

## VALOR DE LA TASA DE CAPTACIÓN TISULAR DE GLUCOSA EN PERSONAS NORMALES

**Eduardo Fernández Azofeifa\***

**Eric Mora Morales\***

**Silvia Lahmann Volio\***

**Rafael A. Castillo \***

**Julio F. Mata Segreda\*\***

### RESUMEN

La tasa de captación tisular de glucosa en adultos normales se determinó a partir de 116 curvas de tolerancia, a la glucosa oral. El valor promedio fue de  $k_t = 4,7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ . Esta cifra no es significativamente diferente a la ya determinada en niños sanos (1). Para un nivel de confianza  $p < 0,10$ ; el ámbito de valores normales se extiende desde  $1,6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  hasta  $7,8 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ . Se discute la semiología de curvas, producto de diferentes situaciones biológicas.

### SUMMARY

The rate of tissue glucose uptake was obtained from 116 oral glucose tolerance tests. The average value was  $k_t = 4,7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ . This figure is not significantly different from the value determined earlier in healthy children (1). For  $p < 0,10$ ; the normal range of  $k_t$  values expands from  $1,6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  up to  $7,8 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ . A qualitative discussion is included on the interpretation of these tests in different biological situations.

### INTRODUCCIÓN

La determinación de la tolerancia a la glucosa oral (TGO) es todavía una prueba de valor para catalogar al síndrome diabético.

En una publicación anterior (1), se propuso un enfoque matemático más sencillo en el cual, las variables no dominadas de la prueba caen dentro de un criterio estrictamente fenoménico, pero que a la vez es formalmente válido.

Por ejemplo, la velocidad de absorción intestinal de la glucosa (Glc) y la tasa de vaciamiento gástrico, definen parámetros fisiológicos, como la secreción del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y la estimulación por la Glc de las células B pancreáticas. La falta de control de estos mecanismos es la base de muchas de las críticas que se hacen a la TGO (2) puesto que estos definen los valores instantáneos de insulina y de glicemia plasmáticos en la prueba.

El esquema cinético propuesto en la publicación mencionada (1) es relativamente independiente de la variabilidad biológica intra e intersujeto, debido a que el parámetro obtenido de la TGO es el valor medio de la tasa de captación tisular de la carga exógena de Glc:

\* Servicio de Endocrinología, Hospital Calderón Guardia y Escuela de Química, Universidad de Costa Rica-2060.

\*\* Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de Costa Rica (CONICIT, Zapote-2010).

$$k_t = \frac{-d(\text{Glc})/(\text{Glc})}{dt}$$

el cual por su naturaleza matemática es una cifra relativa y no absoluta ( $100 \times k_t = \%$  de descenso de la concentración plasmática de Glucosa por unidad de tiempo).

En el presente trabajo presentamos los resultados definitivos para el valor de  $k_t$  obtenidos por un análisis más extenso ( $N=116$ ) de TGO de individuos no diabéticos que han sido examinados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Calderón Guardia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Individuos

Los datos de TGO fueron obtenidos de los archivos de este servicio y consisten en los valores de glicemias y tiempos de 116 sujetos no diabéticos masculinos y femeninos y con edades que abarcan desde 12 años a 60 años. Para varios casos ( $N=19$ ), se disponía también de valores simultáneos de insulinemias.

### Cálculos

Los valores de  $k_t$  se obtuvieron de las pendientes de gráficas  $\log(\text{Glc}) / \text{tiempo}$ :  $k_t = 2,303$  pendiente, usando los puntos de la rama descendente de las curvas de TGO (1).

Los valores de la integral  $(\text{IRI})dt$  se obtuvieron midiendo los respectivos polígonos de distribución ( $\text{IRI}/\text{tiempo}$ ) y relacionándolos con la magnitud de un área patrón.

## RESULTADOS

El gráfico 1 muestra un histograma construido con los valores de  $k_t$  obtenidos de 116 curvas de TGO, que se clasificaron como "no diabéticas", de acuerdo a las convenciones vigentes (3).

El valor promedio de  $k_t$  es  $4,7 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ . El ámbito de valores normales que daría un 90% de certeza, según se calculó, se extiende desde  $1,6 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$  hasta  $7,8 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$  (vide supra).

