



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. Esplugues 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.

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
2. Costa A, Conget I, Treserras R, Gomis R. Utilidad de la glucemia basal y de la hemoglobina glicada para la detección de tolerancia anormal a la glucosa en familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 241-244.
3. Costa A, Ríos M, Casamitjana R, Gomis R, Conget I. High prevalence of abnormal glucose tolerance and metabolic disturbances in first degree relatives of type 2 diabetic patients. A study in Catalonia, a mediterranean community. *Diab Res Clin Pract* 1998; 41: 191-196.
4. Costa A, Ríos M, Fernández M, Gomis R, Conget I. The 1997 ADA diabetes diagnostic categories: impact on employees' annual medical examination. *Diabet Med* 1999; 16: 528-529.
5. Costa A, Carmona F, Martínez S, Quintó L, Levy I, Conget I. Postpartum reclassification of glucose tolerance in women previously diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17: 595-598.
6. Chiasson JC, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M, and The STOP-NIDDM trial group. The STOP-NIDDM trial. An international study on the efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. *Diabetes Care* 1998; 21: 1720-1725.
7. Fernández-Real JM, Gutiérrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernández-Castañer M, Vendrell J et al. The TNF- α gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997; 46: 1468-1472.
8. Fernández-Real JM, Ricart W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana R, Cabrero D et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-68.
9. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-568.



Moratoria para el test de Kveim

Sr. Editor: Hemos leído con gran interés la reciente revisión sobre la sarcoidosis publicada por Mañá en su Revista¹. El artículo resalta, entre otros aspectos, por la exhaustividad de los criterios diagnósticos y por la incorporación de las recientes novedades terapéuticas. El autor describe la prueba de Kveim-Siltzbach (TK-S), determinando la rentabilidad en las distintas situaciones clínicas e indicando lo infundado de las dudas acerca de la seguridad sobre la transmisión de enfermedades. Hemos creído conveniente hacer algunas consideraciones con respecto al diagnóstico, concretamente en lo referente al TK-S. En este apartado el autor sostiene que los temores con respecto a la posible transmisión de enfermedades son infundados. En relación con este último aspecto, quisiéramos indicar la necesidad de evaluar la posibilidad de transmisión del agente causal de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ). Actualmente se asume que esta enfermedad está provocada por una proteína anómala, a la que se ha denominado prion de la ECJ, que por homología con la secuencia primaria de aminoácidos del resto de priones se ha denominado comúnmente proteína del prion del scrapie (Prp^{sc})². Se sabe que en pacientes con

vECJ, la Prp^{sc} se encuentra en el sistema nervioso central (SNC) y en el tejido linforeticular, específicamente el bazo³ incluyendo la Organización Mundial de la Salud (OMS) este tejido dentro de la categoría de tejidos con alto título de infectividad y habiéndose demostrado que la inoculación de este material infectado transmite el prion al receptor⁴.

Esta proteína se ha demostrado resistente a la radiación ionizante y a la esterilización estándar en autoclave, así como parcialmente al fenol⁵, por lo que la OMS recomienda como inactivación la asociación de hidróxido de sodio a 20 °C durante una a 2 h junto con inactivación física con esterilización por calor húmedo (18 min a 3,10 kg/cm² a temperatura superior o igual a 134 °C)⁶. Esta dificultad de descontaminación eficaz sin alterar las propiedades antigénicas utilizadas para el diagnóstico ha determinado las recientes recomendaciones del Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC) y del Committee on the Safety of Medicines (CSM)⁷, que indican que sólo debería utilizarse para la elaboración del TK-S bazo de donantes procedentes de países libres de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y siempre, además, que se haya descartado en este material la presencia de la Prp^{sc}. Recomiendan así mismo que se retire cualquier lote actualmente remanente de este material. Otros organismos de salud pública aconsejan, además, que independientemente del país de origen estos donantes no se encuentren en grupos de alto o bajo riesgo de padecer ECJ⁸. El procedimiento actual para el manejo de material esplénico seguido por los Laboratorios de Salud Pública del Reino Unido cumple con las recomendaciones de la European Pharmacopocia. Someten al donante de bazo a una completa historia clínica asegurándose de que no ha recibido trasplante, hormona de crecimiento o transfusiones de sangre o plasma. Se descarta en sangre la existencia de enfermedades transmisibles (virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, virus de la hepatitis B, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, virus de la influenza A y B, adenovirus y virus respiratorio sincitial) y posteriormente, una vez extraído el bazo, se le somete a fenolización, irradiación a 25 kGy y posterior autoclave convencional. Hasta noviembre de 1998 el Departamento de Salud del Reino Unido no aceptó las recomendaciones del SEAC y del CSM referidas previamente. Asumiendo la aplicación correcta de aquellas recomendaciones, hay dos aspectos que condicionan no obstante la seguridad. En cuanto a la recomendación de países libres o con bajo riesgo de EEB, hay que indicar que desde la fecha de esta recomendación, la extensión geográfica de países afectados ha sido notable (hasta diciembre 2000 son Reino Unido, Irlanda, Portugal, Suecia, Francia, Bélgica, Liechtenstein, Dinamarca, Luxemburgo, Alemania, Omán, Italia, España y Canadá), por lo que actualmente ninguno de los habitantes de estos países sería tributario de donación de bazo. Sin embargo, atendiendo a lo ocurrido en los últimos 2 años, ¿es razonable que en la situación actual se admitan bazos de países no incluidos en esta relación? En segundo lugar, la detección del Prp^{sc} tiene sus limitaciones, ya que los sistemas de detección inmunohistoquímica se han desarrollado en el SNC y con estrategia de prevalencia. Su uso para la detección en tejido linfoidal humano y con estrategia de cribado no ha sido completamente validado, no siendo posible asegurar, por tanto, un valor predictivo negativo del 100%.

