

## Seminarios de diabetes

# Modelo mínimo

## Minimal model

**A.Á. Merchante Alfaro**

Unidad de Diabetes. Servicio de Medicina Interna. Hospital «Lluís Alcanyís». Xàtiva (Valencia)

### Resumen

La resistencia a la insulina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 y está estrechamente ligada a la obesidad, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares. La medida de la resistencia a la insulina es de gran importancia para los estudios epidemiológicos, en la investigación clínica y básica, y para su utilización en la práctica clínica. En la actualidad disponemos de diversos métodos, de complejidad variable, para este propósito. El *clamp* euglicémico hiperinsulinémico (CEH) es el método de referencia para la medida de la resistencia a la insulina *in vivo*. Sin embargo, requiere mucho tiempo y un trabajo intensivo, es caro y precisa de personal entrenado para solucionar las dificultades técnicas. Un método menos complejo es el «modelo mínimo», que proporciona una medida indirecta de la sensibilidad/resistencia a la insulina sobre la base de los resultados de la glucemia y la insulinemia obtenidos a partir de extracciones múltiples tras un test intravenoso de tolerancia a la glucosa (TTIVG). Estos datos, analizados con el programa MINMOD instalado en un ordenador personal, nos proporcionan el índice de sensibilidad a la insulina (Si), el índice de efectividad de la glucosa (Sg), e información sobre la función de la célula beta. En la actualidad se utiliza un TTIVG modificado con la administración de tolbutamida o insulina a los 20 minutos del bolo de glucosa. El análisis mediante el modelo mínimo del TTIVG modificado es bastante más sencillo que el CEH y resulta adecuado para estudios extensos de investigación clínica, así como para su utilización en la práctica clínica.

**Palabras clave:** resistencia a la insulina, modelo mínimo, test de tolerancia intravenoso a la glucosa.

### Abstract

Insulin resistance plays a major pathophysiological role in type 2 diabetes and is tightly associated with obesity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Therefore, quantifying insulin resistance is of great importance for epidemiological studies, clinical and basic science investigations and eventual use in clinical practice. Several methods of varying complexity are currently employed for these purposes. The hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp is currently the gold standard method for measuring insulin resistance *in vivo*. However, it is time consuming, labour intensive, expensive and requires an experienced operator to manage the technical difficulties. A slightly less complex method is the minimal model, that provides an indirect measurement of metabolic insulin sensitivity/resistance on the basis of glucose and insulin data obtained during a frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT). These data are then subjected to minimal model analysis using the computer program MINMOD to generate an index of insulin sensitivity, an index of glucose effectiveness and information about  $\beta$ -cell function. Currently, a modified FSIVGTT is used where exogenous insulin or tolbutamide are infused beginning 20 minutes after the intravenous glucose bolus. The minimal model analysis of the modified FSIVGTT is easier than the glucose clamp technique and is appropriate for large clinical investigations or routine clinical applications.

**Keywords:** insulin resistance, minimal model, frequently sampled intravenous glucose tolerance test.

Fecha de recepción: 25 de agosto de 2008

Fecha de aceptación: 27 de agosto de 2008

#### Correspondencia:

A.Á. Merchante Alfaro. Unidad de Diabetes. Hospital «Lluís Alcanyís». Carretera de Xàtiva a Silla, km 2. 46800 Xàtiva (Valencia). Correo electrónico: merchante\_agu@gva.es

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

CEH: *clamp* euglicémico hiperinsulinémico; IMC: índice de masa corporal; PHG: producción hepática de glucosa; RI: resistencia a la insulina; Sg: índice de eficacia de la glucosa; Si: índice de sensibilidad a la insulina; SPI: sensibilidad periférica a la insulina; TTIVG: test intravenoso de tolerancia a la glucosa.

### Introducción

La resistencia a la insulina (RI) desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y es una alteración estrechamente asociada con graves problemas de salud pública como la obesidad, la hipertensión, las dislipemias y las enfermedades cardiovasculares<sup>1,2</sup>. El desarrollo de métodos que permitan la cuantificación de la resistencia o la sensibilidad periférica a la

insulina (SPI), tanto en humanos como en animales de experimentación, es de gran importancia para la investigación de la epidemiología y los mecanismos fisiopatológicos, y para la evaluación de los resultados de las intervenciones terapéuticas y el curso clínico de los pacientes con RI. En la actualidad se emplean numerosos métodos para la medida de la SPI que pueden ser tanto directos como indirectos y desde sumamente sencillos hasta tremendamente complejos. Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas, inconvenientes y limitaciones. La elección de uno en concreto y su utilización van a depender de las características del estudio que desarrollar<sup>3</sup>.

