

Instituto Nacional de Endocrinología

## TRASTORNOS DE LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN LA DIABETES INICIAL

Dr. Roberto M. González Suárez<sup>1</sup>, Lic. María Celeste Arranz Calzado<sup>2</sup> y Dr. Pedro Perich Amador<sup>3</sup>

### RESUMEN

Se evaluó la capacidad diagnóstica del índice de resistencia a la insulina (RI) derivado del modelo homeostático (HOMA) y del índice insulinogénico inicial ( $II_{0,3}$ ) para caracterizar los trastornos de la regulación de la glucemia posprandial, en un grupo de sujetos con historia de intolerancia a la glucosa. Se estudiaron los cambios de la glucemia y la insulinemia durante la PTG oral en un grupo de 249 sujetos de ambos sexos, que padecían de alteraciones de la tolerancia a la glucosa. Se clasificaron los casos según la resistencia a la insulina o el patrón de baja respuesta insulínica. Se caracterizaron 4 grupos de acuerdo con su respuesta insulinosecretora. I: Respuesta normal (n=36), II: Baja respuesta inicial (n=49), III: Resistencia a la insulina (n=99) y IV: Ambos trastornos (n=65). Los valores de glucemia e insulinemia del primer grupo se encontraban dentro del rango de valores del grupo de referencia. Los sujetos con baja respuesta insulínica inicial (grupos II y IV) se caracterizaron por mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa, mientras que los que presentaban resistencia a la insulina presentaron hiperinsulinismo de grado variable y un patrón característico de insulina elevada en la segunda parte de la prueba. Se diagnosticaron de forma simple, con el empleo de dichos índices, los trastornos fundamentales de la regulación de la glucemia posprandial, por lo cual se recomendaron en la práctica clínica asistencial para su evaluación en gran escala.

*Descriptor DeCS:* RESISTENCIA A LA INSULINA; TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA/métodos.

Los trastornos metabólicos fundamentales en la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNID) son la resistencia a la insulina, que aumenta las necesidades de ésta en la utilización de los

combustibles para el metabolismo energético celular asociado a un defecto en las células beta del páncreas y responder así adecuadamente.<sup>1-4</sup> En los períodos iniciales de esta enfermedad se encuentran ambos

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias. Investigador Titular.

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

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Asistente

trastornos presentes en grados variables y evolucionan de forma intermitente en un estadio preclínico que precede en muchos años a la instalación de un estado de tolerancia a la glucosa alterada, primero y de una hiperglucemia en ayunas, después.<sup>5</sup> En ese período evolucionan también el hiperinsulinismo y otros trastornos del metabolismo de los lípidos que constituyen a su vez factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>6,7</sup> La detección precoz de estos trastornos es necesaria para instaurar medidas que interrumpan dicha evolución y prevenir la aparición de la enfermedad y de sus complicaciones. Los métodos disponibles actualmente para este fin son complejos, costosos y molestos para el paciente. No son accesibles a unidades con poco desarrollo tecnológico y no son aplicables a gran escala en la práctica clínica asistencial.<sup>8-10</sup>

En un trabajo previo<sup>11</sup> evaluamos la posible utilidad de 6 indicadores de resistencia a la insulina o hiperinsulinismo que han sido propuestos por otros autores como solución alternativa a este problema diagnóstico. Establecimos criterios de interpretación diagnóstica para ello a partir de los resultados obtenidos en un grupo de referencia, de sujetos supuestamente sanos, de peso normal, no diabéticos. Estos criterios fueron empleados para evaluar la respuesta insulinosecretora de un grupo de obesos, en los que se conoce que existen trastornos de la sensibilidad a la insulina.<sup>12</sup> Comprobamos que era posible diagnosticar la resistencia a la insulina y la baja respuesta insulínica con el empleo solamente de 2 de dichos índices. En este trabajo se continúa este estudio aplicado a una población con trastornos de la tolerancia a la glucosa.

