



Sensibilidad a la insulina, secreción de insulina y grado de tolerancia a la glucosa en un grupo de personas de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2: algunas consideraciones metodológicas

Sr. Editor: Hemos leído con interés y atención el trabajo de Conget et al¹ sobre la relación entre sensibilidad y secreción de insulina con el grado de tolerancia a la glucosa en un grupo de personas de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y deseáramos realizar algunas consideraciones. En primer lugar, los autores estudian a un total de 65 individuos con riesgo teórico de presentar una DM2. Sin embargo, de esos 65 individuos al menos 13 (un 20% de toda la muestra) presentan ya una DM2 utilizando la prueba de tolerancia oral a la glucosa, según refieren los propios autores, y además otros 5 sujetos (que pueden coincidir o no en parte con los 13 anteriores) presentaban una DM2 según los criterios de la American Diabetes Association. Por tanto, consideramos que esos individuos no deben ser incluidos en la evaluación que realizan, ya que no se trata de sujetos con riesgo de sufrir una DM2, sino de pacientes con DM2 propiamente dicha. Esto debería ser así no sólo por el título del trabajo, sino también por una consideración metodológica adicional. Los autores utilizan la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa con muestreo frecuente y con la administración de glucosa, y el modelo mínimo² para valorar la secreción de insulina (índice de disponibilidad) y la sensibilidad a la insulina³. El modelo mínimo es un modelo matemático que se basa en determinados supuestos que no son totalmente exactos, como es que la distribución de la glucosa sigue un modelo monocompartimental, cuando un modelo bicompartimental se ajusta mejor a lo que realmente sucede^{3,4}. Esta inexactitud genera una sobrestimación del índice de disponibilidad y una infraestimación de la sensibilidad a la insulina^{3,4}. Aunque estas pequeñas desviaciones son tolerables en los individuos sin DM2, en los que la presentan la infraestimación de la sensibilidad es especialmente notoria, y se ha descrito que la correlación entre sensibilidad medida por el modelo mínimo y la obtenida mediante el patrón de referencia, el *clamp* euglicémico e hiperinsulinémico, es débil⁵. Por todas estas razones creemos que los individuos con DM2 no deben ser incluidos en el análisis.

Finalmente, quisiéramos hacer unas reflexiones sobre los modelos de regresión para el estudio de asociaciones entre diferentes variables. Probablemente por limitaciones de espacio los autores omiten mencionar todas las variables que evalúan y aquellas que intentan entrar en los modelos de regresión para explicar la variabilidad de la glucemia en ayunas y la de la glucemia a las 2 h. Siguiendo a Domenech⁶, creemos que es tan importante mencionar las variables que entran en el modelo como las que no entran, y que es necesario indicar los criterios utilizados para elegir el mejor modelo de regresión. La elección del mejor modelo de regresión requiere de un esfuerzo conceptual y manual notables, ya que el programa SPSS no puede hacerlo por sí solo automáticamente, por ejemplo, mediante el método paso a paso, como realizan los autores⁶. Por ello, si el programa se utiliza de forma automática, pueden producirse situaciones de colinealidad, que pue-

den desestabilizar los modelos matemáticos y hacer difícil la obtención de conclusiones válidas⁶. A este respecto los autores concluyen que la glucemia en ayunas está explicada en un 57% por la glucemia a las 2 h y por la secreción de insulina. Sin embargo, luego indican que la glucemia a las 2 h depende en un 76% de la edad, la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina. Por todo ello, se puede deducir que la glucemia en ayunas depende de la sensibilidad a la insulina (además de la secreción), aunque los autores concluyen al final del estudio que la glucemia basal depende sobre todo de la secreción de insulina y la glucemia a las 2 h de la sensibilidad a la insulina, como otros autores ya han demostrado y muy bien indican Conget et al.

José Miguel González-Clemente^{a,b},
Gabriel Giménez-Pérez^a, Asumpta Caixàs^a
y Dídac Mauricio^a

^aUnidad de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell.
^bDepartament de Ciències Experimentals i de la Salut. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

1. Conget I, Fernández-Real JM, Costa A, Casamitjana R, Ricart W. Relación de la sensibilidad a la insulina y de la secreción de insulina con el grado de tolerancia a la glucosa en un grupo de personas de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 491-492.
2. Pacini G, Bergman RN. MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Computer Methods Progr Biomed* 1986; 23: 113-122.
3. Caumo A, Vicini P, Cobelli C. Is the minimal model too minimal? *Diabetologia* 1996; 39: 997-1000.
4. Vicini P, Caumo A, Cobelli C. The not IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1997; 39: 997-1000.
5. Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Chen YD et al. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. *Diabetes* 1994; 43: 1114-1121.
6. Domenech JM. Construcción de un modelo de regresión múltiple con fines predictivos: selección de la mejor ecuación. En: *Análisis multivariante en Ciencias de la Salud. Modelos de regresión*. Unidad didáctica 5. Esplugs de Llobregat: Editorial Gráficas Signo, S.A., 1999; 1-61.



