

# **“Convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la glucemia de ayuno, la hemoglobina glucosilada e insulinemia”**

**Jornadas Rioplatenses, 24 y 25 de abril de 2010**

**Colonia, República Oriental del Uruguay**

## **ÍNDICE**

- Introducción
- Objetivos y metodología de trabajo
- Integrantes
- Funciones
- Capítulo1: Glucemia en ayunas, categorías de alto riesgo y diagnóstico de diabetes
- Capítulo 2: Hemoglobina glucosilada
- Capítulo 3: Insulinemia

## **Introducción**

Las Jornadas Rioplatenses de Diabetes comenzaron a realizarse en el año 1980, cuando un grupo de diabetólogos argentinos y uruguayos, interesados en profundizar temas de la especialidad de interés común para ambos países, comenzaron a reunirse con periodicidad.

Se realizaron desde entonces 4 encuentros donde se discutieron y consensuaron los siguientes temas, que posteriormente serían publicados:

- 1980: Clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus.
- 1983: Normas de seguimiento en el paciente diabético. Coordinado por el Dr. Saúl Senderey en la ciudad de Chascomús.
- 1985: Educación del paciente diabético y su familia. Coordinado por el Dr. Juan José Gagliardino en la ciudad de Colonia. Culmina en 1986 en la ciudad de La Plata.
- 1988: Atención primaria en diabetes. Coordinado por los Drs. Roberto Estrade y Saúl Senderey, en Colonia.

Es así que con el espíritu de retomar estas instancias de discusión e intercambio científico y de estrechar lazos de fraternidad, integrantes de la Sociedad Argentina de Diabetes y de la Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay realizamos este año las 5as. Jornadas Rioplatenses en la ciudad de Colonia. El tema elegido en esta oportunidad fue: “Convergencias, divergencias, variabilidad, puntos de corte e indicación de la glucemia de ayuno, la hemoglobina glucosilada e insulinemia”.

Ya que estos temas han generado gran debate a nivel mundial y que han salido nuevas recomendaciones internacionales al respecto, es que sentimos la necesidad de tomar una posición, basada en evidencia científica y que pueda ser adaptada a la realidad de nuestros países. El objetivo es difundir un documento que sea de utilidad para médicos generalistas y especialistas en su práctica clínica y autoridades nacionales en el campo de la Salud Pública.

Ambas Sociedades reconocen la dificultad de establecer recomendaciones sobre variables implicadas en forma directa en el diagnóstico y control de una patología como la diabetes, cuyas alteraciones metabólicas se producen en una forma continua. De todas maneras, reconocemos la importancia de establecer en forma consensuada estas recomendaciones a modo de referencia, que deberán ser aplicadas en forma individual teniendo en cuenta el contexto clínico de cada paciente.

Después de 22 años de interrupción de las Jornadas Rioplatenses de Diabetes, esperamos que este reencuentro en la ciudad de Colonia sirva como punto de comienzo para que estas reuniones tengan continuidad en el futuro.

Agradecemos especialmente a los laboratorios patrocinantes de ambos países, ya que sin su apoyo, estas jornadas no hubieran sido posibles.

## **OBJETIVOS**

Establecer en forma consensuada una recomendación por la Sociedad Diabetología y Nutrición del Uruguay y la Sociedad Argentina de Diabetes acerca de: las convergencias; divergencias; variabilidad analítica, biológica y clínica; puntos de corte e indicación en la glucemia en ayunas, la hemoglobina glucosilada y la insulinemia. Se creará de esta manera una opinión oficial para establecer lineamientos generales y específicos en ambos países.

Se confeccionará un documento que servirá para establecer recomendaciones sobre el uso y la prescripción en los pacientes. El mencionado podrá ser utilizado por entidades gubernamentales (nacionales, provinciales, regionales), sistemas, organizaciones de salud, etc.

## **METODOLOGÍA**

El equipo de trabajo encargado de confeccionar las recomendaciones se integró por: coordinadores generales, coordinadores de mesa e integrantes de mesa divididos en 3 grupos de trabajo.

## **FUNCIONES**

### **Función de los Coordinadores Generales**

Organizar la distribución de los grupos y entregar las normativas a los responsables de cada grupo.

Junto con los coordinadores de cada mesa, elaborar la redacción final de las recomendaciones en acuerdo con el resto de los concurrentes a las jornadas.

Ser los responsables de la publicación de la guías y de su difusión en cada uno de los correspondientes países.

### **Función de los Coordinadores de grupo**

Acordar la metodología y funcionamiento de cada mesa junto con su par del país vecino; comunicar luego a los integrantes de la mesa que integren. Ocuparse de que todos los integrantes tengan la información necesaria o puedan acceder a ella. Coordinar el intercambio de opiniones y discusiones. Elaborar el material para una puesta en común o presentación plenaria el segundo día de la jornada. Presentar un resumen de las conclusiones luego de la jornada a los coordinadores generales.

### **Función de los integrantes de los grupos**

Una vez obtenida la bibliografía, analizarla e incluir otras fuentes de información si lo consideran necesario. Participar de las discusiones e intercambio de datos con el fin de ayudar al responsable de cada grupo a elaborar el documento perteneciente al tema de discusión. Posteriormente, participar hacia el final del evento en la discusión general en reunión plenaria.

## **INTEGRANTES**

**Coordinadores Generales:** Dres. Raquel Traverso y Gustavo Frechtel.

**Mesa 1: Coordinadores:** Dras. Martha Sereday y Andrea Pelоче.

**Tema:** Glucemia en ayunas, categorías de alto riesgo y diagnóstico de diabetes.

**Integrantes:** Dres. Gustavo Frechtel, Víctor Commendatore, Nelson Rodríguez Pappini, Laura Coppes, Enzo Pereira, María José Ruffinatti.

**Mesa 2:** Coordinadoras: Dras. Mercedes Traversa y Virginia García.

**Integrantes:** Dres. Patricia Gaione, Gerardo Javiel, Isabel Costa, Raquel Traverso, Norma Ferrari, Raquel Urdaneta, Héctor Mazzei, Félix M. Puchulu, Oscar Rebolledo.

**Mesa 3:** Coordinador: Dr. Martín Rodríguez.

**Tema:** Insulinemia.

**Integrantes:** Dras. Carla Musso, María del Carmen Maselli, Alicia García, María Amelia Linari, Rosario Bueno, Cristina Ferrand, Cecilia Pacchiotti, Ana María Jorge.

