

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

## Utilización de la prueba de infusión de glucosa en el diagnóstico de la diabetes mellitus en su fase inicial

Por los Dres.:

ROBERTO GONZALEZ\*, ANTONIO CLARO\*\* y RENÉ ROBAINA\*\*\*

González, R. y otros. *Utilización de la prueba de infusión de glucosa en el diagnóstico de la diabetes mellitus en su fase inicial*. Rev Cub Med 21: 3, 1982.

Se describe la prueba de infusión de glucosa y su aplicación en la detección precoz de las alteraciones de la secreción de insulina, que preceden a la aparición de la diabetes mellitus. En un grupo de sujetos normales, a quienes se les practicó la prueba, se encontró el 30% de "bajos-respondedores", los cuales presentan una marcada disminución de la secreción de la insulina estimulada por la glucosa. El uso de un modelo matemático que expresa la relación entre la glucosa y la insulina durante la prueba, permite calcular los parámetros que describen el estado de los distintos componentes del sistema de homeostasis de la glucosa, y que pueden ser utilizados para la detección precoz de sus alteraciones.

### INTRODUCCION

La diabetes mellitus y los trastornos de la tolerancia a la glucosa se investigan habitualmente por medio de pruebas de estimulación, donde se evalúa la capacidad que tiene el paciente para metabolizar una determinada cantidad de glucosa. Estos métodos miden solamente el resultado final de una serie de procesos complejos, donde interactúan numerosos factores reguladores, por lo que sus resultados no permiten conocer cuál de dichos mecanismos es el causante de los trastornos de la tolerancia a la glucosa que se detecta.

Los diversos criterios de interpretación para estas pruebas y la escasa reproducción de sus resultados, han promovido la búsqueda de métodos más potentes de estimulación y de sistemas de análisis más profundos que aumentan la sensibilidad en el diagnóstico y que permiten además, una interpretación etiopatogénica de los trastornos detectados.

La introducción del método radioinmunológico<sup>1</sup> permitió medir la respuesta secretoria de la insulina a distintos estímulos, lo que ha incrementado nuestra

\* Especialista en bioquímica clínica. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo.

\*\* Especialista de I grado en endocrinología y enfermedades metabólicas. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo.

\*\*\* Especialista de I grado en inmunología, endocrinología y enfermedades metabólicas. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo.

información sobre la etiopatogenia de la diabetes mellitus y ha hecho posible el diseño de métodos más sensibles para el estudio de esta enfermedad.

En esta comunicación, presentamos los resultados iniciales de la aplicación del test de infusión de glucosa propuesto por *Luft y Cerasi*,<sup>2,3</sup> para la investigación de la secreción de la insulina y de sus alteraciones en la diabetes mellitus.

#### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes clasificados como diabéticos potenciales y no diabéticos, por los resultados de la PTG oral y por sus antecedentes personales y familiares.

Previo a un ayuno de 12 a 16 horas, se inició la prueba con la inyección endovenosa de 500 mg de glucosa por kg de peso, con una infusión continua Infusomat. Se tomó una muestra de sangre en ayuno cada 10 minutos durante 2 horas. Al final de la prueba, se recogió la orina para medir la cantidad de glucosa eliminada durante la misma. En cada muestra de sangre se dosificó la glucosa por un método automatizado, al utilizar glucosa-oxidada<sup>4</sup> y la insulina, por un método radioinmunológico de doble anticuerpo.<sup>5</sup> Los resultados fueron procesados en una computadora CID-201-B con un programa elaborado al efecto, siguiendo el modelo matemático propuesto por *Cerasi*.<sup>2</sup>

#### RESULTADOS

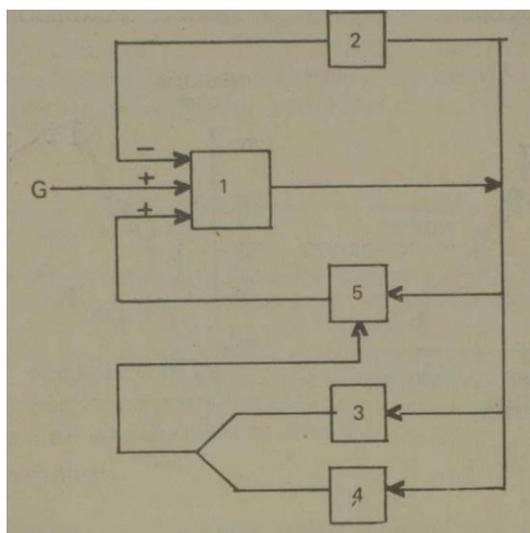
El esquema muestra el fundamento del modelo matemático empleado en el análisis. El compartimiento No. 1. representa el contenido de glucosa en sangre, el cual disminuye por defecto de su utilización en los tejidos [compartimiento 5), dependiendo de la cantidad de insulina presente en el medio.