El *clamp* euglucémico hiperinsulinémico (CEH) es un método directo para la cuantificación de la SPI que constituye actualmente el estándar oro. Sin embargo, la complejidad de dicho método limita su uso en gran medida<sup>4</sup>. El análisis mediante el modelo mínimo de la relación entre la glucosa y la insulina tras un sencillo test de tolerancia a la glucosa intravenoso (TTIVG) con extracción de múltiples muestras sanguíneas constituye un método indirecto de medida de la SPI bastante más sencillo que el CEH<sup>5</sup> y con una muy buena correlación con esta técnica<sup>6,7</sup>. Dicho método, a diferencia de otros procedimientos indirectos, permite realizar estudios fiables en diferentes situaciones clínicas, como la diabetes, la obesidad o el síndrome del ovario poliquístico, y en distintas etapas de la vida (ancianos, púberes...) <sup>8,9</sup>. Además, el modelo mínimo nos facilita información muy útil sobre la función de la célula beta y sobre la efectividad de la glucosa, es decir, sobre la capacidad de la glucosa de incrementar, por sí misma, su propia captación y suprimir su producción a nivel hepático<sup>3,5,10</sup>.

### Modelo mínimo: concepto y protocolo del TTIVG

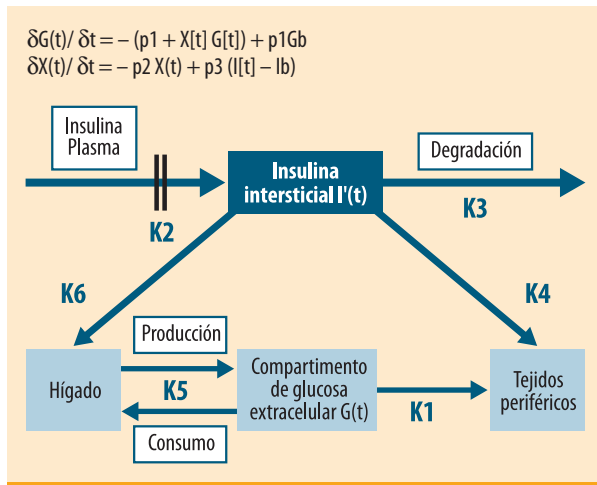
El modelo mínimo fue desarrollado por Bergman et al. en 1979<sup>5</sup>, y proporciona una medida indirecta de la relación SPI/RI. Se basa en una representación matemática del compartimiento de la glucosa en el tiempo y utiliza un programa informático para calcular la SPI a partir de la dinámica entre la glucosa y la insulina observada durante un TTIVG con extracción de unas 30 muestras sanguíneas en tres horas<sup>11</sup>. Tras una noche de ayuno, se canalizan las dos venas antecubitales (una para la obtención de muestras y la otra para la infusión de sustancias) y se obtienen tres muestras basales (habitualmente en los minutos -15, -10 y -5). En el tiempo 0 se administran

300 mg de glucosa/kg de peso en bolo intravenoso y en aproximadamente 1 o 2 minutos. Tras la administración de la glucosa, se realizan 27 extracciones sanguíneas, generalmente en los minutos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120, 140, 160 y 180. Los resultados se procesan según el análisis del modelo mínimo utilizando el programa MINMOD (instalado en un ordenador personal), el cual generará un índice de sensibilidad a la insulina (Si). En la actualidad, con el objetivo de obtener una mayor precisión en el Si, se utiliza una modificación del protocolo inicial que consiste en la administración en el minuto 20 de 500 mg de tolbutamida o 0,3 UI de insulina rápida/kg de peso en bolo<sup>12,8</sup>.