### **Capítulo 1: Glucemia en ayunas, categorías de alto riesgo y diagnóstico de diabetes**

Previo al Consenso, los participantes convocados recibieron material bibliográfico y un conjunto de preguntas que sirvieron de guía para la discusión. Asimismo, se identificaron como relevantes los siguientes indicadores epidemiológicos y medidas de fuerza e impacto de asociación:

- a) Cambio en la prevalencia atribuible a una eventual reducción del punto de corte para GAA de 110 a 100 mg/dl (6,1 a 5,6 mmol/l).
- b) Riesgo Relativo de los desenlaces considerados relevantes para la categoría 100-110 mg/dl (5,6-6,1 mmol/l) respecto de valores inferiores a 100 mg/dl (5,6 mmol/l).
- c) Riesgo Atribuible para cada desenlace, considerado como la diferencia entre el riesgo absoluto de evento en personas expuestas a glucemias de ayunas ubicadas entre 100 y 110 (5,6 y 6,1 mmol/l), respecto de los valores inferiores a tal categoría. Estos valores se contrastaron con los obtenidos en diversos estudios para la categoría glucemia de ayunas >110 mg/dl (>6,1 mmol/l)<sup>1 2 3</sup>.

Tabla I. Asociación de incidencia de diabetes con GAA definida mediante diferentes valores de corte				
Estudio	Población	Referencia P/RR*	RR (95% IC) de incidencia de DM GAA 110 a <126 mg/dl (6,1 a <7,0 mmol/l )	RR (95% IC) de DM nueva GAA 100 a <110 mg/dl (5,6 a <6,1 mmol/l)
MONICA Finlandia	Cohorte (n 2.593) edad 45–64 años 10 años seguimiento	GA <90 mg/dl (<4,9 mmol/l)	6,4 (3,51; 11,9)	1,9 (1,1; 3,3)
Beijing	Tamizaje (627 personas de alto riesgo) edad ≥25 años 5 años seguimiento	GA <100 o <110mg/dl <5,6 o <6,1 mmol/l	,6 (1,8; 3,9) 2 (GA <110 mg/dl)* (<6,1 mmol/l)	1,6 (1,26; 3,28) (GA <100 mg/dl)* (<5,6 mmol/l)
Singapur	915 adultos con TGN o TGA 8 años seguimiento	GA <100 mg/dl <5,6 mmol/l	55,1 (20,4; 148,7)	12,4 (4,7; 32,8)
DESIR Francia	2,176 hombres y 2,267 mujeres (edad 30–64 años) 6 años seguimiento	GA <100 mg/dl <5,6 mmol/l	33,9 (21,3; 54,1)	5,0 (2,8; 8,7)
Ely Gran Bretaña	Cohorte (n 1,071) Edad 40–69 años 5 años seguimiento	GA <100mg/dl 5,4 mmol/l	15,4 (2,1; 115,7)	3,6 (0,4; 32,0)

**Tabla I. Tomada de Consenso de SAD<sup>4</sup>**

### **Definiciones y criterios diagnósticos de diabetes**

Dado el extendido uso actual de criterios de diagnóstico estandarizados para diabetes y para tolerancia a la glucosa alterada (TGA), quizá resulte difícil apreciar cuánta confusión existía hasta el momento en que se acordaron por primera vez dichos estándares. A pesar de esto, aún siguen existiendo dificultades para aplicar un solo criterio a nivel mundial con respecto a los puntos de corte para determinar glucemia de ayunas normal (GAN) o alterada (GAA).

En la GAA se verifica una progresiva disminución de la sensibilidad hepática a la insulina, una disfunción y una disminución de la masa de células beta. Aunque estos mecanismos aparecen como preponderantes, también existe una alterada secreción de GLP-1 y una inapropiada secreción elevada de glucagón<sup>5</sup>. En los estadios precoces de la GAA, el mecanismo fisiopatológico más importante es la declinación progresiva de la sensibilidad hepática a la insulina.

Las dificultades para determinar un punto de corte radican en que la glucemia es una variable continua sin un umbral franco de alteración.

En 1999, el comité de expertos de la ADA introdujo una nueva categoría denominada glucemia de ayuno alterada (GAA) (Cuadro 1), con valores de glucosa en plasma venoso  $\geq 110$  mg/dl, basándose en el nivel donde se pierde la primera fase de secreción de insulina en respuesta a glucosa intravenosa y se asocia con el aumento del riesgo de desarrollar diabetes y sus complicaciones micro y macrovasculares<sup>6</sup>.

La GAA no debe ser considerada como una entidad clínica, sino como un factor de riesgo para diabetes y para enfermedad cardiovascular. Además, si bien la diabetes está precedida por un estado de prediabetes, los individuos en esta situación clínica no siempre evolucionan a diabetes (solo 7-12%)<sup>7, 8</sup>.

Por este motivo, nosotros aceptamos el término “categorías de alto riesgo para diabetes” como lo rectifica la ADA en junio 2009, publicado en enero 2010.

Pero en 2003 la ADA propuso descender el punto de corte de la glucemia en ayunas (GA) a 100 mg/dl porque consideró que ése es el valor a partir del cual se incrementa el riesgo de efectos adversos clínicos y metabólicos.

Este descenso del punto de corte para definir GAA se justificó para asegurar que la prevalencia de este trastorno fuera similar a la de la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y además estuvo basado en el análisis con curvas ROC de los estudios en Indios Pima, Mauritius, San Antonio y Hoorn, que indica que un punto de corte de 97-99 mg/dl determinaba una mejor combinación de sensibilidad y especificidad para predecir DM en un período de 5 años (cerca al 100%).

Sin embargo, existe una diferencia en la actual incidencia de DM con diferentes niveles de glucosa plasmática en ayunas.

### **¿Cómo se modifica la prevalencia de la glucemia de ayuno alterada (GAA) si se utiliza el criterio de ADA 2003? (100 mg/dl)**

La prevalencia de GAA se multiplicaría entre 3 y 4 veces, con un aumento significativo de glucemias de ayuno alteradas provocando un gran impacto sobre los individuos y sobre los sistemas de salud, por el incremento de los costos<sup>6</sup>.

Dinamarca pasaría de una prevalencia del 11,8% al 37,6%.

India del 10,6% al 37,6%.

EE. UU. del 9,5% al 28,5%.

