

**Seminarios de diabetes**

# Métodos para la determinación de la sensibilidad a la insulina basados en la sobrecarga oral de glucosa

## *Methods for the determination of insulin sensitivity based on an oral glucose tolerance test*

J. Girbés Borrás

Unidad de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Hospital «Arnau de Vilanova». Valencia

### Resumen

La disminución de la sensibilidad a la insulina desempeña un papel importante en muchos procesos crónicos, y la determinación de la sensibilidad a la insulina tiene numerosas aplicaciones en clínica e investigación. El método de referencia es la medición mediante el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, pero como resulta muy laborioso y económicamente caro, se han desarrollado otros métodos más aplicables en la práctica clínica diaria que se pueden utilizar en estudios con muestras grandes de sujetos. Los más fáciles de realizar se basan en las mediciones basales de la glucosa y la insulina, como por ejemplo los índices derivados del Homeostatic Model Assessment (HOMA); otros utilizan los valores de glucosa e insulina obtenidos en la sobrecarga oral de glucosa. Mientras los índices derivados de valores basales se relacionan con la sensibilidad a la insulina hepática, los que utilizan la sobrecarga de glucosa oral también ofrecen información sobre la sensibilidad a la insulina periférica. En este trabajo se revisan los más importantes: el índice de Cederholm, el de Belfiore, el de Gutt, el de Avignon, el de Soonthornpun, el OGIS y el GSI. El investigador deberá decidir cuál usar en función de lo que deba investigar o de con qué otras investigaciones tenga que compararlo.

**Palabras clave:** sobrecarga oral de glucosa, resistencia a la insulina, modelos biológicos, homeostasis, diabetes tipo 2.

### Abstract

Diminished insulin sensitivity plays a major role in a many chronic diseases. Insulin sensitivity determination has been used extensively in clinical practice and research. Although the euglycemic hyperinsulinemic clamp is the reference method, it's technical demanding and expensive. Therefore, other methods to determine insulin sensitivity in daily clinical practice have been developed that can be used in studies including larger samples of subjects. The easiest methods used only basal plasma glucose and serum insulin concentrations, as for example in the Homeostatic Model Assessment (HOMA) method. Other methods have been developed using several glucose and insulin values from the oral glucose tolerance test (OGTT). While indexes derived from basal values are related to hepatic insulin sensitivity, those derived from OGTT are associated also with the peripheral insulin sensitivity. In this manuscript the most important indexes based on an OGTT are review: Cederholm, Belfiore, Gutt, Avignon, Soonthornpun, OGIS and GSI. Researchers must decide which of them should be used, depending on what is being investigated or to make comparisons with previous studies.

**Keywords:** oral glucose tolerance test, insulin resistance, biological models, homeostasis, type 2 diabetes.

Fecha de recepción: 10 de julio de 2008  
Fecha de aceptación: 14 de julio de 2008

### Correspondencia:

J. Girbés Borrás. Unidad de Endocrinología. Hospital «Arnau de Vilanova». c/ San Clemente, 12. 46015 Valencia. Correo electrónico: jgirbesb@conv.es

### Lista de acrónimos citados en el texto

AAC<sub>glu</sub>: área sobre la curva de glucosa; AUC: área bajo la curva; AUC<sub>glu</sub>: área bajo la curva de la glucosa; AUC<sub>ins</sub>: área bajo la curva de insulina; G<sub>x</sub>: glucemia en el tiempo X minutos de la sobrecarga oral de glucosa; GSI: índice de sensibilidad a la insulina de Kazama (Oral Glucose Insulin Sensitivity Index); HOMA: modelo homeostático de la glucosa (Homeostatic Model Assessment); ISI: índice de sensibilidad a la insulina; I<sub>x</sub>: insulinemia en el tiempo X minutos de la sobrecarga oral de glucosa; OGIS: índice de sensibilidad a la insulina de Mari (Oral Glucose Insulin Sensitivity); PPGC-without insulin: glucemia plasmática post-sobrecarga en ausencia de insulina (*post-loading plasma glucose concentration without insulin*); SOG: sobrecarga oral de glucosa.

### Introducción

La sensibilidad a la insulina puede definirse como la eficacia de la insulina para reducir la concentración de glucosa en la sangre, tanto por su acción periférica, estimulando la captación de la glucosa por los tejidos periféricos, fundamentalmente por el tejido muscular y adiposo, como por su acción hepática, incrementando el depósito de glucógeno e inhibiendo la producción hepática de glucosa<sup>1</sup>. Hoy día, es evidente el papel que desempeña la disminución de la sensibilidad a la insulina (o «resistencia» a la insulina) en la patogenia y la fisiopato-

logía de procesos tan frecuentes como la diabetes tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico.

El procedimiento denominado pinza euglucémica hiperinsulinémica (habitualmente conocido como *clamp* euglucémico hiperinsulinémico) es el método de referencia para cuantificar la sensibilidad a la acción de la insulina. Se ha utilizado en numerosos estudios, pero resulta laborioso y caro. Si bien ha demostrado su utilidad en investigación, no es rentable para estudios con muestras grandes necesarias para los ensayos de casos y controles, transversales o de seguimiento. Por ello, se han desarrollado otros procedimientos basados en modelos teóricos diversos. Uno de ellos es el modelo mínimo, con sobrecarga intravenosa de glucosa. Aunque más sencillo que el *clamp* euglucémico, también requiere múltiples muestras en un intervalo reducido de tiempo, lo que hace que este método sea difícil de llevar a la práctica cuando se trabaja con muestras grandes.

