



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

Título del Proyecto:

**PROPUESTA DE UN NUEVO INDICE DE DISPOSICION ORAL BASADO EN OGIS
COMO MARCADOR DE ACCION DE INSULINA**

Para obtener el grado de:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

Alumno:

Dra. Karina Mariela Aguirre Montesdeoca

Comité Tutorial:

**Dr. Carlos Aguilar Salinas
Dra. Roopa Mehta
Dr. Alfonso Gulías
Dr. Miguel Ángel Gómez**

México DF, Julio del 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN

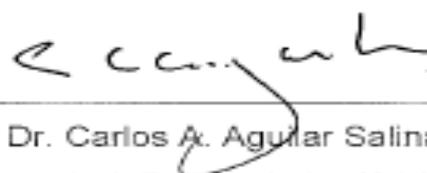


Dr. Sergio Ponce de León

Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Carlos A. Aguilar Salinas

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Asesor de Tesis.



Dra. Roopa P. Mehta

Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Co-asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por permitirme vivir esta experiencia y culminarla con éxito.

A **mis padres** por su apoyo incondicional

A **mis compañeras de residencia** por su compañía y aliento en el proceso.

A **mis maestros**, por su generosa colaboración.

DEDICATORIA

A mis padres....

Por su ejemplo de perseverancia y decisión junto a su apoyo y consejo incondicional que me han permitido cumplir todos los proyectos planteados.

INDICE

Resumen	6
Introducción.....	7
Índices de disposición	9
Prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG)	9
Índices subrogados	9
Índices derivados de valores basales.....	10
Índices derivados de pruebas dinámicas	11
OGIS	11
Definición del problema.....	16
Justificación	16
Hipótesis	17
Objetivos	17
Metodología	17
Criterios de selección	18
Definición de variables a medir	18
Variables confusoras	20
Análisis estadístico	20
Consideraciones éticas	21
Resultados	21
Discusión	48
Limitaciones	48
Conclusiones	49
Tablas	50
Gráficos	51
Bibliografía	52

RESUMEN

La prevalencia de la diabetes tipo 2 se ha incrementado a un ritmo alarmante, lo que resalta la necesidad de herramientas que permitan predecir el desarrollo de esta enfermedad con el fin de lograr una temprana intervención y por lo tanto, retrasar la su progresión y las complicaciones que resultan de ella.

Varios trabajos se han publicado en la búsqueda de una prueba o índice que permita la identificación de los individuos con mayor riesgo. El presente estudio propone en base a los valores obtenidos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el uso de OGIS como marcador de acción de insulina en un NUEVO INDICE DE DISPOSICION que permita evaluar de manera conjunta tanto secreción como acción de insulina.

Material y Métodos.

Estudio observacional transversal retrospectivo, en el cual se recogieron valores de curvas de glucosa e insulina de 3 a 5 horas realizadas en el INNSZ en los últimos 5 años, se calculó con ellos tanto índices de secreción de insulina como de acción de insulina, se evaluó la correlación entre ellos y el efecto de factores confusores. Se conformó con ellos índices de disposición ya conocidos y los dos nuevos propuestos en éste trabajo y se evaluó su correlación y concordancia.

Resultados.

Se recolectaron datos de 2097 pacientes sometidos a PTOG en el período señalado, de los cuales sólo 1619 cumplieron los criterios de selección. De los cuales 73% (1177) fueron mujeres y el 27% (442) hombres, 816 (50%) tenían IMC > 30, 500 (31%) tenían sobrepeso, 285 (18%) con peso normal y 18 (1%) tenían peso bajo, 1039 (64%) fueron categorizados con tolerancia normal a la glucosa, 175 (11%) con GAA, 194 (12%) con ITG, 139 (9 %) con ITG +GAA y por último 72 (4 %) como DM clínica. OGIS2xIIT obtuvo un valor r 0.809, p 0,00, con una concordancia de kappa 0,553 y OGIS3 x IIT una r 0,801, p 0,00 y un valor de kappa de 0,557 cuando se comparó con IDO2 (IIT x Matsuda).

Conclusiones.

De los nuevos índices de disposición propuestos, OGIS 3 x IIT obtuvo la mejor correlación y concordancia con IDO2.

INTRODUCCION

La deficiencia en la secreción de las células β y la resistencia a la insulina, son los dos mecanismos fisiopatológicos importantes de la diabetes, responsables de trastornos del metabolismo de la glucosa.

Tanto la disfunción de la célula β como la resistencia a la insulina pueden demostrarse en individuos de alto riesgo mucho tiempo antes de desarrollar hiperglicemia. (1)

La regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa requiere que las células beta compensen los cambios de sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo a través de un cambio recíproco y proporcional de la secreción de insulina. El ciclo de retroalimentación negativo resultante se ha caracterizado matemáticamente como una función rectangular hiperbólica entre la secreción de insulina y sensibilidad a la insulina, como originalmente se postuló por Bergman, et al. Kahn et al, confirmó la existencia de esta relación hiperbólica en los seres humanos, usando la respuesta aguda de la insulina y el índice de sensibilidad a la insulina, obtenidos durante la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con muestreo frecuente (PTGIV).

La resistencia insulínica se define típicamente como disminución de la sensibilidad o de la capacidad de respuesta a las acciones metabólicas de la insulina, tales como disposición de glucosa mediada por insulina y la inhibición de producción hepática de glucosa. Este concepto se propuso en 1936 para describir los pacientes diabéticos que requieren altas dosis de insulina. La resistencia a la insulina juega un importante papel fisiopatológico en la diabetes tipo 2 y se asocia fuertemente con los principales problemas de salud pública, como la obesidad, la hipertensión, enfermedad arterial coronaria, dislipidemias, ovarios poliquísticos y un conjunto de anormalidades metabólicas y cardiovasculares que definen el síndrome metabólico.

La epidemia mundial de la obesidad está impulsando el aumento de la incidencia y prevalencia de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares. Por lo tanto, es de gran importancia el desarrollo de herramientas para cuantificar sensibilidad/resistencia a la insulina en modelos animales y en los seres humanos que puedan ser usadas para investigar apropiadamente la epidemiología, mecanismos fisiopatológicos, los resultados de intervenciones terapéuticas y el curso clínico de pacientes con resistencia a la insulina.

La evaluación de la secreción de insulina en los seres humanos en condiciones fisiológicas ha sido un reto debido a la compleja interacción entre la acción de la insulina y la extracción hepática de la misma.

La posibilidad de evaluar simultáneamente la función de las células beta, sensibilidad a la insulina y la extracción hepática de la insulina en condiciones fisiológicas ha llevado al desarrollo de varios modelos de análisis con el potencial de proporcionar nuevos conocimientos con respecto a la regulación del metabolismo de la glucosa en ayunas y postprandial en individuos diabéticos y no diabéticos. (2)

Para evaluar la función de las células B relativa a la sensibilidad a la insulina, se necesitan dos clamps separados, uno, un clamp hiperinsulinémico euglucémico para medir la sensibilidad a la insulina y otro, el clamp hiperglucémico para medir la secreción de insulina.

El clamp euglucémico es la técnica validada para medir la acción de la insulina in vivo principalmente porque provee información acerca de la cantidad de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos durante la estimulación con insulina. La metodología del clamp ha sido desarrollada y ampliamente utilizada por De Fronzo y cols desde 1979.(3)

El nivel de insulina plasmática se eleva agudamente a través de la infusión continua de insulina hasta valores próximos a 100 $\mu\text{UI/ml}$ mientras se mantiene una concentración plasmática de glucosa constante en valores basales por medio de una infusión variable de glucosa, basándose en el principio de retroalimentación negativa. En estas condiciones, la tasa de infusión de glucosa necesaria para mantener la euglicemia es igual a la captación de glucosa por todos los tejidos en el cuerpo y por lo tanto es una medida de la sensibilidad del tejido a insulina exógena.

Fue validado tras comparar sus resultados con los obtenidos mediante clamp hiperglucémico, obteniéndose una correlación altamente significativa ($r = 0.816$, $p < 0.01$). (3)

Es considerado el patrón de oro de los métodos para medir la acción de la insulina, no obstante, tiene algunas desventajas que no permiten aplicarlo a grandes poblaciones ya que es una técnica laboriosa e invasiva que requiere instrumental sofisticado y adiestramiento especial. Además, al finalizar la prueba, el paciente es monitorizado durante algún tiempo porque el efecto hipoglucémico de la insulina se prolonga más allá de la recuperación de su nivel basal.

Todas estas características, lo vuelven un método costoso y poco práctico, limitan su uso a gran escala en estudios transversales y longitudinales, lo que ha llevado en las últimas 2 décadas a varios grupos de investigación a proponer métodos alternativos que tratan de evaluar al mismo tiempo tanto la función de la célula beta como la acción de la insulina.

Enfoques alternativos han sido propuestos para eludir estas limitaciones, sobre la base de protocolos tanto por vía intravenosa como orales.

De estos estudios surgieron dos conceptos claves: En primer lugar, para la adecuada evaluación de la compensación de las células B, la secreción de insulina debe ser evaluada en el contexto de un ambiente de sensibilidad a la insulina. En segundo lugar, la relación hiperbólica entre la respuesta aguda de insulina y el índice de sensibilidad a la insulina implica que el producto de estos 2 índices, denominado el índice de disposición debe producir una constante para un determinado grado de tolerancia a la glucosa y de este modo proporcionar una medida de la función de la célula beta.

El clamp hiperglucémico y las infusiones de glucosa graduadas se pueden utilizar para evaluar la función de las células beta pero también están limitados por su ruta no fisiológica y su patrón de distribución de glucosa.

Los modelos de la secreción de insulina que permiten la evaluación de las células beta son los que se realizan después de la inyección intravenosa de un bolo de glucosa, por ejemplo, durante una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (PTGIV) o después de la ingestión de glucosa, por ejemplo, una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) o de una comida mixta. Las pruebas orales sin duda son más fisiológicas que las intravenosas con el efecto incretina en funcionamiento y la comida es superior a la PTOG a causa de la presencia de nutrientes, es decir, las proteínas y las grasas.

La acción de la insulina y la sensibilidad hepática a la insulina también pueden ser evaluadas por modelos tanto PTGIV como PTOG o comida.

El conocimiento de la glucosa basal y las concentraciones de insulina basal en plasma proporciona importante aunque limitada información sobre la función de las células beta y la acción de la insulina. De hecho, las concentraciones basales sólo reflejan un punto de la curva compleja dosis-respuesta de la glucosa-insulina y por lo tanto no puede dar una idea respecto a la capacidad de las células beta para responder al aumento y la caída de las concentraciones de glucosa, tal como suelen ocurrir después de comer.

Una variedad de métodos se han utilizado para evaluar la respuesta de la célula beta a un estímulo de glucosa. La más común es la PTGIV.

Se han usado pruebas por vía intravenosa, en sujetos con normofunción de células beta para demostrar una relación hiperbólica entre la sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica, siendo este un proceso clásico de retroalimentación.

La respuesta aguda de la insulina (AIR) es quizás el índice de secreción de insulina más popular. La concentración plasmática de insulina se mide en los primeros 10 min y se calcula el área bajo la curva. Por tanto este índice refleja la liberación casi instantánea de insulina (primera fase). Sin embargo AIR también refleja la extracción hepática de insulina y como esta depende del patrón y cantidad de la liberación de insulina, AIR no proporciona una evaluación independiente de la secreción de insulina.

El modelo mínimo con PTGIV permite la evaluación de un índice de sensibilidad a la insulina (IS PTGIV). Cuando AIR se multiplica por IS PTGIV su producto se denomina índice de disposición (Kahn et al. 1993) y determina si la secreción de insulina es apropiado para el nivel de acción de la misma.

La base de esta relación hiperbólica, **INDICE DE DISPOSICION**, es el producto de estas dos variables y puede ser calculado poniendo de manifiesto la incapacidad de la célula beta para compensar la resistencia a la insulina en sujetos de alto riesgo para desarrollar DM2 y con niveles de glucosa alterada en ayunas.

En estudios prospectivos, se ha probado que este índice se reduce mucho antes que la presencia de hiperglucemia. Por lo tanto, un bajo índice de disposición es un marcador precoz de la compensación inadecuada de las células beta (4)

Sin embargo, las pruebas por vía intravenosa consumen mucho tiempo, son costosas y poco prácticas para estudios a gran escala. Por lo que utilizando el modelo mínimo intravenoso se desarrolló el modelo mínimo oral en base a la PTOG. Es menos precisa pero más simple para llevar a cabo y se utiliza a menudo en estudios epidemiológicos o estudios de intervención, permite evaluar diferentes aspectos de la célula beta en su cascada secretora.

Medidas de sustitución de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina se han desarrollado a partir de la **PTOG**.

La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) refleja la eficiencia del cuerpo para disponer de la glucosa después de una carga oral de glucosa. Esta prueba imita la dinámica de la glucosa y la insulina en condiciones fisiológicas más estrechas que las de un clamp o la PTIVG. Sin embargo, es importante reconocer que la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina no son conceptos equivalentes. Además de las acciones metabólicas de la insulina, la secreción de insulina, efecto incretina y otros factores contribuyen de forma importante a la tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, la PTOG proporciona información útil sobre la tolerancia a la glucosa, pero no de sensibilidad/resistencia a la insulina per se.

Varios **índices subrogados** se han desarrollado a partir de esta prueba para el cálculo de la sensibilidad/resistencia a la insulina.

Los índices subrogados calculados en base a la glucosa en ayunas y las concentraciones de insulina basal reflejan principalmente la sensibilidad/resistencia hepática a la insulina. Sin embargo, en la mayoría de las condiciones, la sensibilidad/resistencia a la insulina tanto hepática como en músculo esquelético son proporcionales entre sí.

Debido a la falta de un ensayo estandarizado en la medición de insulina, no es posible utilizar los índices subrogados para definir puntos de corte universales para resistencia a la insulina.

- **Índices derivados de valores basales.**

HOMA (Homeostasis model assessment) desarrollado en 1985, es un modelo dinámico de las interacciones entre la glucosa y la insulina. Tanto el HOMA original y la actualización HOMA2 suponen un ciclo de retroalimentación entre el hígado y las células beta, es decir, las concentraciones de glucosa están regulados por la producción hepática de glucosa dependiente de insulina, mientras que los niveles de insulina depende de la respuesta de la célula beta pancreática a la glucosa. Por lo tanto, la función deficiente de las células beta (secreción de insulina) refleja una disminución de la respuesta al estímulo de glucosa. Del mismo modo, la resistencia a la insulina se refleja por la disminución del efecto supresor de la insulina sobre la producción hepática de glucosa.

HOMA describe esta homeostasis de glucosa – insulina por un modelo no lineal derivado de una ecuación empírica. El modelo predice los niveles en ayunas de glucosa e insulina en plasma para cualquier combinación dada de función de célula beta pancreática y sensibilidad a la insulina.

Se han utilizado cálculos hechos por ordenador para generar un nomograma de las transformaciones matemáticas de la glucosa en ayunas y de la insulina para determinar combinaciones únicas de sensibilidad a la insulina (HOMA S) y la función de células beta (HOMA B). HOMA-S y su versión computada son altamente correlacionado ($r = 0,99$).⁽⁵⁾

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/ml}) / (\text{glucosa en ayunas [mmol/l]} - 3,5)$$

No está bien establecido si HOMA-B ofrece un reflejo apropiado de función de célula beta. Tanto en sujetos no diabéticos como diabéticos su correlación con medidas de secreción de insulina basadas en el clamp ($r = 0,62-0,69$) y con la PTIVG ($r = 0,65$) es moderada.

El HOMA2 adapta la evaluación de HOMA S y HOMA B. Se define por el producto de la glucosa en ayunas y la insulina en ayunas dividido por una constante.

Por lo tanto, el modelo de la homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) = $\{[\text{Insulina en ayunas (UI / ml)}] \times [\text{glucosa en ayunas (mmol / l)}]\} / 22,5$.

El denominador de 22,5 es un factor de normalización, es decir, el producto de la insulina basal 5 U / ml y glucosa basal 4,5 mmol / l en un individuo con sensibilidad a la insulina normal. HOMA-IR = 1. HOMA-IR tiene una correlación lineal razonable con el clamp de glucosa.

Es importante tener en cuenta que, sobre amplias gamas de sensibilidad/resistencia a la insulina el log (HOMA-IR) transforma la distribución sesgada de los valores de insulina en ayunas para determinar un valor de sensibilidad a la insulina con correlación lineal más fuerte con el clamp de glucosa.

Log (HOMA-IR) es útil para la evaluación de resistencia a la insulina en individuos con intolerancia a la glucosa, diabetes leve a moderada y otras condiciones de resistencia a la insulina. Sin embargo, en pacientes con deterioro grave o ausencia de función de las células beta, HOMA-IR no puede dar resultados adecuados.

QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) es una fórmula empírica derivada de una transformación matemática de la glucemia en ayunas y de insulina basal, proporciona un índice fiable, reproducible y preciso de sensibilidad a la insulina con excelente poder predictivo positivo.

