se acompaña de algún grado de deterioro del primer pico de la respuesta insulínica que son los casos que se suponen son los susceptibles de desarrollar trastornos de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus. En los casos donde se asocia intolerancia a la glucosa, los resultados de la insulinemia se deben evaluar a la luz del grado de deterioro de la glucemia. El método de selección y el tamaño del grupo de referencia no aseguran la representatividad del mismo, por lo que los valores que se presentan sólo constituyen un punto de inicio para estudios posteriores que evalúen su utilidad, en términos de su correlación con métodos de referencia como los antes señalados o por su valor predictivo del desarrollo de la diabetes o sus complicaciones en poblaciones de riesgo.

## SUMMARY

---

A study was conducted to select a series of indicators that allow to obtain a reliable estimate of the state of sensitivity to insulin by diagnostic resources available in our environment. The criteria of interpretation were calculated for 6 indexes of hyperinsulinism or resistance to insulin (fasting insulinemia, IO; insulin area during the test, ATI; initial insulinogenic index, II (0-30); total insulinogenic index, II (0-180); and the parameters of resistance to insulin, IR; and the beta cell activity. The last ones were derived from the homeostatic model of regulation of fasting glycemia) starting from the results of the determinations of glucose and plasma insulin during an oral glucose tolerance test made among 60 sound individuals of both sexes without personal or family history of diabetes mellitus or of glucose tolerance disorders. These results were used to study the frequency of insulin sensitivity disorders in other subjects with overweight or obesity. As there were variations between the number of cases detected according to the different criteria, the correlation and the frequency of coincidences in the diagnosis among them were evaluated. It was concluded that with the use of only 2 of the indexes (IR and II0-30), hyperinsulinism or insulin resistance may be

characterized. Thus, 2 populations within the group of the obese were characterized, one with parameters of glucose tolerance and of insulin response identical to those of the reference group, and the other with resistance to insulin (with low or high initial insulin response). It was considered that the preliminary results should be verified in a population of subjects with glucose tolerance disorders.

*Subject headings:* GLUCOSE TOLERANCE TESTS; INSULIN RESISTANCE; HYPERINSULINEMIA/diagnosis; INSULIN/secretion.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-86.
2. Opara JU, Levine JH. The deadly quartet-the insulin resistance syndrome. *South Med J* 1997;90:1162-8.
3. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998;21:310-4.
4. Andres R, Swerddloff R, Posefzky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. En: Skeggs LT, ed. *Automation in analytical chemistry*. Boston:Mediad,1966:486-91.
5. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E233.
6. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefski JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest* 1987;79:790-800.
7. Diem K. *Documenta Geigy. Tablas científicas*. 6 ed. Basilea:Geigy,1976.
8. González SRM, Mateo de Acosta O. Metodología bioquímica clínica en el diagnóstico de la diabetes mellitus. *Actual Endocrinol* 1978;(4):15.
9. Hales CN, Randle PI. Immunoassay of insulin with antibody precipitate. *Biochem J* 1966;88:137-42.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and Beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
11. González-Suárez RM, Perich P, Rodríguez B, Claro A. Características de la secreción de insulina en pacientes con tolerancia a la glucosa alterada y diabetes mellitus no insulino dependiente. *Actual Endocrinol* 1982;(6):25-30.
12. Matsumoto K, Yamaguchi Y, Miyake S, Akasawa S, Yano M, Tominaga Y, et al. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese subjects. *Diabetes Care* 1997;20:1562-8.
13. González-Suárez RM. Alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino dependiente. *Rev Cubana Med* 1982;22:15-7.
14. Armitage P. *Statistical methods in medical research*. Oxford:Blackwell Scientific Publication, 1972:112.
15. OMS. Comité de Expertos. Diabetes sacarina. Ginebra,1980:(Serie de Informes Técnicos;No 646).
16. American Diabetes Association. Task force on standardization of the insulin assay (Task force report). *Diabetes* 1996;45:242-56.
17. Haffner SM, Kennedy E, González C, Stern MP, Miettinen HA. Prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19:1138-41.
18. Armstrong M, Haldane F, Avery PJ, Mitcheson J, Stewart MW, Turnbull DM, et al. Relationship between insulin sensitivity and insulin receptor substrate-1 mutations in non-diabetic relatives of NIDDM families. *Diabetes Med* 1996;13:341-5.
19. Pardini VC, Victoria IM, Rocha SM, Andrade DG, Rocha AM, Pieroni FB, et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipoatropic diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:503-8.

Recibido: 17 de febrero de 2000. Aprobado: 3 de abril de 2000.

Dr. Roberto M. González Suárez. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.