Sr. Editor: Nos congratulamos del interés demostrado por González-Clemente et al por nuestro trabajo pero, aunque agradecemos sus comentarios, tenemos que manifestar que no compartimos la mayoría de sus aseveraciones. El hecho de que alguno de los pacientes incluidos en el estudio presentara alguna alteración en la tolerancia a la glucosa al inicio del mismo no hace más que corroborar que, efectivamente, y como deseábamos, habíamos seleccionado a un grupo de riesgo de presentar diabetes. Pero en ningún caso se puede afirmar que alguno de ellos presentaba una diabetes definida, dado que, como muy bien queda clarificado en los criterios de la American Diabetes Association, en pacientes asintomáticos el diagnóstico de diabetes debe confirmarse en una segunda ocasión¹. No tengan ninguna duda González-Clemente et al de que de existir algún sujeto con diabetes definida hubiera sido inmediatamente excluido del estudio. El hecho de que sujetos con riesgo presenten este tipo de resultados en una prueba de

tolerancia oral a la glucosa, o en una determinación de glucemia en ayunas aislada, es bien conocido y característico. Nuestra experiencia de más de 5 años de estudio y seguimiento pormenorizado de este tipo de personas, incluyendo la participación en un estudio internacional de prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que incluyó más de 10.000 pruebas de tolerancia oral a la glucosa²⁻⁶ nos dice que el comportamiento frente a una prueba de tolerancia oral a la glucosa de esta población es oscilante debido, al menos en parte, a la variabilidad inherente a la prueba. De todos modos, y a nuestro modesto entender, lejos de discusiones semánticas, lo importante es reconocer que los sujetos con riesgo de padecer una DM2 no sólo merecen una atención especial por este hecho en sí mismo, sino porque a su vez se caracterizan por presentar toda una pléyade de características clinicometabólicas que los predispone también a desarrollar enfermedad cardiovascular.

Si tenemos en cuenta el párrafo anterior, no hay lugar para la preocupación de González-Clemente et al por la falta de eficacia del modelo mínimo (MinMod) en el estudio de pacientes con DM2, en tanto en cuanto no había pacientes con DM2 definida en nuestro estudio. Pero dado que desconocemos su experiencia práctica en el tema, y aprovechándonos de la nuestra (especialmente la de alguno de los coautores de nuestro trabajo J.M.F.R., W.R., R.C.), realizaremos algunos comentarios al respecto por si han de servirles en el futuro en el uso del MinMod como aproximación al estudio de la secreción de insulina y la sensibilidad a la acción de esta hormona^{7,8}. Estamos completamente de acuerdo en que el MinMod puede infravalorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM2 establecida. Sin embargo, en situaciones iniciales en la historia natural de la enfermedad de «prediabetes tipo 2» o en sujetos con síndrome metabólico, ha demostrado fehacientemente su eficacia y utilidad^{8,9}. Obviamente a la hora de investigar *in vivo* la sensibilidad y secreción de insulina cualquier método, por mucho que éste se precie (incluyendo los denominados «patrones de referencia»), no deja de ser una mera aproximación a la realidad con sus limitaciones intrínsecas (algunas de índole anatómica insalvable) y las que se relacionan con el grupo de sujetos y situaciones en las que se aplica.

En cuanto a la inquietud sobre el abordaje estadístico en nuestro trabajo, queremos manifestar que las limitaciones de espacio en el formato «Original breve» condicionan la extensión final del artículo. No obstante, a nuestro entender realizamos el esfuerzo conceptual y manual necesario con el fin de no desestabilizar el modelo matemático y dificultar la obtención de conclusiones válidas a través del modelo de regresión. Tanto es así que con el fin de huir de la tentadora y fácil oferta de análisis que ofrece el programa SPSS para Windows, y conociendo nuestras limitaciones, solemos buscar asesoramiento previo en la Unidad de Epidemiología y Bioestadística de nuestro centro, y en este caso dicho asesoramiento comportó la exclusión de situaciones de colinealidad entre las variables. En resumen, y pese a nuestro desacuerdo con González-Clemente et al, de las discrepancias bien entendidas se nutre el mejor debate. Que el nuestro sirva para mejorar la calidad de los trabajos de todos nosotros.

Ignacio Conget, Àngels Costa
y Roser Casamitjana*

Servicio de Endocrinología y Diabetes, y *Hormonología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona.