

REVISIÓN

Utilidad de la glucosa 1-hora post-carga para la evaluación del riesgo de diabetes y sus complicaciones asociadas

Meroño, Tomás^{1,2*}; Alonso, Elizabeth³; Kabakian, Laura³; Santucci, María Pía³; Muzzio, María Luz^{2,4}

¹Laboratorio Central, Servicio de Bioquímica, Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas". El Palomar, Buenos Aires, Argentina.

²Bioquímica Clínica 3, Dpto. de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina.

³Servicio de Diabetes y Nutrición Infanto-Juvenil, Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina.

⁴Laboratorio Central, Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina.

Contacto: Dr. Tomás Meroño. Laboratorio Central; Servicio de Bioquímica, Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas", Av. Pte. Illia y Marconi S/N [1684], El Palomar, Buenos Aires, Argentina; tomasmero@yahoo.com.ar

Resumen

Diversos estudios observacionales han descrito a la glucosa una hora post-carga durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) como un marcador del futuro riesgo de desarrollar diabetes. El mayor riesgo conferido por esta alteración se encontraría vinculado a su capacidad de estimar la funcionalidad de las células β , tanto en población pediátrica como en adulta. Diversos estudios validados contra las técnicas de referencia [técnicas de *clamp*] demostraron las asociaciones entre la glucosa una hora post-carga y la secreción y sensibilidad a la insulina, parámetros necesarios para calcular la funcionalidad de la célula β . A diferencia de otros índices empleados para estimar la funcionalidad de la célula β , la glucosa a la hora presenta las ventajas de no insumir recursos adicionales, presentar una interpretación directa al contar con puntos de corte validados y evitar el uso de complejas fórmulas matemáticas. Adicionalmente, se ha observado que pacientes con tolerancia normal a la glucosa pueden presentar glucosa una hora post-carga alterada. Este hecho estaría ligado al declive gradual y progresivo de la funcionalidad de la célula β durante la evolución natural de la diabetes desde estadios tempranos de intolerancia a la glucosa hasta la diabetes manifiesta. El objetivo de la presente revisión es describir las evidencias que asocian a la glucosa una hora post-carga con el riesgo de desarrollar diabetes y sus complicaciones. Adicionalmente, se exponen casos de aplicación para ejemplificar su implementación en la práctica clínica.

Palabras clave: glucosa, diabetes, célula beta, prueba de tolerancia a la glucosa.

Abstract

Numerous observational studies have described the association between one-hour postload plasma glucose during the oral glucose tolerance test (OGTT) and an increased risk of diabetes. The increased risk conferred by this alteration could be related to a decreased β -cell function. Indeed, one-hour postload glucose levels performed well as a surrogate measure of β -cell function in pediatric and adult populations. Validation studies using the reference techniques [clamp] have well documented the associations between insulin sensitivity and secretion with one-hour postload glucose levels. Unlike some other indices used to estimate β -cell function, the one-hour postload glucose does not imply an additional cost, does not require the use of complex mathematical formulas, and its values can be easily read in the clinical context. In addition, some patients present altered one-hour glucose levels even in the presence of normal glucose tolerance. This fact might be a consequence of the gradual and linear decline of the β -cell function observed from the early stages of glucose intolerance to the development of overt diabetes. The aim of the present review is to describe the state-of-art evidences of the association between one-hour glucose levels and the risk of diabetes and its associated conditions. In addition, some examples of its intended use are shown.

Key words: glucose, diabetes, beta-cell, glucose tolerance test.

Introducción

En la actualidad se evidencia un marcado aumento en la prevalencia de diabetes y sus comorbilidades asociadas. Dado que las alteraciones genéticas serían responsables de una baja proporción de los casos, los principales factores de riesgo serían el sedentarismo y la alimentación no saludable característicos del estilo de vida occidental. En la Argentina, la diabetes afecta alrededor del 10 % de la población adulta [Organización Mundial de la Salud, 2016], de los cuales un 50 % lo ignora, el 20-30 % de aquellos que conocen su enfermedad no reciben ningún tratamiento, y el 68 % son diagnosticados recién una vez que se manifiesta alguna complicación crónica (micro o macrovascular) [1].

Considerando el tamaño de la problemática actual emerge la necesidad de diseñar eficientes medidas de prevención. De hecho, el “análisis de intención de tratar”, aplicado a uno de los ensayos más importantes en prevención de diabetes llevados a cabo en Estados Unidos (*Diabetes Prevention Program* en conjunto con su continuación el *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*) demostraron que un programa de prevención de diabetes a lo largo de 10 años presenta un beneficio superior a sus costos [2].