Montevideo del 2,8% al 8,2%.

Por ello la OMS y la IDF consideraron que el punto de corte para glucemia de ayuno normal se debía mantener en  $\leq 110$  mg/dl. Esta decisión se basó en la falta de evidencia consistente y específica que bajar el punto de corte disminuya la progresión a DM, la mortalidad por dicha causa, la enfermedad cardiovascular (ECV) y las complicaciones microvasculares<sup>6,9</sup>.

Las personas con GA debajo de 100 tienen un perfil de riesgo CV más favorable pero solamente la mitad del riesgo de desarrollar DM, comparadas con aquellas por encima del valor de corte de la OMS<sup>6</sup>.

<b>ESTUDIO TAIWAN</b> n=23.755	<b>GAA 6,1-6,9 mmol/l (110-126 mg/dl) aumento significativo de ECV y/o mortalidad por diabetes (RR 1,3 y 7,0)</b>  <b>GAA 5,6-6,9 mmol/l (100-126 mg/dl) riesgo de mortalidad disminuye (RR 0,9 y 2,5)</b>
<b>ESTUDIO DE ENVEJECIMIENTO DE BALTIMORE</b> n=1236 por 13 años	<b>GAA 6,1-6,9 RR de mortalidad 1,41 (IC 95% 1,01 y 1,97)</b> <b>GAA 5,6-6,1 RR de mortalidad 1,03 (IC 95% 0,80 y 1,32)</b>
<b>ESTUDIO HORN</b>	<b>GAA 6,1-6,9 mortalidad por ECV RR 1,43 (0,79 y 2,60)</b> <b>GAA 5,6-6,0 mortalidad por ECV RR 0,63 (0,34 y 1,19)</b>
<b>ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON ENF. CORONARIA</b>	<b>GAA 6,1-6,9 Hazard Ratio 1,37 (1,08 y 1,74)</b> <b>GAA 5,6-6,9 Hazard Ratio 1,09 (0,90 y 1,34)</b>

**Tabla II. Estudios epidemiológicos**<sup>10, 11, 12, 13</sup>

La Asociación Europea para el Estudio de la diabetes (EASD), si bien considera el punto de corte de 110 mg/dl, plantea que se deben considerar 3 situaciones en las que éste se podría descender a 100 mg/dl<sup>14</sup>

- a) La composición de género, dado que la prevalencia de diabetes y de GAA es mayor en varones que en mujeres, y la prevalencia de TGA es mayor en mujeres.
- b) Los individuos con elementos del síndrome metabólico.
- c) Pacientes con ECV.

**Por todo lo expuesto, el Grupo de Expertos recomienda el punto de corte de glucemia de ayuno en 110 mg/dl y define la Categoría de Alto Riesgo de Diabetes con glucemias entre 110 mg/dl y 125 mg/dl.**



Cuadro 1. Criterios de diagnóstico de GAA

Sociedad	Año	GAA
OMS	1999	110-125 mg/dl
ADA	2003	100-125 md/dl
SAD	2004	110-125 mg/dl
IDF	2006	110-125 mg/dl
EASD	2007	110-125 mg/dl
JRP	2010	110-125 mg/dl

## Referencias

1. Clinical Practice Recommendations. Categories of increased risk for diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl. 1):S66-67.
2. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. Medición de la exactitud de procedimientos para diagnóstico. Curvas ROC. México: Ed. Manuel Moderno. 1993:267 y 277.
3. Borthery AL y cols. The ROC curve in the evaluation of fasting capillary blood glucose as a screening test for diabetes and IGT. *Diabetes Care* 2002; 17:1269-1272.
4. Gagliardino JJ, de Sereday M González C, Domínguez JM, Mazza CM, en representación de los integrantes del Comité de Expertos de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD). Consenso sobre Criterio Diagnóstico de la Glucemia de Ayunas Alterada. *Rev Soc Arg de Diabetes* 2007; 41(3):95-104.
5. Faerch K y cols. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009; 52:1714-1723.
6. World Health Organization. Screening for Type 2 Diabetes. Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. WHO/NMH/MNC/03.1 Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Management. 2003.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010 Jan; 33(suppl. 1):S62.
8. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2010 Jan; 33(Suppl. 1):S11.
9. IDF Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes. 2006.

10. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, Dekker J, Glumer C, Quiao Q, Spijkerman A, Stolk R, Tabac G, Wareham NJ. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position statement by the European Diabetes Epidemiology Group On behalf of EDEG. Received: 14 December 2005. Accepted: 16 December 2005. Published online: 9 March 2006. Google10.1007/ s 00125-006-0189-4.
11. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada - Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes and Other Dysglycemic Categories. 2008:S10-S16.
12. National Evidence Based Guidelines for the Management, Case Detection and Primary Prevention of Type 2 Diabetes Guideline for Type 2 Diabetes – Diabetes Australia Guideline Development Consortium, December 2009.
13. ACE/AACE Consensus Statement Diagnosis and Manegement of Prediabetes in the continuum of Hyperglycemia. Endocrine Practice 2008 Oct; 14(7): 933..
14. Guías de práctica clínica sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares. Grupo de Trabajo sobre Diabetes y Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Rev Esp Cardiol 2007; 60(5):525

## **Capítulo 2. Hemoglobina glucosilada A1c**

La propuesta de la American Diabetes Association<sup>1</sup>, así como la de otras publicaciones<sup>2-4</sup>, de utilizar hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) como método diagnóstico de DM, generaron de parte del grupo las siguientes consideraciones:

### **Variabilidad analítica**

#### **Métodos para la determinación de HbA1c**

Con el objeto de establecer criterios relacionados con el informe de HbA1c en el ambiente clínico, la *International Federation for Clinical Chemistry and Medicine Laboratory* (IFCC) organizó una reunión con la Asociación Norteamericana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) que dio por resultado tres recomendaciones<sup>5</sup>:

- 1) El sistema IFCC representa la única referencia válida para implementar la estandarización de la medición de HbA1c.
- 2) Con la finalidad de lograr una suave transición a las nuevas unidades SI, los resultados deben expresarse tanto en las unidades SI (mmol/mol) como en las unidades derivadas regionales o nacionales, utilizando la “ecuación maestra” correspondiente a cada caso; para el *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), los resultados se expresan en porcentaje (%).
- 3) Con el objeto de ayudar a la interpretación de los resultados de la HbA1c se sugirió el cálculo del valor derivado promedio de glucosa (eAG), pero sólo luego de la apropiada validación de las ecuaciones que permitan dicho cálculo.