Mucho más sencillos son los procedimientos basados en una sola muestra, como el modelo homeostático de la glucosa (Homeostatic Model Assessment, HOMA), en el que se mediría la resistencia o sensibilidad a la insulina en un estado estacionario, que sería el de ayunas. La prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG), que se utiliza ampliamente para el estudio de la tolerancia a la glucosa, puede ofrecer también información sobre la secreción de insulina y la acción de ésta, y proporciona mayor información que las muestras basales. A partir de esta prueba se han desarrollado métodos que, por un coste ligeramente superior al de la extracción en ayunas (en coste y en número de muestras), podrían cuantificar mejor la sensibilidad a la insulina. Este trabajo pretende revisar, aunque no exhaustivamente, estos métodos.

## Fundamento y limitaciones teóricas

La tolerancia a la glucosa podemos definirla como la expresión de la eficacia con que los mecanismos homeostáticos restauran la glucemia a los valores basales tras una perturbación. La respuesta homeostática incluye un incremento de los niveles de insulina en respuesta a una elevación de la glucemia. Clínicamente, la forma más habitual de estudiar la tolerancia a la glucosa es la prueba de SOG, y si realizamos una determinación de la insulina, es de suponer que tendremos una estimación de la sensibilidad a la insulina<sup>2</sup>. Debido a la acción compensadora, en sujetos con resistencia a la insulina es frecuente

encontrar valores elevados de insulina con glucemias similares a las de sujetos sin resistencia a la insulina, por lo que los valores elevados de insulina se han asociado con la resistencia a ésta, aunque en realidad podrían reflejar más bien la capacidad secretora de las células beta, que se sabe que puede variar, y cuando descienden se producen elevaciones de la glucemia. Los valores de glucosa e insulina, que reflejan la secreción y la acción de la insulina, no presentan por tanto una relación lineal, por lo que es necesario elaborar unos índices que lo traduzcan en una medida de la acción de la insulina<sup>3</sup>.

Tras la ingestión de glucosa o de alimento, el incremento de la glucemia no depende únicamente de la glucosa: las hormonas gastrointestinales, los estímulos neurales, la velocidad de vaciamiento gástrico y la composición de la ingesta, entre otros factores, influyen en la glucemia y hacen que no sea un patrón dependiente de forma exclusiva de la glucosa ingerida. Los modelos teóricos en que se basan los índices deben intentar aislar la relación glucosa-insulina de los otros factores<sup>2</sup>.

En ayunas, la producción endógena de glucosa es esencialmente hepática (más del 75%), y la captación de glucosa se produce sobre todo en los tejidos independientes de la insulina<sup>4</sup>; por este motivo, la estimación de la sensibilidad a la insulina en el estado estacionario de ayunas ofrecerá una estimación de la sensibilidad insulínica fundamentalmente hepática, y no periférica.

Durante el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, la producción hepática de glucosa se suprime, de modo que la velocidad de infusión de glucosa es igual a la utilización periférica de glucosa. Durante la SOG, la supresión de la producción hepática de glucosa es mucho menor que en el *clamp*, por lo que la respuesta de glucosa durante la SOG refleja tanto la producción hepática de glucosa como la utilización periférica de ésta. Así pues, podemos decir que los métodos basados en la SOG estiman la sensibilidad a la insulina periférica y hepática, aunque algunos han intentado estimar la sensibilidad a la insulina periférica. Algunos modelos son fundamentalmente empíricos, y otros se basan en complejos modelos teóricos. La diversidad de índices basados en la SOG, y los distintos modelos en los que se basan, hace que no sea posible incluir aquí una descripción detallada de los fundamentos teóricos de todos ellos, por lo que remitimos al lector a la bibliografía. A continuación describiremos los índices más importantes.

## Principales índices de sensibilidad a la insulina basados en la SOG

### Índice de Cederholm

En 1990, Cederholm y Wibell<sup>5</sup> desarrollaron un índice para determinar la sensibilidad periférica a la insulina a partir de la SOG con 75 g de glucosa. Asumieron que el sistema homeostático glucosa-insulina durante la SOG se dividiese en dos partes, la respuesta pancreática y la respuesta de las células diana periféricas, lo que permitía el análisis de ambas partes observando consumo y producción, sin necesidad de interrumpir la relación homeostática insulina-glucosa. En el cálculo obviaron la pérdida urinaria de glucosa para simplificar los cálculos, pues se observó que su influencia sobre los resultados era escasa, y asumieron que la absorción intestinal de glucosa se completaba a las dos horas, aunque no se podía calcular con exactitud la cantidad de glucosa absorbida.

La captación periférica de glucosa durante la SOG se calculó como la diferencia entre la carga de glucosa (75 g) y el incremento del total de la glucosa durante la SOG. La sensibilidad periférica a la insulina la calcularon como la razón entre la tasa de aclaramiento metabólico (captación periférica de glucosa/media de los niveles de glucemia) y el logaritmo de la media de los niveles de insulina (fórmula [1]):