## MÉTODOS

Todos los parámetros empleados en este estudio, los calculamos a partir de los

valores de glucemia e insulinemia durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral en un grupo de 249 personas con antecedentes de haberla presentado alterada, según la clasificación del grupo de expertos de la OMS<sup>13</sup> todas fueron reclutadas en la Consulta de Diabetes Inicial del Centro de Atención al Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología.

Realizamos la prueba después de 16 horas 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 administrar el estímulo y a los 30, 60, 120 y 180 min después del mismo. Determinamos la concentración de glucosa e insulina en cada muestra según los métodos de glucosa-oxidasa y radioinmunoanálisis siguiendo los procedimientos en uso en el INEN.<sup>14,15</sup> Reportamos los resultados de acuerdo con el sistema internacional de medidas, salvo en los índices derivados del modelo homeostático, los calculamos tal como proponen sus autores.<sup>16</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>16</sup>
3.  $II_{(0-30)}$ : Índice insulínico inicial. Cociente del incremento de la insulinemia a los 30 min en relación con el valor basal y el incremento de la glucemia en el mismo período.<sup>17</sup>
4.  $II_{(0-180)}$ : Índice insulínico 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>4</sup>
5. RI: Índice de resistencia a la insulina calculado a partir de los valores iniciales de glucosa e insulina siguiendo el modelo

homeostático 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 microunidades por mililitro y la glucemia en milimoles/L.<sup>18,19</sup>

6. BETA: Índice de la actividad de la función secretora, de la célula Beta, derivado del mismo modelo y calculado mediante la fórmula  $BETA = 20 \times \text{insulina} / (\text{glucosa} - 3,5)$ .<sup>20,21</sup>

Adicionalmente, calculamos el área total de glucosa (ATG), área integrada de la glucemia durante toda la prueba, calculada por integración trapezoidal de todos los valores como indicador de intolerancia a la glucosa, junto con la glucemia en ayunas y a los 120 min.

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 el empleo de 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.<sup>22,23</sup> Clasificamos como sujetos con "resistencia a la insulina" aquellos con valores del índice RI mayores de 3,2 y con "baja respuesta insulínica inicial" los que presentaron valores del índice insulínico inicial menores de 43 de acuerdo con los criterios de interpretación presentados previamente,<sup>16</sup> los que fueron definidos como el rango entre los valores correspondientes al 20 y el 80 percentil de un grupo de referencia de sujetos no de peso normal y no diabéticos. A partir de estos criterios,

la población estudiada fue subdividida en los siguientes grupos.

- I: Respuesta normal (n=36),
- II: Baja respuesta inicial (n=49),
- III: Resistencia a la insulina (n=99) y
- IV: Ambos trastornos (n=65).

## RESULTADOS

Las características de edad, sexo e IMC de los sujetos estudiados se presentan en la tabla 1. No se encontraron diferencias en dichos parámetros entre los grupos estudiados. En la tabla 2 se presentan los resultados obtenidos con los índices de respuesta insulínica y de tolerancia a la glucosa calculados de la forma descrita en Métodos en los casos agrupados de acuerdo con el tipo de respuesta insulínica y la presencia o no de obesidad. En un análisis previo, que no se presenta, no se encontraron diferencias dentro de cada grupo entre los sujetos de peso normal y aquellos con sobrepeso, por lo que en los análisis subsiguientes este factor no se tomó en cuenta.

Los 2 grupos que presentan baja respuesta insulínica son los que tienen un mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa, mientras que los que presentan resistencia a la insulina muestran un marcado hiperinsulinismo expresado por los valores de insulinemia en ayunas (IO) y durante todo el período postestimulación (ATI) que prácticamente duplican los del grupo denominado de "respuesta normal".

En la figura 1, que muestra la curva de respuesta insulínica de los 4 grupos, se puede observar que el hiperinsulinismo se manifiesta no solamente por los cambios cuantitativos de los índices de respuesta insulínica antes mencionados, sino también por cambios cuantitativos y cualitativos de todo el patrón de respuesta. En el grupo

de referencia y en los intolerantes con respuesta normal, el pico de respuesta máxima se encuentra a los 30 ó 60 min y a partir de ese punto la insulinemia descende rápidamente hasta alcanzar, a los 180 min, niveles en el rango previo a la estimulación. La resistencia a la insulina, con baja respuesta inicial o sin ella, se manifiesta por una curva que continúa incrementándose después de la primera hora y que al final de la prueba todavía presenta valores elevados de insulinemia.