### Bases teóricas y fisiológicas del modelo mínimo

En última instancia, la homeostasis de la glucosa depende de los siguientes factores: acción de la insulina, nivel de glucosa en el espacio extracelular, producción hepática de glucosa (PHG) y captación de glucosa por los tejidos, ya sean dependientes o independientes de la insulina. Las interrelaciones entre estos factores varían en diversas situaciones fisiológicas y patológicas. El modelo mínimo se basa en la teoría de que la SPI puede determinarse a partir de un análisis preciso de la dinámica entre la glucosa y la insulina tras un TTIVG utilizando un adecuado modelo matemático del metabolismo de la glucosa<sup>5,11</sup>. Tras la administración de esta última, se produce un rápido pico seguido casi de inmediato por un pico de insulina y un rápido descenso de la glucemia. Este rápido descenso de la glucemia es debido: 1) al proceso de mezcla de la glucosa en el plasma; 2) al consumo de la glucosa mediado por la insulina, y 3) a una utilización de la glucosa no mediada por insulina. La aceleración en el descenso de la glucemia, que es mayor en presencia de insulina que en su ausencia, es, de algún modo, un reflejo de la SPI. La creación de un modelo matemático del sistema de regulación de la glucosa permitiría, conocido el patrón de la insulina, reproducir el patrón de la glucosa mediante la resolución de las ecuaciones matemáticas del modelo con la ayuda de un programa informático, debiéndose inferir para ello el índice de SPI (Si) y el índice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina (Sg)<sup>13</sup>.

El modelo mínimo está definido por dos ecuaciones diferenciales acopladas y cuatro parámetros<sup>3,5,13</sup>. La primera ecuación describe la dinámica de la glucosa en un compar-



**Figura 1.** Representación esquemática del modelo mínimo del metabolismo de la glucosa con sus ecuaciones y parámetros. Las ecuaciones diferenciales de la parte superior describen la dinámica de la glucosa (G(t)) en un espacio monocompartmental, y la dinámica de la insulina desde un compartimento remoto (X(t)). t: tiempo; G(t): glucemia en el tiempo t; I(t): insulinemia en el tiempo t; X(t): insulinemia en el compartimento remoto en el tiempo t; Gb: glucemia basal; Ib: insulinemia basal; p1, p2, p3 y G0: parámetros desconocidos en el modelo, únicamente identificables a partir del TTIVG; G(0)= G0, asumiendo una mezcla instantánea de la glucosa tras el TTIVG; p1= K1 + K5; p2= K3; p3= K2 x (K4 + K6); Sg= p1 / Si= p3 / p2

timiento único. La segunda ecuación describe la dinámica de la insulina en un compartimento remoto. El esquema del modelo mínimo del metabolismo de la glucosa, con sus ecuaciones y parámetros, se representa en la figura 1.

El modelo mínimo del metabolismo de la glucosa asume una serie de situaciones metabólicas:

- La glucosa administrada en el TTIVG se distribuye en un único compartimento, el extracelular (G[t]). La concentración de glucosa en este compartimento dependerá, en primer lugar, de la capacidad de aquella para promover su propia metabolización –debido a la ley de acción de masas– en los tejidos periféricos, ya sean éstos dependientes o independientes de la insulina (K1); y, en segundo lugar, del efecto neto de la glucosa sobre el hígado (independiente de la insulina) para frenar la PHG y promover su metabolización (K5).
- La insulina no ejerce sus acciones desde el plasma sino desde un compartimento remoto (espacio intersticial o extracelular), desde donde actúa sobre el metabolismo para promover la utilización de la glucosa (I[t]); la insulina se distribuye también en este compartimento siguiendo una cinética de primer orden, con una constante

de entrada desde el plasma (K2) y una constante de degradación (K3). La insulina actuará promoviendo el consumo de glucosa por los tejidos periféricos (K4), frenando la PHG, y estimulando la metabolización hepática de la glucosa, representando la constante K6 su efecto neto.

- Durante el TTIVG, el modelo mínimo no puede diferenciar entre PHG y consumo hepático de glucosa, por lo que utiliza la producción hepática neta de glucosa como la diferencia entre la producción y el consumo hepático en un momento dado, bajo la influencia de la glucosa *per se* (K5) y también de la insulina (K6).

Los parámetros representados en las ecuaciones se obtienen del reagrupamiento de los coeficientes del modelo<sup>13</sup>: p1= K1 + K5; p2= K3; p3= K2 x (K4 + K6). En resumen, el modelo mínimo es una representación matemática de la homeostasis de la glucosa y la insulina durante un TTIVG. Las relaciones entre estas dos sustancias son reducidas por el modelo a la producción hepática neta de glucosa y al consumo periférico de ésta (dependiente e independiente de la insulina). El modelo asume que la glucosa se distribuye en un solo compartimento y que la insulina ejerce sus acciones desde el compartimento intersticial. Por último, el modelo utiliza la insulina plasmática durante el TTIVG como una entrada al sistema, obviando así la dificultad de modelizar la excreción de la insulina y rompiendo (matemáticamente, que no experimentalmente) la interrelación glucosa/insulina.