A la hora de seleccionar individuos para diseñar estrategias de prevención es necesario contar con herramientas para identificar a los pacientes que mayor beneficio podrían obtener de dichos programas. A tales fines, se encuentran identificados varios de los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes entre los que se hallan los factores de riesgo genéticos, así como los adquiridos. Adicionalmente, se han definido dos categorías de riesgo llamadas estados “prediabéticos”. Estos son la glucemia alterada en ayunas [GAA; glucemia en ayunas > 100, acorde a definición de la *American Diabetes Association* (ADA) o > 110 mg/dl acorde a definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y < 126 mg/dl] y la tolerancia alterada a la glucosa [TAG; glucemia dos horas post-carga > 140 y < 200 mg/dl] [3,4].

Por su lado, el diagnóstico de diabetes se concreta en presencia de [3,4]:

- glucemia en ayunas > 126 mg/dl, o
- valor de glucosa 2-horas post-carga durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa > 200 mg/dl, o
- glucemia al azar > 200 mg/dl en presencia de síntomas cardinales como polidipsia, poliuria o polifagia.

Si bien los estados prediabéticos representan situaciones clínicas anteriores al diagnóstico de diabetes, el estudio de la evolución natural de la patología identificó fenómenos anteriores y subyacentes al desarrollo incluso de “prediabéticos” [5-7]. Tales fenómenos son la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula β . La resistencia a la insulina es una condición que se caracteriza por la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana, primariamente músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. Tal proceso se caracteriza por un estado de hiperinsulinemia y comúnmente se evidencia a través de una serie de alteraciones que en conjunto com-

ponen el síndrome metabólico. Este síndrome es inherente a las alteraciones fisiopatológicas de la resistencia a la insulina y se define ante la presencia de tres de estas 5 alteraciones: 1) obesidad abdominal (evaluada a través de la circunferencia de cintura); 2) aumento de la tensión arterial; 3) GAA; 4) bajo colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y 5) triglicéridos elevados. Este enfoque fue necesario debido a las limitaciones que rodean al uso clínico de la determinación de insulinemia en ayunas (elevada variabilidad biológica y analítica).

Por otro lado, la disfunción de la célula β es un evento reconocido como uno de los mayores determinantes del progreso desde los estados prediabéticos hacia la diabetes manifiesta [8]. De hecho, se estima que para el momento del diagnóstico de TAG un paciente ya presenta una reducción considerable en la funcionalidad de sus células β [8]. Por tales motivos, la evaluación tanto de la resistencia a la insulina como de la funcionalidad de la célula β permitiría una evaluación temprana del riesgo de desarrollo de diabetes de un individuo. De aquí en adelante, la presente revisión se centrará en la disfuncionalidad de la célula β .

Uno de los inconvenientes respecto a la evaluación de la funcionalidad de las células β son las dificultades metodológicas para su medición, la que requiere de procedimientos costosos, complejos y poco prácticos [9]. Recientemente, se ha sugerido una determinación sencilla que podría brindar una medida práctica y “aceptable” de la funcionalidad de la célula β , la glucosa una hora post-carga durante la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) [10].

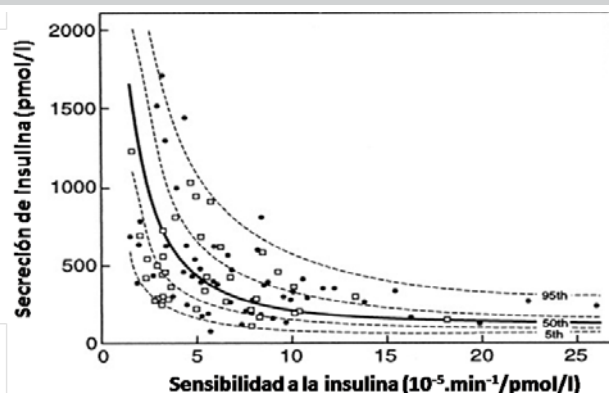
El presente trabajo de revisión tiene como objetivo describir las evidencias que asocian a la glucosa una hora post-carga con la funcionalidad de la célula β y el riesgo de desarrollar diabetes y sus complicaciones.

Eventos fisiopatológicos desde la resistencia a la insulina y los estados prediabéticos hasta la diabetes manifiesta.

Fisiológicamente, la capacidad de metabolizar la glucosa mediada por la insulina, varía ampliamente entre sujetos aparentemente sanos y la homeostasis de la glucemia se logra por un equilibrio entre la secreción pancreática y la sensibilidad de los tejidos a la insulina [Figura 1] [11,12]. La relación hiperbólica de equilibrio entre estos factores implica que siempre y cuando un aumento de la secreción pancreática compense a las disminuciones de sensibilidad a la insulina, o viceversa, no va a ser detectable ningún tipo de alteración en la glucemia. De este modo, si bien el aumento compensatorio de la secreción de insulina logra mantener los niveles de glucosa en sangre, a largo plazo afecta aspectos del metabolismo, en general, y compromete la función pancreática, renal y cardiovascular [13]. Esta situación conduciría al síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico.

Como ya fue mencionado la resistencia a la insulina se caracteriza por la disminución de la capacidad de esta para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana [14]. A pe-

Figura 1. Relación entre la secreción y sensibilidad a la insulina en pacientes sin alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.



► Secreción de insulina en función de la sensibilidad a la insulina. Determinaciones realizadas en una muestra de 93 adultos con tolerancia normal a la glucosa empleando el test endovenoso de tolerancia a la glucosa. Adaptado de [12].

sar de que la resistencia a la insulina no es considerada una enfermedad, la misma es un síndrome multifacético que, además de asociarse con algún grado de intolerancia a la glucosa, se relaciona con diversas alteraciones como dislipemia, disfunción endotelial, hipertensión arterial y un estado procoagulante y proinflamatorio [15]. La importancia de reconocer a los individuos con resistencia a la insulina radica en que esta es detectable varios años antes del desarrollo de prediabetes, diabetes y/o algún tipo de complicación cardiovascular [5,6,13,16]. De hecho, la resistencia a la insulina, a lo largo de sus variables definiciones, fue consistentemente asociada a mayor riesgo cardiovascular en un gran número de estudios en diversas poblaciones [17-20].

En la historia evolutiva de la diabetes tipo 2, en cuanto se quiebra el equilibrio entre la sensibilidad y la secreción de insulina, una de las primeras manifestaciones es el aumento de los valores de la glucemia en ayunas y/o postprandiales. Estos cambios en la glucemia conforman los estados prediabéticos: GAA y TAG. Entre los eventos que conducen desde la normoglucemia [o tolerancia normal a la glucosa] a la GAA o TAG se diferencian los aportes individuales de la resistencia a la insulina hepática y muscular, y la disfunción de las células β [21]. De hecho, si bien los estados prediabéticos son considerados como equivalentes, diversos estudios mostraron que corresponden a diferentes entidades fisiopatológicas [5,21,22]. El desarrollo aislado de GAA implica fundamentalmente un aumento de los valores de insulinemia en ayunas y una mayor producción hepática de glucosa compatibles con una menor sensibilidad a la inhibición de la gluconeogénesis hepática (dependiente de insulina) y a un mínimo deterioro de la función pancreática a lo largo del tiempo. Por otro lado, el desarrollo aislado de TAG se considera consecuencia de un deterioro constante y sostenido de la funcionalidad de la célula β , luego de un pri-

mer evento de disminución de la sensibilidad a la insulina, predominantemente a nivel del tejido muscular. Estas diferencias fisiopatológicas explican el mayor grado de progresión a diabetes y de desarrollo de eventos cardiovasculares que presentan los pacientes con TAG respecto a aquellos con GAA [23,24]. En este contexto, la disfuncionalidad de la célula β se reconoce actualmente como uno de los mayores responsables de la progresión a diabetes. Por último, la disminución de la funcionalidad pancreática más allá de un determinado umbral conduce a la instauración de diabetes manifiesta.

Del análisis de la evolución natural de la patología, desde la resistencia a la insulina hasta la diabetes manifiesta, se pueden evidenciar las ventajas de poder evaluar la funcionalidad de la célula β para dirigir estrategias de prevención y/o tratamiento. Tal poder predictivo se evidencia en la Figura 2 en la que se observa cómo la disminución de la funcionalidad de la célula β disminuye a medida que se desarrolla la intolerancia a la glucosa y finalmente la diabetes [25,26].

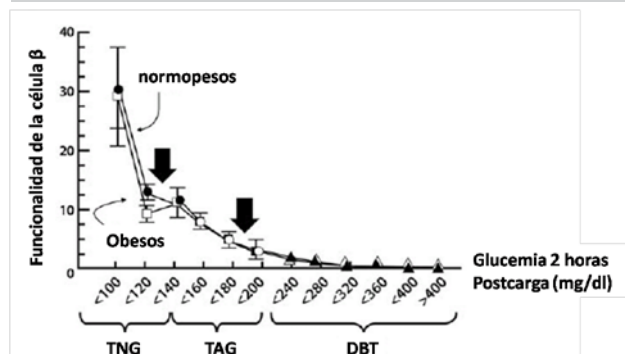
La gran limitante para la implementación de la medición de la funcionalidad de la célula β en la clínica es que hasta el momento los métodos desarrollados para obtener una medida directa resultan costosos y complejos, y requieren de personal entrenado. Por lo tanto, su uso en la práctica clínica es poco probable. No obstante, mediante modelos matemáticos se han desarrollado diversos índices utilizando la glucemia e insulinemia en ayunas y/o en distintos tiempos durante la POTG para ser utilizados como marcadores de la funcionalidad de la célula β . Por último, recientemente, se ha propuesto a la glucemia una hora post-carga como un surrogante de la funcionalidad de la célula β .

Evaluación de la funcionalidad de la célula β : pruebas de secreción y sensibilidad a la insulina.