Más recientemente, la IFCC organizó una reunión con los fabricantes de los métodos para determinación de HbA1c para definir los requerimientos para implementar las Declaraciones de Consenso recomendadas y el plazo para su implementación, en la que se llegó a las siguientes conclusiones<sup>6</sup>:

- 1) Todos los fabricantes deben implementar mundialmente ensayos para HbA1c que den resultados trazables al sistema de referencia de la IFCC.
- 2) La fecha tope para implementar la trazabilidad al sistema de referencia de la IFCC es el 31 de diciembre de 2009; y
- 3) Todos los instrumentos vendidos luego del 1 de enero de 2011 deberán informar los resultados tanto en las unidades SI (mmol/mol), como en las unidades NGSP (%).

### **Limitaciones potenciales de la determinación de la HbA1c**

*Para el monitoreo del control glucémico:* es crítica la reproducibilidad; al utilizar puntos de corte fijos (<7,0: buen control) se requiere que no tenga sesgo.

*Para el cálculo de la estimación de la glucemia promedio (eAG):* pequeños errores producen grandes cambios inesperados en la eAG; es de destacar que el aumento del 0,1% de la HbA1c representa un cambio aproximado de 3 mg/dl en la eAG.

*Para el diagnóstico de diabetes: al utilizar puntos fijos (>6,5%: diabetes) se requiere particular atención al efecto del sesgo sobre la certeza del diagnóstico.*

### **Definición del analito**

El sistema de referencia está basado en la HbA1c, que es el componente de la hemoglobina glucosilada presente en la sangre humana y que bioquímicamente está caracterizada por el resultado de la fijación irreversible de restos glucosilo al aminoácido N-terminal de la cadena Beta de la hemoglobina durante su exposición continua a la glucosa.

### **Valores de referencia**

Debido a su alta especificidad, el nuevo sistema de referencia produce valores de HbA1c menores que los obtenidos habitualmente para los métodos basados en la aplicación de otros estándares.

Así, los valores de corte establecidos serán:

*Expresados en las unidades adecuadas, los valores de referencia son:*

	<b>Valor Inferior</b>	<b>Valor Superior</b>	<b>Unidad</b>
<b>NGSP</b>	4,0	6,0	%
<b>IFCC</b>	20	42	mmol/mol

*Y los valores de corte son:*

	<b>Diagnóstico</b>	<b>Buen Control</b>	<b>Unidad</b>
<b>NGSP</b>	$\geq 6,5$	$< 7,0$	%
<b>IFCC</b>	$\geq 48$	$< 53$	mmol/mol

### **Métodos de rutina**

A continuación se enumeran los métodos utilizados para la determinación de hemoglobina glucosilada:

- Ácido tiobarbitúrico.
- Columna cromatográfica (macro).
- Columna cromatográfica (micro).
- Cromatografía líquida de alta presión (HPLC, método de referencia del NGSP).
- Cromatografía líquida rápida para proteínas (FPLC).
- Electroforesis (electroendósmosis).
- Electroforesis (isoelectroenfoque).
- Cromatografía de afinidad.
- Métodos inmunoturbidimétricos.
- Métodos enzimáticos.
- Métodos POC (*point-of-care*).

## **Conclusión**

**En vista de las recomendaciones de uso de la determinación de la HbA1c (diagnóstico y equivalencia de la glucosa promedio), es imprescindible lograr la mayor estandarización de los métodos y, hasta que ello se logre, se debe prestar particular atención a la interpretación de los resultados.**

## **Costos**

Se presentaron datos comparativos de costos en Uruguay entre glucemia plasmática y HbA1c, y la segunda resultó alrededor de 10 veces más costosa que la primera. Se midió en el sector público y en el sector privado, tomando como referencia la Unidad de Valor Relativo que incluye costos globales y no solamente de técnicas de laboratorio.

En la bibliografía revisada<sup>2</sup> se concluye que:

- La determinación de la HbA1c no es factible de realizar en muchas partes del mundo.
- Este es un problema importante en países de ingresos bajos o medios. Su incorporación como test diagnóstico en estos casos no es posible.
- Estos países tienen que contar con la opción de continuar con los criterios diagnósticos habituales, hasta que esta alternativa sea accesible y viable.

### **Variabilidad clínica**

- Factores que modifican su determinación<sup>7-16</sup>.
- Valores falsamente elevados: uremia (HbA1c carbamylada), componentes glucosilados lábiles, productos de Schiff, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia, adicción a opioides, alcoholismo, altas dosis de AAS, deficiencia de hierro.
- Valores falsamente bajos: disminución de la vida media del eritrocito, transfusiones de glóbulos rojos, embarazo, flebotomías, anemia hemolítica, vitaminas C y E.

En el caso de las hemoglobinopatías, si están correctamente diagnosticadas, se pueden utilizar métodos de determinación alternativos, que no sean influidos por estas alteraciones. Contar con técnicas diversas para contemplar estas situaciones resulta más costoso.

- Etnia y HbA1c

Diversos trabajos<sup>9</sup> muestran que la DM diagnosticada por PTOG en personas con HbA1c  $\geq 6,5\%$  presentó diferencias en distintas etnias.

- Edad y HbA1c

Existen evidencias a favor y en contra de la correlación entre edad y HbA1c, algunos trabajos muestran una correlación positiva con incremento anual de la HbA1c con la edad. Otros, en cambio, señalan las discordancias en grupos

etarios de adultos mayores entre la HbA1c y los criterios convencionales de diagnóstico de DM.

## **Estudio comparativo entre glucemia y HbA1c para diagnóstico**

### **Glucemia de ayuno**

*Ventajas:* ya establecida como método diagnóstico, mide la molécula responsable de las complicaciones de la diabetes no influida por factores no glucémicos: existen pequeñas diferencias entre laboratorios y su determinación es más accesible a nivel mundial.

*Desventajas:* requiere ayuno y procesamiento rápido de la muestra; puede requerir la realización posterior de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), un único valor tiene mayor variabilidad que la HbA1c: la PTOG no se puede realizar en pacientes con cirugía gástrica.

### **Hemoglobina glucosilada A1c<sup>4</sup>**

*Ventajas:* es útil para el monitoreo del diabético conocido y no requiere de ayuno previo, se mantiene más estable en la muestra, refleja semanas o meses de control: tiene variabilidad individual más baja.