### Implementación informática

El programa MINMOD analiza los resultados de la glucosa y la insulina obtenidos en las extracciones múltiples realizadas tras un TTIVG. El programa consta de tres bloques principales que describimos brevemente a continuación<sup>11</sup>.

**Entrada de datos.** Los datos introducidos en el programa son los valores de glucosa e insulina obtenidos en los diferentes tiempos de extracción tras el TTIVG. Se persigue dar más importancia, en el proceso de minimización, a aquellas medidas de glucemia que muestren una menor dispersión. En el proceso de minimización se ponderan como 0 los primeros tiempos del TTIVG, puesto que el modelo asume la existencia de un único compartimento de glucosa bien mezclado, que suele alcanzarse en los primeros 8 minutos tras el TTIVG. El programa también pondera como 0 aquellos puntos de la curva de glucemia que se apartan demasiado del patrón

esperado (por errores en la recogida de la muestra o en el análisis), o bien sobrepondera algún punto por donde debería pasar la curva teórica.

**Cálculos.** El programa realiza un promedio de la glucemia y la insulinemia basales, la media y la desviación estándar de las medidas de glucemia e insulinemia en cada punto del muestreo, el escalado de parámetros, una interpolación lineal de las curvas de glucemia e insulinemia, y una estimación del conjunto óptimo de parámetros mediante el algoritmo de minimización no lineal de Marquardt.

**Salida de resultados.** El programa da por finalizada la búsqueda del mínimo cuando se cumplen algunos de los criterios de convergencia, o cuando se alcanza un número máximo de evaluaciones de la función de minimización previamente establecido. Si la convergencia ha sido adecuada, el programa proporciona el patrón teórico de la glucemia, los valores de la variable  $X(t)$  en cada tiempo, los parámetros  $p1$ ,  $p2$ ,  $p3$  y  $G0$ , los índices  $S_i$  y  $S_g$  con sus respectivas desviaciones estándar fraccionadas (DEF), y la suma de cuadrados. En caso de no poder alcanzar una convergencia adecuada, el programa lo indicará. La DEF de los parámetros proporciona la precisión con que éstos son estimados. Cuando la DEF es  $>100\%$ , se considera que la precisión no es suficiente y no se acepta la convergencia como válida. La suma de los cuadrados entre la glucemia estimada y la real nos proporciona información sobre la bondad del ajuste.

En la figura 2 podemos ver la representación gráfica de los resultados finales del modelo mínimo utilizando el TTIVG modificado con insulina en un control sano.

## Índices del modelo mínimo

El modelo mínimo nos permite obtener los parámetros metabólicos siguientes: índice de sensibilidad tisular a la insulina ( $S_i$ ), índice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina ( $S_g$ ) y función de la célula beta pancreática.

### Índice de sensibilidad tisular a la insulina ( $S_i$ )

$S_i = p3 / p2$ , es decir,  $S_i = (K2 \times [K4 + K6]) / K3$

Sus unidades designadas son:  $\times 10^{-4} \text{ min}^{-1} / \mu\text{UI/mL}$ . Representa el incremento en la desaparición neta de glucosa de su espacio de distribución ocasionado por un aumento unitario de la insulina.

### Índice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina ( $S_g$ )

Corresponde al parámetro  $p1$ .

$$S_g = p1 = K1 + K5$$

Sus unidades son  $\text{min}^{-1}$ . Corresponde a la capacidad de la glucosa para incrementar su aclaramiento plasmático al suprimir la PHG y aumentar su captación periférica independiente de los niveles de insulina en plasma. Representa el incremento en la desaparición fraccional neta de la glucemia ocasionado por un aumento de la misma.

### Función de la célula beta pancreática

El AIRg (del inglés *acute insulin response to glucose*) es la respuesta aguda de la insulina como consecuencia del estímulo de la glucosa exógena durante los primeros 10 minutos del TTIVG.

## Modificaciones del TTIVG inicial con tolbutamida, insulina y reducción del número de extracciones. Validación frente al CEH

### Protocolo estándar

El modelo mínimo fue originalmente desarrollado en perros, los cuales presentan una reacción secretora de insulina retrasada en respuesta a un TTIVG. Al comparar los índices  $S_i$  del modelo mínimo con los del CEH en perros se obtuvo una excelente correlación<sup>14</sup> ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,005$ ). Sin embargo, en humanos, el pico de secreción de insulina provocado por el TTIVG se superponía temporalmente con el periodo durante el cual las elevadas concentraciones de glucosa constituían el principal determinante de la desaparición de ésta. Los primeros trabajos que compararon ambos métodos en humanos obtuvieron una mal correlación entre los índices  $S_i$ <sup>15</sup> ( $r = 0,44$ ).