El gráfico 2 muestra valores de  $k_t$  como función de la concentración media de insulina, a lo

largo del período de las 3 hrs que dura la prueba de TGO. El coeficiente de correlación obtenido es  $r=0,491$ . La calidad estadística de la correlación es modesta, ya que los resultados se concentran alrededor del valor promedio de  $k_t$  y de la concentración media de insulina  $(\text{IRI})_M$  de alrededor de 60 U/ml. Los valores medios de las insulinemias fueron calculados de acuerdo al teorema del valor medio (4).

La relación existente entre  $k_t$  e  $(\text{IRI})$  está dada por la ecuación:

$$10^3 k_t / \text{min}^{-1} = 2,86 \times 10^{-3} + 2,66 \times 10^{-5} (\text{IRI})_M$$

## DISCUSIÓN

### Aspectos generales

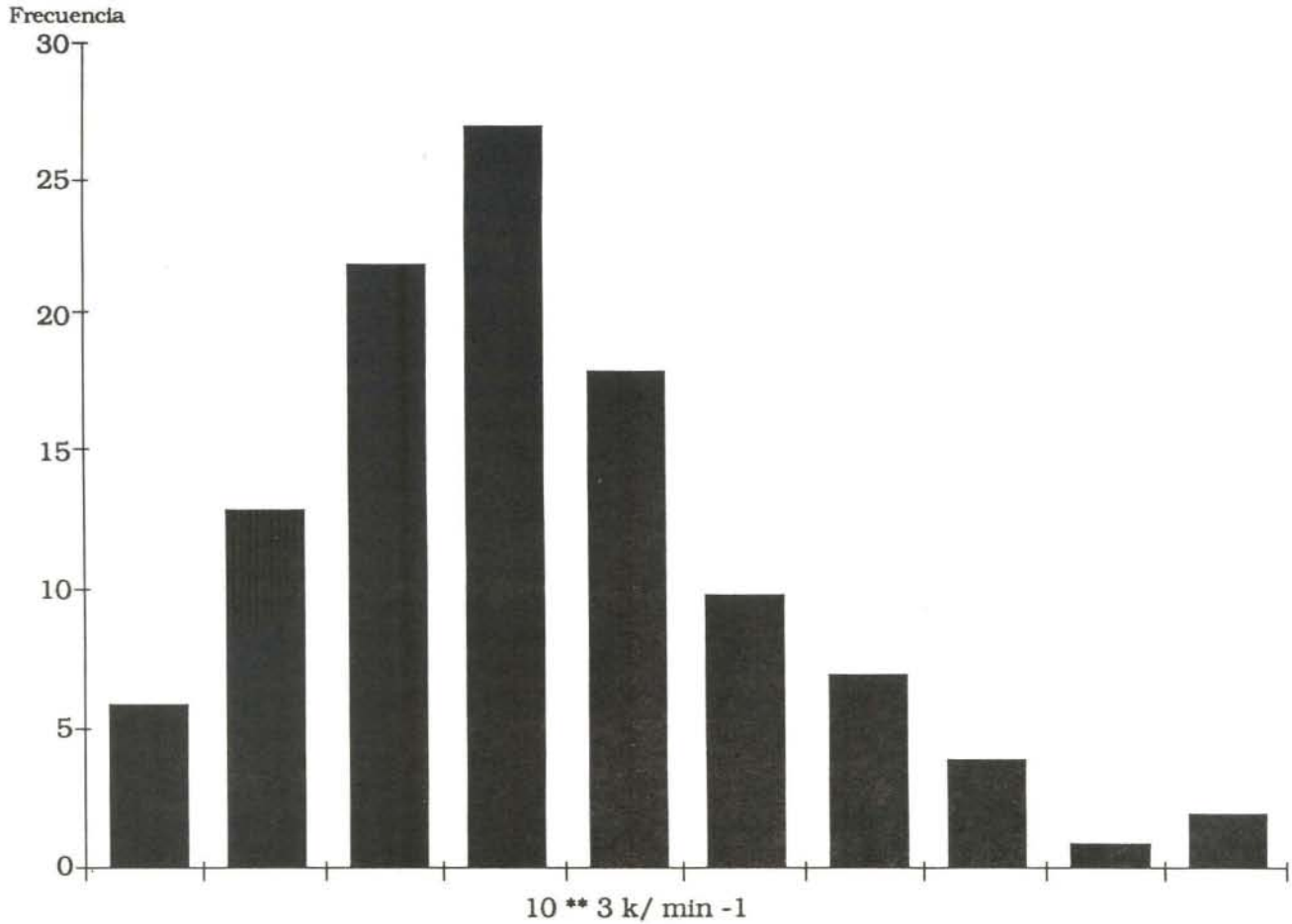
El histograma del gráfico 1 muestra un sesgo hacia valores altos de  $k_t$ . Esto se debe a la incorporación de resultados provenientes de curvas de TGO de sujetos obesos normoglicémicos, pero con altas tasas de captación tisular de Glc.

