

## Comentarios de Literatura Destacada

### **Nonsuppressed glucagon after glucose challenge as a potential predictor for glucose tolerance**

*Róbert Wagner, Liisa H. Hakaste, Emma Ahlqvist, Martin Heni, Jürgen Machann, Fritz Schick, Emmanuel Van Obberghen, Norbert Stefan, Baptist Gallwitz, Tiinamaija Tuomi, Hans-Ulrich Häring, Leif Groop, and Andreas Fritsche.*

*Diabetes 2017; 66: 1373-1379*

El glucagón es una hormona peptídica pequeña, de tan sólo 29 aminoácidos, producida y secretada por las células  $\alpha$  pancreáticas en respuesta a la disminución de la glicemia. Su principal acción la ejerce en el hígado, donde induce la liberación de glucosa endógena a partir de la estimulación de la glicogenólisis y gluconeogénesis. Si bien es desde la década de 1970 que se postula que la desregulación de la secreción de glucagón participa de la patogénesis de la diabetes mellitus, no es sino hasta hace aproximadamente 15 años que el interés por esta hormona y su papel en la diabetes ha vuelto a captar la atención. Distintos estudios muestran que los individuos que padecen de diabetes presentan una serie de alteraciones en la regulación de la secreción de glucagón: aumento en la concentración de glucagón plasmático en ayunas, ausencia de supresión de la secreción de glucagón en respuesta a la glucosa y falla en la secreción de glucagón en respuesta a la hipoglicemia. Es en este contexto en el cual los autores de este estudio se plantearon evaluar si una disminución en la supresión de la secreción de glucagón se asocia con la intolerancia a la glucosa (IGT). Para esto realizaron un estudio de corte-transversal en el cual analizaron los datos de tres cohortes: Tübingen Family Study (TUEF, 602 individuos), Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes-Botnia Study (PPP-Botnia, 1.369 individuos) y Malmö Diet and Cancer Study (MDCS, 2.223 individuos). Los sujetos incluidos en este análisis no debían padecer de diabetes y en todos los casos la concentración plasmática de glucagón fue medida durante una OGTT en los tiempos 0, 30 y 120 min. Adicionalmente, en el caso del estudio TUEF los datos de glucagón se obtuvieron también a los 60 y 90 min. La cantidad de grasa hepática fue abordada en 148 individuos del estudio TUEF mediante espectroscopía con resonancia magnética (MRS) y 50 individuos de la misma cohorte fueron sometidos a una intervención que contempló la realización de actividad física moderada y modificación de la dieta durante nueve meses, luego de lo cual fueron reevaluados (estudio TULIP).

En concordancia con datos de literatura reportados previamente, los resultados de glucagón en ayunas indi-

caron que los individuos con glicemia elevada en ayunas (IFG) e IGT presentaban una concentración plasmática de glucagón elevada respecto de los individuos con tolerancia normal a la glucosa (NGT). Este resultado sólo viene a reforzar la hipótesis de que el defecto en la regulación de la secreción de glucagón aparece precozmente en los trastornos de la homeostasis de la glucosa y podría ser un factor importante en la aparición de diabetes.

En cuanto a la novedad de este estudio, ésta radica en el resultado observado respecto de la supresión de la secreción de glucagón en respuesta a la carga de glucosa. En primer lugar, la proporción de sujetos que no presentaron supresión de la secreción de glucagón a los 120 min fue de 21-34% dependiendo de la cohorte evaluada, lo que aparece como un valor elevado considerando que se ha postulado a la falta de supresión de la secreción de esta hormona como un fenómeno negativo asociado a la pérdida de la inhibición de la célula  $\alpha$  en pacientes diabéticos. Además, este grupo de sujetos fue más esbelto, presentó mayor sensibilidad a la insulina y un menor riesgo de IGT (OR: 0,44-0,53,  $P \leq 0,009$ ), el cual se mantuvo luego de realizados los ajustes por sexo, edad, IMC y concentración basal de glucagón. En esta misma línea, el incremento en la relación glucagón<sub>120/0</sub> observada durante la intervención del estudio TULIP se asoció con un aumento en la insulino-sensibilidad de los sujetos.

Tomando en cuenta estos resultados, es interesante cuestionarse respecto de lo que se entiende como desregulación de la secreción de glucagón. Si bien hasta el momento se acepta que la falta de supresión de esta hormona en respuesta a la glucosa mantiene elevada la liberación de glucosa endógena y contribuye a la hiperglicemia postprandial, los autores de este trabajo plantean una alternativa distinta, en la cual la mantención de la concentración de esta hormona podría simplemente evitar una caída importante en la glicemia producto de la acción de la insulina en personas con mayor sensibilidad a esta última.

Cabe destacar, finalmente, que en el subgrupo de sujetos a los cuales se les evaluó la cantidad de grasa hepática mediante MRS, aquellos individuos que presentaron una menor supresión de la secreción de glucagón también presentaron menor cantidad de grasa. Las conclusiones que se pueden extraer de esto son limitadas debido al diseño del estudio, sin embargo, es un dato que vale la pena explorar considerando la importancia que tiene hoy en día el hígado graso no alcohólico.

### **Análisis estadístico**

Sin desconocer la importancia e impacto señalado en el artículo, en orden a la predicción de la tolerancia a la glucosa, conviene mencionar lo desactualizado del método estadístico utilizado. Pues, fundamentalmente, la idea central del artículo es analizar la tendencia (evolución

## Comentarios de Literatura Destacada

temporal) del glucagón en dos grupos de pacientes seguidos en el tiempo, y asociar esta tendencia con la tendencia (evolución temporal) de la glucosa e insulina. (Ver la Figura 1 del artículo).

Los autores comparan las respuestas temporales por grupo de comparación, mediante test de diferencia de medias o medianas en cada uno de los distintos tiempos, esta es una estrategia demasiado anticuada de análisis, pues considera sólo como fuente de variación el pertenecer o no al grupo de comparación, pero cuando se consideran tendencias (cada sujeto es medido en el tiempo y además pertenece o no a un determinado grupo) se agrega como fuente de variabilidad el tiempo, es decir, las respuestas medidas tiempo a tiempo no son independientes entre sí, que es el fundamento teórico del test t-Student o el test de Wilcoxon para muestras independientes.

La propuesta más eficiente y actual de análisis, es modelar las tendencias mediante una sofisticación de la ANOVA o ANCOVA estimada a través de Modelos Mixtos, estos deben su nombre a que consideran distintas fuentes de variabilidad debidas a efectos fijos y aleato-

rios, en el artículo los efectos fijos son los grupos y los tiempos. Mientras que los efectos aleatorios están dados por la evolución propia de cada sujeto. Es claro que los resultados que son inferibles se relacionan con los efectos fijos, pues se intenta contestar cuál es el efecto de suprimir el glucagón. Así las estimaciones de las respuestas, tal como se muestran en el artículo, necesariamente presentan una sobredispersión (errores de estimación más grandes que los verdaderos), estos errores habrían sido minimizados si se hubiesen controlado las dos fuentes de variabilidad detectadas.

Un modelo más real de análisis, para cualquiera de las tendencias analizadas, habría sido de la forma:

$Y = \beta_0 + \text{efecto grupo} + \text{efecto tiempo} + \text{Error debido al grupo} + \text{Error debido al sujeto}.$

**Álvaro Pérez Bazán<sup>1</sup> y Gabriel Cavada Ch.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina. Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.