### Protocolo modificado con tolbutamida

Para aumentar la seguridad de los índices  $S_i$  y  $S_g$  en humanos, Beard et al.<sup>12</sup> propusieron modificar el TTIVG añadiendo 300-500 mg de tolbutamida (según el índice de masa corporal [IMC]) en bolo intravenoso en el minuto 20 tras la administración de la glucosa, momento en el que los niveles de glucosa han disminuido a valores casi normales. Con ello se conseguía una mayor efectividad a la hora de distinguir entre SPI ( $S_i$ ) y efec-

Input data file: J-GF.dat  
 Iteration SSG  
 1 78.11  
 2 78.11

RESULTADOS FINALES

Tiempo	Glucosa	Estimada	Insulina
0	97	353	9,6
2	415	341	145
3	369	334	152
4	347	327	81
5	330	321	60
6	315	314	45
8	309	300	30
10	275	286	19
12	272	274	38
14	276	263	20
16	240	252	31
19	235	237	22
22	222	222	256
24	214	209	230
25	202	203	226
27	191	190	130
30	166	168	118
40	131	118	44
50	97	93	20
60	74	83	15
70	79	79	16
90	78	81	8,8
100	90	84	10
120	97	89	12
140	107	100	10
160	96	98	11
180	97	90	9,6

CONVERGENCIA ALCANZADA  
 TRAS 2 REPETICIONES

Suma final de cuadrados= 225,3

Parámetros	Valores estimados	DEF (%)
Sg	0,0252	5,4
P2	0,04	7,3
P3	1,34e-005	5,6
G0	353,4	1,26
Si	3,35	12,8

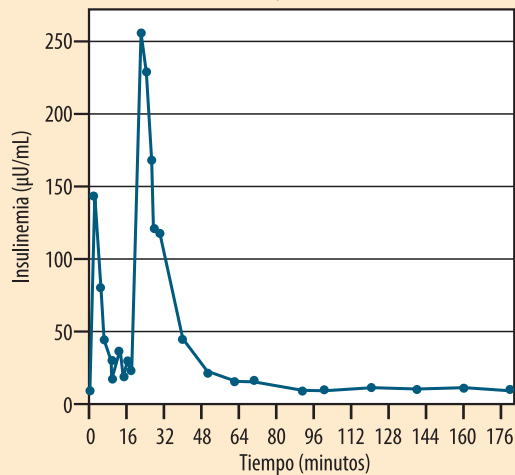
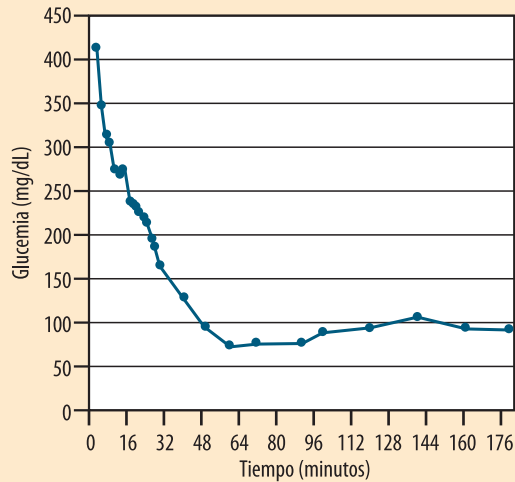


Figura 2. Representación gráfica de los resultados finales del modelo mínimo utilizando el TTIVG modificado con insulina en un control sano

tividad de la glucosa (Sg). La correlación del Si con este protocolo, comparado con el obtenido con el CEH, fue muy buena ( $r= 0,84$ ;  $p < 0,002$ ). Además, la DEF de los parámetros obtenidos fue menor, lo que indicaba una mayor precisión en los índices obtenidos. Bergman et al.<sup>16</sup> también obtuvieron una excelente correlación con este protocolo comparado con el CEH ( $r= 0,89$ ;  $p < 0,001$ ). Al realizar la conversión para expresar los índices obtenidos por las dos técnicas en las mismas unidades observaron que los valores eran similares, apreciándose tan sólo una diferencia del 17%. Esto pone de manifiesto que el modelo mínimo y el CEH miden el mismo parámetro fisiológico.