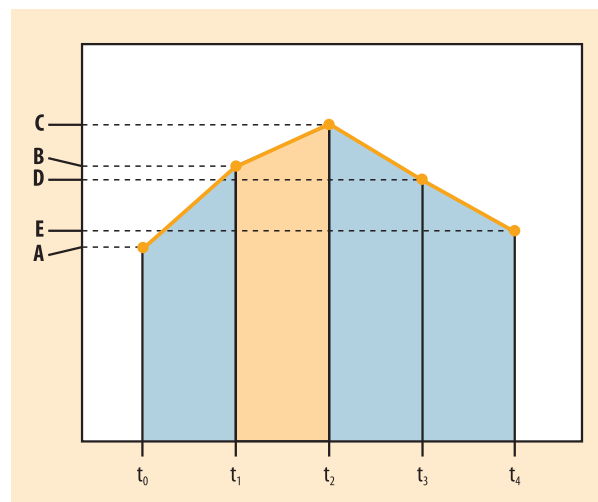
$$ISI_{\text{Cederholm}} = \frac{\text{Captación de glucosa}}{120 \times \text{glucosa}_{\text{media}} \times \log \text{insulina}_{\text{media}}} \quad [1]$$

La captación de glucosa en los tejidos periféricos la calcularon mediante la siguiente ecuación (fórmula [2]):

$$\text{Captación de glucosa} = \frac{75,000/120 + (G_0 - G_{120}) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times \text{peso}}{120} \quad [2]$$

En esta ecuación, 75.000 mg era la carga de glucosa, el factor 1,15 convertía los valores de glucemia en sangre total a valores de glucemia plasmática, y  $0,19 \times$  el peso corporal (en kg) era el volumen de distribución de la glucosa.

La fórmula [3] es la que podemos emplear en la práctica, y ha sido adaptada para que las glucemias sean introducidas en mg/dL y la insulina en  $\mu\text{U/mL}$ . El factor 1,15 en el numerador, que figuraba en la fórmula original, se ha eliminado, ya que las determinaciones de glucosa se realizan habitualmente en plasma. La glucemia y la insulinemia medias se calculan a partir del área bajo la curva de glucemia ( $\text{AUC}_{\text{glu}}$ , en  $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}\cdot\text{min}$ ) e insulinemia



**Figura 1.** Área bajo la curva. Se representa una curva biológica típica, que podría corresponder a una SOG. El área bajo la curva estaría representada en azul, bajo la línea formada al unir los valores obtenidos en las mediciones. En el eje de ordenadas se representan los valores obtenidos (A, B, C, D y E), y en el de abscisas los tiempos a los que se han obtenido ( $t_0$  a  $t_4$ ). La zona naranja representa uno de los trapezoides en que se divide para el cálculo del área bajo la curva (véase la explicación en el texto, anexo 1)

( $\text{AUC}_{\text{ins}}$  en  $\mu\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}$ ) al dividir las entre 120. Para calcular el área bajo la curva (AUC) se puede utilizar el método de los trapezoides (figura 1 y anexo 1).

$$ISI_{\text{Cederholm}} = \frac{75,000 + (G_0 - G_{120}) \times 1,9 \times \text{peso}}{\frac{\text{AUC}_{\text{glu}}}{18} \times \text{Long} \left( \frac{\text{AUC}_{\text{ins}}}{120} \right)} \quad [3]$$

Se ha observado correlación positiva de este índice con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico ( $r=0,62$ ;  $p < 0,0001$ ), en individuos con tolerancia normal a la glucosa ( $r=0,52$ ;  $p < 0,0001$ ), con tolerancia alterada ( $r=0,48$ ;  $p < 0,01$ ) y con diabetes ( $r=0,39$ ;  $p < 0,005$ )<sup>4</sup>.

### Índice de Belfiore

En 1998, Belfiore et al.<sup>6</sup> propusieron un índice para medir la sensibilidad a la insulina que era una función hiperbólica del producto de la media de la glucosa e insulina plasmática durante la SOG. Sus valores se mueven en un rango entre 0 y 2. Se obtiene a partir de la expresión detallada en la fórmula [4]:

$$ISI_{\text{Belfiore}} = \frac{2}{\frac{\text{Media de las concentraciones de glucosa de la SOG} \times \text{Media de las concentraciones de insulina de la SOG}}{C} + 1} \quad [4]$$

La media de la glucemia y la insulinemia en la SOG se calcularía como indica Belfiore<sup>6</sup>, a partir del área bajo la curva obtenida con los valores a los 0, 60 y 120 minutos, valor que se divide entre 120 para obtener la media. La letra C representa el producto de la concentración media de glucosa por la concentración media de insulina en individuos sanos. En un sujeto con sensibilidad normal a la insulina, lógicamente el valor del índice estaría próximo a la unidad<sup>6,7</sup>.

La correlación observada entre este índice y el *clamp* era de 0,54 ( $p < 0,0001$ ), y también era buena en los subgrupos constituidos por los individuos con tolerancia normal a la glucosa ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,01$ ), con tolerancia alterada ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,005$ ) y con diabetes ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,0001$ )<sup>4</sup>.

### Índice de Matsuda, índice compuesto o ISI composite

Matsuda y DeFronzo<sup>4</sup>, en 1999, propusieron un índice con similitudes al basado en el modelo HOMA. La sensibilidad a la insulina durante la sobrecarga oral de glucosa reflejaría aproximadamente y de forma equitativa la supresión de la producción hepática de glucosa y la captación de glucosa por los tejidos periféricos, de modo que cuanto mayor fuera la resistencia a la insulina del hígado y los tejidos periféricos, mayor sería el incremento de glucosa, y la sensibilidad global a la insulina sería inversamente proporcional al producto de las medias de glucosa e insulina en la sobrecarga de glucosa. Así, de una medición de sensibilidad basal como en el modelo HOMA, que sería una constante dividida por el producto de glucemia e insulina basales, pasaríamos a la fórmula [5], que incluye no sólo los valores basales, sino también los estimulados. El valor 10.000 representa una constante que permite obtener resultados del índice entre 0 y 12, y la raíz cuadrada corrige la distribución no lineal de los valores, que se produce por la multiplicación de glucosa e insulina basales por los valores medios en la sobrecarga de glucosa.  $G_0$  e  $I_0$  son la glucemia y la insulinemia en ayunas. Los valores de glucemia se expresan en mg/dL y los de insulina en  $\mu\text{U/mL}$ .