Cuando el nivel de glicemia es superior a 200 mg/dl se elimina en parte por la orina (compartimiento 2), lo que también afecta el compartimiento No. 1. La secreción de insulina estimulada por glucosa está representada por los compartimientos 3 y 4, los cuales corresponden a la secreción de insulina almacenada y la recién sintetizada, respectivamente. La relación entre la glicemia y la insulina en cada momento está determinada por un sistema de ecuaciones, en el cual los parámetros expresados en el cuadro constituyen constantes propias para cada individuo que ajustan los valores experimentales al modelo matemático. En el cuadro, se presentan los resultados de los casos estudiados y clasificados según el valor de la constante  $K_i$  en bajos-respondedores ( $K_i$  menor de 1} y normo-respondedores. Los valores representan la media y la desviación estándar se señala entre paréntesis.

La glicemia y la insulinemia de los casos clasificados en la forma anterior durante la prueba se expresan en los gráficos 1 y 2. Se observa que los bajos-respondedores se caracterizan por valores notablemente inferiores de insulina como respuesta a la estimulación con glucosa, mientras que los de glicemia son superiores a los de normo-respondedores, pero sin alcanzar patrones de respuesta clasificados como patológicos.

### Esquema

#### MODELO CINETICO DE REGULACION DEL SISTEMA GLUCOSA - INSULINA



Los compartimentos representan: 1) Contenido de glucosa en el espacio intravascular. 2) Eliminación de glucosa por el riñón. 3 y 4) Liberación de la insulina almacenada y recién sintetizada, y 5) Consumo periférico de la glucosa.

### CUADRO

#### RESULTADOS DEL TEST DE INFUSION DE GLUCOSA EN SUJETOS NORMALES

	n	Ku	Ki	Kp	Kb	Vg	Kg
Normo-respondedores	14	19,1(3,4)	1,6(0,1)	1,8(0,5)	9,8(0,2)	14,7(1,7)	1,8(0,5)
Bajos-respondedores	6	30,3(14,6)	0,7(0,3)	0,9(0,1)	6,8(3,4)	15,0(1,2)	3,7(0,3)

#### Constantes:

Ku:  $\text{g (mg/100 ml)}^{-1}$ : velocidad de eliminación de la glucosa por la orina.

Ki:  $(\text{microunidades/ml}) \text{ min.}^{-1}$ : velocidad de secreción de la insulina.

Kp y Kb: parámetros sin dimensiones que constituyen factores de estimulación e inhibición de la secreción de la insulina.

Vg: (litros): es el volumen de distribución de la glucosa.

Kg:  $(\text{microunidades/ml})^{-1}$ : consumo periférico de la glucosa.