La figura 2 muestra la curva de glucemia en la que se observa que la mayor hiperglucemia se encuentra en los sujetos donde

coinciden los trastornos de la sensibilidad a la insulina con los de la respuesta insulínica inicial. Esto se pone de manifiesto sobre todo cuando se clasifican los sujetos según los criterios diagnósticos del grupo de expertos de la OMS, tal como se muestra en la figura 3. Se puede observar que la mayoría de los sujetos con respuesta insulínica normal presenta una PTG normal, mientras que los casos con baja respuesta, en su mayoría, presentan trastornos de la tolerancia a la glucosa. La frecuencia de casos con DMNID va desde el 8 % en el grupo de respuesta normal, hasta el 45 % en el grupo con ambos trastornos.

TABLA 1. Características de la población estudiada

Respuesta	Normal		Baja		Resistencia a la insulina		Ambos trastornos	
	np	ob	np	ob	np	ob	np	ob
n	16	20	34	15	35	64	21	44
Eda	50,8(14,0)	49,2(10,9)	51,2(12,8)	59,1(10,2)	49,7(15,2)	52,4(12,1)	49,4(17,0)	50,2(11,6)
Sexo F/M(%)	75/25	80/20	59/41	80/20	77/13	75/25	43/57	75/25
IMC*	25,0(2,4)	32,1(6,0)	23,6(2,6)	31,1(3,5)	24,9(2,0)	39,3(4,6)	25,7(1,3)	32,4(3,9)
APF**	10 62,5 %	18 90 %	22 4,7 %	6 40 %	17 48,6 %	43 67,2 %	14 66,7 %	25 56,8 %
Hábito de fumar	3 18,8 %	6,30 %	14 41,2 %	4 26,7 %	6 17,1 %	22 34,4 %	6 28,6 %	14 31,8 %

\*IMC: Índice de masa corporal.

\*\*APF: Antecedentes patológicos familiares de diabetes mellitus.

$\bar{X}$  (DE) Media y desviación estándar.

np-Normopeso.

ob-Obesos

TABLA 2. Indicadores de la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia y la tolerancia a la glucosa en sujetos con intolerancia a la glucosa previa, según tipo de respuesta insulínica

n	Respuesta normal 36	Baja respuesta 49	Resistencia a la insulina 99	Ambos trastornos 65
I(0)♣	83 (41)	65(43)*	173(130)**	180 (180)*
ATI♣	88(56)	66(55)	153(110)**	112(67)**
I <sub>(0-30)</sub> ♣	177 (165)	41 (40)**	174 (168)	43(49)**
I <sub>(0-180)</sub> ♣	77(41)	44(36)**	106(72)**	64(39)
Ri♣	2,46(1,45)	2,14(1,21)	5,54(4,63)**	6,19(6,35)**
BETA♣	225(260)	91(94)**	277(216)	249(307)
G(0)•	4,66(0,91)	5,14(1,08)**	5,45(0,90)**	5,89(1,02)**
G(120)•	6,95(2,31)	9,55(2,42)**	8,70(3,00)**	11,31(4,26)**
ATG(10 <sup>3</sup> )•	1,20(0,28)	1,59(0,32)**	1,48(0,35)**	1,86(0,56)**

• Media y desviación estándar. ♣ Mediana y rango intercuartiles. Test Wilcoxon. \* p < 0,005. \*\* p < 0,001 en relación con el grupo de respuesta normal.