Como los niveles de insulina en ayunas tienen una distribución asimétrica no normal, la transformación logarítmica mejora su correlación lineal con la sensibilidad a la insulina obtenida del clamp (SI Clamp). Sin embargo, como la correlación entre $1 / (\text{insulina en ayunas})$ y la relación G / I , no se mantiene en los sujetos diabéticos con hiperglicemia de ayuno con función de célula beta alterada e insuficiente para mantener la euglicemia. La fórmula $(\log \text{insulina}) + (\log \text{glucosa})$ proporciona una corrección razonable de tal manera que se mantiene la correlación lineal con la sensibilidad de insulina del clamp tanto en sujetos diabéticos y no diabéticos.

Este índice de sensibilidad a la insulina tiene una correlación positiva con SI Clamp.

QUICKI = $1 / [\log(\text{insulina en ayunas U/ml}) + \log(\text{glucosa en ayunas, mg/dl})]$ tiene una mejor correlación lineal con SI Clamp ($r = 0,8-0,9$) que la SI que deriva del modelo de mínimos o HOMA-IR. (5)

Log (HOMA) es más o menos comparable a QUICKI en este sentido. QUICKI es proporcional a $1/\log(\text{HOMA-IR})$. QUICKI se comporta mejor en sujetos resistentes a la insulina, mientras que SI del modelo mínimo es mejor en sujetos sanos, sensibles a la insulina.

Características de la prueba que examinan repetibilidad y fiabilidad de QUICKI demuestran que QUICKI es superior a $1 / (\text{insulina en ayunas})$, $\log(\text{insulina})$ y HOMA-IR y comparable con $\log(\text{HOMA})$ y GIR en el clamp de glucosa.

QUICKI y HOMA-S están altamente correlacionados ($r = 0,99$). (5)

- **Índices derivados de pruebas dinámicas**

En contraste con el modelo de PTGIV, donde el componente derivado de la secreción de la primera fase fue útil sólo durante los primeros pocos minutos cuando la concentración de glucosa plasmática aumentó (de "basal" a concentración "máxima") el patrón relativamente gradual "forma de campana" de las concentraciones de glucosa observadas durante las pruebas orales requirieron la presencia de un componente de la secreción de insulina proporcional al aumento de glucosa que contribuyó al modelo para los primeros 60-90 min. Así, se puede obtener una medida de la sensibilidad a la insulina. Este modelo proporciona un índice de sensibilidad oral (SI oral) que ha sido validado tanto contra un protocolo de alimentos con marcador y en clamp euglucémico con una correlación de 0,86 y 0,81, respectivamente. SI oral y SI PTGIV se correlacionan bien ($r = 0,74$), mientras que la correlación con índices no estimulados HOMA-S y QUICKI es 0,50. (2)

La disposición de glucosa después de una carga de glucosa oral está mediada por un proceso complejo y dinámico que incluye la absorción, la eficacia de la glucosa, acciones neurohormonales, acciones de las incretinas, la secreción de insulina y metabolismo de la insulina que determinan principalmente el balance entre la utilización de glucosa periférica y la producción hepática de glucosa.

Los índices que dependen de las pruebas dinámicas tienen en cuenta tanto la glucosa e insulina basal como los valores posteriores a la carga, de tal forma que se puede evaluar tanto la secreción de insulina como la acción de la misma.

Índice de sensibilidad a la insulina- Matsuda (ISI)(11)

Originalmente propuesto por Matsuda y DeFronzo, es un índice de sensibilidad a la insulina, que refleja una estimación compuesta de sensibilidad a la insulina hepática y muscular (representa el efecto combinado del estímulo de la insulina y la captación de glucosa periférica y la supresión de producción de glucosa endógena) que considera la

glucosa e insulina en estado basal y después de la carga de glucosa a partir de los datos de PTOG.

Este índice está fuertemente correlacionado ($r = 0,73$, $P < 0.0001$) con la medida directa de sensibilidad a la insulina derivada del clamp euglucémico y con buena correlación ($r = 0,62$, $P < 0.0001$) con la tasa de eliminación de glucosa mediada por insulina durante el clamp euglucémico. (Matsuda).

ISI (Matsuda) = $10000 / \sqrt{[(\text{Glucosa basal (mg/dl)} \times \text{insulina basal (uU/ml)}) (\text{GPTOGmean} \times \text{IPTOGmean})]}$

La raíz cuadrada se utiliza para corregir la distribución no lineal de la insulina, y 10000 es un factor de escala en la ecuación.

ISI (Matsuda) se correlaciona bastante bien con estimaciones de la sensibilidad a la insulina del cuerpo entero determinado por el clamp de glucosa.

El componente de ayuno refleja la sensibilidad hepática a la insulina, mientras que la media de los datos dinámicos representa sensibilidad a la insulina del músculo esquelético.

La secreción de insulina/resistencia a la insulina o (índice de disposición) calculado como el producto de la secreción de insulina mide ($\Delta I_{0-30} / \Delta G_{0-30}$ índice insulinogénico temprano), o ($\Delta \text{Insulina}_{0-120} / \Delta G_{0-120}$) índice insulinogénico tardío y el ISI (Matsuda) utiliza los valores a los 30 min. Con un excelente poder de predicción de DM2. (5)

Soonthornpun, et al. demostraron que los índices de sensibilidad a la insulina obtenidos a partir de la PTOG (ISI PTOG) que incluye tanto glucosa como insulina en ayuno y poscarga (es decir, Cederholm, Gutt, Belfiore y Matsuda) tuvieron mayor correlación con ISI Clamp que los índices que incluye sólo la glucosa e insulina en ayunas (es decir, HOMA y QUICKI). Esto porque las concentraciones de glucosa en ayunas son determinadas por la producción de glucosa hepática que es inversamente correlacionada con la sensibilidad a la insulina hepática. El producto de la glucosa en ayunas y la insulina en ayunas (por HOMA) o la suma de log glucosa en ayunas y log de insulina en ayunas (QUICKI), proporciona una medida de la sensibilidad a la insulina hepática en lugar de la sensibilidad periférica a la insulina. Matsuda y DeFronzo demostró que había un número de individuos significativo con niveles normales o casi normales de sensibilidad hepática a la insulina, pero con sensibilidad periférica a la insulina deteriorada y viceversa. Por lo tanto, ISI PTOG = MATSUDA, proporciona una estimación más razonable de la sensibilidad a la insulina periférica que las que los índices que incluyen sólo la glucosa e insulina en ayunas. (6)

En el 2001, se validó un método basado en un modelo fisiológico de glucosa e insulina, **OGIS**, que proporciona un índice de sensibilidad a la insulina calculado de valores derivados de la curva de tolerancia a la glucosa e insulina. Este índice es comparable con el cálculo del aclaramiento de glucosa obtenido en el clamp. Fue validado en sujetos delgados, obesos, con glucosa alterada en ayunas y DM2.

Este método evalúa la sensibilidad a la insulina con una ecuación que predice la eliminación de la glucosa durante un clamp euglucémico hiperinsulinémico utilizando

los valores de la glucosa y la concentración de insulina obtenidos a partir de una PTOG. La ecuación se deriva de un modelo de relación glucosa/insulina, que aunque simplificado, se basa en principios establecidos de la cinética de la glucosa y la acción de la insulina.

La ecuación del modelo derivado requiere el conocimiento de los parámetros que no se puede calcular directamente a partir de un PTOG y se determinaron a partir de la aplicación de la ecuación en la eliminación de la glucosa en el clamp en sujetos normales.

Fue comparada con el clamp logrando obtener una buena correlación ($r = 0.77$, $p = 0.0001$). Además se ha probado este método de manera independiente mostrando que el desempeño de los otros métodos (Matsuda, HOMA, Quicki) es inferior. (7)(12)

En el 2008, se plantearon 2 nuevas medidas de la función de células B, conceptualmente análogas al índice de disposición.

- El índice de secreción - sensibilidad a la insulina (ISSI-2), que se define como el producto de la secreción de insulina por la relación área bajo la curva de insulina (AUC ins)/ área bajo la curva de glucosa (AUC gluc) y sensibilidad a la insulina medida por el índice de Matsuda.
- Índice insulinogénico: $(AUC_{ins} 30) / (AUC_{gluc} 30) / \text{insulina de ayuno}$ (Utzschneider y colegas).

Debido a la importancia de evaluar simultáneamente la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina, se usan estimaciones del índice de disposición (ID) para describir la secreción de insulina en relación con la sensibilidad a la insulina y se han propuesto para su uso en estudios a gran escala que se oponen al uso de estudios de clamp y la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa con frecuencia muestreada (PTGIV) Estos datos pueden ser calculados a partir de datos de la prueba de tolerancia de glucosa en ayunas y se han denominado como índice de disposición oral. (8)(13)

Utzschneider y col (2009) probaron sobre la base de la relación hiperbólica entre delta insulina 0-30 / delta glucosa 0- 30 y $1/\text{insulina en ayunas}$, que su producto (INDICE DE DISPOSICION ORAL = IDO) es una medida real de la función de células Beta y que disminuye progresivamente de individuos con tolerancia normal a la glucosa a Intolerancia oral a la glucosa y diabetes. ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). Se obtuvieron resultados similares cuando se calculó utilizando HOMA-S en lugar de $1/\text{insulina en ayuno}$. (9)

En efecto, el IDO ha surgido como una herramienta valiosa en la investigación clínica, proporcionando un sistema integrado de medición de la compensación de la célula beta, mientras que la secreción de insulina es evaluada apropiadamente en relación con la sensibilidad a la insulina predominante. Un IDO inferior está claramente presente en los sujetos con prediabetes. EL IDO tiene aprox. 70% heredabilidad y puede ser una característica útil para identificar la predisposición genética a la diabetes tipo 2.

Cuando se comparó IDO entre los tres grupos de tolerancia a la glucosa IDO fue menor en el grupo (glucosa alterada en ayunas + intolerancia a la glucosa) que en el grupo de glucosa alterada en ayunas aislada ($p < 0,01$) o el grupo de intolerancia a la glucosa aislada ($p < 0,051$), pero sin diferencia significativa entre glucosa alterada en ayunas e intolerancia a la glucosa.

La relación entre la sensibilidad a la insulina y la respuesta de la insulina fue desplazada hacia abajo y hacia la izquierda en la curva de los pacientes que progresaron a DM2 en el seguimiento en comparación con los que no progresaron, demostrándose que el IDO fue predictor independiente del desarrollo de DM2. Un mayor IDO se asoció con un menor riesgo de DM2 a los 10 años [OR] 0,40, [IC 95% 0,25-0,66], $p < 0,001$) tras ajustar para edad, sexo, IMC, glucosa en ayuno y glucosa 2 hs. (9)

Aun limitando el análisis al grupo de individuos con tolerancia normal a la glucosa, el IDO también se comportó como predictor independiente de DM (0,24 [0,06-0,88], $p < 0,03$). (9)

Se realizó un análisis para determinar si el valor de predicción de IDO fue mejor que el de sus componentes delta ins 30/ delta gluc 30 (IIT) y 1/insulina de ayuno. El área bajo la curva fue más alta utilizando IDO (0,86 [IC 95 % 0,82 - 0,89%]), intermedio para IIT (delta ins 30 / delta gluc 30) (0,78 [0,74-0,82]) y el más bajo para 1/insulina de ayuno (0,65 [0,60-0,70]). El área bajo la curva para IDO fue significativamente mayor que el de las otras dos variables ($p < 0,001$ para cada uno) por tanto el mejor predictor para el desarrollo de DM2 fue el IDO $> 1,24$ (sensibilidad 59,3% y especificidad 79,6%). (9)

En cohortes longitudinales de adultos sin diabetes, este índice (IDO) se muestra como el predictor más fuerte de futura diabetes y para diferenciar los que progresaran con anomalía en el metabolismo anormal de la glucosa de los que no progresaran. (8)(13)

Existen limitaciones para la aplicación de IDO que deben tenerse en cuenta. En particular, debido al aumento de la variabilidad de las mediciones en la PTOG en comparación con pruebas intravenosa, el IDO será más variable y, por lo tanto, serán necesarios tamaños de muestra adecuadamente grandes. Además no se puede asumir que todas las medidas de sensibilidad a la insulina o la respuesta seguirán un patrón hiperbólico y por lo tanto simplemente multiplicar las dos medidas sin demostrar antes una función hiperbólica apropiada.

Finalmente se debe tener en cuenta que la respuesta compensatoria de insulina incluye tanto los cambios en la secreción de insulina así como adaptaciones en la extracción hepática de insulina y los cambios en la respuesta hormonal de incretinas que pueden modular tanto la secreción de insulina y la extracción hepática de insulina.

En base a su alta correlación y valor predictivo este índice de disposición oral (IDO) se puede usar para identificar sujetos con mala función de células beta para intervenciones tempranas.

Varios estudios se han realizado para comparar la correlación de estos índices subrogados y la medida de resistencia a la insulina del clamp. Fallando en 3 aspectos principalmente:

1. Las correlaciones incluyen a pacientes no diabéticos y diabéticos. En la DM2 existe una distorsión en la relación entre el nivel de glucosa circulante y los valores de insulina que no refleja la sensibilidad a la insulina sistémica.
2. Incluso en pacientes no diabéticos hay factores que influyen en la secreción de insulina y niveles circulantes de insulina independientes de la sensibilidad a la insulina, como son la raza, por ej. Los afroamericanos tienen un estado de hipersecreción de insulina conocido independiente de la sensibilidad a la insulina sistémica.
3. Pocos estudios han dirigido la evaluación de estos índices en una población considerando el impacto que la raza/etnia tiene en estos valores.

En el estudio de V. Pisprasert y col (2013) que se centró en demostrar el impacto del género y raza en la evaluación de sensibilidad a la insulina por medio de índices subrogados en comparación con valores del clamp entre Europeos y Africanos no diabéticos; mostró que en estos 2 grupos raciales a pesar de contar con valores similares de sensibilidad a la insulina periférica a través de clamp hiperinsulinémico, cuando fueron evaluados por los índices subrogados estos arrojaron diferencias asignando valores de mayor insulino resistencia al grupo de afroamericanos. El valor predictivo promedio fue mayor para los índices derivados de la PTOG: índice de Matsuda ($R^2=0.333$) que los observados para HOMA -IR ($R^2= 0.290$), log HOMA -IR= ($R^2=0.280$), QUICKI ($R^2=0.265$), demostró además menor correlación en pacientes delgados que en obesos. (10)

En la actualidad todos estos índices de forma individual o combinada son herramientas de las que nos valemos para evaluar el riesgo de un paciente o una población para desarrollar DM2 y otras patologías relacionadas.

Sin embargo es importante contar con valores de corte específicos para las características de la población en que se van a aplicar estos índices.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Es posible desarrollar un nuevo índice de disposición oral basado en OGIS como marcador de acción de insulina ? .

JUSTIFICACIÓN

Ante la creciente necesidad de encontrar un método accesible a gran escala, fácil, económico y poco invasivo para evaluar la función de la célula beta (secreción de insulina) y la resistencia a la insulina, a fin de identificar a la población en riesgo para desarrollar DM2, han surgido varios índices con diferente grado de correlación con respecto al patrón de oro (clamp euglicémico hiperinsulinémico) sin encontrarse al momento uno que permita la evaluación integral de estos dos parámetros.

Dentro de la búsqueda de nuevas alternativas se propuso un índice que integre la evaluación de la acción de la insulina y la secreción de insulina a partir de datos obtenidos de la PTOG.

Un nuevo índice de disposición que utilice a OGIS como marcador de acción de insulina por un marcador de secreción de insulina podrá alcanzar mejor utilidad para la identificación de población en riesgo.

HIPOTESIS

UN INDICE DE DISPOSICION ORAL BASADO EN OGIS COMO MARCADOR DE ACCION DE INSULINA TENDRA RESULTADOS DIFERENTES FRENTE A LOS OBTENIDOS CON INDICES DE DISPOSICION PREVIAMENTE CONOCIDOS.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si un índice de disposición oral basado en OGIS como marcador de acción de insulina muestra resultados diferentes que índices de disposición (IDO) ya conocidos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Evaluar el producto de OGIS x HOMA B, OGIS x IIT y comparar su correlación con los índices de disposición conocidos.

Evaluar la correlación de IDO1 e IDO2 y los nuevos índices propuesto con peso, IMC, Presión arterial y perfil de lípidos.

Evaluar la correlación de los nuevos índices propuestos con otros índices subrogados (HOMA IR, Quicki, MATSUDA).

METODOLOGÍA:

DISEÑO:

Estudio comparativo observacional transversal retrospectivo.

Descripción del procedimiento

Se recogieron valores de curvas de glucosa e insulina de tres y cinco horas producto de pruebas de tolerancia oral a la glucosa realizados en el instituto en los últimos 5 años.

Se realizó revisión del expediente respectivo para filiar datos antropométricos, edad, sexo, perfil de lípidos y antecedentes farmacológicos.

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra a conveniencia en base a todas las curvas de glucosa e insulina de tres y cinco horas producto de pruebas de tolerancia oral a la glucosa, realizados en los últimos 5 años en el instituto, tanto en laboratorio central como en laboratorio de Endocrinología.

Se seleccionaron los que cumplían con criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

Estas bases de datos fueron proporcionadas por Dr. Aguilar, Dra. Mehta, Dr. Gulías.

Además se incluyeron resultados de curvas de insulina y glucosa de 3 y 5 horas realizadas en el año 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con registro en la institución.