El valor promedio de  $k_t = 4,7 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ , obtenido en este estudio, no es significativamente diferente al ya observado en niños normales (1), de  $k_t = 4,1 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ .

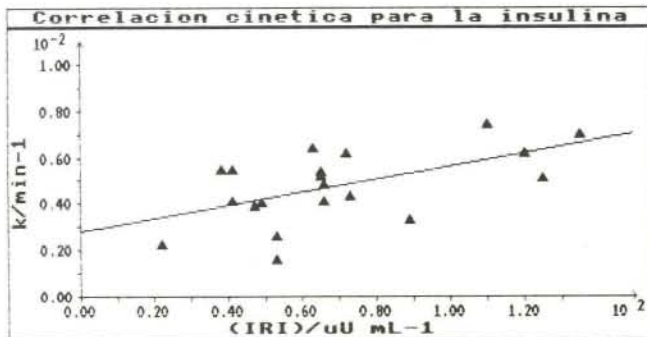
En general, la desviación estándar calculada en los valores individuales de  $k_t$  es de más o menos 5% a partir de ajustes lineales por cuadrados mínimos (5) de 3 ó 4 pares de datos  $\log(\text{Glc})/\text{tiempo}$ .

Es así como entonces se define arbitrariamente un ámbito normal de valores  $k_t$ , que representa el 90% de certeza ( $p < 0,10$ ). Este se calcula a partir de los límites de la integral de Gauss. El valor de los límites que corresponde a un valor de aquella igual a 0.90 es de 1,65 (6). La desviación estándar asociada a  $k_t$  promedio es más o menos 1,9, lo que permite definir los límites del ámbito normal como  $x - (1,65 \times 1,9)$  y  $x + (1,65 \times 1,9)$ . Así calculado, éste va desde  $1,6 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$  hasta  $7,8 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ . Este ámbito será la referencia para los estudios posteriores que se harán en este grupo, sobre hipoglicemia reactiva y glucorregulación en sujetos obesos.

**Gráfico 1**  
**TASA DE CAPTACION TISULAR DE GLUCOSA**



**Gráfico 2**  
**CORRELACION CINETICA PARA LA ACCION HIPOGLICEMIANTE DE LA INSULINA**

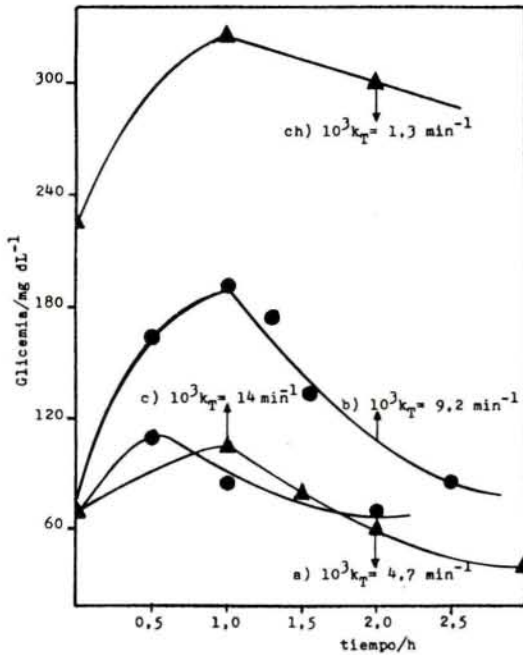


La correlación sugerida por los resultados del gráfico 2 es lógica desde el punto de vista cinético, porque la tasa de captación tisular de Glc dependiente de insulina será, en individuos normales, proporcional a la concentración extracelular de la hormona.