Los marcadores tradicionalmente empleados para el estudio del metabolismo de los hidratos de carbono son la glucemia en ayunas, la glucemia dos horas post-carga en la POTG y la hemoglobina (Hb) A1c. Adicionalmente, se suelen determinar la insulinemia en ayunas y a las 2 horas post-carga durante la POTG, aunque estas no forman parte de las recomendaciones de diagnóstico y seguimiento del paciente con riesgo de diabetes o diabetes manifiesta. Las condiciones estándar para realizar la POTG es 75 g de glucosa anhidra en agua para adultos y 1,75 g de glucosa / kg de peso en niños.

Los estudios complementarios utilizados en el ámbito de investigación son la técnica de *clamp* en sus dos variantes euglicémico hiperinsulinémico o hiperglicémico y la prueba endovenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT del inglés *intravenous glucose tolerance test*). En la presente revisión se discutirán las pruebas que son utilizadas para evaluar directa o indirectamente la secreción y sensibilidad a la insulina que son los parámetros necesarios para el estudio de la funcionalidad de la célula β .

Figura 2. Relación entre la funcionalidad de la célula β y la glucemia dos horas postcarga desde la tolerancia normal hasta la diabetes manifiesta.



► Resultados obtenidos en pacientes pertenecientes al estudio San Antonio Metabolism (SAM) y Veteran Administration Genetics Epidemiology (VAGES). Se evaluaron 778 adultos que realizaron una prueba de tolerancia oral a la glucosa para evaluar secreción de insulina (con mediciones de glucemia-insulinemia cada 15 minutos) y un clamp euglucémico hiperinsulinémico para determinar sensibilidad a la insulina. El eje Y es el disposition index estimador de la funcionalidad de la célula β . TNG, tolerancia normal a la glucosa; TAG, tolerancia alterada a la glucosa; DBT, diabetes. Adaptado de [26].

Técnicas de *Clamp* y prueba endovenosa de tolerancia a la glucosa.

Estas técnicas se caracterizan por realizar una medida directa de la sensibilidad y secreción de insulina, parámetros necesarios para evaluar la funcionalidad de la célula β . Se han desarrollado dos variantes de la técnica de *clamp* [27]. La primera variante es el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, diseñado específicamente para la medida de la sensibilidad a la insulina, y la segunda es el *clamp* hiperglucémico cuyo diseño permite la determinación de la máxima capacidad secretoria de la célula β bajo distintas condiciones de estimulación.

El *clamp* euglucémico hiperinsulinémico se considera la técnica de referencia o *gold standard* para la evaluación de la sensibilidad a la insulina. Brevemente, el estudio consiste en administrar una infusión endovenosa de insulina a una tasa constante hasta conseguir un nuevo estado de equilibrio a un valor de insulinemia por encima del estado basal (condición de hiperinsulinemia). Al mismo tiempo que se administra la insulina, los valores de glucemia son monitoreados cada 10-15 minutos para regular la tasa de infusión de dextrosa endovenosa necesaria para mantener la glucemia en el rango euglucémico. Adicionalmente, el paciente también recibe por vía fosfato de potasio para prevenir algún posible episodio de hipokalemia. En estas condiciones, una vez alcanzados niveles estables de glucemia a una tasa de infusión de dextrosa fija y asumiendo que la producción hepática de glucosa se encuentra completamente suprimida por el estado hiperinsulinémico, se cumple que la tasa de infusión de glucosa es proporcional a la sensibilidad a la insulina del individuo. Tal como se desprende de la descrip-

ción de la técnica, la incorporación de la misma a la práctica clínica resulta inviable por la complejidad y los riesgos asociados.

Por otro lado, el *clamp* hiperglucémico es una variante diseñada con la finalidad principal de estimar la máxima capacidad de secreción de insulina de un individuo. La técnica consiste en la administración de dextrosa en bolo para incrementar rápidamente la glucemia y luego mantener una tasa de infusión de dextrosa tal que se alcance un estado estable hiperglucémico. Como la glucemia se mantiene constante, la tasa de infusión de glucosa resulta proporcional a la capacidad secretoria y a la sensibilidad a la insulina del individuo [reflejo de la funcionalidad de la célula β]. Durante el desarrollo de esta prueba se observan dos fases de secreción de insulina: una primera dentro de los 10 minutos iniciales y luego una segunda caracterizada por un aumento gradual y sostenido de la insulinemia. El área bajo la curva de insulinemia o péptido C a lo largo de la prueba puede ser utilizada como medida de la secreción de insulina. En particular, este tipo de prueba se utiliza para evaluar secretagogos tales como arginina o análogos del *glucagón like peptide-1* (GLP-1) [28]. Tal como con la otra variante del *clamp*, la aplicación a la clínica de esta técnica es poco probable.