$$ISI_{\text{comp}} = \frac{10.000}{\sqrt{(G_0 \times I_0) \times (\text{concentración media de glucosa en la SOG}) \times (\text{concentración media de insulina en la SOG})}} \quad [5]$$

La correlación observada entre este índice y el *clamp* era de 0,73 ( $p < 0,0001$ ), y también era buena en los subgrupos constituidos por los sujetos con tolerancia

normal a la glucosa ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,0001$ ), con tolerancia alterada ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,0001$ ) y con diabetes ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,0001$ )<sup>4</sup>.

### Índice de Gutt

Gutt et al.<sup>8</sup> publicaron en 2000 un índice que era una adaptación de la fórmula de Cederholm y Wibell<sup>5</sup> en la que usaban únicamente los valores de glucosa e insulina basales y a los 120 minutos. La forma de calcularlo se representa en la fórmula [6], y daría resultados en  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-2} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . La concentración de glucosa estaría en mg/dL, en el numerador, y en mmol/L en el denominador. La concentración de insulina estaría en mU/L.

Se muestra en la fórmula [6]:

$$ISI_{\text{Gutt}} = \frac{75.000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{peso}}{120 \times [(G_0 + G_{120})/2] \times \log_{10} [(I_0 + I_{120})/2]} \quad [6]$$

Gutt et al. encontraron una buena correlación de este índice de sensibilidad a la insulina al compararlo prospectivamente con el obtenido mediante el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ). Además, en un estudio prospectivo<sup>9</sup> el índice Gutt mostró una buena capacidad predictiva del desarrollo de diabetes tipo 2.

### Índices de Avignon

En 1999, Avignon et al.<sup>10</sup> propusieron tres índices: el Sib, derivado de la glucemia y la insulina basal; el Si2h, derivado de la glucemia y la insulina a las 2 horas de la SOG, y el SiM, derivado del Sib y el Si2h tras ponderar el Sib con un coeficiente de 0,137 para dar el mismo peso a ambos índices.

Las fórmulas [7], [8] y [9] muestran cómo se calculan los tres índices mencionados:

$$Sib = \frac{10^8}{(I_0 G_0 \times VD)} \quad [7]$$

$$Si2h = \frac{10^8}{(I_{120} G_{120} \times VD)} \quad [8]$$

$$SiM = \frac{(0,137 \times Sib) + Si2h}{2} \quad [9]$$

$G_0$ ,  $G_{120}$ ,  $I_0$  e  $I_{120}$  son los valores de glucosa e insulina a los 0 y 120 minutos, y VD representa el volumen de distribución de la glucosa, que sería  $VD = 150 \text{ mL/kg}$  de pe-

so corporal<sup>10</sup>. La glucosa se expresa en mg/dL y la insulina en  $\mu\text{U/mL}$ .

El índice SiM se correlacionó bien con el índice obtenido con la sobrecarga intravenosa de glucosa utilizando el modelo mínimo ( $r=0,92$ ;  $p<0,0001$ ), tanto en individuos con tolerancia normal a la glucosa ( $r=0,89$ ;  $p<0,0001$ ) como en sujetos con tolerancia alterada a la glucosa ( $r=0,96$ ;  $p<0,0001$ ) o con diabetes mellitus ( $r=0,83$ ;  $p<0,05$ ).

### Índice de Stumvoll

Stumvoll et al.<sup>11,12</sup> propusieron una serie de índices (un total de 10), calculados a partir de la glucosa y la insulina plasmáticas. Las fórmulas fueron obtenidas a partir de una regresión lineal múltiple en la que la variable dependiente era la sensibilidad medida con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, y se incluían también la edad y variables antropométricas. Los mejores ajustes los obtuvieron los índices que se muestran en las fórmulas [10] ( $r=0,79$ ;  $p<0,001$ ) y [11] ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ). Las glucemias en este índice se expresan en mmol/L y las insulinemias en pmol/L (el factor de conversión es  $\mu\text{U/mL} \times 6 = \text{pmol/L}$ ).

$$\text{ISI}_{\text{Stumvoll}} = 0,222 - 0,00333 \times \text{IMC} - 0,0000779 \times \text{I120} - 0,000422 \times \text{Edad} \quad [10]$$

$$\text{ISI}_{\text{Stumvoll}} = 0,156 - 0,0000459 \times \text{I120} - 0,000422 - 0,000321 \times \text{I0} - 0,00541 \times \text{G120} \quad [11]$$

### Índice de Soonthornpun

Soonthornpun et al.<sup>3</sup> desarrollaron en 2003 otro índice basado en la SOG, donde se reflejaría sólo la utilización periférica de glucosa utilizando el área sobre la curva de glucosa en lugar del área bajo la curva de glucosa. El área bajo la curva representaría la glucosa procedente del hígado más la que se ha ingerido, pero que no se ha utilizado. Si no hubiera insulina disponible en el cuerpo tras ingerir 75 g de glucosa, la concentración de glucosa plasmática debería ser muy alta. A este nivel de glucemia lo denominaron «*post-loading plasma glucose concentration without insulin*» (PPGC-without insulin). Así, la utilización de glucosa periférica es el área sobre la curva de glucosa ( $\text{AAC}_{\text{glu}}$ ) menos la glucosa en orina durante la SOG.