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes de ambos géneros.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con dx de Diabetes Mellitus.

Pacientes que se encontraban embarazadas al momento del estudio.

Pacientes bajo tratamiento con metformina por otra causa (no diabetes).

Pacientes cuyos expedientes no contaban con datos antropométricos

Variables/desenlaces principales a medir

Valor de glucosa e insulina basal y tras carga de glucosa 75 g. a los 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 min.

Los mismos que nos permitieron catalogar cada caso según criterios dx de la ADA como STATUS de TOLERANCIA A GLUCOSA

- Normal: glicemia de ayuno < de 100mg/dl y glicemia a 2 horas de sobrecarga de glucosa < de 140 mg/dl.
- Glicemia Alterada en Ayuno (GAA): glicemia entre 100 y 125 mg/dl.

- Intolerancia a la glucosa (ITG): glicemia en ayunas < 100 mg/dl y glicemia a las 2 horas de sobrecarga de glucosa entre 140 y 199 mg/dl.
- Glicemia de ayunas alterada e Intolerancia a la glucosa: glicemia en ayunas entre 100-125 mg/dl y a las 2 horas de la carga de glucosa entre 140-199 mg/dl.
- DM Clínica: Glicemia en ayunas \geq 126 mg/dl y/o a las 2 horas de la carga de glucosa \geq 200 mg/dl.

Variables/desenlaces secundarios a medir

Índices de secreción de insulina:

- Índice insulinogénico temprano (IIT) en base a fórmula

Delta insulina 0-30 min/ delta glucosa 0-30 min

- Índice HOMA B en base a la fórmula

$20 \times \text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/mL}) / (\text{glucosa en ayunas } [\text{mmol/L}]/18 - 3,5)$

$20 \times \text{insulina } (\mu\text{UI/ml}) / \text{glucosa } (\text{mg/dl}) - 3.5$

Índices de sensibilidad/resistencia a insulina (acción de insulina)

- Índice HOMA IR en base a la fórmula

$\text{Insulina basal } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{glucosa basal } (\text{mg/dl}) / 405$

- Índice QUICKI en base a la fórmula

- Índice de MATSUDA en base a la fórmula

$10000 / \sqrt{(\text{glucosa basal } (\text{mg/dl}) \times \text{insulina basal } (\text{uU/ml})) \times (\text{promedio glucosa PTOG} \times \text{promedio insulina PTOG})}$

- Índice 1/insulina basal

- Índice de sensibilidad a la insulina (OGIS) disponible en <http://www.isib.cnr.it/ogis/>

Índices de Disposición (función de célula beta)

- Índice de disposición oral (IDO1) en base a la fórmula

$\text{IIT} \times 1/\text{insulina basal.}$

- Índice de disposición (IDO2) en base a la fórmula

IIT x MATSUDA

- Nuevos índices propuestos en base a las fórmulas

HOMA B x OGIS

IIT x OGIS

Variables confusoras:

Edad: expresada en años.

Género: expresada como hombres y mujeres.

IMC: calculado en base a fórmula $\text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$. Que permitió clasificar a los sujetos según OMS 2013:

Peso bajo: < 19

Peso normal: IMC $19 - 24.9$

Sobrepeso: $25 - 29.9$

Obesidad grado I: $30 - 34.9$

Obesidad grado II: $35 - 39.9$

Obesidad grado III: > 40

Frecuencia de las mediciones

Se evaluó una curva de glucosa o insulina por paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para evaluar la distribución de las variables (normal o no normal).

Todas las variables cuantitativas continuas contaban con distribución no paramétrica, por lo que la estadística descriptiva que se usó fue media e intervalo intercuartilar para determinar las características clínicas y demográficas de los pacientes. Mientras que en las variables cualitativas o nominales se usó frecuencia y porcentajes.

Para determinar diferencias entre medias según género, status de tolerancia a la glucosa y categorías de peso se usó la prueba de U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis.

En el análisis multivariado: Se realizó cálculo de coeficiente de correlación de Spearman ajustado para las diferentes variables confusoras.

Sin embargo, también se normalizó el valor de los índices por medio de logaritmo natural a fin de poder realizar la descripción gráfica de la correlación existente (correlación de Pearson).

Se determinó puntos de corte en cada uno de los índices de disposición por medio del cálculo del valor del percentil 75 a fin de poder establecer el valor de concordancia (kappa) entre ellos.

Para el análisis de estos datos se usó el programa estadístico SPSS versión 19.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio observacional, no se llevó a cabo ninguna intervención sobre los pacientes, lo que no implicó riesgo alguno para su salud. La información obtenida fue manejada de manera estrictamente confidencial, según los lineamientos de la declaración de ética de Helsinki.

RESULTADOS

De los 2097 pacientes sometidos a PTOG en el período señalado se seleccionaron 1619 pacientes que cumplían los criterios de inclusión previamente expuestos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES:

De 1619 sujetos estudiados, la edad promedio de la población fue de 43 años (31 – 53), su peso promedio fue 83 kg (64-96) con IMC promedio de 32 (26-36), los valores promedio de TAS y TAD se encontraron dentro de rangos de normalidad 118 y 77 mmHg respectivamente. La glicemia basal fue 92 (83-99) mg/dl y a los 120 minutos post carga 122 (95 – 139) mg/dl. La insulinemia basal fue de 13 (6-15) μ U/ml y a los 120 minutos post-carga 85 (37-102) μ U/ml.

De los 1619 pacientes, sólo 1099 pacientes contaban con perfil de lípidos en donde su valor promedio de triglicéridos fue 133 (101-164) mg/dl, el valor promedio de colesterol fue 183 (159-206) mg/dl, de colesterol HDL 43 (35 – 49) mg/dl, colesterol LDL 114 (92-133) mg/dl y colesterol no HDL 140 (117-160) mg/dl. Ver tabla 1.

	Variables	Valor promedio	Intervalo intercuartilar
n = 1619	Edad	43	31-53
	Peso	83	64-96
	IMC	32	26-36
	TAS	118	110-130
	TAD	77	70-80
	Insulina Basal	13	6-15
	Insulina 2 hs	85	37-102
	Glucosa basal	92	83-99
n = 1099	Glucosa 2 hs	122	95-139
	TG	133	101-164
	COL	183	159-206
	HDL	43	35-49
	LDL	114	92-133
No HDL	140	117-160	

Tabla 1.- Descripción general de la población de estudio

De los 1619 sujetos de estudio 73% (1177) fueron mujeres y el 27% (442) hombres, sus características generales se presentan en la tabla 2.

El valor promedio de peso fue significativamente mayor en los hombres 96 kg ($p < 0.00$), sin embargo no se encontraron diferencias significativas en IMC.

Los valores de TAS y TAD también presentaron diferencias significativas entre géneros con valores más altos en hombres con PAS en 123 mmHg y PAD en 79 mmHg ($p 0.00$).

Los valores basales de glucosa e insulina fueron más altos en hombres con glucosa de 93 mg/dl e insulina de 15 UI/L ($p 0.00$), mientras los valores tanto de glucosa como insulina a las 2 horas postcarga no tuvieron diferencias significativas.

En el perfil de lípidos, los valores de colesterol total y colesterol LDL no tuvieron diferencias significativas entre géneros. En hombres los valores de triglicéridos fueron más altos comparados con mujeres ($p 0.00$).

En mujeres los valores de colesterol no HDL fueron más altos en relación a los hombres ($p 0.00$), mientras los valores de colesterol HDL fueron significativamente más bajos ($p 0.00$).

	Variab les	Mujeres		Hombres		p
	%/casos	1177 (73%)		442 (27%)		
n = 1619	Edad	43	32-53	42	30-52	0,99
	Peso	79	63-90	95	72-111	0,00
	IMC	32	26-36	33	26-37	0,31
	TAS	117	110-124	123	110-130	0,00
	TAD	76	70-80	79	70-84	0,00
	Insulina Basal	12	6,2-15	15	6-18	0,01
	Insulina 2 hs	83	37-101	88	34-109	0,26
	Glucosa basal	92	83-99	93	84-100	0,00
	Glucosa 2 hs	123	97-139	121	93-138	0,51
	%/ casos	822 (75%)		277 (25%)		
n = 1099	TG	132	99-163	135	107-169	0,00
	COL	185	161-207	177	149-202	0,52
	HDL	45	36-51	38	33 – 43	0,00
	LDL	115	93-133	113	90-131	0,203
	No HDL	141	117-159	139	113-161	0,04

Tabla 2.- Descripción de población de estudio según sexo.

De los 1619 sujetos de estudio 816 (50%) tenían IMC > 30, 500 (31%) fueron catalogados con sobrepeso, 285 (18%) con peso normal y 18 (1%) tenían peso bajo. Sus características se presentan en la tabla 3.

El grupo de sujetos con peso bajo presentó el valor promedio de edad más bajo de 34 años (24-37; p 0,00).

El grupo de sujetos con sobrepeso presentó el valor promedio de edad más alto de 45 años (34-55; p 0,00), además el valor promedio más alto de colesterol 187 mg/dl (161-208; p 0,00), colesterol LDL 116 mg/dl (95-135; p 0,00), colesterol no HDL 143 mg/dl (119-163; p 0,00).

El grupo de sujetos con obesidad presentó los valores promedio más altos de PAS 121 mmHg (110-130; p 0,00), PAD 79 mmHg (70-85 ; p 0,00), glucosa basal 93 mg/dl (84-100; p 0,00), glucosa 2 horas postcarga 126 mg/dl (101-143 ; p 0,00), insulina basal 16 µUI/ml (9-20, p 0,00), insulina 2 horas postcarga 98 µUI/ml (45-121; p 0,00), triglicéridos 136 mg/dl (106-167; p 0,00). Además presentaron el valor promedio más bajo de colesterol HDL 41 mg/dl (34-48; p 0,00).

	Variables	PESO BAJO		PESO NORMAL		SOBREPESO		OBESIDAD		P
	Casos /%	18 (1%)		285 (18%)		500 (31%)		816 (50%)		
N = 1619	Edad	34	24-37	44	30-56	45	34-55	41	31-50	0,00
	TAS	102	100-110	115	110-120	116	110-120	121	110-130	0,00
	TAD	68	60-80	74	70-80	75	70-80	79	70-85	0,00
	Glucosa basal	84	79-87	90	81-96	91	84-99	93	84-100	0,00
	Glucosa 2 hs	105	79-129	112	88-134	122	95-137	126	101-143	0,00
	Insulin basal	6	2-7	7	4-9	10	6-12	16	9-20	0,00
	Insulina 2 hs	82	37-99	58	26-62	76	36-91	98	45-121	0,00
	Casos/ %	13 (1%)		186 (17%)		338 (31%)		562 (51%)		0,00
n = 1099	Triglicéridos	121	73-151	120	82-156	135	103-164	136	106-167	0,00
	Colesterol	162	156-175	185	158-208	187	161-208	181	157-203	0,005
	HDL	51	47-59	46	37-53	44	37-50	41	34-48	0,00
	LDL	86	81-97	115	92-132	116	94-135	113	91-132	0,001
	No HDL	110	100-117	139	112-158	143	119-163	140	117-159	0,00

Tabla 3.- Descripción de la población de estudio según IMC.

De los 1619 sujetos estudiados 1039 (64%) fueron categorizados con tolerancia normal a la glucosa, 175 (11%) con GAA, 194 (12%) con ITG, 139 (9 %) con ITG +GAA y por último 72 (4 %) con DM2. Ver tabla 4.

Los sujetos con tolerancia normal a la glucosa presentaron el valor promedio más bajo de edad (40 años) ($p < 0.00$), menor IMC (31) ($p = < 0.00$) con respecto a otros status, además de valores promedios más bajos de triglicéridos, colesterol LDL y no HDL ($p < 0,00$)

En el status de GAA los casos incluidos en este grupo presentaron valores de colesterol total y colesterol LDL más altos.

En el status de ITG llama la atención presentaron el valor más alto de insulina a las 2 horas postcarga así como el valor más alto de triglicéridos.

En el status de GAA + ITG, se presentó el mayor valor promedio de edad en la población, además se evidenció valores de TAS y TAD más altos con respecto a los otros status.

En el grupo cuyos valores en la PTOG fueron compatibles con DM2 se encontró el valor promedio más alto de insulina basal y glucosa postcarga. Además presentaron el valor más bajo en colesterol HDL.

	Variab les	GAA	ITG	GAA+ITG	DM	NORMAL	P
	# CASOS/%	175 (11%)	194 (12%)	139 (9%)	72 (4%)	1039 (64%)	
N = 1619	Edad	47 38-55	44 35-53	50 41-58	47 36-57	40 29-49	0,00
	Peso	85 68-98	82 67-92	88 70-102	84 60-100	81 63.93	0,00
	IMC	32 27-36	33 27-36	34 28-41	33 28-37	31 25-35	0,00
	TAS	120 110-130	122 110-130	126 115-130	122 110-130	116 110-120	0,00
	TAD	78 70-80	78 70-80	81 70-89	78 70-85	76 70-80	0,00
	Insulina Basal	13 8-18	14 8-16	17 9-21	18 8-21	11 6-14	0,00
	Insulina 2 hs	80 42-153	147 71-179	126 70-160	110 50-141	69 31-84	0,00
	Glucosa basal	106 102-109	91 86-96	109 104-114	115 105-129	87 81-92	0,00
	Glucosa 2 hs	116 105-129	159 147-167	164 149-179	245 219-266	103 89-119	0,00
		123 (11%)	132 (12%)	94 (9%)	44 (4%)	706 (64%)	
N = 1099	Triglicéridos	135 107-162	148 115-176	143 108-172	147 115-175	127 95-160	
	Colesterol	190 164-210	189 162-210	185 161-203	188 158-212	189 155-204	0,00
	HDL	43 36-49	43 36-50	41 35-46	39 31-44	44 35-50	0,001
	LDL	120 101-135	117 96-140	115 95-130	120 89-139	112 90-131	0,019
	No HDL	146 125-167	146 121-167	144 126-162	149 121-173	137 113-158	0,00

Tabla 4.- Descripción de la población según status de tolerancia a la glucosa.

Se realizó el cálculo de índices de secreción de insulina y se buscó diferencias significativas ya sea por sexo, IMC o status de tolerancia a la glucosa. Ver tabla 5.

Se encontró que en relación al género el valor de IIT no tuvo diferencias significativas, mientras el valor de HOMA B fue mayor en hombres 3.2 (p 0,03).

En relación al IMC, los dos índices de secreción presentaron diferencias significativas. Se encontró el mayor valor promedio de IIT en sujetos con peso bajo 2.4 (p 0,00) y un valor promedio más alto de HOMA B en pacientes obesos 3.6 (p 0,00).

Con respecto al status de tolerancia de glucosa, se obtuvo un valor significativamente más bajo de IIT en el grupo de GAA + ITG en relación a los otros status 0.9 (p 0,00), mientras que el valor de HOMA B se presentó más bajo en el grupo de GAA 2.6 (p 0,00).

Variab les	Mujeres		Hombres		p
IIT	1.5	0.7-1.8	1.3	0.6-1.8	0.27
HOMA B	2.8	1.5-3.3	3.2	1.5-3.8	0.036

Variab les	Peso Bajo	Peso Normal	Sobrepeso	Obesidad	p
IIT	2.4 0.7-1.9	1.2 0.5-1.5	1.2 0.6-1.7	1.7 0.7-2.1	0,00
HOMA B	1.4 0.6-1.5	1.7 0.5-1.5	2.4 1.4-2.8	3.6 2.1-4.4	0,00

Variab les	GAA	ITG	GAA + ITG	DM2	Normal	P
IIT	1.2 0.6-1.6	1.1 0.5-1.5	0.9 0.4-1.1	1 0.2-0.7	1.6 1.8-2.2	0,00
HOMA B	2.6 1.5-3.5	3.3 1.7-3.8	3.2 1.8-3.8	3.3 1.6-4.1	2.8 1.4-3.3	0,00

Tabla 5.- Índices de secreción de insulina en la población de estudio según sexo, IMC y status de tolerancia a la glucosa.

Se calculó los índices de acción de insulina (HOMA IR, QUICKI, 1/INSULINA, MATSUDA, OGIS) y se estratificó su valor según sexo, IMC y status de tolerancia a glucosa. Ver tabla 6.

Se observó que los sujetos con obesidad presentaron valores promedios más altos en los índices que evalúan resistencia a insulina (HOMA IR 2.4, p 0,00).

Además se encontró que los sujetos con status de tolerancia a glucosa compatible con GAA + ITG y el grupo de DM2 presentaron los valores promedio más bajo en los índices que evalúan sensibilidad a insulina en base a valores basales de glucosa e insulina: QUICKI 0,32 (p 0,00) y 1/insulina 0.09 (p 0,00).

Los valores promedios de los índices de sensibilidad a insulina en base a valores de la PTOG fueron más bajos en el grupo de GAA + ITG (MATSUDA 2.5; p 0,00 – OGIS2 314; p 0,00 – OGIS3 327; p 0,00).