La IVGTT es una prueba que tiene tres horas de duración e implica la administración de un bolo endovenoso de dextrosa. Posteriormente, se monitorea la respuesta de glucemia e insulinemia o péptido C cada 10 minutos. Una vez concluidas las tres horas del estudio, el análisis de los datos implica el empleo de complejos modelos matemáticos para poder calcular la sensibilidad y secreción de insulina, y en consecuencia estimar la funcionalidad de la célula β . Si bien este método representa menores riesgos que los tests de *clamp*, su empleo en la clínica es también improbable. Otra limitante de esta prueba, así como de las técnicas de *clamp*, es que se está realizando una evaluación en una situación no-fisiológica dada la vía de administración de la glucosa. Por lo tanto, factores gastrointestinales tal como el efecto de las incretinas no son tenidos en cuenta.

Glucemia e insulinemia en ayunas.

A partir de la concentración de glucemia e insulinemia en ayunas es posible calcular los siguientes índices: a) de resistencia a la insulina, HOMA-IR (*homeostasis model assessment*), b) de sensibilidad a la insulina, $1/\text{HOMA-IR}$ o QUICKI y c) de funcionalidad de la célula β , HOMA- β [29, 30]. Estos índices presentan una aceptable correlación respecto a las mediciones hechas con el *clamp* pero su utilidad en la práctica clínica se encuentra limitada debido a la variabilidad [biológica y analítica] de la determinación de la insulina en ayunas. De hecho, existe una amplia discusión sobre qué punto de corte aplicar al HOMA-IR y qué valores utilizar para realizar algún diagnóstico o predicción de riesgo de diabetes tanto en niños como en adultos [31,32]. Asimismo, al utilizar valores en ayunas estos índices evalúan sólo la resistencia a la insulina hepática, dejando de lado el

componente periférico. La Figura 3 muestra las diferencias fisiopatológicas que se pueden ocultar tras valores similares de glucemia e insulinemia en ayunas. Por tal motivo, pese a que su uso se encuentra ampliamente difundido y los resultados de ensayos clínicos soportan cierta utilidad de su evaluación, el impacto de la determinación de insulinemia en ayunas sobre el manejo clínico de los pacientes es limitado.

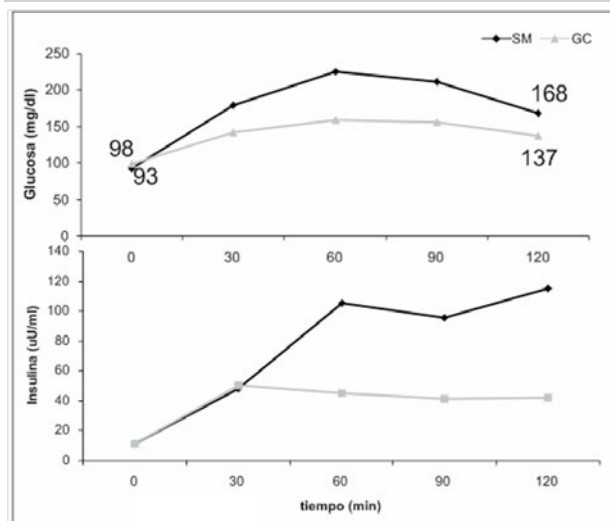
Índices a partir de la prueba oral de tolerancia a la glucosa.

La POTG permite un estudio más completo del metabolismo de los hidratos de carbono que la evaluación en ayunas. Es importante destacar, que la POTG es una prueba diseñada para evaluar la tolerancia a la glucosa, la cual no es sinónimo de sensibilidad a la insulina. En la tolerancia a la glucosa se ponen en juego factores que exceden a las acciones metabólicas de la insulina tales como el efecto de las incretinas y otros factores gastrointestinales. Sin embargo, es posible calcular índices de secreción y de sensibilidad a la insulina con los datos de la POTG, los cuales permiten estimar la funcionalidad de la célula β [9]. La mayoría de estos índices requieren al menos de una extracción adicional a las dos comúnmente realizadas durante de la POTG estándar (basal y dos horas post-carga) en algún tiempo intermedio durante la prueba. Asimismo, para el cálculo de estos índices se requiere de la determinación simultánea de glucemia e insulinemia en cada extracción realizada.

Por definición todo marcador surrogante de la funcionalidad de la célula β es el resultado del producto entre una medida de la sensibilidad a la insulina y de la secreción de insulina [26]. Por lo tanto, en primer lugar, se describirán los índices que permiten estimar la sensibilidad a la insulina y luego aquellos utilizados para estimar la secreción de insulina a partir de la POTG.