### Protocolo modificado con insulina

La administración de un bolo intravenoso de 0,03 UI de insulina rápida/kg de peso en el minuto 20 del TTIVG permite la utilización del modelo mínimo en pacientes diabéticos o con una mala respuesta secretora de insulina. Saad et al.<sup>17</sup> utilizaron este protocolo en sujetos con tolerancia alterada a la glucosa y diabetes tipo 2, y obtuvieron una correlación del Si comparada con el CEH de 0,62 ( $p < 0,001$ ). Debemos tener en cuenta que este trabajo se realizó con un número amplio de pacientes, todos con una gran RI. Expresados en las mismas unidades, los valores del Si obtenidos por el modelo mínimo fueron un 66% inferiores a los del CEH.

**Tabla 1. Protocolos del TTIVG, correlación de los Si obtenidos comparados con los obtenidos con el CEH, y limitaciones en la investigación y la práctica clínica**

Protocolo	Modificación	CC comparado con el CEH	Limitaciones
TTIVG estándar	–	r= 0,44	No recomendado
TTIVG modificado con tolbutamida	300-500 mg de tolbutamida en el minuto 20	r= 0,89	Diabetes e intolerancia a la glucosa
TTIVG modificado con insulina	0,03 UI de insulina rápida en el minuto 20	r= 0,81 (r= 0,62 en diabéticos)	Ninguna
TTIVG con reducción del número de muestras	Doce extracciones en lugar de 30	r= 0,78	Diabetes e intolerancia a la glucosa Sólo para el protocolo con tolbutamida

CC: coeficiente de correlación; CEH: *clamp* euglicémico hiperinsulinémico; Si: índice de sensibilidad a la insulina; TTIVG: test de tolerancia intravenoso a la glucosa.

### Acortamiento del muestreo

Para la aplicación del modelo mínimo a estudios clínicos y epidemiológicos sería ideal poder disminuir el número de extracciones a fin de abaratar los costes y reducir el trabajo, manteniendo siempre una aceptable precisión. Steil et al.<sup>18</sup> propusieron un esquema de muestreo reducido, con 12 extracciones, aplicable al protocolo modificado con tolbutamida. Los tiempos propuestos por estos autores para las extracciones eran los minutos 0, 2, 4, 8, 19, 22, 30, 40, 60, 80, 120 y 180. Esta reducción no tuvo un impacto llamativo en el valor de los índices Si y Sg (menos de un 20%), y presentó una buena correlación con el muestreo completo. Sin embargo, la precisión fue menor, con una DEF de los parámetros superior<sup>19</sup>. Además, el acortamiento del muestreo con el protocolo modificado con insulina reveló una mala correlación del índice Si con el obtenido con el CEH en pacientes diabéticos, lo que constituye una limitación para este protocolo. Por tanto, este protocolo debería limitarse a la utilización con tolbutamida y a estudios que incluyeran un gran número de pacientes, y no debería emplearse en sujetos diabéticos.

Finalmente, debemos señalar que la reproducibilidad del modelo mínimo es incluso superior a la del CEH, con coeficientes de variación del 16 frente al 22%; con la reducción del protocolo a 12 extracciones, el coeficiente de variación aumenta al 28%<sup>20</sup>. En la tabla 1 mostramos los diferentes protocolos con las modificaciones, los coeficientes de correlación comparados con el CEH, y las limitaciones para su uso clínico.

### Ventajas, limitaciones y uso clínico apropiado

El análisis mediante el modelo mínimo del TTIVG modificado es más sencillo que el CEH. La duración es me-

nor, no precisa personal cualificado y supone una labor menos intensiva, ya que no se requieren condiciones de equilibrio y no precisa de la infusión intravenosa de sustancias con un ajuste continuo, por lo que presenta menos riesgos para el paciente. Permite obtener información sobre la SPI, la eficacia de la glucosa y la función de la célula beta a partir de un sencillo test dinámico. Asimismo, genera predicciones excelentes sobre la utilización de la glucosa durante el TTIVG<sup>3,5,11,20</sup>.

El Si obtenido mediante el modelo mínimo ha demostrado ser un potente predictor del desarrollo de diabetes en hijos de padres diabéticos<sup>21</sup>. Además, el modelo mínimo puede ser utilizado en estudios de población relativamente grandes. Así, en el Insulin Resistance Atherosclerosis Study<sup>22</sup>, un estudio epidemiológico prospectivo a gran escala (n= 1.624), se ha estudiado la asociación entre el Si y la aterosclerosis y otros factores de riesgo cardiovascular.