Gráfico 1

VALORES DE GLICEMIA DURANTE LA PRUEBA DE INFUSION DE GLUCOSA EN SUJETOS NORMO-RESPONDEDORES Y BAJOS-RESPONDEDORES

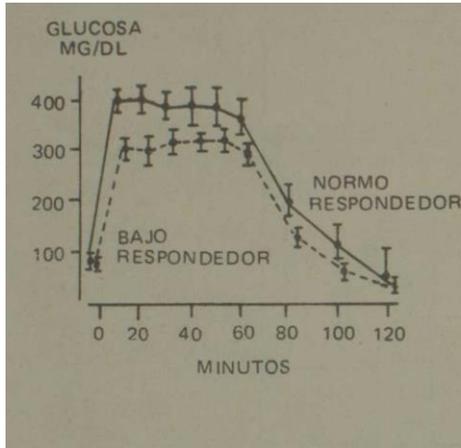
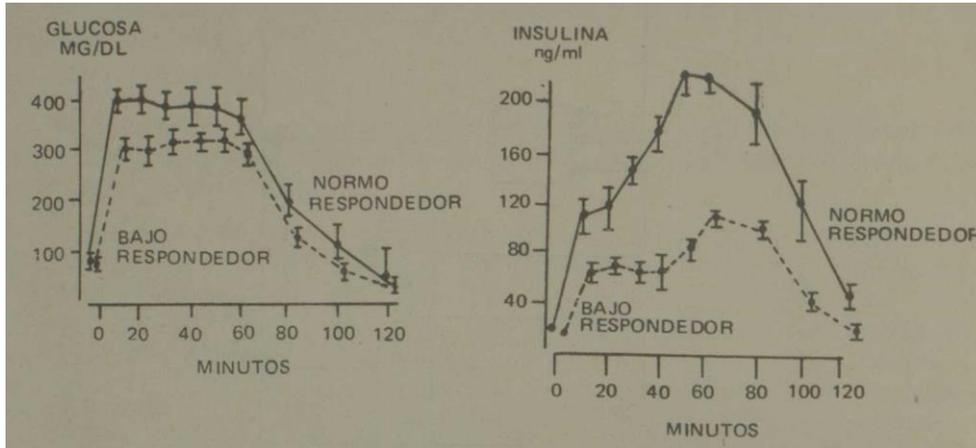


Gráfico 2

RESPUESTA INSULINICA A LA ESTIMULACION CON GLUCOSA EN SUJETOS NORMO-RESPONDEDORES Y BAJOS-RESPONDEDORES



DISCUSION

La relación entre la glucosa y la insulina en el plasma constituye un sistema complejo de regulación, debido a que cada componente actúa sobre el otro al modificar sus concentraciones; por lo que una interpretación empírica de los resultados de una prueba como la presentada, es muy difícil. He ahí, la necesidad de ajustar los valores experimentales a un modelo matemático que simule convenientemente las interrelaciones mutuas del sistema y los mecanismos de regulación<sup>1,2-6</sup> El modelo de *Luft* y *Cerasi*, a pesar de su complejidad, constituye actualmente el método más completo para el análisis de este sistema, por basarse en los últimos avances en el conocimiento de la insulinosécréción. Los parámetros suministrados por la computación, permiten una información sobre los principales aspectos de la regulación de la glicemia.

Para nosotros resulta de especial importancia el valor de  $K_i$ , el cual constituye un indicador de la respuesta secretora inicial de insulina. Según los informes originales de un grupo normal, el valor de la constante  $K_i$  es mayor de 1,0.<sup>1,7</sup> Los diabéticos potenciales se encontraban por debajo de 1,0 y los diabéticos presentaban valores menores, o inclusive cero.

Nuestros casos presentan cifras similares como las representadas en el cuadro. Esta capacidad de discriminación del valor de  $K_i$ , permite el diagnóstico de la prediabetes según el conceto de *Luft*, y sobre la  $\wedge$ se de un defecto de la insulinosécréción.<sup>1</sup> Se define como tal, a un indivicii■<- con una tolerancia a la glucosa normal y con una respuesta insulínica lenta y de valores bajos durante el test de infusión. Así, el método señalado sería la prueba más sensible usada en el diagnóstico y la clasificación de la diabetes mellitus y la única capaz de detectar la diabetes en estadios muy precoces.

La ejecución de la prueba resulta compleja, por la necesidad de realizar múltiples extracciones de sangre, por el uso de un equipo especial y por la dosificación de la insulina plasmática. El cálculo de los resultados requiere tiempos de computación relativamente largos, todo lo cual dificulta la utilización masiva de esta prueba en el diagnóstico habitual. No obstante, su uso constituye un poderoso instrumento en la investigación de la etiopatogenia de la diabetes y en diseño de métodos más simples de diagnóstico, basados en

los mismos principios.

SUMMARY \*

González, R. et al. *Use of glucose infusion test for diagnosing diabetes mellitus at the initial phase.* Rev Cub Med 21: 3, 1982.