Los índices para evaluar la sensibilidad a la insulina calculados a partir de la POTG más difundidos en la literatura son: el índice de Matsuda, el índice de Stumvoll, el índice OGIS (del inglés *oral glucose insulin sensitivity*) y el índice de Gutt [33-36]. La fórmula original del índice de Matsuda requiere de la determinación simultánea de glucemia e insulinemia cada 30 minutos durante las dos horas de la POTG. Posteriormente, adaptaciones de la fórmula acorde a distintos puntos de la curva se desarrollaron y se encuentran disponibles *online* (<http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html>). En particular, el índice de Matsuda se encuentra ampliamente estudiado y fue asociado consistentemente a mayor riesgo de diabetes y de sus complicaciones clínicas [10,37-39]. Asimismo, los índices de Stumvoll y Gutt que utilizan datos antropométricos, además de algunos valores de glucemia e insulinemia durante la POTG, también se encontraron asociados a mayor riesgo de diabetes y sus complicaciones [17]. La limitante para el empleo de estos índices, similar a lo que ocurre con el HOMA-IR, es que aún no se han establecido valores de referencia [40]. El que más apoco encuentra es un valor de $> 5,0$ para el índice

Figura 3. Cinéticas de glucemia e insulinemia durante una prueba de tolerancia a la glucosa en dos pacientes adultos que no presentaban diferencias en sus valores en ayunas.



► Resultados obtenidos en pacientes con sobrecarga de hierro primaria que realizaron una POTG estándar (75g). Se observan las mínimas diferencias en los valores de glucemia e insulinemia en ayunas, hecho que implica que los índices HOMA-IR, QUICKI y HOMA- β no sean diferentes entre los pacientes a pesar de lo observado durante la curva. Resultados propios del autor TM como parte del trabajo de su tesis doctoral.

de Matsuda [41]. No obstante, la necesidad de uno o más puntos de la curva sumado a la complejidad de las fórmulas matemáticas desarrolladas conducen a que estos índices sean poco utilizados en la práctica clínica a pesar de ser mejores marcadores pronósticos independientes del desarrollo de diabetes y aterosclerosis que el índice HOMA-IR y los otros índices calculados a partir de valores en ayunas [10,42,43].

Los índices de secreción de insulina calculados a partir de la POTG son: el índice insulinogénico (Δ insulinemia_{0-30min} / Δ glucemia_{0-30min}), el cociente entre el área bajo la curva (AUC) de insulina / AUC de glucemia durante toda la POTG y el cociente Δ insulinemia_{0-120min} / Δ glucemia_{0-120min} [9]. Adicionalmente, se puede estimar la secreción prehepática de insulina mediante complejos cálculos matemáticos que requieren de la medición del péptido C cada 30 minutos durante la POTG [44]. Los índices de secreción de insulina se utilizan multiplicados al de algún marcador de sensibilidad para estimar la funcionalidad de la célula β . Este producto se halla comúnmente denominado como *disposition index* en la literatura. El *disposition index* se asoció a muchas otros eventos tales como diabetes y enfermedad cardiovascular [10,38,45] y su disminución fue correlativa a la progresión de la enfermedad desde la tolerancia normal a la glucosa, pasando por los estados prediabéticos hasta llegar a la diabetes (Figura 2) [26].

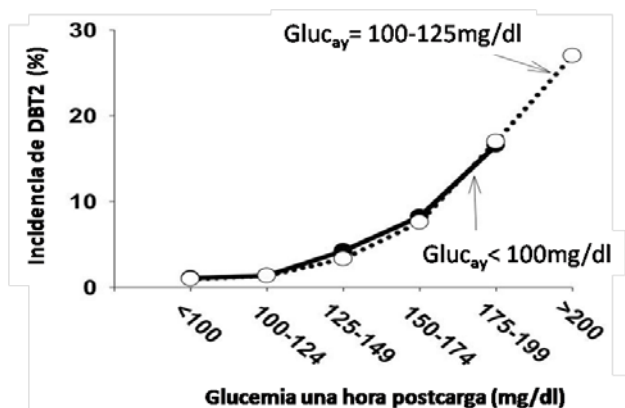
Glucosa una hora post-carga.

La glucosa una hora post-carga es un indicador muy sencillo que combina la mayor información brindada por las pruebas dinámicas (POTG), con la practicidad derivada del hecho de que su interpretación no requiere ningún cálculo. De hecho, se ha definido un punto de corte tentativo de 155 mg/dl para la glucosa una hora post-carga. Este valor fue el que maximizó la sensibilidad y especificidad para detectar pacientes que progresaron hacia la diabetes tipo 2 durante los 7-8 años de seguimiento que abarcaron los estudios en los que se validó este parámetro [10,46]. En estos estudios también se observó que la información pronóstica brindada por la GAA fue insignificante frente al aporte de la glucemia una hora post-carga (Figura 4) [46]. Tal como se observa en la Figura 4, las curvas de incidencia de diabetes tipo 2 a 7 - 8 años de seguimiento en función de la glucemia una hora post-carga no fueron diferentes entre los pacientes con y sin GAA. De modo similar en la Figura 3, se observa que la separación entre las curvas de los dos pacientes es máxima en el punto de glucemia una hora post-carga.