Nuestro grupo del Hospital Clínico Universitario de Valencia ha trabajado con el modelo mínimo utilizando la modificación del TTIVG con insulina. Este método nos ha permitido aclarar diferentes aspectos de la fisiopatología de la hiperlipemia familiar combinada, la dislipemia genética más frecuente entre los supervivientes a un infarto agudo de miocardio. En estos sujetos observamos un Si significativamente inferior, comparado con los controles sanos apareados según edad e IMC (1,63 ± 0,9 frente a 2,83 ± 1,2; p= 0,002), lo que pone de manifiesto que la RI es un mecanismo fisiopatológico fundamental en esta dislipemia<sup>23</sup>. Además, los valores más bajos del Si (mayor grado de RI) los presentaron los sujetos con cardiopatía isquémica<sup>24</sup> y aquellos con dislipemia de fenotipo IV (hipertrigliceridemia)<sup>25</sup>.

Adicionalmente, junto a la evaluación del Si, el modelo mínimo nos permite obtener datos fiables y válidos sobre

la eficacia de la glucosa en relación con su propia captación tisular, y también sobre el bloqueo de la PHG (Sg) y sobre la función de la célula beta, los cuales, junto con la SPI, constituyen los tres factores principales relacionados con la tolerancia a la glucosa. La disminución del Sg es un hallazgo característico en sujetos con diabetes tipo 2, tanto si presentan RI como si no<sup>26</sup>. También está disminuido en sujetos sedentarios y con descenso de la masa muscular. El Sg podría reflejar el sistema de gluco-regulación vía glutamato en el músculo esquelético<sup>27</sup>.

Como principales inconvenientes cabría señalar que, aun siendo más sencillo que el CEH, en el TTIVG es necesario realizar una infusión de glucosa e insulina intravenosa, canalizar dos venas periféricas y extraer múltiples muestras sanguíneas durante tres horas, lo que lo aproxima a lo que podríamos considerar un proceso muy laborioso. Además, la simplificación que el modelo mínimo realiza de la fisiología de la homeostasis de la glucosa supone importantes limitaciones. Por ejemplo, la representación de la dinámica de la glucosa en un espacio monocompartimental provoca sistemáticamente una sobrestimación del Sg y, simultáneamente, una infraestimación del Si. En situaciones de RI o de alteración de la secreción de insulina, la determinación del Si es menos fiable, ya que el modelo mínimo requiere un test dinámico y una adecuada respuesta de insulina para evaluar la sensibilidad a esta última. En estas condiciones, el modelo mínimo sobrestima el Sg para predecir con seguridad la desaparición de la glucosa durante el TTIVG. Esto puede provocar la obtención de resultados negativos del Si en algunos casos de sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

Finalmente, el modelo mínimo presenta dificultades para conseguir buenas convergencias y parámetros precisos en determinadas circunstancias. Las diferencias entre la glucemia basal y la obtenida al final del TTIVG, la cantidad de insulina secretada tras el TTIVG, y la precisión en la medida de la glucemia y la insulinemia van a condicionar enormemente la precisión de los índices<sup>3,26</sup>.

## Conclusiones

El modelo mínimo nos permite evaluar de forma eficaz y segura distintos parámetros implicados en la tolerancia a la glucosa, tanto en el individuo sano como en el diabético. Su realización es bastante más sencilla que la del CEH, y nos permite obtener un índice de SPI altamente

correlacionado con el obtenido con esta segunda técnica. Puede utilizarse para conocer los cambios metabólicos a través del tiempo en un mismo sujeto, o valorar la eficacia de ciertas terapias farmacológicas o dietéticas en diferentes patologías. Finalmente, el modelo mínimo proporciona también otros parámetros de interés en el estudio de la tolerancia a la glucosa, como la efectividad de la glucosa y la respuesta aguda insulínica a su estímulo. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

A.Á. Merchante declara que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

### Consideraciones prácticas

- El modelo mínimo es una representación matemática de la homeostasis de la glucosa. Utilizando el programa MINMOD, nos permite obtener un índice de SPI a partir del análisis de la glucosa y la insulina en múltiples extracciones tras un TTIVG.
- Las modificaciones del protocolo inicial con tolbutamida o insulina permiten obtener un índice de SPI con una excelente correlación frente al obtenido mediante el CEH, por lo que es posible realizar estudios, incluso en pacientes diabéticos, utilizando insulina.
- El modelo mínimo nos ofrece información sobre otros aspectos implicados en la fisiopatología de la tolerancia a la glucosa, como el índice de efectividad de la glucosa y la funcionalidad de la célula beta pancreática.