Actualmente el tejido esplénico utilizado por los Laboratorios de Salud Pública del Reino Unido para el TK-S procede de pacientes con sarcoidosis esplenectomizados, habiéndose utilizado en los últimos 12 años sólo dos bazos para la producción de esta prueba, sin que los donantes hasta la fecha hayan desarrollado enfermedad neurológica y sin que hasta 1990 se hayan descrito vECJ en pacientes sometidos a esta prueba⁹. La incubación prolongada de hasta 30 años en ECJ iatrógena no permite descartar con seguridad que el material no pudiera estar contaminado ni que los receptores la desarrollen en un futuro.

¿Es posible evaluar el riesgo? Resulta difícil precisar con seguridad cuántos test de Kveim se han realizado en España desde 1986, pero se sabe que de cada bazo se extraen entre 1.000 y 1.500 dosis de test. La escasa cantidad de tejido utilizado (menos de 0,5 mg), junto a al vía de administración (subcutánea), hace pensar razonablemente que el riesgo sea bajo, pero no nulo. En definitiva, si bien es verdad que el uso del TK-S es muy infrecuente y que hasta la fecha no se han descrito casos de vECJ asociados a la realización de esta prueba, teniendo en cuenta las recomendaciones del SEAC y CSM, que la lista de países afectados por la EEB es cada vez mayor, que la latencia de la enfermedad imposibilita diferenciar con seguridad si el donante está afectado, que es necesario evaluar mejor la sensibilidad y especificidad del estudio inmunohistoquímico (máxime cuando la falta de prevalencia fiable impide establecer el valor pronóstico negativo) y que la sensibilidad del TK-S en las formas crónicas es muy escasa, parece razonable establecer una moratoria para este test, que debería descartarse por el momento como prueba diagnóstica.

Agradecimiento

A la Srta. Remedios Berenguer Jiménez (Hemeroteca de la Facultad de Medicina) por su apoyo documental.

Antonio Fernández Moyano,
José Luis Callejas Rubio,
César Palmero Palmero y José López Haldón
Hospital San Sebastián. Écija. Sevilla.

1. Mañá J. Sarcoidosis. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 307-311.
2. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci Am* 1995; 272: 48-57.
3. Weissmann C, Raeber AJ, Montrasio F, Hegyi I, Frigg R, Klein MA et al. Prions and the lymphoreticular system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 177-184.
4. Tateishi J, Hikits K, Kitamoto T, Nagara H. Experimental Creutzfeldt-Jakob disease: induction of amyloid plaques in rodents. En: Prusiner SB, McKinley MP, editores. Prions: novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease. Londres: Academic Press, 1987; 415-426.
5. Brown P, Wolff A, Gadjusek DC. A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissue samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1990; 40: 887-890.
6. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO Consultation; 23-26 de marzo de 1999.
7. Spongiform Encephalopathy Advisory Committee: annual report, 1998/99 (april 1999): (<http://www.maff.gov.uk/maffhome.htm>).
8. National Health and Medical Research Council. Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. Guidelines on patient management and infection control. 1995. <http://www.health.gov.au/nhmrc/publicat/>
9. De Silva R, Will R. Moratorium on Kveim test. *Lancet* 1993; 342: 173.