	Variabes	MUJERES		HOMBRES		p
n = 1619	Casos/ %	1177 (73%)		442 (27%)		
	HOMA IR	2.8	1.4-3.4	3.5	1.5-4.2	0,002
	Quicki	0.3	0.3-0.4	0.3	0.3-0.4	0,002
	1/insulina	0.13	0,07-0.16	0.12	0.06-0.15	0,01
	Matsuda	4.8	2.4-6.1	4.3	2.1-5.5	0,01
	OGIS2	398	347-448	384	336-432	0,001
n= 1548	Casos/%	1130 (73%)		418 (27%)		
	OGIS3	408	347-466	407	345-465	0,68

	Variabes	Peso bajo	Peso normal	sobrepeso	obesidad	p
N=1619	Casos/ %	18 (1%)	285 (18%)	500 (31%)	816 (50%)	
	HOMA IR	1.1	1.6	2.4	3.87	0,00
	Quicki	0.4	0.4	0.3	0.3	0,00
	1/insulina	0.4	0.2	0.1	0.09	0,00
	Matsuda	8.9	7.3	5	3.5	0,00
	OGIS2	459	446	401	371	0,00
N=1548	Casos/%	18 (1%)	269 (17%)	469 (30%)	792 (51%)	
	OGIS3	493	467	417	380	0,00

	Variabes	GAA	ITG	GAA+ ITG	DM2	Normal	p
N=1619	Casos/ %	175(11%)	194(12%)	139 (9%)	72 (4%)	1039 (64%)	
	HOMA IR	3.5	3.3	4.7	5.2	2.5	0,00
	Quicki	0.33	0.34	0.32	0.32	0.35	0,00
	1/insulina	0.1	0.12	0.09	0.09	0.14	0,00
	Matsuda	3.5	3.5	2.5	2.6	5.5	0,00
	OGIS2	345	365	314	321	424	0,00
N=1548	Casos/%	167(11%)	188(12%)	136 (9%)	71 (5%)	986 (64%)	
	OGIS3	369	365	327	334	439	0,00

Tabla 6.- Índices de acción de insulina en la población de estudio según sexo, IMC y status de tolerancia a la glucosa.

Para el análisis de correlación y concordancia entre índices, se excluyeron los valores de IIT negativos.

Dentro de la población estudiada, 30 sujetos presentaron un índice insulínico negativo, a continuación describiremos sus características generales. Ver Tabla 7.

En éste subgrupo se encontraron 11 (37%) hombres y 19 (63%) mujeres. Al comparar sus características generales no se encontraron diferencias significativas.

	Mujeres	Hombres	p
Casos/%	19 (63%)	11 (37%)	
Edad	39 (30-44)	31 (19-46)	0,103
Peso	78 (59-104)	88 (69-107)	0,158
IMC	32 (26-35)	31 (25-35)	0,966
Glucosa basal	92 (82-98)	98 (87-104)	0,307
Glucosa 30 min	93 (73-95)	113(74-132)	0,307
Insulina basal	12 (5-14)	36 (6-42)	0,200
Insulina 30 min	51 (29-72)	66 (33-83)	0,471

Tabla 7.- Descripción de la población con Índice insulinogénico temprano con valores negativos.

Se clasificó además los casos con IIT negativo según IMC y status de tolerancia a glucosa. Ver tabla 8.

Los resultados mostraron un número similar de casos con sobrepeso y obesidad, sin embargo cuando se consideró el sexo, los casos descritos estaban presentes predominantemente en mujeres.

Cuando se analizaron los casos según el status de tolerancia a la glucosa se encontró un mayor porcentaje de casos con tolerancia normal a la glucosa.

Variables	Clasificación	Mujeres	Hombres
Categorías de peso	Peso Bajo	0	1
	Peso Normal	2	1
	Sobrepeso	9	4
	Obesidad	8	5
Status de tolerancia a glucosa	GAA	1	1
	ITG	0	1
	GAA+ITG	0	0
	DM2	3	2
	NORMAL	15	7

Tabla 8. Categorización de pacientes con IIT negativo según sexo, IMC y status de tolerancia a glucosa.

De los 30 sujetos con IIT negativo, 15 sujetos presentaron el delta glucosa 0 – 30 min negativo indicando de esta manera que los valores de glucosa en la PTOG regresaba de forma más temprana a valores más bajos incluso que el basal y su status de tolerancia a la glucosa fue normal. Mientras 4 sujetos presentaron el delta insulina 0 - 30 min negativo en relación a menor respuesta de la célula beta ante el estímulo de glucosa, de los cuales 3 tuvieron status de DM2 y sólo 1 tuvo status de tolerancia normal. (mujer, de 41 años con IMC 27.7).

Se evaluó la relación entre los índices de secreción y acción de insulina que conforman cada uno de los índices de disposición, tanto los ya conocidos como los propuestos por éste estudio, en busca de confirmar su relación hiperbólica.

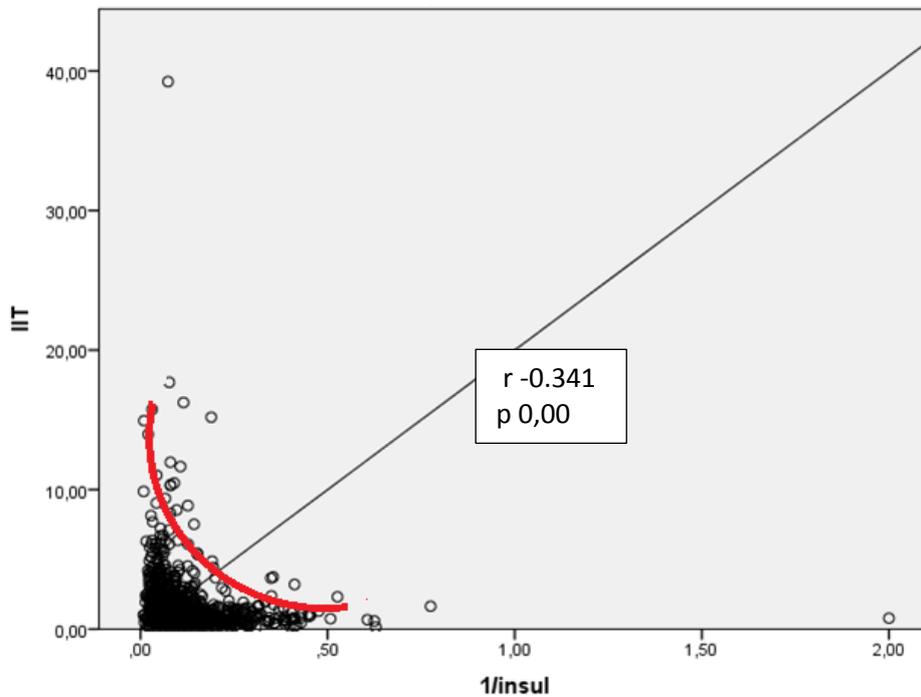


Gráfico 1.- Correlación entre componentes del Índice de disposición oral (IIT x 1/insulina)

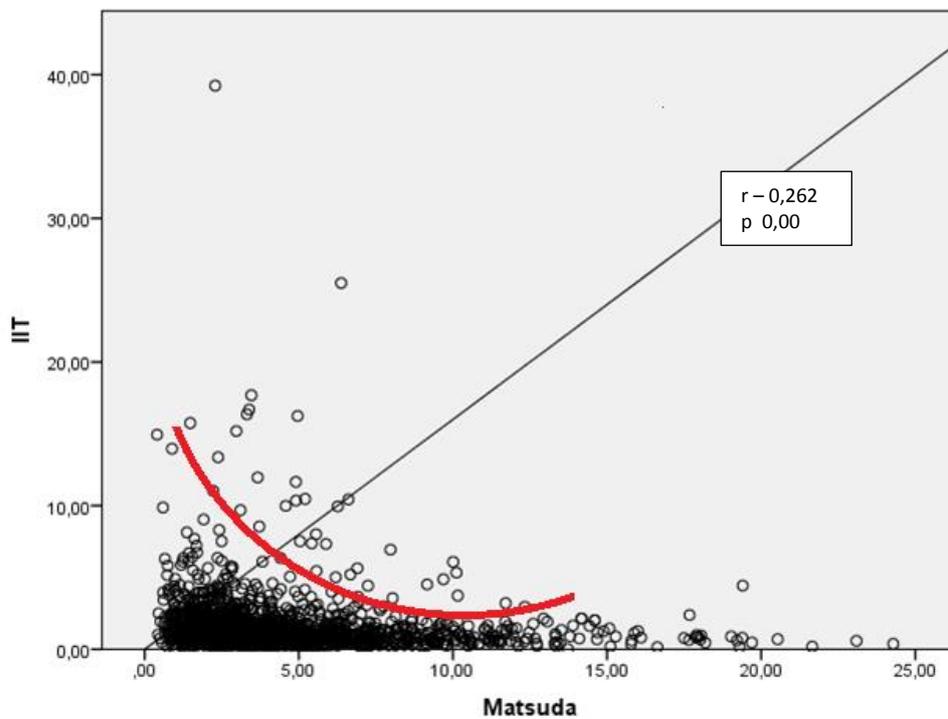


Gráfico 2.- Correlación entre componentes del Índice de disposición 2 (IIT x Matsuda).

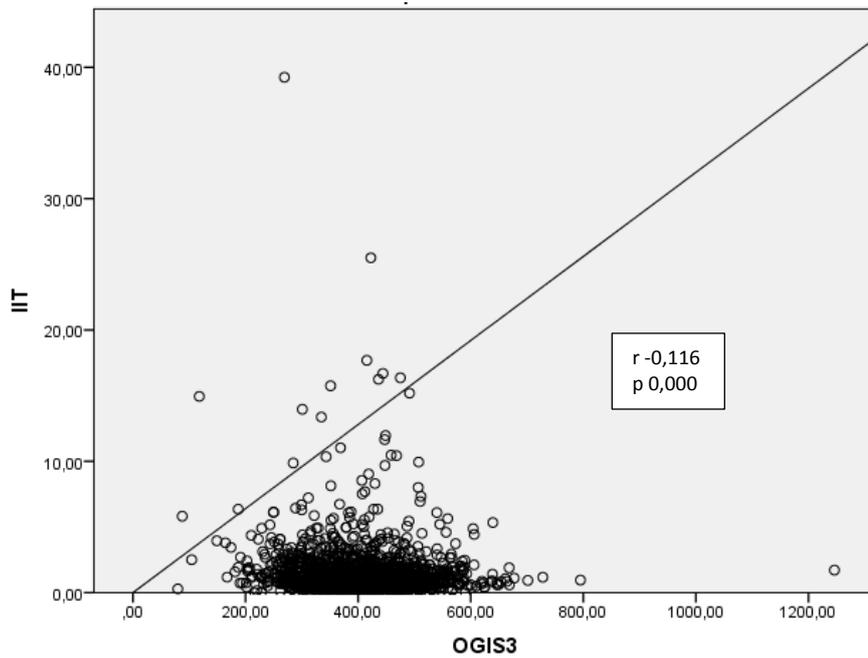


Gráfico 3.- Correlación entre componentes del Índice de disposición propuesto entre OGIS x IIT

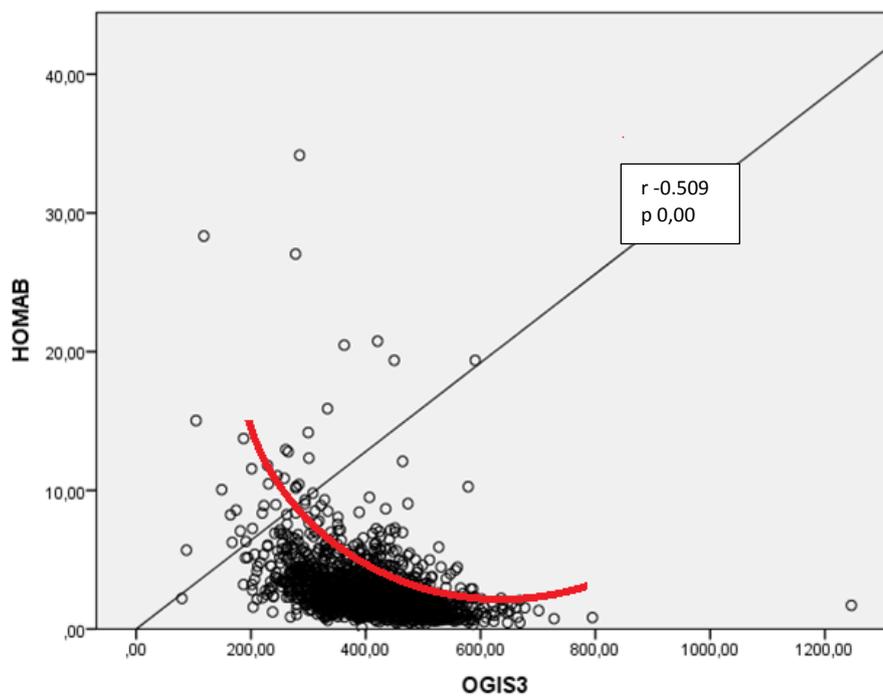


Gráfico 4.- Correlación entre los componentes del índice de disposición propuesto entre OGIS x HOMA B.

Se exploró la relación de los índices de secreción y acción de insulina con factores confusores como son valores de presión arterial, componentes del perfil de lípidos, peso e IMC. (Datos no se incluyen).

El único factor confusor que presentó correlación con los índices evaluados fue el IMC. Los valores que se encontraron fueron Quicki $r = -0,520$, $1/\text{insulina}$ $r = -0,518$, Matsuda $r = 0,476$, OGIS 2 $r = -0,387$, OGIS3 $r = -0,396$. Ver gráfico 5 para la correlación HOMA IR e IMC.

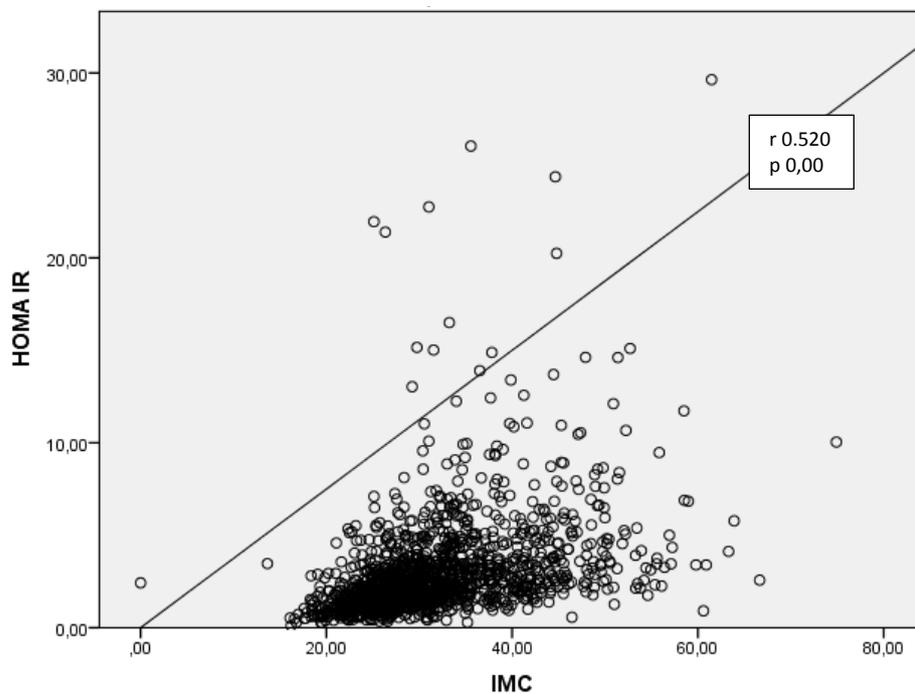
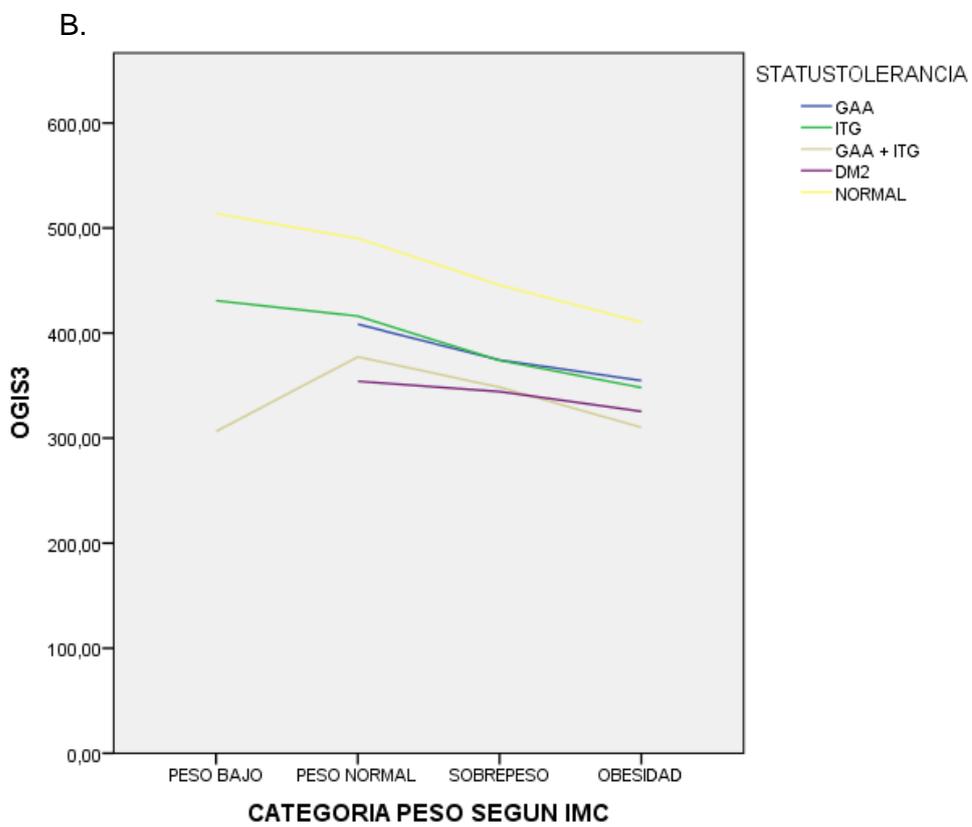
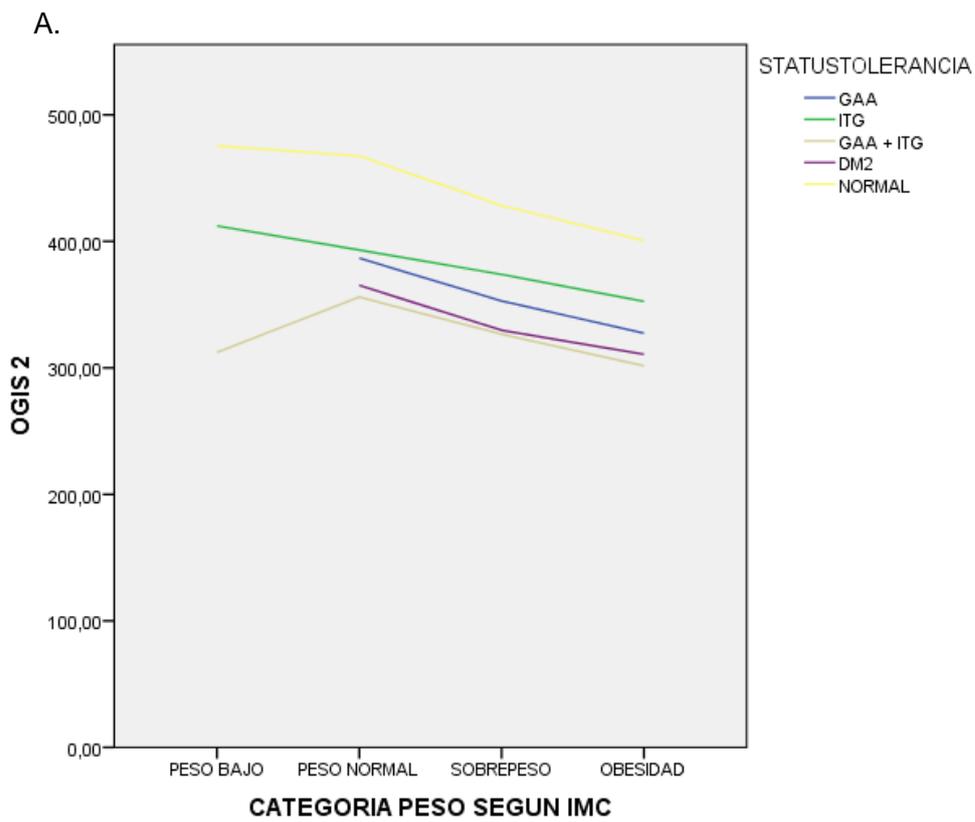
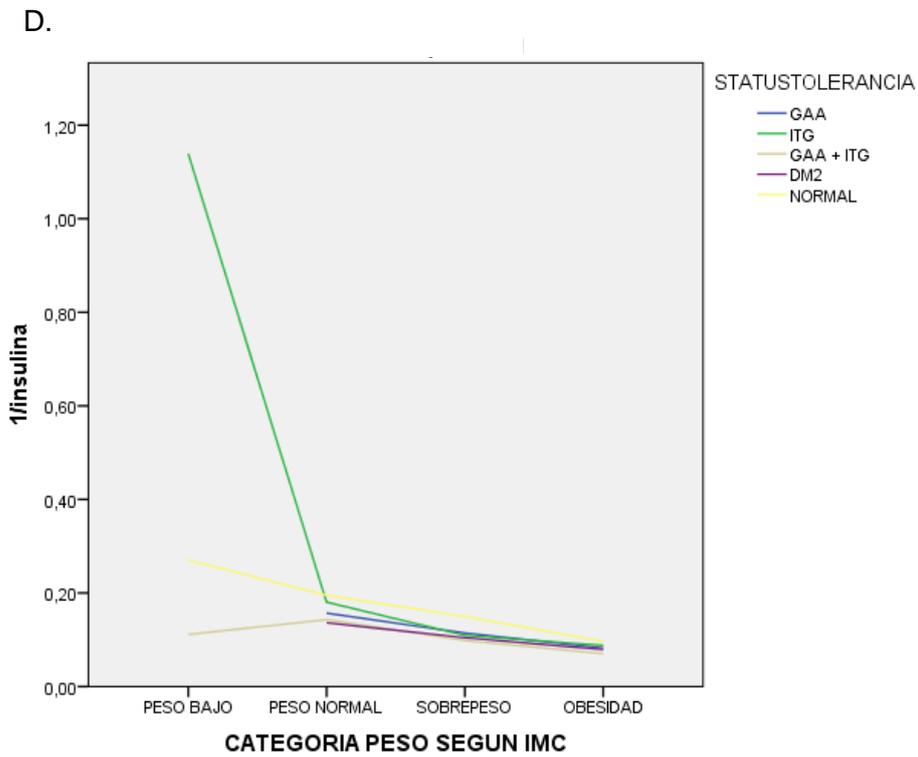
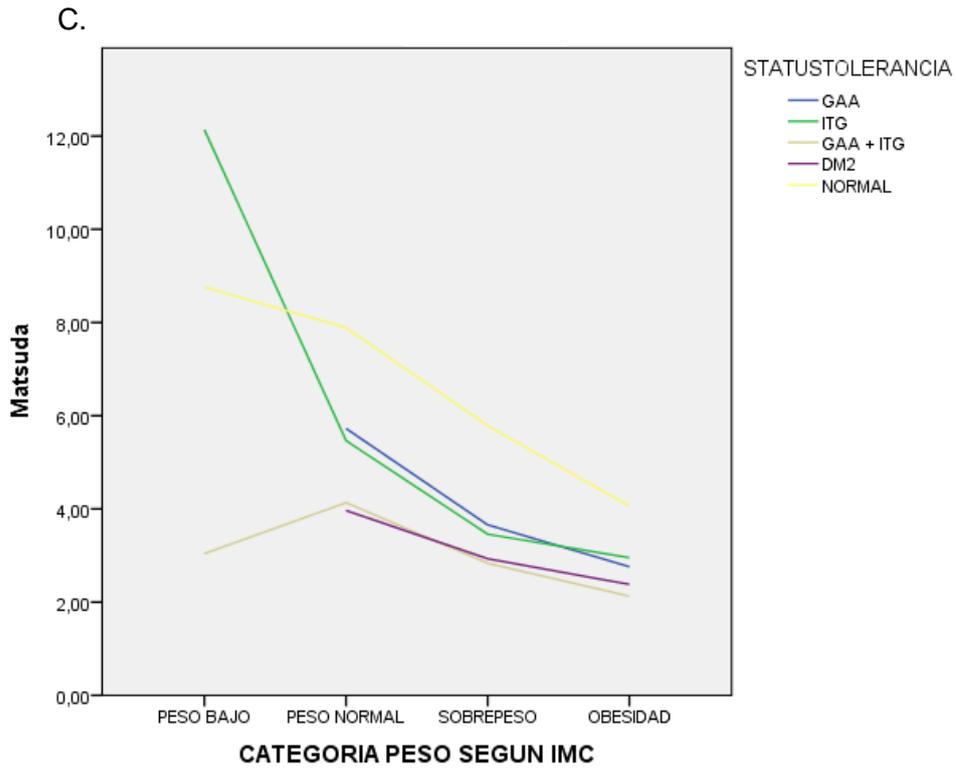


Gráfico 5.- Correlación entre HOMA IR e IMC

Se presenta gráficamente la relación entre los componentes de índices de disposición y la categoría de peso según el status de tolerancia a la glucosa. Ver gráfico 6.





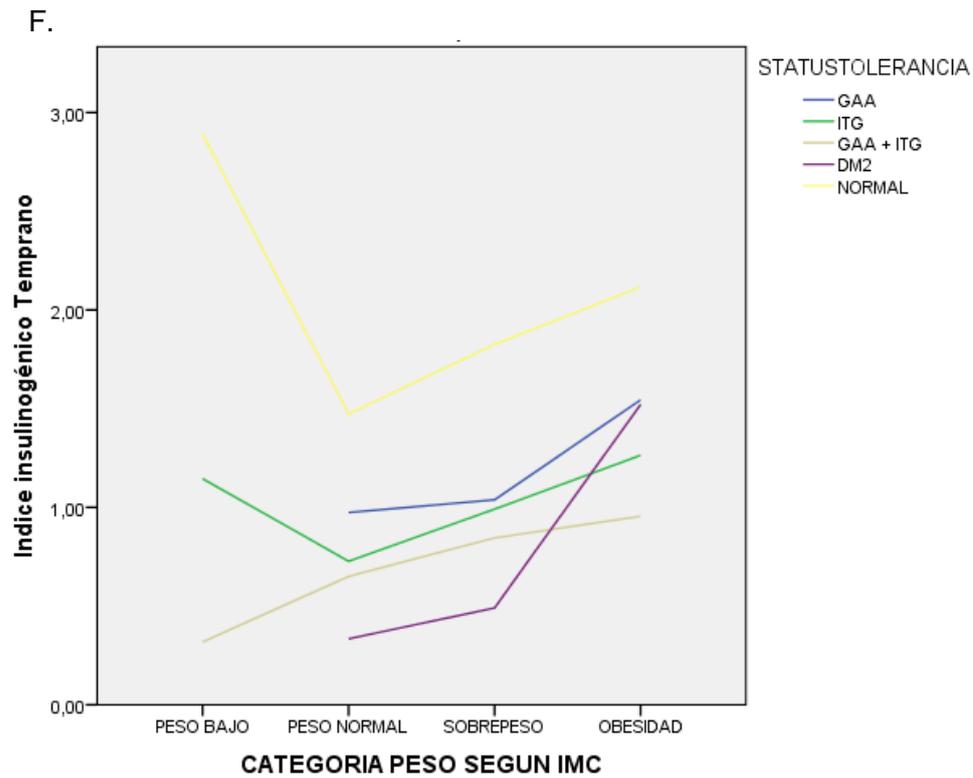
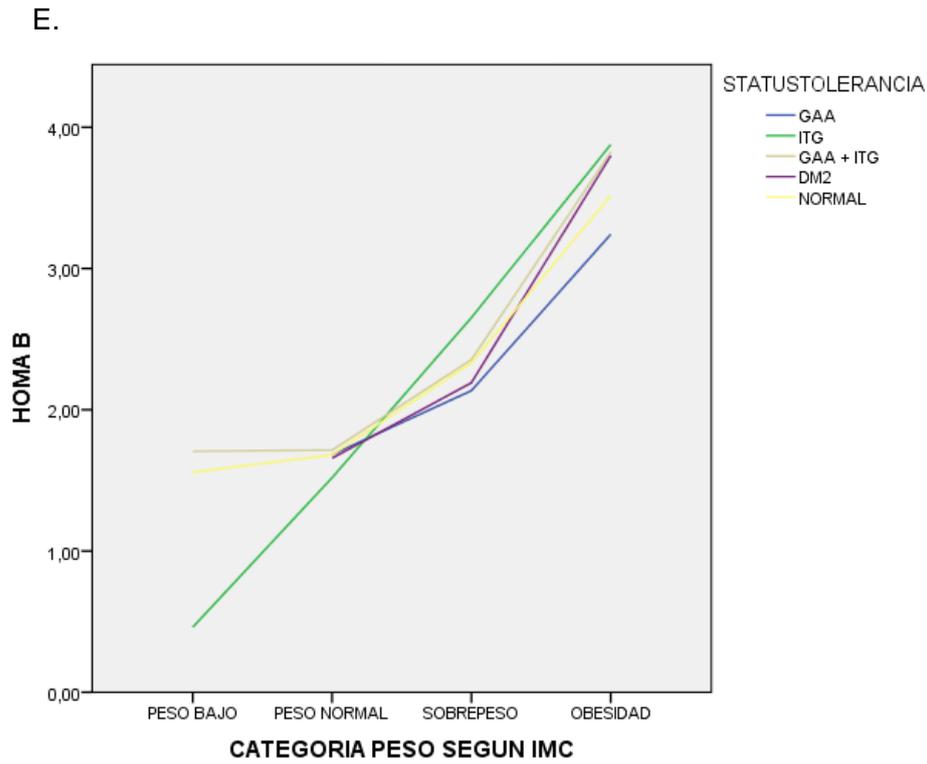


Gráfico 6.- Relación entre componentes de índices de disposición y categoría de peso por status de tolerancia a la glucosa. (A- F).

Se evaluó la correlación entre índices de disposición descritos e índices propuestos en el estudio. Ver Tabla 9 y Gráfico 7 – 10.

INDICES DE DISPOSICION	OGIS2xHOMAB	OGIS2xIIT	OGIS3xHOMAB	OGIS3xIIT
	n = 1589		n = 1518	
IDO 1	-0,234	<u>0,774</u>	-0,243	0,772
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00
IDO 2	-0,97	<u>0,809</u>	-0,114	0,801
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00

Tabla 9.- Correlación entre índices de disposición conocidos (IDO1 – IDO 2) y nuevos índices propuestos (OGIS x HOMA B – OGIS x IIT).

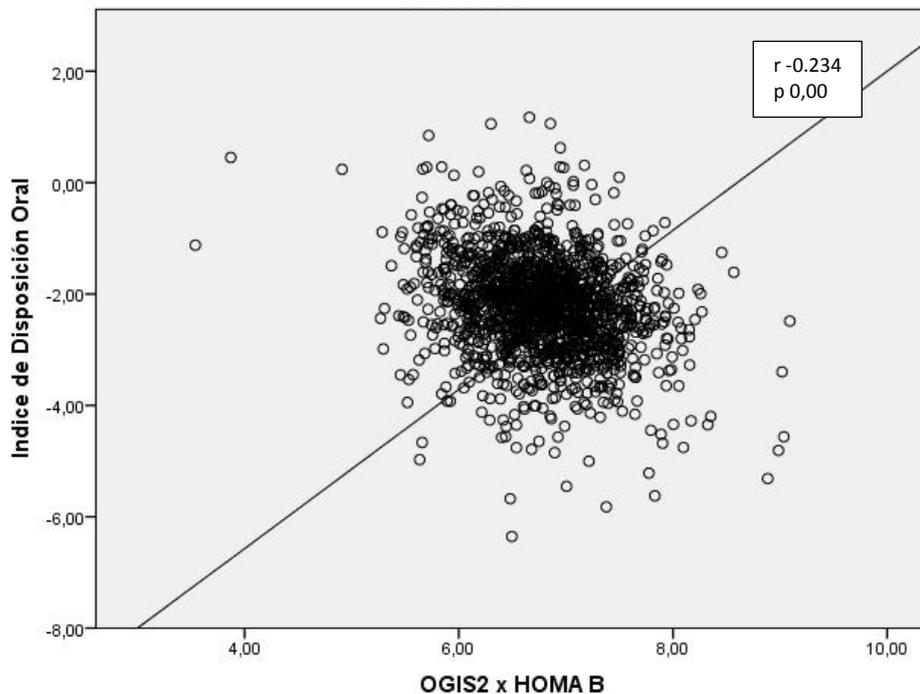


Gráfico 7.- Correlación entre IDO1 y OGIS2 x HOMA B

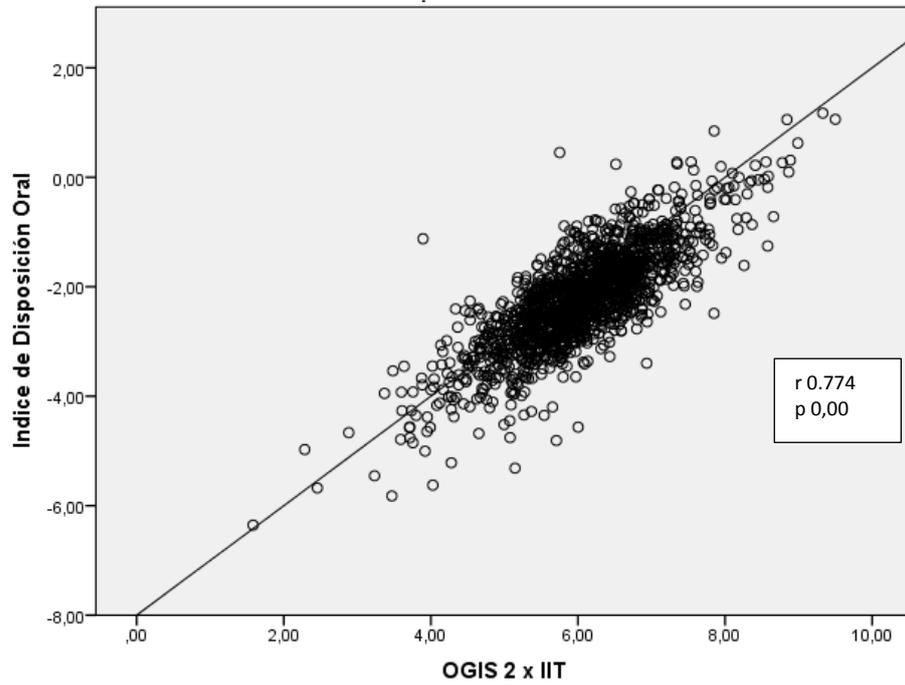


Gráfico 8.- Correlación entre IDO 1 y OGIS2x IIT

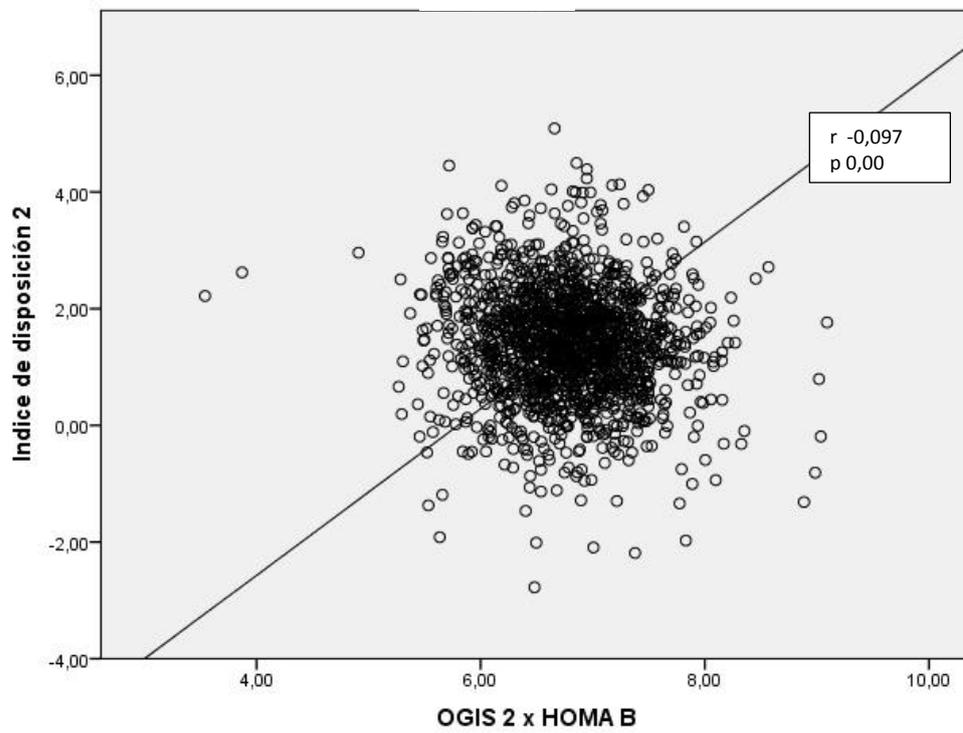


Gráfico 9.- Correlación entre IDO2 y OGIS2 x HOMA B

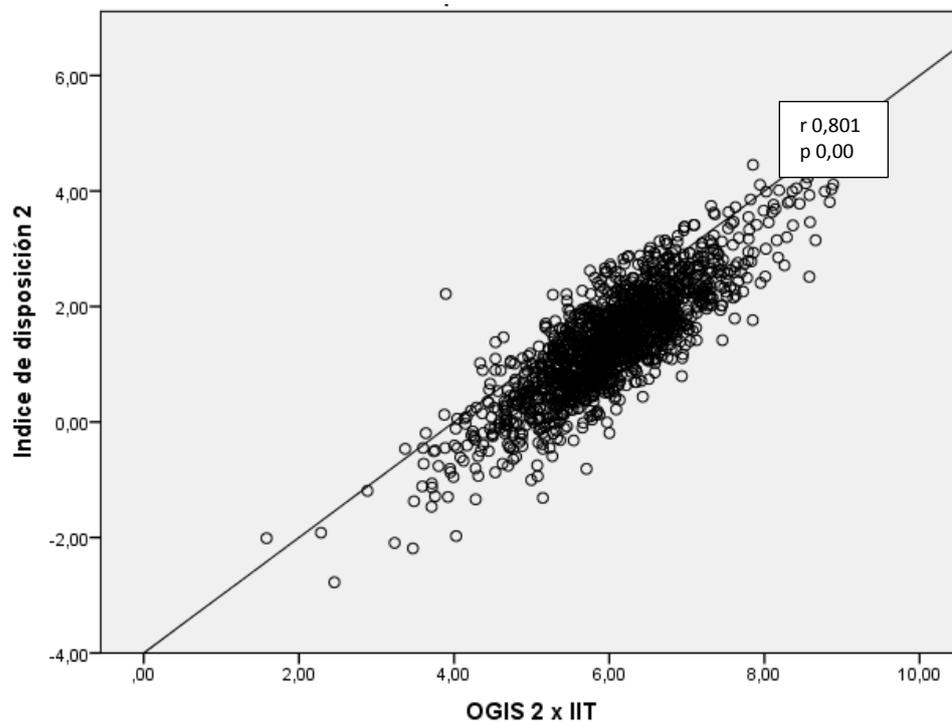


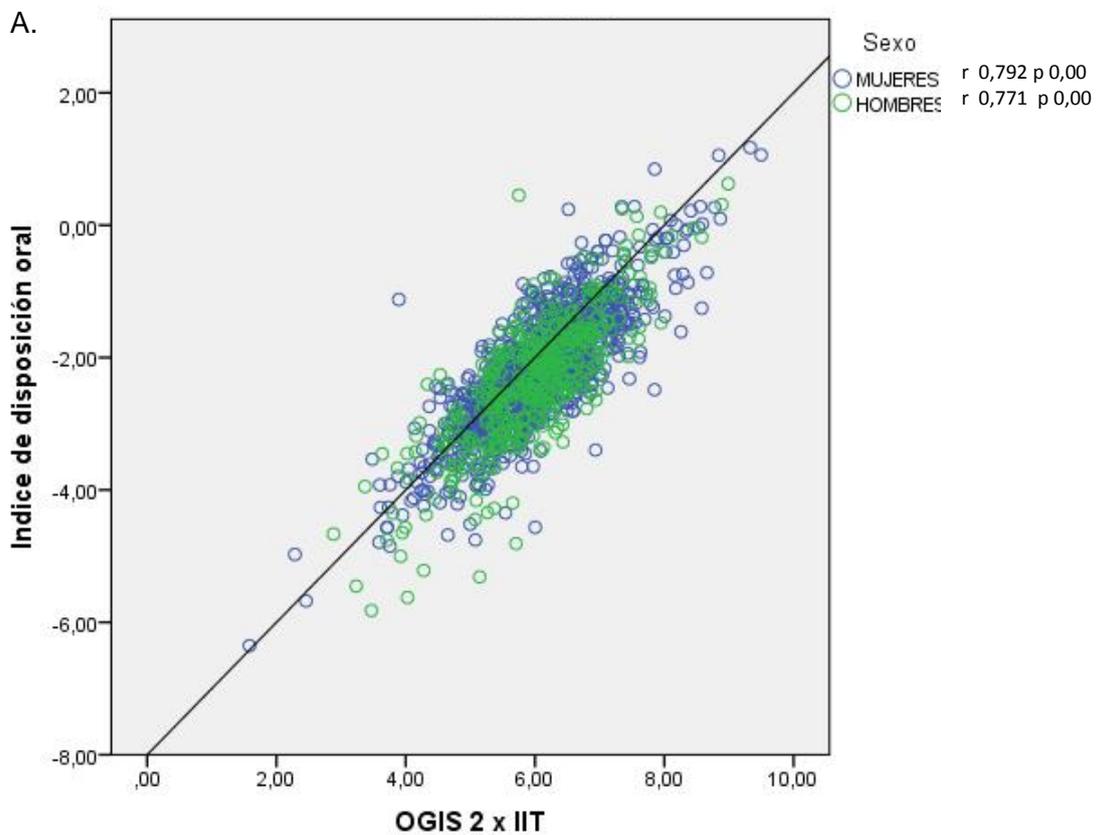
Gráfico 10.- Correlación entre IDO2 y OGIS2 x IIT

Se estratificó la correlación entre índices de disposición según sexo, IMC y status de tolerancia a la glucosa. Ver tabla 10 – 12. Gráficos 11 – 13

INDICES DE DISPOSICION	Mujeres		Hombres	
	OGIS2 x HOMAB	OGIS2xIIT	OGIS2 x HOMAB	OGIS2x IIT
IDO 1	-0,198	0,792	-0,299	0,771
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00
IDO 2	-0,067	<u>0,822</u>	-0,177	0,807
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00

INDICES DE DISPOSICION	Mujeres		Hombres	
	OGIS3 x HOMAB	OGIS3 x IIT	OGIS3 x HOMAB	OGIS 3 x IIT
IDO 1	-0,217	0,779	-0.300	0,758
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00
IDO 2	-0,090	0,804	-0,173	0,793
	p 0,003	p 0,00	p 0,00	p 0,00

Tabla 10.- Correlación entre índices de disposición estratificada por sexo.



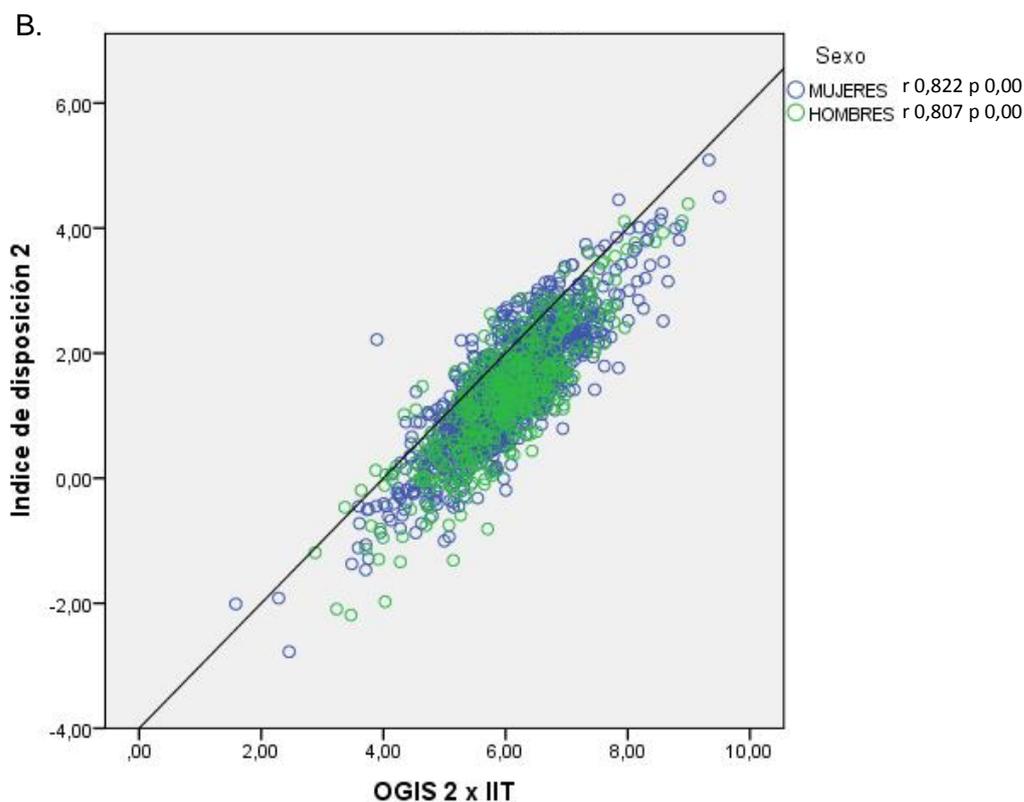


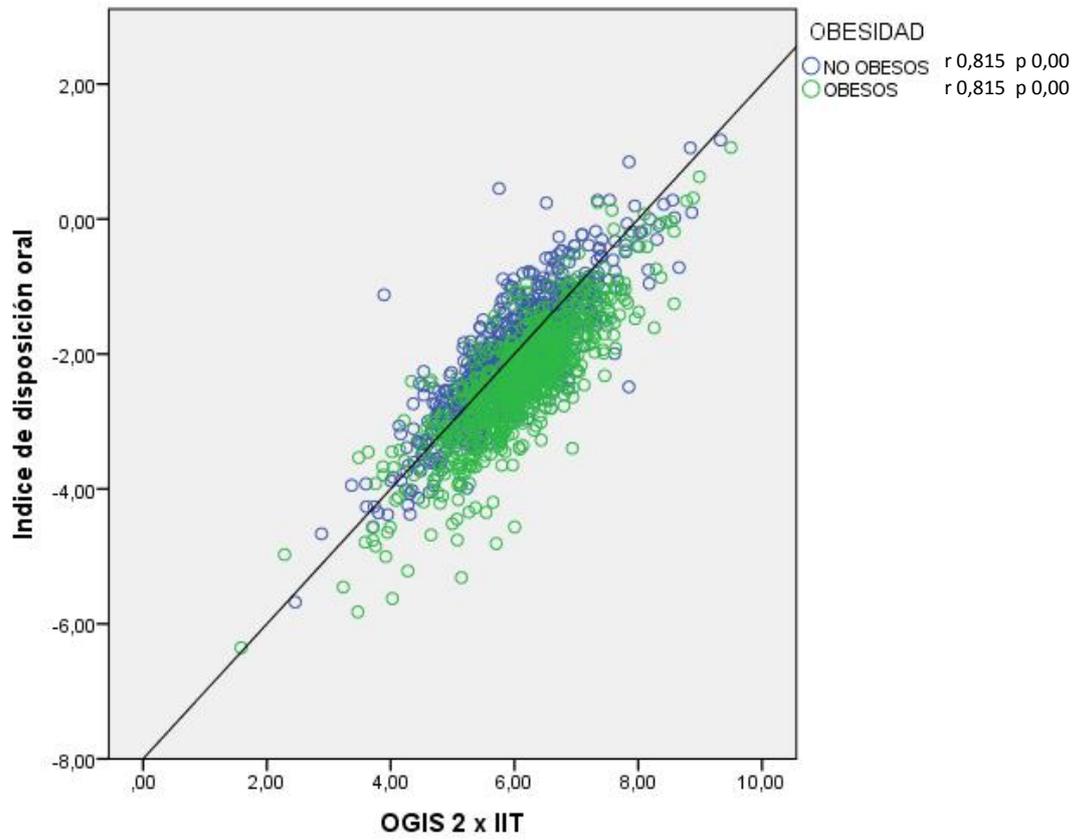
Gráfico 11.- Correlación entre índices de disposición estratificada por sexo. (A-B).

INDICES DE DISPOSICION	Obesos		No obesos	
	OGIS2xHOMAB	OGIS2xIIT	OGIS2x HOMAB	OGIS2x IIT
IDO 1	-0,193	0,815	-0,180	0,815
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00
IDO 2	-0,053	0,846	-0,050	0,841
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00

INDICES DE DISPOSICION	Obesos		No obesos	
	OGIS3 x HOMAB	OGIS3 x IIT	OGIS3 x HOMAB	OGIS3 x IIT
IDO 1	-0,179	0,799	-0,214	0,806
	p 0,00	p 0,00	p 0,00	p 0,00
IDO 2	-0,046	0,822	-0,088	0,826
	p 0,204	p 0,00	p 0,017	p 0,00

Tabla 11.- Correlación entre índices de disposición estratificada por IMC

A.



B.