Diversos estudios observacionales validaron el punto de corte de glucosa a la hora en diversas poblaciones e incluso demostraron que un valor > 155 mg/dl se asoció a deterioro de la funcionalidad de la célula β (evaluada a través de técnicas de *clamp*) aún en pacientes con tolerancia normal a la glucosa, es decir sin prediabetes [47,48]. Más aún, un valor alterado de glucemia una hora post-carga se asoció a menor funcionalidad de la célula β también en población pediátrica [49,50].

En la siguiente sección se describen algunos de los estudios que evaluaron la asociación entre la glucemia una hora post-carga y distintos eventos clínicos relacionados a la diabetes y a sus consecuencias clínicas.

Figura 4. Incidencia de diabetes en 7-8 años de seguimiento en función de los valores de glucemia una hora postcarga.



► Análisis combinado de los estudios San Antonio Heart Study y Botnia (n=3450). En ambos estudios se evaluaron pacientes adultos durante 7-8 años de seguimiento con el objetivo de evaluar predictores del desarrollo de diabetes tipo 2. Como se indica en la figura se distinguen los pacientes con glucemia alterada en ayunas de los que presenta glucemia en ayunas normal. Gluc_{ay}, glucemia en ayunas; DBT2, diabetes tipo 2. Adaptado de [46].

Glucosa una hora post-carga y riesgo de diabetes y sus complicaciones.

Los primeros reportes en describir el poder predictivo de la glucosa una hora post-carga para la incidencia de diabetes fueron resultados de los estudios *San Antonio Heart Study* (SAHS) y *Botnia Study*. El primer reporte del SAHS fue un estudio que incluyó el análisis de 1551 pacientes adultos [42 % de sexo masculino] que realizaron una POTG al reclutamiento y fueron seguidos durante 7 - 8 años para evaluar predictores de la incidencia de diabetes tipo 2 [10]. Si bien en este estudio se identificó al *disposition index* (calculado mediante índices a partir de la POTG) como el mayor predictor independiente de la incidencia de diabetes, se observó una correlación estrecha entre la glucosa una hora post-carga y el *disposition index*. Al evaluar posibles puntos de corte para la glucosa una hora post-carga se determinó que un valor de 155 mg/dl presentaba un 75 % de sensibilidad y 79 % de especificidad para identificar a los pacientes que desarrollaron diabetes mientras que el criterio para definir TAG presentó un valor de 51 % de sensibilidad y 92 % de especificidad [10]. De modo similar, en el estudio Botnia que evaluó a 2442 adultos seguidos durante 7 - 8 años [42] identificó a la glucosa una hora post-carga como un predictor independiente y significativo del riesgo de diabetes tipo 2. Estos resultados se reprodujeron en otras cohortes [43,51] e inclusive un análisis de 4989 adultos asoció mayor valor predictivo a la glucosa una hora post-carga que a un modelo compuesto por variables clínicas tales como sexo, edad, índice de masa corporal e historia familiar de diabetes [52]. El AUC de la curva ROC, para predecir incidencia de diabetes tipo 2 para la glucosa una hora post-carga fue 0,80 [0,77 - 0,84], mientras que para el criterio clínico fue 0,75 [0,72 - 0,79].

En niños, la glucosa una hora post-carga (aplicando 155 mg/dl como punto de corte) también se ha demostrado como un predictor del deterioro de la funcionalidad de la célula β y, consecuentemente, de mayor riesgo de prediabetes [50]. Kim y col. [50] estudiaron 233 niños obesos (edad: $11,1 \pm 1,7$ años) que realizaron una POTG anualmente durante 8 años y observaron un riesgo de prediabetes 2,5 veces mayor en los niños con valores elevados de glucosa una hora post-carga en la evaluación inicial. Más aún, los niños y adolescentes con valores elevados de glucosa una hora post-carga presentaron disfuncionalidad de la célula β evaluado acorde a los métodos de *clamp* [49]. De este modo, considerando las evidencias que demuestran que la glucosa una hora post-carga es un surrogante aceptable de la funcionalidad de la célula β tanto en niños como en adultos, los resultados citados son consecuencia directa de la relación entre la disfunción pancreática y el desarrollo de diabetes.

A su vez, el valor de glucosa una hora post-carga también se encontró asociado a complicaciones de la diabetes tales como esteatosis hepática no alcohólica y aterosclerosis. Respecto al riesgo de esteatosis hepática no alcohólica, Fio-

rentino y col. observaron que los individuos con glucosa una hora post-carga > 155 mg/dl presentaban un mayor riesgo de esteatosis hepática no alcohólica en un estudio que evaluó a 1100 adultos [53]. Lo importante de este estudio es que la glucosa una hora post-carga se encontró alterada tanto en pacientes con tolerancia normal a la glucosa, así como con valores de HbA1c $< 6,5$ %, demostrando así su habilidad como predictor temprano.