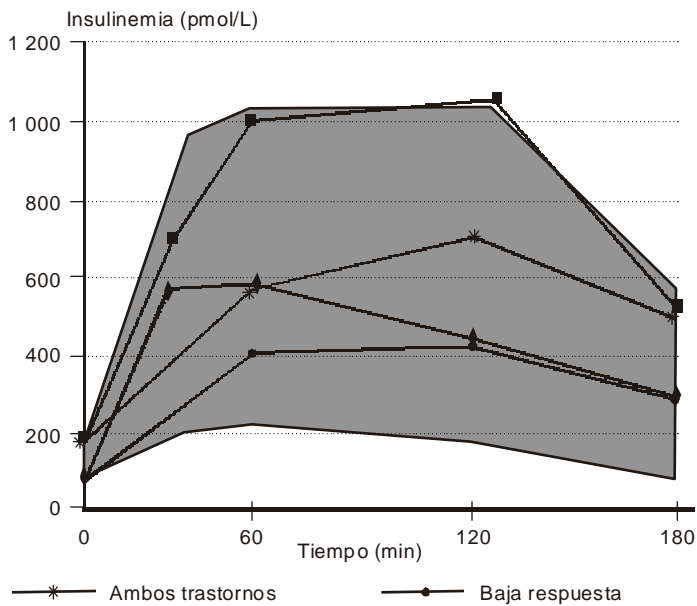


FIG. 1. Cambios en la insulinemia durante la PTG-oral en sujetos con trastornos de la tolerancia a la glucosa.

El área sombreada corresponde al rango 10-90 percentil de los valores del grupo de referencia

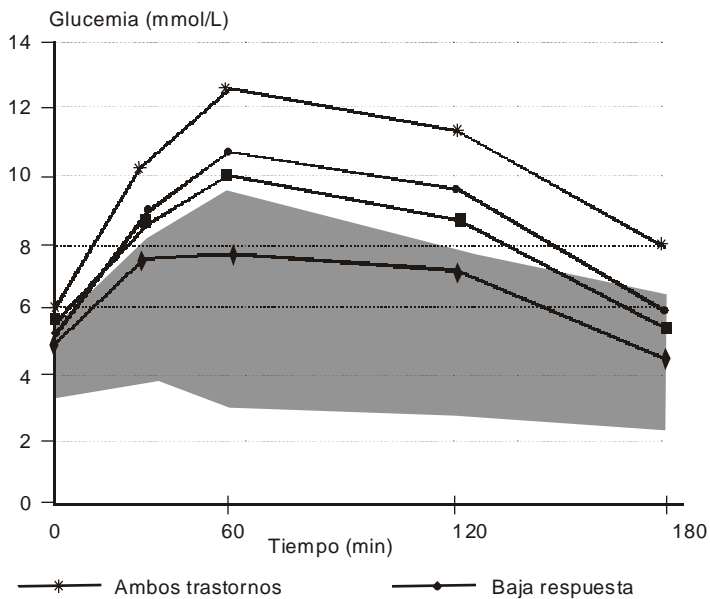


FIG. 2. Cambios en la glucemia durante la PTG-oral en sujetos con trastornos de la tolerancia a la glucosa.

El área sombreada corresponde al rango 10-90 percentil de los valores del grupo de referencia