El valor de PPGC-without insulin, resultado de la glucemia basal más la concentración de glucosa plasmática estimada tras consumir 75 g de glucosa en ausencia de

insulina, se calcula dividiendo la cantidad de glucosa ingerida entre el volumen de líquido extracelular. La cantidad de glucosa es 0,75 multiplicado por 75.000 mg. El factor 0,75 es la proporción de glucosa ingerida que es absorbida por el intestino en 3 horas, que es aproximadamente de un 75%. El volumen del líquido extracelular es 0,19 litros por cada kilo de peso corporal. La concentración de glucosa se introduce en mmol/L.

$$\text{PPGC}_{\text{without insulin}} (\text{mmol/L}) = G_0 + (0,75 \times 75.000) / 180 \times (0,9 \times \text{peso}) \quad [12]$$

El  $\text{AAC}_{\text{glu}}$  se calcula sustrayendo  $\text{AUC}_{\text{glu}}$  del área bajo el nivel PPGC-without insulin en 3 horas y multiplicándolo por el volumen de distribución de la glucosa:

$$\text{AAC}_{\text{glu}} (\text{mmol}) = (3 \times \text{PPGC}_{\text{without insulin}} - \text{AUC}_{\text{glu}}) \times (0,19 \times \text{peso}) \quad [13]$$

La utilización periférica de glucosa (milimoles) se calcula sustrayendo la glucosa en orina ( $\text{U}_{\text{glu}}$ ) de  $\text{AAC}_{\text{glu}}$  y se convierte a micromoles multiplicando por 1.000. La tasa de eliminación de glucosa se calcula dividiendo la utilización periférica de glucosa entre el peso (en kg) y multiplicando por 180 minutos:

$$\text{Tasa de eliminación de glucosa } (\mu\text{mol/kg-min}) = (\text{AAC}_{\text{glu}} - \text{U}_{\text{glu}}) \times 1.000 / (\text{peso} \times 180) \quad [14]$$

El ISI de Soonthornpun se calcula dividiendo la tasa de eliminación de glucosa entre el área bajo la curva de insulina durante la SOG ( $\text{AUC}_{\text{ins}}$ ). La concentración de insulina se introduce en pmol/L (el factor de conversión es  $6,0: \mu\text{U/mL} \times 6 = \text{pmol/L}$ ). Por conveniencia, el resultado se multiplica por 100 (es decir:  $\text{ISI}_{\text{Soonthornpun}} = \text{tasa de eliminación de glucosa} \times 100 / \text{AUC}_{\text{ins}}$ ). Cuando combinamos las ecuaciones nos queda la fórmula [15]:

$$\text{ISI}_{\text{Soonthornpun}} = \frac{(1,9/6 \times \text{peso} \times G_0 + 520 - 1,9/18 \times \text{peso} \times \text{AUC}_{\text{glu}} - \text{U}_{\text{glu}}/1,8) \times 1.000}{\text{AUC}_{\text{ins}} \times \text{peso}} \quad [15]$$

Este índice presentó una correlación alta con el ISI derivado del *clamp* ( $r=0,869$ ;  $p<0,0001$ ).

### Índice OGIS

En 2001, Mari et al.<sup>13</sup> desarrollaron un índice de sensibilidad insulínica calculado a partir de la SOG, el OGIS (Oral Glucose Insulin Sensitivity), que se basa en una ecuación que predice el aclaramiento de glucosa durante el *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico utilizando los

valores de la concentración de insulina y glucosa a partir de la SOG. La ecuación deriva de un modelo de relación glucosa-insulina que se sustenta en principios establecidos de la cinética de la glucosa y de la acción de la insulina.

Para el cálculo, es necesario conocer algunos parámetros del modelo que no se pueden obtener directamente a partir de la SOG. Para subsanar este inconveniente, los autores del modelo decidieron calcular los parámetros desconocidos combinando el aclaramiento de glucosa derivado de la SOG a partir del aclaramiento de glucosa derivado del *clamp*. Además, asumieron que la relación entre el aclaramiento de glucosa y la concentración de insulina seguía una función lineal.

El OGIS necesita la concentración de glucosa y de insulina obtenida a partir de la curva de tolerancia oral a la glucosa (SOG) con 75 g de glucosa a los 0, 120 y 180 minutos (SOG de 3 h) o a los 0, 90 y 120 minutos (SOG de 2 h). Mari et al.<sup>13</sup> demostraron que, aunque la correlación del OGIS<sub>120</sub> era ligeramente inferior a la del OGIS<sub>180</sub>, ambos estaban estrechamente relacionados y la diferencia entre ellos no tenía significación estadística.

La ecuación obtenida, representada en la fórmula [16], indica el aclaramiento de la glucosa por acción de la insulina en condiciones de euglucemia.

$$OGIS = \frac{1}{2} \left[ B + \sqrt{B^2 + 4p_5 p_6 (G_{90} - G_{clamp}) Cl_{SOG}} \right] \quad [16]$$

B y Cl<sub>SOG</sub> (aclaramiento de la glucosa en la sobrecarga de glucosa) se obtienen a partir de las expresiones que incluyen los coeficientes p<sub>1</sub> a p<sub>6</sub> (véanse las fórmulas [17] y [18]). Estos coeficientes son constantes que dependen de los tiempos de la sobrecarga de glucosa y de las unidades de medida de la glucemia.

$$B = (p_5 (G_{90} - 90) + 1) Cl_{SOG} \quad [17]$$

$$Cl_{SOG} = p_4 \frac{p_1 D_0 - V(G_{120} - G_{90}) / 30 + p_3}{G_{90} - I_0 + p_2} \quad [18]$$

V es el volumen de distribución de la glucosa por cada m<sup>2</sup> de superficie corporal, D<sub>0</sub> la dosis empleada de glucosa oral y G<sub>clamp</sub> la glucemia que se utilizó en el *clamp*

euglucémico con el que se comparó el método en su publicación. Así, los valores eran: V= 10.000 mL/m<sup>2</sup>; D<sub>0</sub>= 75 g; G<sub>clamp</sub>= 90 mg/dL.