*Desventajas:* las interferencias ya enumeradas previamente, falta de estandarización de los diversos métodos, acceso restringido en muchas áreas geográficas: marcador indirecto de hiperglucemia.

## **Controversias en cuanto a la utilidad diagnóstica y los puntos de corte de la HbA1c<sup>17</sup>**

Posición de la AACE/ACE (*American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Statement*): se acepta el uso de la HbA1c como opción para diagnóstico con las siguientes recomendaciones:

- De ser posible, utilizar los métodos tradicionales de diagnóstico.
- No se recomienda la HbA1c para diagnóstico de diabetes tipo 1 ni para diabetes gestacional.

- Se señalan las posibles causas de error por interferencias (ya señaladas).
- Se insiste en la necesidad de usar métodos de laboratorio validados y estandarizados.
- No respalda el uso de HbA1c para diagnóstico de prediabetes, ni en población de riesgo.
- Si se dispone de HbA1c con valores entre 5,5 y 6,4% como *screening*, se debe completar con glucemia en ayunas o PTOG.

Los puntos de corte de HbA1c y su comparación con la glucemia en ayunas, en adultos mayores de 20 años, muestra áreas de superposición de glucemias normales con HbA1c alterada.

En población de adultos mayores, la HbA1c tendría sensibilidad limitada que puede generar demoras en el diagnóstico de DM2.

### **Recomendación**

**El uso de la HbA1c para el diagnóstico de diabetes no se recomienda en nuestros países hasta que no se cuente con una metodología adecuadamente estandarizada y de fácil acceso.**

### **Referencias**

1. Standards of Medical Care in Diabetes - Position Statement. ADA. Diabetes Care 2010; 33(1).
2. Nathan D y cols. The International Expert Committee (2009) International Expert Committee report on the role of the HbA1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1327-1334.
3. Borch-Johnsen K, Colagiuri S. Diagnosing diabetes, time for a change? Diabetologia 2009; 52:2247-2250.
4. Kilpatrick E, Bloomgarden Z, Zimmet P. Is haemoglobin A1c a step forward for diagnosing diabetes? BMJ 2009; 339:b4432.
5. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C. Approved IFCC reference Method for the Measurement of HbA1c in Human Blood. Clin Chem Lab Med 2002; 40(1):78-89.
6. Implementation of standardization of hemoglobin A1c measurement: condensed summary of the meeting with manufacturers held in Milan, Italy. Clin Chem 2008; 54:1098-1099.
7. Simon D y cols. Reproducibility of HbA1c in a Healthy Adult Population. Diabetes Care 1999; 22(8):1361-63.



8. Factors that interfere with GHB (HbA1c). Test Results UPDATED 8/09. Disponible en: [www.ngsp.org](http://www.ngsp.org)
9. Alegría MS. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:297-307.
10. Roberts WL, Safa-Pour S, De BK, Rohlfing CL, Weykamp CW, Little RR. Effects of hemoglobin C and S traits on glycohemoglobin measurements by eleven methods. *Clin Chem* 2005; 51:776-778.
11. Schnedl W y cols. Evaluation of hemoglobin A1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care* 2000; 23:339-344.
12. Christensen D y cols. Moving to an HbA1c based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 2010; 33:580-582.
13. Wiener K, Roberts NB. Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. *QJM* 1999; 92:169-173.
14. Pani LN y cols. Effect of aging on A1c levels in individuals without diabetes. Evidence from the Framingham Offspring Study and the NHANES Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008; 31(10):1991-1996.
15. Selvin E y cols. Elevated A1c in adults without a history of Diabetes in US. *Diabetes Care* 2009; 32(5):828-833.
16. Kramer C. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010; 33(1):101-103.
17. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Statement on the use of Hemoglobin A1c for the diagnosis of Diabetes. *Endocrine Practice* 2010 Mar/Apr; 16(2).

### **Capítulo 3: Insulinemia**

#### **Temas desarrollados**

- En Síndrome de Ovario Poliquístico.
- En Pediatría.
- En Riesgo Cardiovascular.
- En Obesidad y categorías de alto riesgo como GAA y TGA.
- Laboratorio en Insulinemia y resistencia a la insulina (IR).

La medición de la sensibilidad a la insulina y de su secreción actualmente se realizan solamente con propósitos de investigación y sus resultados son comparables sólo entre los individuos en dichos estudios. No hay aplicación clínica actual de estas mediciones. De hecho, no hay criterios por los cuales una persona pueda ser clasificada como insulinosensible o resistente, o de

tener leve, moderada o severa disminución de la secreción de insulina. En teoría, en la práctica clínica, conocer la sensibilidad y secreción de insulina podría ser útil:

- 1) En categorías de alto riesgo como GAA o TGA en la selección de pacientes para una prevención intensificada.
- 2) En pacientes diabéticos, en la elección de la terapia inicial apuntando a mejorar la sensibilidad o la secreción. Sin embargo, estos son objetivos para el futuro, sin una actual aplicación clínica.

### **En Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)**

- *¿Cuál es el rol de la hiperinsulinemia/insulinorresistencia (HI/IR) en la fisiopatología del SOP?* El SOP es la más frecuente enfermedad endocrina (5-10%) en la mujer premenopáusica. La HI/IR se ve en >50% de los SOP, con el consiguiente aumento de riesgo de ECV y DM2. Impacto de la HI/IR en: a) Ovario: alteración de la esteroideogénesis con hiperandrogenismo y anovulación; b) Endometrio: disregulación del estroma endometrial; y c) IFG1: disminución de IGFBP1 con aumento de IGF1 libre
- *¿La determinación de HI/IR es necesaria en el diagnóstico y la valoración del SOP?* No, los criterios diagnósticos son los siguientes: Criterios NIH (1990) a) Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia; b) Oligoanovulación. Criterios Rotterdam (2003) 2 de 3: a) Hiperandrogenismo clínico y/o laboratorio; b) Oligoanovulación; c) Ovarios poliquísticos. Criterios AES (2006): a) Hiperandrogenismo clínico y/o de laboratorio + 1 de los siguientes: b) Anovulación; c) Ovarios poliquísticos
- *¿Cómo valorar el Riesgo Cardiometabólico Global (RCG) en el SOP?* Continuo *screening* para alteraciones metabólicas en forma sistemática: peso, talla, IMC, circunferencia de cintura, sedentarismo, tabaquismo, presión arterial y laboratorio: glucemia en ayunas, triglicéridos, colesterol total, HDL-C y LDL-C. En caso de SOP con

glucemia en ayunas normal + obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), realizar Test de Tolerancia Oral a la Glucosa.