La calidad de la correlación entre  $k_t$  y la concentración media de insulina  $(IRI)_M$  puede estimarse de la siguiente manera: Partiendo de la fórmula de Student:

$$t = r_{\min} \frac{(N-2)}{1 - r_{\min}^2}$$

**Gráfico 3**  
**SEMILOGIA DE CURVAS DE TOLERANCIA**  
**A LA GLUCOSA ORAL**



y teniendo en cuenta que la relación se propone con  $N=19$  pares de datos, se puede calcular el mínimo coeficiente de correlación esperado. Consultando en una tabla de valores  $t$  de Student, para un mínimo de 95% de confianza el  $t(17$  grados de libertad,  $p=0,05)=2,11$ ; lo que resulta en  $r_{\min}=0,455$ . Ya que el valor empírico de  $r$  obtenido es mayor (0,491), se confirma a ese nivel de confianza la relación bioquímica sugerida por el gráfico número 2.

Seis sujetos mostraron valores de  $k_t$  inferiores al ámbito normal, sin presentar datos clínicos de diabetes mellitus. Esto da una tasa de falsos positivos del 5% lo que hace a este método de cálculo aceptablemente confiable, para su uso discriminativo en el estudio de patologías que involucren trastornos en la acción hipoglicemiante de la insulina.

**Consideraciones clínicas**

El gráfico 3 muestra cuatro curvas típicas de TGO de sujetos: **a)** normales, **b)** obesos normoglicémicos, **c)** hipoglicémicos y **ch)** diabéticos.

Las características geométricas de esas curvas son sugestivas de patologías específicas.

**La curva a)** tiene las características aceptadas como normales (3): ordenada al origen menor a 140mg/dl, valor de  $(Glc)_{\max}$  menor a 200 mg/dl y una práctica recuperación del valor basal de la glicemia en un período entre 2,0 y 2,5 h.

**La curva b)** es característica de un obeso normoglicémico (7), cuyo trastorno metabólico significativo es la aumentada secreción de insulina, en respuesta al desafío hiperglicemiante de la prueba.

Estas curvas pueden mostrar valores de  $(Glc)$  más altos que los normales, pero siempre a tiempos más largos ( $0,5h < t_{\max} < 1,0 h$ ). El efecto cinético del estado hiperinsulinémico, propio del obeso, se nota en una mayor velocidad de regreso al valor basal de la glicemia.

**La curva c)** es típica de la hipoglicemia reactiva: las dos características de estas curvas son un temprano valor de  $(Glc)_{\max}$  que no sobrepasa un aumento del 50% del valor basal de la glicemia (8, 9) y una acentuada velocidad de descenso en los valores de glucosa plasmática, llegándose hasta cifras tan bajas como 30-40 mg/dl.

La curva diabética típica es aquella representada por **la curva ch)** en la cual no se observa descenso en la glicemia, o en caso contrario, se tiene un valor muy bajo de  $-d(Glc) / dt$  que ocurre después de un máximo muy tardío ( $t_{\max} > 1,5h$ ).

La "semiología" de las curvas de TGO será sistematizada más formalmente en artículos posteriores, que tratarán sobre la glucorregulación en personas obesas y en hipoglicémicos.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Mata-Segreda, J.F.; Loria, A.R.; Calvo, N.; Calzada, L.D., "Evaluación de la actividad hipoglucémica de la insulina a partir de curvas de tolerancia a la glucosa oral". Acta Med. Costarr., 1987, 30:25-28.
2. Porte, Jr., D.; Halter, J.B., The endocrine pancreas and diabetes mellitus. En: Williams, R.H. (Ed.), Textbook of Endocrinology, 6a. ed., Saunders: Philadelphia, 1981.
3. NATIONAL DIABETES DATA GROUP: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979, 28: 1039.
4. Gaughan, E.D., Introduction to Analysis, 2a. ed., Brooks/Cole Publishing Company: Monterey, California, 1975.
5. Paquete de programas para microcomputadoras ENZFITTER. Elsevier: Amsterdam, 1987.
6. Spiridonov, V.P.; Lopatkin, A.A., Tratamiento matemático de datos fisicoquímicos, Mir: Moscú, 1973.
7. Hines, N., et. al. Comunicación personal.
8. Mora, B., et. al. Comunicación personal.