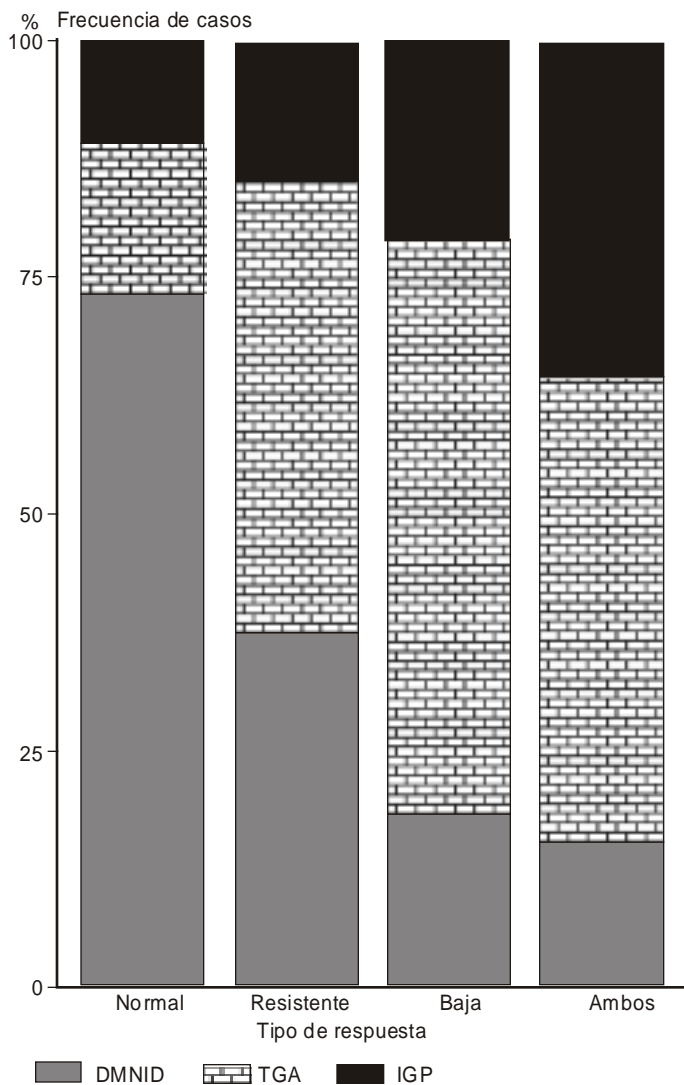


FIG. 3. Clasificación clínica de los pacientes según el tipo de respuesta insulínica.

## DISCUSIÓN

Los 4 grupos resultantes de la clasificación realizada a partir de los resultados de los índices propuestos pueden ser considerados como 4 momentos distintos en la historia natural de la DMNID en sus

etapas iniciales.<sup>1,3</sup> El primero está constituido por individuos en los que los trastornos metabólicos son inestables y que, a pesar de que previamente habían sido diagnosticados como intolerantes, en el momento de la prueba presentaban sensibilidad a la insulina y respuesta pancreática normal y tolerancia

a la glucosa, en la mayoría de los casos, normal. Este grupo está contemplado en la clasificación de la OMS como "intolerancia a la glucosa previa".

Los casos con baja respuesta insulínica o con resistencia a la insulina, se puede considerar que tienen un riesgo genéticamente determinado, que se encuentran en algún momento de su evolución hacia la DMNID. La probabilidad de encontrar entre ellos casos con intolerancia a la glucosa es mayor, sobre todo en los primeros. Históricamente, en el estudio de la patogenia de la diabetes una de las grandes incógnitas siempre ha sido, discernir entre qué es lo que se hereda y qué es lo que se adquiere en esta enfermedad. La concepción original de *Cerasi* y *Luff*<sup>22</sup> de que el factor de riesgo heredado en la diabetes era una incapacidad para alcanzar una respuesta insulínica inicial suficiente para incorporar en la célula rápidamente la glucosa circulante perdió vigencia ante el conocimiento del papel de la resistencia a la insulina en la patogenia de la diabetes. Actualmente se acepta que ambos trastornos pueden ser el punto de partida para la secuencia de sucesos que llevan a la hiperglucemia mantenida.<sup>23,24</sup>

Los casos con ambos trastornos son aquéllos en los que la función de la célula Beta es insuficiente para producir la insulina necesaria para compensar la insensibilidad de los tejidos y metabolizar adecuadamente la glucosa ingerida. Presentan los mayores niveles de glucosa circulante a pesar de

ello, la insulinemia durante la primera hora de la prueba es baja y después se incrementa pero nunca alcanza los valores del grupo con resistencia a la insulina pura.

Todos estos hallazgos concuerdan con los criterios patogénicos actuales de la DMNID y resulta interesante que los 2 índices propuestos brinden la misma información que se obtendría con métodos mucho más complejos y costosos. El indicador RI derivado del modelo homeostático de regulación de la glucemia se calcula a partir de la glucemia y la insulinemia en ayunas y es capaz de diagnosticar sujetos con un patrón de respuesta insulínica que abarca todo el tiempo que dura la prueba. De igual forma, los casos con baja respuesta insulínica, no sólo presentan una disminución de la insulinemia en la muestra de los 30 min, sino además, presentan cambios característicos cuantitativos y cualitativos que configuran un patrón particular de respuesta. Lo anterior apoya la validez y utilidad de estos índices como instrumentos de fácil acceso para la caracterización de los trastornos metabólicos básicos en esta enfermedad y para establecer el estadio evolutivo en que se encuentra este proceso. A esto se une el hecho de que estos patrones característicos de respuesta que hemos descrito se asocian a diferentes grados de deterioro de la tolerancia a la glucosa lo que pudiera tener valor pronóstico a los fines de predecir la evolución ulterior de estos casos. Cuestión que estamos estudiando.