- *¿Cómo tratar el RCG en el SOP?* a) Modificaciones del estilo de vida: actividad física y dieta; b) Tratamiento farmacológico de los FR según estratificación del riesgo cardiovascular.

La anovulación puede mejorar con insulinosensibilizadores. Con metformina, el ciclo menstrual y la anovulación mejoran el 70% sin el requisito previo de valorar insulinemia ni HOMA. Si bien algunos autores consideran útil la valoración de la IR en SOP, no hay actualmente test validados para determinar IR en población general.

## **Bibliografía**

1. Calogero Amato TM, Galluzzo A, Finocchiaro S, Criscimanna A, Giordanohe C. The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2008; 69:52-60.
2. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Consensus of the French Endocrine Society on Female Hyperandrogenism. Polycystic ovary syndrome (PCOS) Le syndrome des ovaries polymicrokystiques. *Annales d'Endocrinologie* 2010; 71:8-13.
3. Motta B. Report of the international symposium: polycystic ovary syndrome: first Latin-American consensus. *Int J Clin Pract* 2010; 64:544-557.
4. Staten M, Stern M, Miller W y cols. Insulin Assay Standardization. Leading to measures sensitivity and secretion for practical clinical care. Insulin Standarization Workgroup. *Diabetes Care* 2010; 33:205-6.

## **En Pediatría**

- *Utilidad en Estudios Clínicos y Epidemiológicos*

En pediatría, la determinación de insulina está sesgada por el hiperinsulinismo fisiológico de la adolescencia, determinado por el índice de Tanner (II-V) y el sexo; es mayor en las niñas. La variación de índice HOMA en este grupo etario (11-17,9 años) está dada por la variabilidad de la insulina en ayunas y no de la

glucemia. Pese a las variaciones de la insulina en los diferentes estadios puberales, en la actualidad hay numerosos trabajos de investigación que muestran una alta correlación entre el índice HOMA y la resistencia a la insulina cuando se compara con los resultados del clamp euglicémico hiperinsulínico (Caprio y cols., 2004; Arslanian y cols., 2004); los valores de HOMA se relacionan con el estadio puberal (Invitti y cols., 2006).

En estudios de investigación, la hiperinsulinemia en el niño resultó ser un predictor de SM y enfermedad cardiovascular en la edad adulta (*Finns Study*). En este estudio, se demostró la asociación de hiperinsulinemia con hipertrigliceridemia en el seguimiento longitudinal de los niños hasta la adultez. La insulina en ayunas y HOMA-IR demostraron ser útiles para el diagnóstico de IR en la edad pediátrica, y tuvo mayor valor predictivo si se asociaban otros factores de riesgo (HDL bajo, HTA, hipertrigliceridemia y obesidad).

Si bien hay limitaciones en la edad pediátrica, numerosos trabajos han propuesto puntos de corte de acuerdo con las diferentes etapas para el prepúber, en la pubertad media y pospuberal (Viner y cols.). En estudios poblacionales como el de Bogalusa o el NHANES III, se han construido curvas de percentilos de insulina. Sin embargo, mientras avanzan los conocimientos para las determinaciones en los diferentes grupos étnicos, es importante complementar los datos derivados de la insulina (los diferentes índices HOMA-QUICKI), tener en cuenta parámetros clínicos y de laboratorio que permitan confirmar las IR por el riesgo cardiovascular que implican.

Como parámetros clínicos, la circunferencia de cintura (CC), el IMC y el índice cintura/talla no difieren en su capacidad para identificar adolescentes con factores de riesgo cardiometabólico. La circunferencia de cintura requiere de tablas de referencia, ya ampliamente utilizadas en pediatría, y es importante determinar la técnica de medición de la cintura para utilizar la tabla adecuada (Freedman DS, Taylor RW). El índice Cintura/Talla no difiere en especificidad y sensibilidad de los otros parámetros antropométricos (CC e IMC), pero éste es de fácil aplicación en la práctica clínica al no requerir tablas de referencia y ser independiente de edad, sexo, estadio puberal y etnia. Según criterios de la IDF 2007 la CC es el parámetro clínico más sencillo y práctico y correlaciona mejor

que el IMC con masa grasa abdominal. El índice TG/HDL-c tiene la ventaja de ser metodológicamente sencillo y económico, e independiente de la etapa puberal.

- *Posición de las diferentes Guías Internacionales*

No existen hasta la fecha recomendaciones específicas de ISPAD/IDF con respecto a insulinemia y HOMA en pediatría. Ante el diagnóstico de diabetes establecida, dosar insulinemia en ayunas podría ser útil en algunas circunstancias, para diferenciar tipos de diabetes (ISPAD).

## **Bibliografía**

3. García Cuarteroa CG. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(5):481-90.
4. Almeida CA y cols. Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assesment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. *Jornal de Pediatria* 2008; 84(2):136-140.
5. Craig M, Hattersley A, Donaghue K. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009; 10(12):3-12.
6. Harald Sourij IS. Insulin Resistance as a Risk Factor for Carotid Atherosclerosis: A Comparison of the Homeostasis Model Assesment and the short Insuline Tolerance Test. *Stroke* 2008; 39:1349-1351.
7. Invitti C, Maffeis C, Gilardini L. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. Metabolic syndrome and nontraditional CVD risk factors in obese children. *Int J Obes* 2006; 30:627-633.
8. Katzmarzyk P, Sathanur R. Body Mass Index, Waist Circumference, and Clustering of Cardiovascular Disease Risk Factors in a Biracial Sample of Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2):198-205.
9. Valeria Hirschler MA. Comparison of Different Anthropometric Indices for Identifying Insuline Resistance in Scoolchildren. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2009; 11(9):615-621.
10. Viner R, Segal T. Prevalence of insuline resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90(1):10-14.