Lo más frecuente sería calcular el OGIS<sub>120</sub>, mediante una SOG de 120 min, y estando la glucemia expresada en mg/dL y la insulina en μU/mL; así, los coeficientes p<sub>1</sub> a p<sub>6</sub> tomarían los siguientes valores<sup>13</sup>: p<sub>1</sub>= 650; p<sub>2</sub>= 325; p<sub>3</sub>= 81.300; p<sub>4</sub>= 132; p<sub>5</sub>= 0,00652; p<sub>6</sub>= 173.

Para normalizar el aclaramiento de la glucosa tras la sobrecarga oral, a la superficie corporal del paciente, se divide la dosis de glucosa por la superficie corporal del paciente calculada como indicaron Mari et al.<sup>13</sup>, según la fórmula descrita por Gehan y George<sup>14</sup>: 0,164 × peso<sup>0,515</sup> × talla<sup>0,422</sup>, donde el peso se expresa en kilos y la talla en metros.

La correlación entre el OGIS y el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico fue buena (r= 0,77; p <0,0001), y también en los subgrupos de sujetos delgados (r= 0,59; p <0,02), obesos (r= 0,72; p <0,0001) y diabéticos (r= 0,49; p <0,002). Cuando compararon este método con el ISI composite y con el HOMA, con los datos de sus pacientes estos índices se correlacionaron peor con el *clamp* que el OGIS.

Los autores disponen de una página web (<http://www.isib.cnr.it/bioing/ogis/home.html>) en la que es posible descargarse hojas de cálculo para el cómputo del OGIS sin errores, o utilizar un formulario web (OGIS calculador) para realizar el cálculo directamente en la página web.

### Índice GSI, o índice de Kazama

Recientemente publicado<sup>15</sup>, el índice de sensibilidad a la insulina de Kazama (llamado por los autores GSI, u Oral Glucose Insulin Sensitivity Index) se basa en un modelo autorregresivo a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en la SOG. El abordaje autorregresivo se utiliza en ingeniería de sistemas, fue desarrollado por Akaike y aplicado por primera vez a la medicina por Wada et al.<sup>16</sup>.

El índice representa el descenso de la glucemia en respuesta a una unidad de insulina. Su cálculo se representa en la fórmula [19], donde los valores de los determinantes correspondientes dependen de los valores de glucemia (que se introduce en mg/dL) e insulina (en μU/mL) durante la SOG:

$$GSI = -\frac{40.500}{G_0 \times I_0 \times G_{60}} \times \begin{vmatrix} I_0 & G_0 & G_0 & G_0 & I_0 \\ I_{30} & G_0 & G_{30} & G_0 & I_0 \\ I_{60} & G_{30} & G_{60} & G_0 & I_0 \\ I_{90} & G_{60} & G_{90} & G_{30} & I_{30} \\ I_{120} & G_{90} & G_{120} & G_{60} & I_{60} \end{vmatrix} \begin{vmatrix} I_0 & G_0 & I_0 & G_0 & I_0 \\ I_{30} & G_0 & I_0 & G_0 & I_0 \\ I_{60} & G_{30} & I_{30} & G_0 & I_0 \\ I_{90} & G_{60} & I_{60} & G_{30} & I_{30} \\ I_{120} & G_{90} & I_{90} & G_{60} & I_{60} \end{vmatrix} \quad [19]$$

Este método también presenta una buena correlación con el *clamp* ( $r= 0,72$ ;  $p < 0,0001$ ), tanto en individuos con tolerancia normal a la glucosa ( $r= 0,73$ ;  $p < 0,0001$ ), como en los que presentan una tolerancia alterada ( $r= 0,71$ ;  $p < 0,0001$ ) o diabetes ( $r= 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ). También en

este caso, el resto de índices basados en la SOG mostraron menor correlación que éste con las muestras estudiadas.

Los autores disponen de una página web (<http://www18.ocn.ne.jp/~ogsi/>) en la que se pueden realizar los cálculos introduciendo los valores de los parámetros necesarios en un formulario (GSI calculator).

En la tabla 1 se ofrece un resumen de todos los índices comentados, junto con la referencia y el año en que fue-