## Bibliografía

1. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
2. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Ann Rev Nutr*. 2005;25:391-406.
3. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metabol*. 2008;294:E15-26.
4. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol*. 1979;237:E214-23.
5. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979;236:E667-77.
6. Saad MF, Anderson RL, Laws A. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes*. 1994;43:1114-21.

7. Coates PA, Luzio SD, Brunnel P, Owens D. Comparison of estimates of insulin sensitivity from minimal model analysis of the insulin-modified frequently sampled intravenous glucose tolerance test and isoglycemic hyperinsulinemic clamp in subjects with NIDDM. *Diabetes*. 1995;44:631-5.
8. Welch S, Gebhart SSP, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1508-18.
9. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38:1165-74.
10. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrin Reviews*. 1985;6:45-86.
11. Pacini C, Bergman RN. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 1986;23:113-22.
12. Beard JC, Bergman RN, Ward WK, Porte Jr D. The insulin sensitivity index in nondiabetic man: correlation between clamp-derived and IVGTT derived values. *Diabetes*. 1986;35:362-9.
13. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiological evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. Measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981;68:1456-67.
14. Finegood DT, Pacini G, Bergman RN. The insulin sensitivity index: correlation in dogs between values determined from the intravenous glucose tolerance test and the euglycemic glucose clamp. *Diabetes*. 1984;29:979-87.
15. Donner CC, Frazee E, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Foley JE, Reaven GM. Presentation of a new method for specific measurements of in vivo insulin-stimulated glucose disposal in humans: comparison of this approach with the glucose clamp and the minimal model techniques. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:723-6.
16. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J Clin Invest*. 1987;68:1456-67.
17. Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Chen YI, et al. (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes*. 1994;43:114-21.
18. Steil GM, Volund A, Kahn SE, Bergman RN. Reduced sampled number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Suitability for use in population studies. *Diabetes*. 1993;42:250-6.
19. Steil GM, Murray J, Bergman RN, Buchanan TA. Repeatability of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model. Implications for study design. *Diabetes*. 1994;43:1365-71.
20. Alpizar M, Escalante JM. Modelo Mínimo. Su aplicación para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta *in vivo*. *Rev Endocrinol Nutr*. 1998;6:1-6.
21. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992;340:925-9.
22. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) investigators. *Circulation*. 1996;93:1809-17.
23. Ascaso JF, Merchante A, Lorente RI, Real JT, Martínez-Valls J, Carmena R. A study of insulin resistance using the minimal model in nondiabetic familial combined hyperlipidemic patients. *Metabolism*. 1998;47:508-13.
24. Ascaso JF, Lorente RI, Merchante A, Real JT, Priego A, Carmena R. Insulin resistance in patients with familial combined hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;80:1484-7.
25. Ascaso JF, Real JT, Merchante A, Rodrigo A, Carmena R. Lipoprotein phenotype and insulin resistance in familial combined hyperlipidemia. *Metabolism*. 2000;49:1627-31.
26. Taniguchi A, Nakai Y, Doi K, Fukushima M, Nagata Y, Kawamura H, et al. Glucose effectiveness in two subtypes within impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 1994;43:1211-7.
27. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes*. 2005;54:1914-25.



Actividad acreditada por el Consell Català de la Formació Mèdica Continuada y por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **1,1 créditos**



Para obtener los créditos deberá responder correctamente un mínimo de 10 preguntas (el 80%) del test de evaluación disponible en [www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)

Para ello debe acceder y registrarse en la web de Formación Médica Continuada [www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com) donde están disponibles los contenidos de cada uno de los seminarios, la respectiva evaluación y los diplomas de acreditación.

**Importante:** La evaluación de los seminarios **solamente** podrá responderse mediante el formulario online

Más información:

Secretaría técnica de Ediciones Mayo

[secretaria@aulamayo.com](mailto:secretaria@aulamayo.com)

tel. 93 209 02 55

(horario de atención: 9:00-11:30; 15:30-17:30)



aula mayo

Aula Mayo acredita tu formación

[www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)



Sociedad Española de Diabetes