## **En Riesgo Cardiovascular**

El patrón de oro para medir la IR es la técnica del clamp hiperinsulinémico euglucémico, pero su complejidad no lo hace viable para estudios epidemiológicos y para la práctica clínica. En estudios poblacionales la concentración de insulina basal o poscarga se utilizan como subrogantes. Se ha sugerido que los niveles elevados de insulinemia (como marcador indirecto de IR) o su precursor, la proinsulina (la que reflejaría mejor el deterioro de la función de la célula beta), podrían ser mediadores de la asociación entre DM2 y riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Laakso y cols. fueron los primeros en demostrar que la IR, medida por la técnica del clamp, está asociada con aterosclerosis carotídea. Algunos estudios han demostrado que la hiperinsulinemia basal o poscarga se asociaban con un aumento del espesor de la íntima carotídea (IMT). Otros no encuentran esta asociación positiva.

Un metaanálisis reciente de 19 estudios desarrollados en población occidental, que evaluaron los niveles circulantes de tres marcadores de la insulina y el riesgo de cardiopatía coronaria (IAM no fatal y muerte por coronaria), puso en evidencia que el *Odds Ratio* para ECV fue 1,12 (IC 0,98-1,28) para insulinemia basal (14 estudios, 2649 eventos), 1,35 (IC 1,14-1,60) para insulinemia poscarga (8 estudios, 1980 eventos) y de 2,23 (IC 1,65-3,00) para el incremento de proinsulina (3 estudios, 413 eventos). Estos resultados mostraron una menor asociación con el riesgo CV que lo esperado, según estudios previos. Según este metaanálisis, los niveles de proinsulina podrían tener mayor asociación con el riesgo de enfermedad coronaria, pero es necesario contar con un mayor número de estudios y eventos.

Un marcador de riesgo para ser incorporado a la práctica clínica debería ser de fácil medición, costo-efectivo y que incremente la capacidad de identificar individuos con RCV más allá de los FRCV tradicionales.

En algunas Guías de Práctica Clínica se nombran numerosos marcadores biológicos asociados con riesgo cardiometabólico, entre ellos la insulinemia de ayunas, la proinsulina, la apoB, adiponectina, leptina, ácidos grasos libres,

homocisteína, PAI-1, fibrinógeno, ALT como marcador de hígado graso, proteína C-reactiva, citoquinas inflamatorias (IL-6), contenido de grasa miocelular o hepática por resonancia magnética espectroscópica y microalbuminuria. Sin embargo, la evidencia de que proporcionen una indicación de riesgo metabólico más allá de las medidas de rutina es limitada, razón por la cual las guías de prevención primaria no recomiendan su determinación rutinaria para evaluar el riesgo cardiometabólico

Se debe demostrar si la adición de estos marcadores incrementa el valor predictivo de los FRCV convencionales.

Es un hecho que la hiperinsulinemia predice la diabetes, la dislipidemia y, en menor medida, la hipertensión arterial, y es un predictor independiente, si bien débil, de ECV. La medición directa de resistencia a la insulina (por la técnica de clamp de glucosa) es demasiado compleja para su uso en la práctica clínica. El uso de los niveles de insulina plasmática en ayunas como sustituto de la resistencia a la insulina introduce confusión, debido a la diferente fisiología por parte de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, así como una pobre estandarización de los métodos en los diferentes estudios.

**La Guía Práctica Clínica-AACE 2008 indica que la insulinemia basal y 2 h poscarga no se recomiendan para evaluar ECV ya que el grado de evidencia es bajo y la fuerza de recomendación es débil. Las guías EASD, Canadienses y ALAD no mencionan el dosaje de insulinemia en la evaluación del riesgo cardiometabólico.**

## **Bibliografía**

11. Despres JP, Enoit B, Lamarche T y cols. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. N Engl J Med 1996; 334:952-7.
12. Sarwar N, Sattar N, Danesh J y cols. Circulating concentrations of insulin markers and coronary heart disease: a quantitative review of 19 Western prospective studies. European Heart Journal 2007; 28:2491-2497.
13. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. Conventional Cardiovascular Risk Factors and Metabolic

### **En Obesidad y Categorías de alto riesgo (GAA y TGA)**

Vagué estableció que el depósito preferencial de la grasa en la zona abdominal se asociaba con hiperinsulinemia.

La grasa visceral tiene características metabólicas más lipolíticas y más resistentes a los efectos antilipolíticos de la insulina. El hígado recibe una mayor cantidad de ácidos grasos libres provenientes de la grasa visceral, un menor aclaramiento hepático de la insulina y, consecuentemente, se produce la hiperinsulinemia.

La resistencia a la insulina y/o la hiperinsulinemia son sólo marcadores que se relacionan con el riesgo de aparición de DM2. Los rangos de referencia que diferencian a los sujetos con sensibilidad normal a la insulina de los insulinoresistentes muestran una gran superposición de valores, no habiendo acuerdo en la literatura. Existe gran variabilidad de valores provenientes del uso de distintas metodologías de laboratorio. La determinación aislada de insulinemia posee un escaso valor en la predicción de diabetes tipo 2. Dada la reconocida relación entre los índices antropométricos y las cifras de insulinemia basal, resulta más útil y práctico estudiar los primeros como indicadores del grado de IR.

En pacientes con GAA y TGA no hay ningún fundamento para realizar seguimiento con medición de glucosa de sangre capilar, HbA1c, insulina plasmática o medición de péptido C. El seguimiento requiere una prueba de tolerancia de la glucosa oral (P75) que inicialmente se realizará anualmente y se puede repetir a intervalos de 1 a 3 años (Australian Diabetes Society, 2007). En aquellos pacientes con TGA y/o glucemia alterada en ayunas deben recomendarse cambios en el estilo de vida (similar al DPP: disminución del peso 5-10% y actividad física 30 min./día). Frente al fracaso, luego de 6 meses, podría considerarse el uso de metformina en la prevención de DM si son menores de 60 años, IMC  $\geq 35$  Kg x m<sup>2</sup>, FRCV y riesgo de DM2 (*Consensus Statement*, Diabetes Care, 2007).

### **Bibliografía**

- 1. González Suárez RM. Secreción de insulina y sensibilidad a la insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral, en sujetos con tolerancia normal. *Rev Cubana Endocrinol* 2000; 11(1):23-30.
- 2. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, William. Components of the "Metabolic Syndrome" and Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes. American Diabetes Association, Inc.* 2002; 51(10).