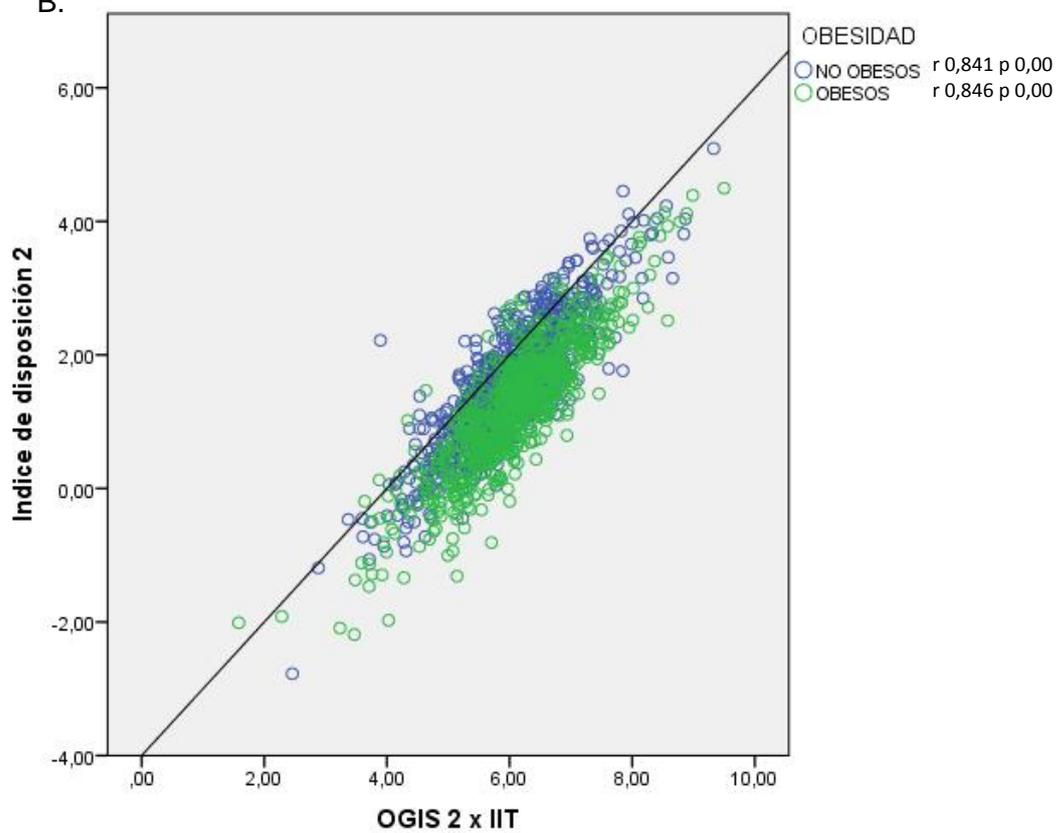
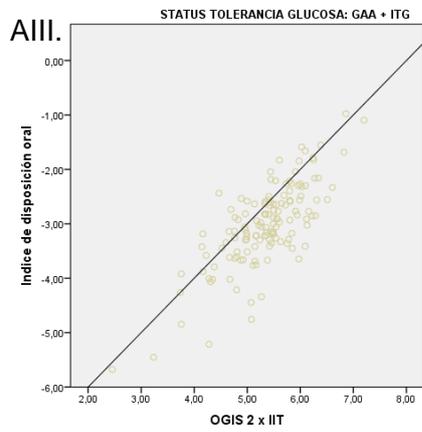
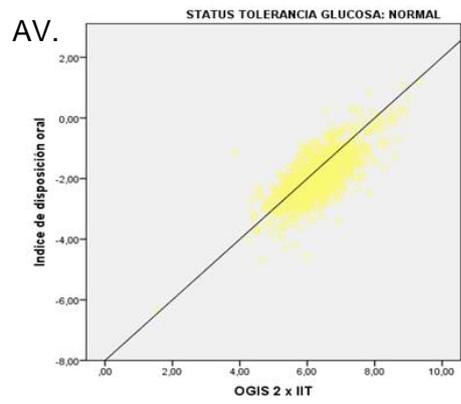
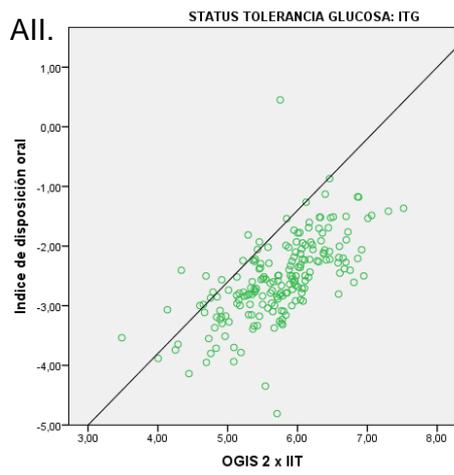
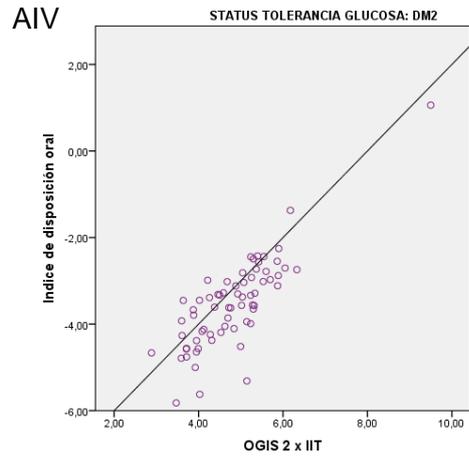
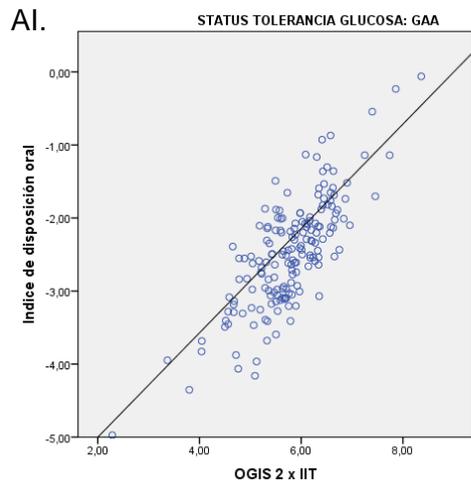


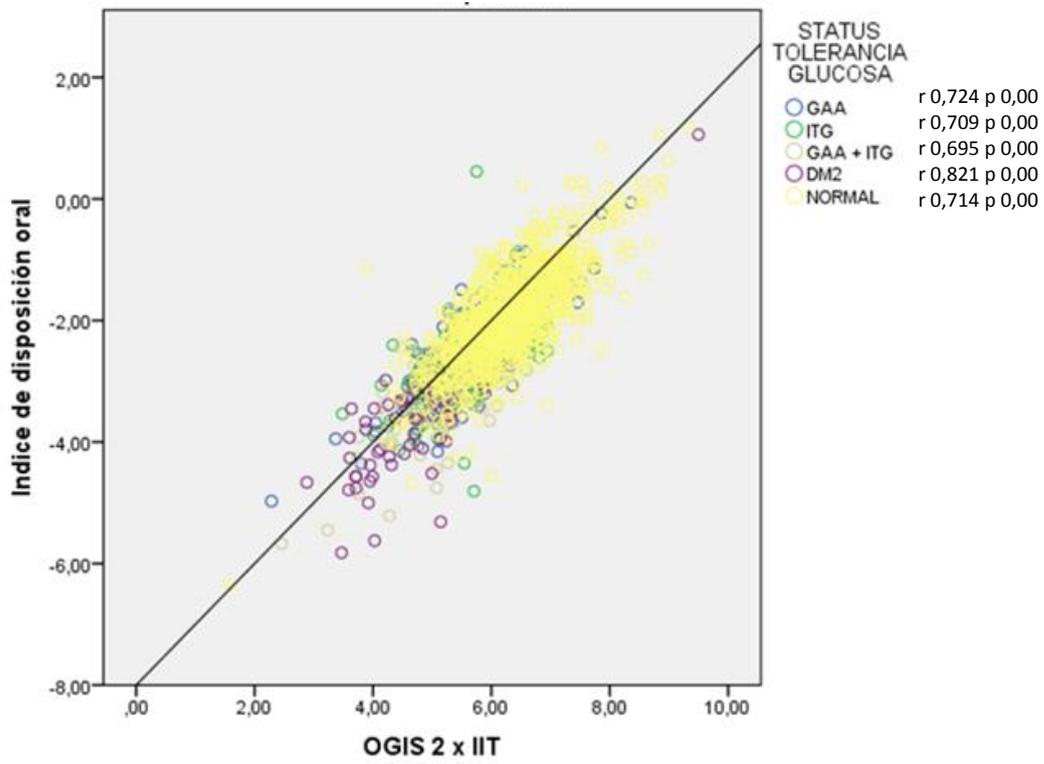
Gráfico 12.- Correlación entre índices de disposición estratificada por IMC (A-B)

	INDICES DE DISPOSICION	IDO1		IDO2	
GAA	OGIS2XHOMA B	-0,287	p 0,00	-0,149	p 0,049
	OGIS2XIIT	0,724	p 0,00	0,771	p 0,00
	OGIS3xHOMAB	-0,224	p 0,004	-0,96	p 0,221
	OGIS3xIIT	0,813	p 0,00	0,812	p 0,00
ITG	OGIS2X HOMAB	-0,312	p 0,00	-0,189	p 0,008
	OGIS2XIIT	0,709	p 0,00	0,743	p 0,00
	OGIS3xHOMAB	-0,222	p 0,002	-0,199	p 0,006
	OGIS3xIIT	0,311	p 0,000	0,655	p 0,000
GAA+ITG	OGIS2X HOMAB	-0,412	p 0,00	-0,258	p 0,002
	OGIS2XIIT	0,695	p 0,00	0,779	p 0,00
	OGIS3xHOMAB	-0,299	p 0,000	-0,252	p 0,003
	OGIS3xIIT	0,799	p 0,000	0,797	p 0,000
DM2	OGIS2 x HOMAB	-0,311	p 0,00	-0,208	p 0,036
	OGIS2 x IIT	<u>0,821</u>	p 0,00	<u>0,820</u>	p 0,00
	OGIS3xHOMAB	-0,053	p 0,670	-0,046	p 0,713
	OGIS3xIIT	<u>0,996</u>	p 0,000	<u>0,997</u>	p 0,000
NORMAL	OGIS2x HOMAB	-0,303	p 0,00	-0,173	p 0,00
	OGIS2xIIT	0,714	p 0,00	0,712	p 0,00
	OGIS3xHOMAB	-0,187	p 0,000	-0,121	p 0,000
	OGIS3xIIT	0,777	p 0,00	0,817	p 0,00

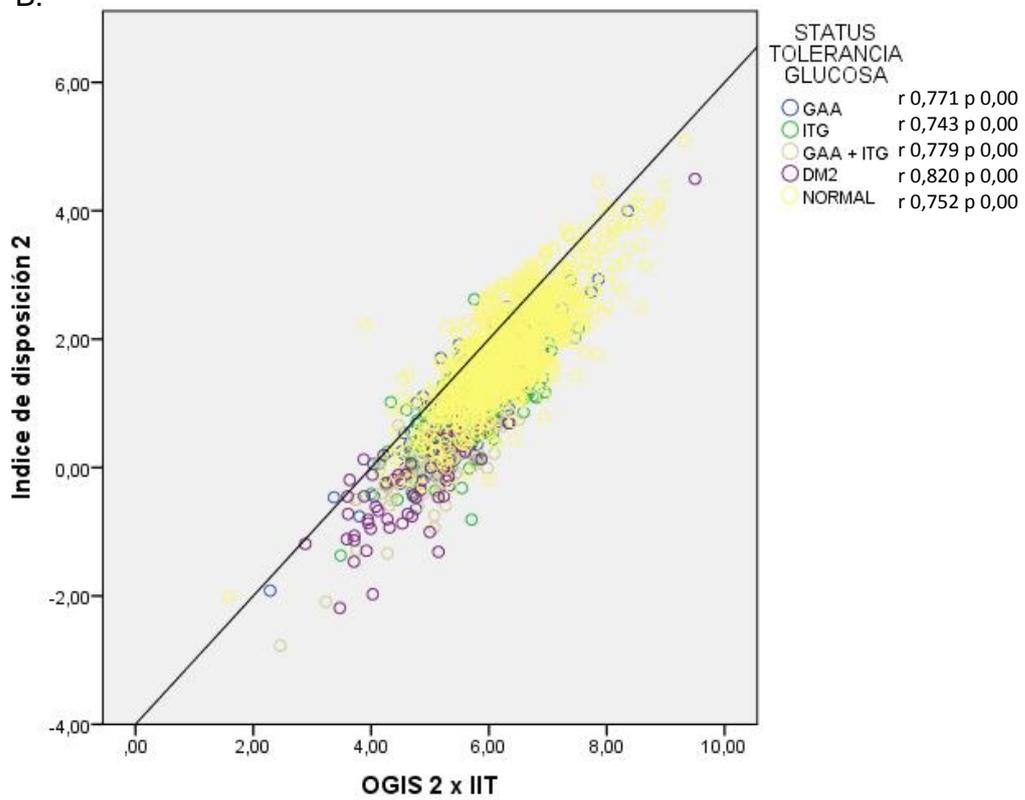
Tabla 12.- Correlación entre índices de disposición estratificada por status de tolerancia a glucosa.



A.



B.



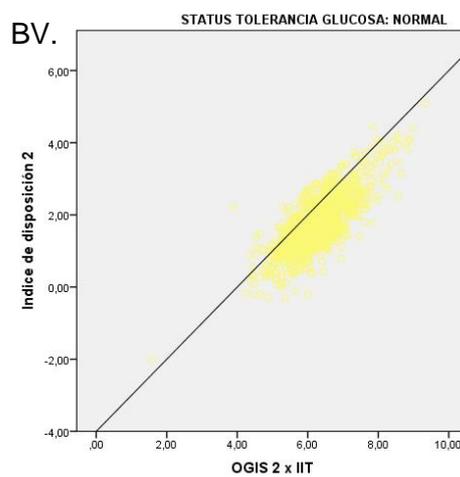
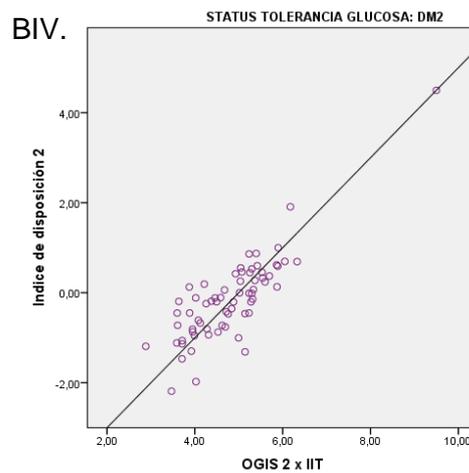
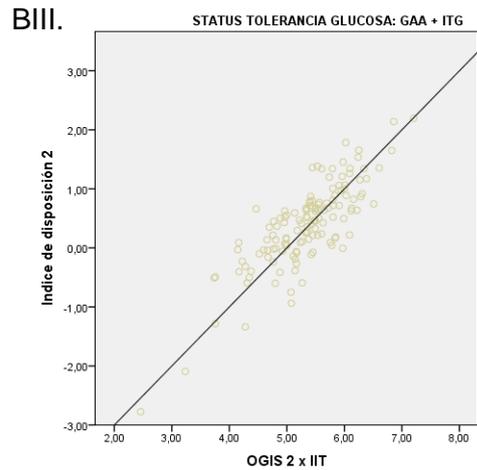
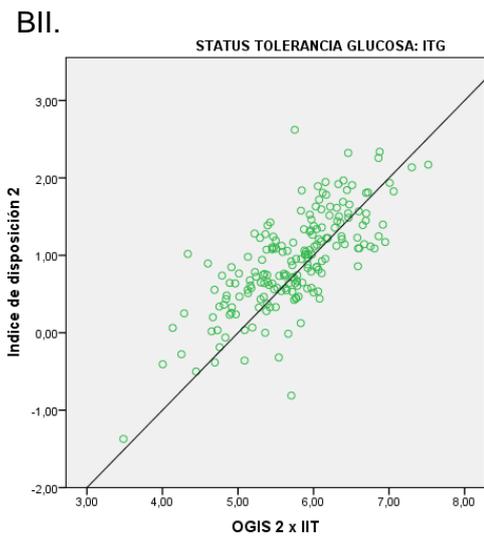
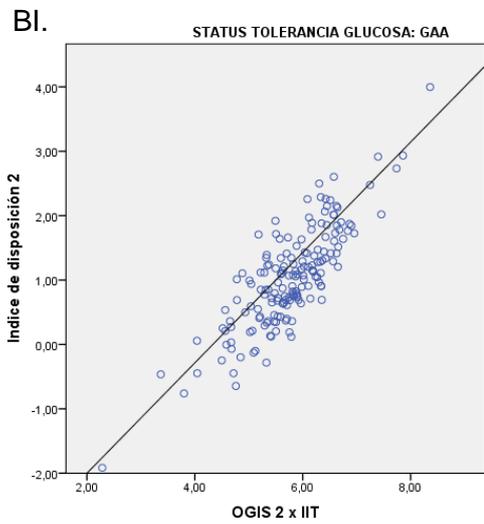


Gráfico 13.- Correlación de índices de disposición estratificada por status de tolerancia a la glucosa. A (I-V), B (I-V)

Finalmente se evaluó la concordancia entre los índices de disposición y los nuevos índices propuestos por medio del cálculo de kappa.

		IDO 1		kappa	p
		< p 75	> p 75		
OGIS2xHOMAB	< p 75	857	336	-0,127	0,00
	> P 75	335	61		
OGIS3xHOMAB	< p 75	823	322	-0,128	0,00
	> P 75	316	57		
OGIS2xIIT	< p 75	1051	142	0,524	0,00
	> P 75	141	255		
OGIS3x IIT	< p 75	1010	135	0,533	0,00
	> P 75	129	244		

		IDO 2		kappa	p
		< p 75	> p 75		
OGIS2xHOMAB	< p 75	877	315	-0,058	0,021
	> P 75	315	82		
OGIS3xHOMAB	< p 75	845	304	-0,061	0,018
	> P 75	294	75		
OGIS2xIIT	< p 75	1055	137	0,540	0,00
	> P 75	137	260		
OGIS3x IIT	< p 75	1019	130	0,557	0,00
	> P 75	120	249		

Tabla 13.- Concordancia entre índices de disposición

DISCUSIÓN

En éste estudio se evaluó dos nuevos índice de secreción y sensibilidad de insulina (OGIS x HOMA B y OGIS x IIT) y se los comparó con los dos índices de disposición oral conocidos hasta el momento.