## SUMMARY

---

The diagnostic capacity of the insulin resistance index (IR) derived from the homeostatic model (HOMA) and from the initial insulinogenic index (II 0-3) were evaluated to characterize the disorders of the regulation of postprandial glucaemia in a group of subjects with history of glucose intolerance. The changes of glucaemia and insulinemia during the oral GTT in a group of 249 individuals of both sexes that suffered from impaired glucose tolerance were studied. Cases were classified

according to insulin resistance or to the pattern of low insulin response. 4 groups were characterized in accordance with the immunosecretory response. I: Normal response (n=36), II: Low initial response (n=49), III: Insulin resistance (n=99) and IV: Both disorders (n=65). The values of glucaemia and insulinemia of the first group were within the range of values of reference group. The subjects with low initial insulin response (groups II and IV) were characterized by higher impaired glucose tolerance, whereas those who presented insulin resistance showed hyperinsulinism of variable degree and a characteristic pattern of elevated insulin in the second part of the test. The main disorders of the postprandial glucaemia regulation were diagnosed in a simple way by using these indexes, whose use was recommended in the clinical assistance practice for their evaluation on a large scale.

*Subject headings:* INSULIN RESISTANCE; GLUCOSE TOLERANCE TEST/methods.

---

## 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. 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.
5. González SRM. Alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino dependiente. *Rev Cubana Med* 1982;22:15-24.
6. Perich P, González SRM. Hipertensión arterial en las etapas iniciales de la diabetes mellitus. *Rev Cubana Med* 1987;26:908-13.
7. Perich P, González SRM. Estudio de algunos factores clínico-metabólicos asociados a la cardiopatía isquémica en sujetos con alteraciones iniciales de la tolerancia a los carbohidratos. *Rev Cubana Med* 1986;25:915-21.
8. Andrés R, Swerddloff R, Posefzky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. En: Skeggs LT, ed. *Anatomation in analytical chemistry*. Boston: Mediaid, 1966:486-91.
9. 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.
10. 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;79:780-800.
11. González SRM, Arranz C. Evaluación de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral. Estudio en sujetos con tolerancia a la glucosa normal. *Rev Cubana Endocrinol* (en prensa).
12. Rodríguez B, Claro ARM, González S. Estudio de la tolerancia a la glucosa y la secreción insulínica en un grupo de obesos. *Rev Cubana Endocrinol* 1992;3:35-44.
13. Comité de expertos de la OMS. Diabetes sacarina. Ginebra, 1980 (Serie de Informes Técnicos; No. 646).
14. González SRM, Mateo de Acosta, O. Metodología bioquímica clínica en el diagnóstico de la diabetes mellitus. Monografía. *Actual Endocrinol* 1978;(4):1-60.
15. Hales CN, Randle P I. Immunoassay of insulin with antibody precipitate. *Biochem J* 1966;88: 137-42.
16. Diem K. *Documenta Geigy. Tablas científicas*. 6 ed. Basilea: J.R. Geigy, 1976:24.
17. 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.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Nailor 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.
19. 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.
20. American Diabetes Association. Task Force on Standardization of the Insulin Assay (Task force report) *Diabetes* 1996;45:242-56.

21. Armitage P. Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell Scientific 1972:68-70.
22. Cerasi E, Luft R. The plasma insulin response to glucose infusion in Healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1967;55:278.
23. 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 lipotrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:503-8.
24. Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen E, Kainulainen S, Uusitupa M, Laakso M. Defects in insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus are inherited. *J Clin Invest* 1997;100:86-96.

Recibido: 10 de abril de 2000. Aprobado: 19 de mayo de 2000.

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