**Tabla 1. Índices de sensibilidad a la insulina basados en la sobrecarga oral de glucosa**

Índice	Fórmula	r	Año	Referencia
Cederholm	$\frac{75.000 + (G_0 - G_{120}) \times 1,9 \times \text{peso}}{\frac{AUC_{glu}}{18} \times \text{Log} \left( \frac{AUC_{ins}}{120} \right)}$	0,62	1990	5
Belfiore	$\frac{2}{\frac{\text{Media de las concentraciones de glucosa de la SOG} \times \text{Media de las concentraciones de insulina de la SOG}}{C} + 1}$	0,54	1998	6
Matsuda	$\frac{10.000}{\sqrt{(G_0 \times I_0) \times (\text{concentración media de glucosa en la SOG} \times \text{concentración media de insulina en la SOG})}}$	0,73	1999	4
Gutt	$\frac{75.000 + (G_0 - G_{120}) \times 0,19 \times \text{peso}}{120 \times \log_{10} \left[ \frac{(I_0 + I_{120})}{2} \right] \times \left[ \frac{(G_0 + G_{120})}{2} \right]}$	0,63	2000	8
Avignon	$\frac{(0,137 \times Sib) + Si2h}{2}$	0,92*	1999	10
Stumvoll	$0,156 - 0,0000459 \times I_{120} - 0,000422 - 0,000321 \times I_0 - 0,00541 \times G_{120}$	0,62	2000	12
Soonthornpun	$\frac{(1,9/6 \times \text{peso} \times G_0 + 520 - 1,9/18 \times \text{peso} \times AUC_{glu} - U_{glu}/1,8) \times 1.000}{AUC_{ins} \times \text{peso}}$	0,869	2003	3
OGIS	$\frac{1}{2} \left[ B + \sqrt{B^2 + 4p_5 p_6 (G_{90} - G_{clamp}) Cl_{SOG}} \right]$	0,77	2001	13
GSI	$-\frac{40.500}{G_0 \times I_0 \times G_{60}} \times \begin{vmatrix} I_0 & G_0 & G_0 & G_0 & I_0 \\ I_{30} & G_0 & G_{30} & G_0 & I_0 \\ I_{60} & G_{30} & G_{60} & G_0 & I_0 \\ I_{90} & G_{60} & G_{90} & G_{30} & I_{30} \\ I_{120} & G_{90} & G_{120} & G_{60} & I_{60} \end{vmatrix} \begin{vmatrix} I_0 & G_0 & I_0 & G_0 & I_0 \\ I_{30} & G_0 & I_0 & G_0 & I_0 \\ I_{60} & G_{30} & I_{30} & G_0 & I_0 \\ I_{90} & G_{60} & I_{60} & G_{30} & I_{30} \\ I_{120} & G_{90} & I_{90} & G_{60} & I_{60} \end{vmatrix}$	0,71	2008	15

Se representan las fórmulas para calcular los índices junto con las referencias correspondientes y la correlación con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico. Para la explicación detallada de cada fórmula hay que remitirse al apartado correspondiente del texto.  
 r: coeficiente de correlación de Pearson; G<sub>x</sub>: glucemia en el tiempo X minutos; I<sub>x</sub>: insulinemia en el tiempo X minutos; AUC<sub>glu</sub>: área bajo la curva de glucosa; AUC<sub>ins</sub>: área bajo la curva de insulina; C: constante (véase índice correspondiente en el texto); Sib: índice basal de Avignon; Si2h: índice de las 2 horas de Avignon; G<sub>clamp</sub>: glucemia en el *clamp* euglicémico (90 mg/dL).  
 \*La correlación que se muestra del índice de Avignon es con el modelo mínimo.

ron descritos. También se muestra la correlación con el *clamp*, excepto en el caso del índice de Avignon, que se ha correlacionado con el índice obtenido con el modelo mínimo.

No debemos caer en la trampa de pensar que el mejor índice es el que mejor coeficiente de correlación tenga en la tabla, ya que distintos autores han obtenido distintas correlaciones con sus muestras, y las que se ofrecen son sólo las de los autores de cada método. Además, en realidad ni siquiera tienen una significación estadística superior los mayores valores de esos coeficientes de correlación, puesto que la significación depende también del tamaño de la muestra con la que se ha obtenido, y pueden tener mayor significación estadística los índices con valor «r» más bajo. Esta información no se recoge en la tabla, por lo que el lector debe acudir a la descripción del método que se realiza en el texto.

## Conclusiones

Tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina son conceptos diferentes. La variabilidad y la escasa reproducibilidad de la SOG son ampliamente conocidas. Además de las acciones metabólicas de la insulina, su secreción, el efecto incretina, el vaciamiento gástrico, la absorción variable de la glucosa y otros factores contribuyen de forma importante a la tolerancia a la glucosa y, por tanto, a la cinética de la glucosa y la insulina durante la SOG. A pesar de las limitaciones de estos procedimientos, no dejan de ser métodos útiles que permiten, en la práctica clínica, determinar de forma indirecta la sensibilidad a la insulina, con un valor añadido respecto a las determinaciones basadas en muestras basales, que no tendrían en cuenta la sensibilidad insulínica periférica.

La abundancia de índices hace que debemos considerar que tal vez ninguno sea totalmente bueno, o al menos ninguno lo bastante preciso para determinar la sensibilidad a la insulina. Con el paso del tiempo, los índices han tenido en cuenta más conceptos teóricos y se han desarrollado de forma menos empírica basándose en modelos fisiológicos. En general, las correlaciones con el *clamp* son menores cuando se miden en personas con diabetes. Hemos de tener en cuenta que, aunque pretenden medir lo mismo, en realidad ninguno de los índices mide lo que el *clamp*. Cuando hagamos un estudio que refleje algún aspecto que haya sido

analizado antes con alguno de los índices, es recomendable utilizar también ese índice para poder comparar los resultados. ■

### Consideraciones prácticas

- Los métodos de sensibilidad basados en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) ofrecen información sobre la secreción de insulina y la acción de ésta en los tejidos periféricos, es decir, estiman la sensibilidad a la insulina periférica y hepática.
- En la SOG, los valores de glucosa e insulina no presentan una relación lineal, por lo que es necesario elaborar unos índices que los expresen en una medida de la acción de la insulina.
- Los índices derivados de la SOG son validados por los distintos autores mediante su correlación con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, excepto en el caso del índice de Avignon, que se ha correlacionado con el modelo mínimo.
- La abundancia de índices hace que debemos considerar que ninguno es lo suficientemente preciso como para determinar la sensibilidad a la insulina.