Para esto se realizó el análisis de las PTOG y curvas de insulina de 3 a 5 horas realizadas en el INNSZ desde el 2007 hasta el 2013. Se incluyó 1619 curvas en el análisis final.

En nuestra población de estudio existió un mayor porcentaje de mujeres (73%). Los hombres mostraron significativamente mayor peso (p 0,00), valores basales de insulina (p 0,01) y glucosa (p 0,00) y triglicéridos (p 0,00) que las mujeres. Como esperamos las mujeres mostraron cifras de colesterol HDL significativamente mayores que los hombres (p 0,00).

Se dividió la población por categoría de peso y encontramos que sólo 18% tenía peso normal (IMC < 25). La mayor parte de los sujetos tenían sobrepeso u obesidad (sobrepeso 31% y obesidad 50%). Esperamos éste hallazgo por el hecho que nuestra población fue de un hospital en que se solicitaron curvas para investigar riesgo para DM2.

Luego, se dividió la población por categoría de tolerancia a la glucosa. Aquí la mayoría de los pacientes mostraron tolerancia normal (64%) (glucosa en ayuno < 126 mg/dl y glucosa 2 hs < 140 mg/dl). Este resultado está de acuerdo con el estudio de Oka, R y col (21). Sin embargo las características de los grupos en nuestro estudio son diferentes que los reportados por estos investigadores. Los sujetos mestizos con tolerancia normal tuvieron menor edad, menor peso y mejor perfil de lípidos que los sujetos japoneses. Además cuando comparamos el grupo de GAA + ITG con la publicación nuestros sujetos tenían mayor edad y valores más altos de PAS y PAD.

Índices de secreción de insulina (HOMA B – IIT)

El valor del índice de secreción de insulina IIT fue parecido entre hombres y mujeres. Como esperamos la cifra más alta fue asociada con peso bajo en ambos géneros. Además encontramos que su valor bajó en presencia de cualquier anormalidad en la tolerancia a la glucosa (normal 1.6 vs GAA 1.2, ITG 1.1 y DM2 1.0; p 0,00).

En contraste el valor de índice de secreción HOMA B fue significativamente mayor en hombres (3.2 vs 2.8; p 0,036). Sorprendentemente los valores más altos fueron encontrados en la población obesa (3.6 vs 1.7 en peso normal; p 0,00). Este resultado puede ser asociado con mayor resistencia a insulina en esta población (insulina basal 16 μ UI/ml vs 7 μ UI/ml peso normal; p 0,00). Finalmente se encontraron cifras de HOMA B más altas en DM2 e ITG (3.3); este resultado puede reflejar el aumento en la glucosa e insulina en ayuno.

Índices de acción de insulina (HOMA IR, QUICKI, 1/INSULINA, MATSUDA, OGIS)

En relación a los índices de acción de insulina, nuestro trabajo muestra resultados similares a los ya descritos en estudios previos, en donde los valores de HOMA IR son mayores en sujetos con IMC > 30 al igual que valores más bajos en esta población para los índices de Quicki, MATSUDA, OGIS2 y OGIS3.

Además nuestro estudio mostró que HOMA IR fue mayor en sujetos con GAA + ITG y menor en sujetos con tolerancia normal a glucosa (no se puede valorar HOMA IR en sujetos con DM2).

En general, los índices Quicki, 1/insulina, Matsuda y OGIS mostraron un patrón similar con respecto a la tolerancia a la glucosa, siendo cifras mayores en personas con tolerancia normal y menores en pacientes con DM2. Las únicas excepciones fueron en Matsuda y OGIS en donde los resultados para GAA + ITG fueron menores que personas con DM2. Recordamos que solo 4% de la población fueron diabéticos; éste resultado puede reflejar la falta de n en éste grupo.

Índice insulinogénico temprano negativo

Se excluyeron los sujetos con valores de IIT negativos para el análisis de correlaciones. Se encontraron 30 sujetos con valores de IIT negativos, de los cuales 19 (63%) fueron mujeres y 11(37%) fueron hombres, sin embargo no se demostró diferencias significativas entre ellos en cuanto a sus características generales. Éstos resultados pueden ser asociados al valor de n en éste grupo.

Se dividió a este subgrupo por categoría de peso y se encontró un número similar de sujetos con sobrepeso (13) y obesidad (13).

Además se dividió a estos sujetos por categoría de tolerancia a glucosa y se encontró 12 sujetos con tolerancia normal, 3 con categorías de prediabetes y 5 sujetos diabéticos. Este resultado está de acuerdo a la publicación de ABDUL-GHANI y col (17). Ellos sugieren que los sujetos con IIT negativo y tolerancia normal a la glucosa tienen mayor sensibilidad a la insulina lo que explica que los valores de glucosa durante la PTOG retornan rápidamente bajo el valor basal a los 30 min. Ellos proponen que estos sujetos tienen bajo riesgo de progresión a DM2 (19).

Por otro lado Mirjam V y col (24) infieren que sujetos con IIT negativo pueden tener el valor delta de insulina 0-30 negativo, indicando tal vez una baja reserva de la célula beta y mayor predisposición para DM2.

Componentes de índices de disposición

Como parte inicial del análisis de los índices de disposición, Retnakaran, et al. (13) propone la confirmación de una relación hiperbólica entre IIT y $1/\text{insulina}$, IIT y Matsuda. En las gráficas 1 y 2 se confirma tales relaciones, así cumpliendo los requisitos de un índice de disposición.

Se realizó el mismo ejercicio utilizando los nuevos índices propuestos (OGIS x HOMA B y OGIS x IIT). Sólo OGIS x HOMA B mantiene una relación hiperbólica. Parece que sólo OGIS x HOMA B cumple las características de un nuevo índice de disposición.

Se consideró el IMC, el factor confusor más importante por ese motivo se graficó la relación entre categoría de peso y los índices por status de tolerancia a la glucosa.

Correlación entre índices de disposición

Se evaluó la correlación entre los índices de disposición conocidos (IDO1 e IDO2) y los propuestos.

Los valores de las correlaciones que se encontraron entre IDO1 y OGIS 2 x HOMA B ($r -0.234$) y entre IDO 1 y OGIS3 x HOMA B ($r -0,243$) fueron bajas a pesar de ser estadísticamente significativas ($p 0,00$). Este resultado puede explicarse por el valor de correlación de HOMA B como índice de secreción frente al clamp (22,24),

De igual forma el valor de las correlaciones entre IDO2 y OGIS2 x HOMA B ($r -0,097$) y entre IDO2 x OGIS3 x HOMA B ($r -0,114$) fueron bajas pero estadísticamente significativas ($p 0,00$).

Por otro lado los valores de correlación entre IDO 1 y OGIS 2 x IIT (0,774) , IDO 1 y OGIS 3 x IIT (0,772), IDO2 y OGIS 2 x IIT (0,809) y entre IDO2 y OGIS 3 x IIT (0,801) fueron altos, determinados posiblemente por estar constituidos por el mismo índice de secreción, cuya correlación con AIR es alta.

La mejor correlación fue encontrada entre IDO 2 y OGIS 2 x IIT con una r 0,809 (p 0,00).

Se realizó el análisis de correlaciones parciales según factores confusores como sexo, IMC y status de tolerancia a la glucosa.

La estratificación por sexo logró aumentar el valor de las correlaciones. El valor más alto que se obtuvo fue entre IDO2 y OGIS 2 x IIT (r 0,822; p 0,00).

La estratificación por IMC > 30 vs IMC < 30, también mejoró los valores de correlación, logrando valores más altos en sujetos con IMC > 30 entre IDO2 y OGIS 2 x IIT (r 0,846; p 0,00).

Al momento de estratificar por categoría de tolerancia a glucosa, se observó que los valores de correlación mejoraron, sin embargo, no en la misma medida que con el IMC. El valor de correlación más alto obtenido según la categoría de glucosa fue en el grupo de DM2 entre IDO 2 y OGIS 3 x IIT (r 0,997; p 0,00).

Finalmente se evaluó la concordancia entre los índices de disposición descritos previamente y se encontró el mejor valor de concordancia entre IDO 2 y OGIS 3 x IIT (k 0,557 p 0,00).

Limitaciones

El diseño observacional del estudio no permitió el seguimiento temporal de los sujetos para establecer la relación causal entre los diferentes status de tolerancia a la glucosa y los valores del índice propuesto. Por otro lado por tratarse de una población de alto riesgo, no representa a la población general, pero si permitió identificar la prevalencia de los distintos status de tolerancia identificados y describir sus características clínicas.

La selección de pacientes representó el mayor sesgo de nuestro estudio pues para considerar la solicitud de una PTOG y una curva de insulina de 3 o 5 horas en nuestro instituto los pacientes deben presentar factores de riesgo entre los cuales están: dislipidemias, obesidad, hipotiroidismo, uso crónico de esteroides, alteraciones menstruales, hiperandrogenismo o hipoglicemia reactiva.

A pesar de que este nuevo índice de disposición es más simple que la PTGIV o el clamp, todavía requiere de la toma de varias muestras durante la PTOG.

Además el ensayo de insulina no está estandarizado, por lo que su valor dependerá del tipo de ensayo que se use. Hecho que hasta la actualidad limita el establecimiento de puntos de corte en estos índices.

En cuanto a los valores de presión arterial y perfil de lípidos, nuestra base de datos no contempla el registro de medicación antihipertensiva o hipolipemiante, razón por la que no podemos asegurar que los valores reportados sean basales o resultado de un tratamiento previamente establecido.

CONCLUSION

Nuestro estudio demostró que un nuevo índice de disposición con IIT como índice de secreción de insulina y OGIS como índice de acción de insulina tiene buena correlación y concordancia con los índices de disposición conocidos.

Es necesario validar este índice frente a los valores obtenidos en el clamp así como estudios prospectivos que nos permitan evaluar la capacidad de éste índice para discriminar a sujetos con alto riesgo de progresión a DM2.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción general de la población de estudio.....	22
Tabla 2. Descripción de la población de estudio según sexo	23
Tabla 3. Descripción de la población de estudio según IMC	24
Tabla 4. Descripción de la población de estudio según status de tolerancia de glucosa	25
Tabla 5. Índices de secreción de insulina en la población de estudio según sexo, IMC y status de tolerancia a la glucosa.....	27
Tabla 6. Índices de acción de insulina en la población de estudio según sexo, IMC y status de tolerancia a la glucosa.....	27
Tabla 7. Descripción de la población con Índice insulinogénico temprano con valores negativos.....	28
Tabla 8. Categorización de pacientes con IIT negativo según sexo, IMC y status de tolerancia a glucosa.....	28
Tabla 9. Correlación entre índices de disposición conocidos (IDO1 – IDO 2) y nuevos índices propuestos (OGIS x HOMA B – OGIS x IIT).....	35
Tabla 10. Correlación entre índices de disposición estratificada por sexo.....	38
Tabla 11. Correlación entre índices de disposición estratificada por IMC	39
Tabla 12. Correlación entre índices de disposición estratificada por status de tolerancia a glucosa.....	39
Tabla 13. Concordancia entre índices de disposición.....	45

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Correlación entre componentes del Índice de disposición oral (IIT x 1/insulina).....	29
Gráfico 2. Correlación entre componentes del Índice de disposición 2 (IIT x Matsuda).....	29
Gráfico 3. Correlación entre componentes del Índice de disposición propuesto entre OGIS x IIT.....	30
Gráfico 4. Correlación entre los componentes del índice de disposición propuesto entre OGIS x HOMA B.....	30
Gráfico 5. Correlación entre HOMA IR e IMC.....	31
Gráfico 6. Relación entre índices y categoría de peso por status de tolerancia a la glucosa.....	34
Gráfico 7. Correlación entre IDO1 y OGIS2 x HOMA B.....	35
Gráfico 8. Correlación entre IDO 1 y OGIS2x IIT.....	36
Gráfico 9. Correlación entre IDO2 y OGIS2 x HOMA B.....	36
Gráfico 10. Correlación entre IDO2 y OGIS2 x IIT.....	37
Gráfico 11. Correlación entre índices de disposición estratificada por sexo.....	38
Gráfico 12. Correlación entre índices de disposición estratificada por IMC.....	40
Gráfico 13. Correlación de índices de disposición estratificada por status de tolerancia a la glucosa.....	44

BIBLIOGRAFIA

1. T. Chen, et al. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013, 5:38.
2. C. Cobelli, et al. Assessment of β -cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E1–E15, 2007.
3. De Fronzo R, Tobin J, Andres R; Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 237:E214, 1979.
4. C. LORENZO, et al. Disposition Index, Glucose Effectiveness and Conversion to Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 33:2098–2103, 2010.
5. R. Muniyappa, et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E15-E26, 2008.
6. S. Soonthornpun, et al. Novel Insulin Sensitivity Index Derived from Oral Glucose Tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2003, 88(3):1019–1023.
7. A. Mari . G. Pacini . A. R. Brazzale . B. Ahrén. Comparative evaluation of simple insulin sensitivity methods based on the oral glucose tolerance test. *Diabetologia* (2005) 48: 748–751.
8. L.G. Sjaarda, et al. Oral Disposition Index in Obese Youth from Normal to Prediabetes to Diabetes: Relationship to Clamp Disposition Index. *J Pediatr* 2012;161:51-7.
9. KRISTINA M. UTZSCHNEIDER, et al. Oral Disposition Index Predicts the Development of Future Diabetes Above and Beyond Fasting and 2-h Glucose Levels. *DIABETES CARE*, VOLUME 32, NUMBER 2, FEBRUARY 2009.
10. V. Pisprasert, et al. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity. *Diabetes Care* 36:845-853, 2013.
11. M. Matsuda y R. De Fronzo , Insulin Sensitivity Indices Obtained From Oral Glucose Tolerance Testing. *Diabetes Care* 22:1462–1470, 1999.
12. A.MARI, G. PACINI, E. MURPHY, et al; A Model-Based Method for Assessing Insulin Sensitivity From the Oral Glucose Tolerance Test; *Diabetes Care* 24:539–548, 2001.
13. R. Retnakaran, et al, Evaluation of proposed oral disposition index measures in relation to the actual disposition index, *Diabet. Med.* 26, 1198–1203 (2009).

14. Barrera-Cruz A, et al. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):292-99.
15. ENSANUT 2012
16. Staten and Kelley; Using Oral Challenge Testing to Assess Insulin Action and Secretion With Mathematical Modeling; *Diabetes* 2014; 63:1188–1190.
17. MUHAMMAD A. ABDUL-GHANI, et al. What Is the Best Predictor of Future Type 2 Diabetes? . *Diabetes Care* 30:1544–1548, 2007.
18. RALPH A. DEFRONZO and MUHAMMAD A. ABDUL-GHANI, Comments and Responses to Oral Disposition Index Predicts the Development of Future Diabetes Above and Beyond Fasting and 2-h Glucose Levels, *DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 7, JULY 2009.*
19. MUHAMMAD A. ABDUL-GHANI, Risk of Progression to Type 2 Diabetes Based on Relationship Between Post load Plasma Glucose and Fasting Plasma Glucose, *Diabetes Care* 29:1613–1618, 2006.
20. Mani K. Bhatnagar, Sarika Arora, Vinyas Singh , Jayashree Bhattacharjee ; Assessment of insulin resistance using surrogate markers in patients of metabolic syndrome ; *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 5 (2011) 29–32.
21. Rie Oka, Kunimasa Yagi, Masaru Sakurai; Insulin secretion and insulin sensitivity on the oral glucose tolerance test (OGTT) in middle-aged Japanese; *Endocrine Journal* 2012, 59 (1), 55-64.
22. Toru Aizawa, Masayuki Yamada, Masafumi Katakura, et al; Hyperbolic correlation between insulin sensitivity and insulin secretion fades away in lean subjects with superb glucose regulation; *Endocrine Journal* 2012, 59 (2), 127-136.
23. Tong Chen, Feng Xu, et al ; Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance; *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013, 5:38.
24. Mirjam V. Faulenbach, et al. Impact of Differences in Glucose Tolerance on the Prevalence of a Negative Insulinogenic Index. *J Diabetes Complications.* 2013 March ; 27(2): 158–161.
25. E. García-Fuentes, et al. Homeostatic Model Assessment (HOMA). *Aplicaciones prácticas. Av Diabetol.* 2008; 24(4): 291-295.
26. Gang Chen, et al; Overweight, obesity, and their associations with insulin resistance and β -cell function among Chinese: a cross-sectional study in China. *Metabolism Clinical and Experimental* 59 (2010) 1823–1832.
27. G. Chen, et al; Body fat distribution and their associations with cardiovascular risk, insulin resistance and b-cell function: are there differences between men and women?. *Int J Clin Pract*, May 2011, 65, 5, 592–601.

28. Hisako Komada, et al; Age-dependent decline in b-cell function assessed by an oral glucose tolerance test-based disposition index. *Journal of Diabetes Investigation* Volume 2 Issue 4 August 2011.
29. Richard N Bergman, et al. Systems analysis and the prediction and prevention of Type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Biotechnology* 2014, 28:165–170.