Glucose infusion test and its application for early detection of altered insulin secretion, prior to diabetes mellitus onset is described. In a group of normal individuals to whom the test was performed, a 30% "low-responders" presenting a marked decreased insulin secretion stimulated by glucose was found. Use of a mathematic pattern expressing relationship between glucose and insulin through the test allows to calculate those parameters describing condition of glucose homeostatic system different components, and that may be used for their alterations early detection.

RÉSUMÉ

González, R. et al. *Utilisation de l'épreuve d'infusion de glucose dans le diagnostic du diabetes mellitus a son stade initial.* Rev Cub Med 21: 3, 1982.

L'épreuve d'infusion de glucose est décrite, ainsi que son application dans le dépistage précoce des altérations de la sécrétion d'insuline précédant l'apparition du diabetes mellitus. Dans un groupe de sujets normaux qui ont été soumis à l'épreuve, 30% des individus ont montré une faible réponse, lesquels présentaient une diminution marquée de la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose. L'emploi d'un modèle mathématique exprimant le rapport entre le glucose et l'insuline pendant l'épreuve, permet de calculer les paramètres qui décrivent l'état des différents composants du système d'homéostasie du glucose, et qui peuvent être utilisés pour le dépistage précoce de leurs altérations.

Pü3KÍ, íh'

**Toncajiec, P. n ap. llpnMoHeHJie aHajm3arjncK03H npa íEarHOCTaKe caxap&oro jxnaóeTa b ero HaHajiBHos c5a3e. cub Med 21 3, 1982**

**B** nacTonmeñ paóoTe onncNBaeTCH aHajm3 HH3y3HH rjno;K03H h ero - npHMeneHie npn paraeM oOHapyaceHm HapymeHiii b BHjjeieH&H HHcy- juma, KOTopae hmgiot MecTO npn bo3hbkhob6hhh caxapHopo jpaóeTa **B** rpynne HopMajiBHux cycTeKTOB, kotophm óhji nnoBejieH yitazaHHHfi aHa^H3, *6wio* oOHapyceHo 30% "HB3Kax-OTBe^amflx", KOTOpue HMe~ jib BHpaxeHHoe noHRJKeHHe Bmi&JieHiii HHcyjmHa, BK3BaHHoe totko - 3oñ. ilpiiM6HoHie kaTeMaTH^ecKOü Mojiejra, KOTopan BHpascaeT 0BH3B M6Xiy TOTK030í H HHCyjIHOM BO Bp6Mfl aHaJIH3a, ÚO3BOJIH0T np0B6C 1 th pac^ÉT napaMeTpoB, KOTopue onaoKBaioT coctohhh8 pa3JmHHux - KOMnoHQHTOB r0MeOCTa3H0íí

CHCTeMHrjD3K03H, 0 kotopueMopoy T-ÉHTB-HcnojiMOBaHH jyiH paraero oOHapyceHUH eé HapymeHHH.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Yalow, R. S.; S. A. Berson.* Immunoassay of endogenous plasma Insulin in man. J Clin Invest 39, pp. 1157-1175, 1960.
2. *Cerasi, E.; R. Luft.* The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. Acta Endocrinol 55, pp. 278-304, 1967.
3. *Efecdic, S.; E. Cerasi; R. Luft.* Studies on low insulin responders. Acta Endocrinol (Suppl. 224) 90, pp. 5-32, 1979.
4. *Beach, E. F.; J. T. Tineers.* An enzymatic method for glucose determination in body fluids. Clin Chem 41, pp. 462-475, 1958.
5. *Hales, C. N.; P. J. Randles.* Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. Biochem J 88, pp. 137-149, 1963.
6. *Grodsky, G. M.* In vitro studies suggesting a two compartmental model for insulin secretion. In: Structure and metabolism of the pancreatic islet. Pp. 409-420. Ed. Flak- mer, S., Helleman, B. and Taljedat, I. B., Pergamon Press, Oxford, 1970.
7. *Cerasi, E.; R. Luft.* Insulin Secretion in Insulin. Pp. 111-129, Ed. Rolf Luft Nordisk, Insulin Laboratorium, Gentofte, Denmark, 1976.

Recibido: 7 de octubre de 1981.

Aprobado: 6 de octubre de 1981.

Dr. Roberto González

Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo

Hospital "Comandante Manuel Fajardo"

Zapata y D, Vedado, Ciudad de La Habana.