## Anexo 1

### Estimación del área bajo la curva

Calcular el AUC constituye una necesidad en muchas investigaciones biomédicas. El procedimiento matemático general sería el cálculo de la integral de la función. Si se trata de una curva cuya función conocemos, el procedimiento más exacto es éste. Cuando desconocemos los parámetros de la función por falta de un modelo de ésta o cuando se trata de una función complicada, se puede abordar con los métodos de Montecarlo<sup>17,18</sup>. Sin embargo, en la práctica, cuando tenemos un número limitado de puntos y la «curva» es más bien poligonal, como en el caso de la SOG, el procedimiento es más sencillo y consiste en subdividir la figura geométrica en áreas y después sumarlas. Este procedimiento, llamado de los trapecoides, por cuanto consiste en dividir la figura de la curva en trapecoides y sumar las áreas de éstos, es muy antiguo, y se conoce como método de las sumas de Riemann<sup>19</sup>, matemático alemán que definió formalmente las condiciones para este procedimiento, que era mucho más antiguo. En 1994, Tai<sup>20</sup> publicó un artículo en *Diabetes Care* que describía este procedimiento, y que fue respondido como poco novedoso en la misma revista<sup>21,22</sup>. Sin embargo, la publicación se cita con una cierta frecuencia para referirse a ese método.



Para entender el procedimiento general nos basaremos en la figura 1. El objetivo es el cálculo del área bajo la curva de color naranja. En el eje de ordenadas se representan los valores del parámetro estudiado (A, B, C, D y E), y en el eje de abscisas los tiempos  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$  y  $t_4$ . Para realizar el cálculo, se divide la curva en trapezoides mediante líneas verticales que cortan cada uno de los tiempos  $t_0$  a  $t_4$  y la curva representada en naranja. Se ha destacado uno de los trapezoides, delimitado entre los tiempos  $t_1$  y  $t_2$ . El área de este trapezoide es:  $(C + B) \times (t_2 - t_1)/2$ . El área total bajo la curva se calculará sumando las áreas de los cuatro trapezoides que constituyen la figura. Este procedimiento se puede generalizar a mayor número de puntos y permite también otras variaciones, como por ejemplo calcular el área bajo la curva pero por encima de una línea horizontal que pasara por el primer punto (en este caso, entre la línea roja y la horizontal que pasara por A).

En caso de tratarse de intervalos de tiempo iguales ( $\Delta t$ ) y considerando que  $t_0 = 0$ , la ecuación del área bajo la curva puede escribirse como indica la fórmula [20]:

$$AUC = \Delta t \times \left( B + C + D + \frac{(A + E)}{2} \right) \quad [20]$$

Obsérvese que esta ecuación puede generalizarse a mayor número de puntos, y en la misma estarán sin dividir por 2 todos los puntos intermedios, y divididos por 2 el primero y el último punto.

En el caso concreto de una SOG, en la que tendremos con intervalos de 30 minutos los valores de glucemia  $G_0$ ,  $G_{30}$ ,  $G_{60}$ ,  $G_{90}$  y  $G_{120}$ , tendríamos el área bajo la curva, en la expresión de la fórmula [21], y el resultado estará expresado en  $\text{min} \cdot \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ .

$$AUC_{\text{glu}} = 30 \times \left( G_{30} + G_{60} + G_{90} + \frac{(G_0 + G_{120})}{2} \right) \quad [21]$$

### Declaración de ponteciales conflictos de intereses

J. Girbés declara que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

### Bibliografía

1. Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs.* 2007;8:305-18.
2. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4426-33.
3. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Chayanunnukul W, Rattarasam C, Geater A. Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1019-23.
4. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-70.
5. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10:167-75.
6. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab.* 1998;63:134-41.
7. Belfiore F. Insulin sensitivity indexes calculated from oral glucose tolerance test data. *Diabetes Care.* 2000;23:1595-6.
8. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czamecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI[0,120]): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:177-84.
9. Hanley AJ, Williams K, González C, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Stern MP, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes.* 2003;52:463-9.
10. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:512-7.
11. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van HT, et al. Assessment of insulin secretion from the oral glucose tolerance test in white patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:1440-1.
12. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van HT, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23:295-301.
13. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care.* 2001;24:539-48.
14. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep.* 1970;54:225-35.
15. Kazama Y, Takamura T, Sakurai M, Shindo H, Ohkubo E, Aida K, et al. New insulin sensitivity index from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79:24-30.
16. Wada T, Jinnouchi Y, Matsamura Y. Application of autoregressive modelling for the analysis of clinical and other biological data. *Ann Inst Stat Math.* 1988;40:425-39.
17. Raffo E, Rojas O, Rojas J. Cálculo de áreas de superficies irregulares aplicando los software Matlab® y Autocad®. *Ind Data.* 2007;10:54-61.
18. Curtis G. Análisis numérico con aplicaciones. México: Ed. Prentice-Hall, 2000.
19. Krantz SG. Calculus demystified. New York: McGraw-Hill, 2003.
20. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care.* 1994;17(2):152-4.
21. Bender R. Determination of the area under a curve. *Diabetes Care.* 1994;17(10):1223-6.
22. Monaco JH, Anderson RL. Tai's formula is the trapezoidal rule. *Diabetes Care.* 1994;17(10):1224-5.