- 3. Lobo PE, Preiti MC, Marti MJ, Urdaneta RF, Iturraspe A. Insulinorresistencia y su variancia explicada por el Síndrome Metabólico ATP III. Revista Actualización en Nutrición 2006 Abr; 7(1)
- 4. Luquez HA, De Loredo L, Madoery RJ, Luquez H (h), Senestrari D. Síndrome metabólico: prevalencia en dos comunidades de Córdoba de acuerdo a definiciones de ATP III y OMS. Rev Fed Arg Cardiol 2005; 34: 80-95.
- 5. Moreno González M. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Resistencia insulínica y obesidad. Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. 1997; 26:21-25.
- 6. Múscolo JM, D'Ambrosio ML, Núñez M, Lastretti GR, Doallo C, Palma A, Sijerkovich V, García R, Wikinski R, Brites F. Síndrome metabólico en mujeres obesas. Evaluación de biomarcadores de resistencia insulínica y lipoproteicos. Acta Bioquím Clín Latinoam Buenos Aires 2004; 38(4):481-8.
- 7. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. American Diabetes Association. Diabetes Care 2010; 33(Sup 1):512-561.
- 8. Twigg SM, Kamp MC, Davis TM, Neylon EK, Flackmja JR. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes. Society and Australian Diabetes Educators Association 2007; 186(9):461-465.

### Pruebas bioquímicas más utilizadas para la valoración de IR

- Insulinemia en ayunas.
- Insulinemia basal y posprandial.
- PTOG con determinación de insulina.
- Clamp euglucémico hiperinsulinémico.
- Índices: HOMA - QUICKI.

El nivel de insulinemia está determinado por su secreción y por la sensibilidad tisular a ella. Existen dificultades para establecer un adecuado intervalo de referencia, entre otras cosas por la falta de estandarización y la alta variabilidad biológica. Frente a glucosa, la insulinemia tiene una variabilidad intraindividual 4 veces mayor e interindividual casi de 10 veces mayor (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Variabilidad**

Marcador	Variabilidad intraindividual (%)	Variabilidad interindividual (%)
Glucosa	5,7	6,9

<b>HbA1c</b>	<b>3,4</b>	<b>5,1</b>
<b>Insulinemia</b>	<b>21,1</b>	<b>58,3</b>
<b>Péptido c</b>	<b>16,6</b>	<b>23,2</b>

*Insulinemia en ayunas:* Los niveles de insulina plasmática están determinados no sólo por su secreción sino también por la sensibilidad tisular a la misma. Se debe tener en cuenta la alta variabilidad biológica de esta hormona tanto intra (CV 21,1%) como interindividuos (CV 58,3%).

Existen discordancias entre los resultados obtenidos con diferentes métodos debido a la falta de estandarización.

*Insulina basal y postprandial (con determinación de glucemia):* En el período postprandial las concentraciones de glucosa e insulina se modifican rápidamente y resulta incierta la comparación de ambos resultados. Por esta razón, la insulinemia postprandial no aporta mayor información que la simple determinación de insulinemia basal.

*Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con deter. de insulina:* La PTOG es de utilidad para estudiar el perfil insulínico del paciente (muestras basal, 30, 60 120 minutos post sobrecarga).

Para su realización se requiere una reserva estimulable de insulina endógena. Como desventajas, encontramos un alto coeficiente de variación (CV) intraindividual debido principalmente a variaciones en el vaciamiento gástrico. Además, la prueba no permite distinguir con claridad entre alteraciones en la insulinosекреción o en la insulinosensibilidad.

*Clamp euglucémico hiperinsulinémico:* Es la metodología de referencia para evaluar insulinosensibilidad corporal total (1). Permite valorar la captación de glucosa a nivel tisular ante un estímulo con insulina exógena.

Tiene como desventajas la necesidad de un equipamiento costoso para su realización y su técnica y puesta en práctica es laboriosa.

*HOMA IR (Homeostatic model assesement of insulin resistance):* Es un modelo matemático computarizado. La ecuación central es la siguiente:

$$\frac{\text{Ins Ay } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Gluc Ay } (\text{mmol/l})}{22,5}$$

Se requieren para su realización tres muestras separadas cada una por cinco minutos. Sus principales limitaciones son: La suposición en el modelo de la misma sensibilidad insulínica en hígado y tejidos periféricos y un elevado CV debido a la falta de estandarización en la metodología utilizada (2).

*QUICKI (Quantitative insulin sensibility check index) (3):* Se trata de otro modelo matemático cuya ecuación central es:

1

---

$$\text{Log Ins Ay } (\mu\text{U/ml}) + \text{Log Gluc Ay } (\text{mg/dl})$$

La buena correlación observada entre el QUICKI y otros métodos para evaluar IR se debilita si los niveles de insulina son bajos. Esto se debe a la gran variabilidad de los resultados en esos niveles de concentración.

### ***Estandarización de los ensayos para dosar insulina***

Hace varios años se ha formado un grupo de trabajo para la estandarización de esta metodología (4). Está integrado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Renales y Digestivas (NIDDK) y la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC).

Se ha propuesto un candidato a método de referencia y el uso de insulina recombinante pura como patrón de referencia primario. Se aconseja que las concentraciones de insulina sean informadas en unidades SI: pmol/ l en lugar de las tradicionales  $\mu\text{U/ml}$  (5) (6).

La estandarización de la metodología requerirá de esfuerzo para lograr trazabilidad con el método de referencia propuesto. De esta manera se eliminarán las discordancias en los resultados, obteniendo así valores útiles para evaluar insulinosensibilidad.

### **Bibliografía Consultada**

1. De Fronzo R.A. et.al: Glucose Clamp Technique: A Method for quantifying Insulin secretion and resistance. Am. J.Physiol. 1979; 237: E214
2. Manley S.E et.al: Preanalytical, Analytical, and Computational Factors Affect Homeostatic Model Assesment Estimates. Diabetes Care. 2008; (31) 1877-1883
3. Katz A et.al: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A simple, accurate, method for assesing insulin sensitivity in humans. J.Clin.Endocrinol.Metab . 2000; (85) 2402-2410.
4. Manley S.E et.al: Comparison of 11 human insulin Assays: Implications for clinical investigation and research. Clin Chem. 2007; (53) 922-932
5. Miller W.G et.al: The Insulin Standarization Work Group. Toward Standardization of Insulin Inmunoassays. Clin Chen. 2009; (55)1011-1018.
6. Staten M.A et.al: Insulin Assay Standardization. Diabetes Care. 2010; 33(I) 205-206