Por último, haciendo referencia al riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, un estudio de fines de los 90 reveló la asociación entre la glucemia una hora post-carga y enfermedad cardiovascular en una muestra de aproximadamente 26700 adultos seguidos durante 22 años [54]. Estos resultados fueron luego confirmados por el estudio CATAMERIS [55], el cual describió una asociación independiente entre la glucemia una hora post-carga y el espesor de íntima media carotídeo (IMTc), un marcador de aterosclerosis subclínica. En este estudio que abarcó a 400 pacientes no-diabéticos se observó que la glucosa una hora post-carga fue un predictor independiente del IMTc en pacientes con tolerancia normal a la glucosa en un modelo ajustado por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales [55]. De modo similar, diversos estudios observaron que los pacientes con glucosa una hora post-carga > 155 mg/dl, a pesar de presentar tolerancia normal a la glucosa, presentaron signos de daño vascular (hipertrofia ventricular, rigidez arterial y riesgo de disfunción renal) [56-58].

En conclusión, la glucosa una hora post-carga es un marcador de riesgo de diabetes y sus complicaciones asociadas, aún en pacientes con tolerancia normal a la glucosa. Esto estaría vinculado a la capacidad de reflejar el deterioro de la funcionalidad de la célula β , evento temprano que ocurre inclusive antes de detectarse algún estado pre-diabético (Figura 2).

Glucosa una hora post-carga en pacientes pediátricos con autoinmunidad pancreática y/o sobrepeso/obesidad.

La presente sección es de especial importancia para la población pediátrica en la que la POTG no es frecuente y su indicación se encuentra reservada para determinados subgrupos de pacientes como los niños / adolescentes con GAA o con obesidad. Es importante destacar que, aunque no existe una recomendación específica para niños con autoinmunidad pancreática, también se ha sugerido una utilidad para la glucosa una hora post-carga en estos casos, en especial por su valor pronóstico. De hecho, se ha identificado que aquellos pacientes con autoanticuerpos positivos que presentan valores > 200 mg/dl en los puntos intermedios de la POTG (a los 30, 60 o 90 minutos) presentan un mayor riesgo de incidencia de diabetes tipo 1 [59,60]. Es destacable que estos valores se observan incluso en pacientes que presentan tolerancia normal a la glucosa por lo que no serían detectables si sólo se evalúa la glucemia basal y dos horas post-carga durante la POTG. En su análisis, Sosenko y col. [59] observaron que un 16 % de los pacientes con riesgo de diabetes tipo 1 presentó glucemias > 200 mg/dl

en los 30, 60 o 90 minutos durante la POTG a pesar de presentar tolerancia normal a la glucosa. A su vez, el estudio *Diabetes Prevention Trial type-1* (DPT-1) que evaluó 704 familiares de pacientes con diabetes tipo 1 y autoinmunidad positiva seguidos durante 7 años (autoanticuerpos antiislotes, ICA) encontró que el poder predictivo de diabetes tipo 1 de la glucemia una hora post-carga era superior al de la glucemia en ayunas y de la glucemia dos horas post-carga [61]. El área bajo la curva ROC para detectar pacientes que desarrollaron diabetes tipo 1 fue: para la glucemia basal: $0,53 \pm 0,02$; de la glucemia dos horas post-carga: $0,66 \pm 0,02$; y de la glucemia una hora post-carga $0,71 \pm 0,02$ [61]. En conclusión, en niños y adolescentes con evidencias de autoinmunidad pancreática es posible mejorar la estimación del riesgo de padecer diabetes tipo 1 mediante el valor de la glucosa una hora post-carga. No obstante, el punto de corte de 155 mg/dl no fue específicamente evaluado en estos pacientes, por lo que sería recomendable dar importancia únicamente a los valores > 200 mg/dl para este fin.

En niños y adolescentes con sobrepeso / obesidad la prevalencia de prediabetes resulta variable. Se estima que un 5 – 20 % presentan sólo GAA, 5 – 10 % sólo TAG aislada y aparentemente, debido a que este parámetro no suele ser evaluado, un 10 % presentaría sólo glucosa una hora post-carga > 155 mg/dl [62-67]. Dado que se ha demostrado que los estados prediabéticos en niños con sobrepeso/obesidad se caracterizan más por un defecto en la secreción de insulina que en la disminución de la sensibilidad [68], un marcador de las alteraciones en la funcionalidad de la célula β lograría una mejor evaluación del futuro riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 de estos pacientes. Hasta el momento, si bien se ha descrito menor funcionalidad de la célula β en niños con glucosa una hora > 155 mg/dl [49], e incluso un mayor riesgo de desarrollo de prediabetes [50], aún no hay reportes que asocien directamente el valor de > 155 mg/dl a un mayor riesgo de diabetes manifiesta en niños y adolescentes con sobrepeso / obesidad.

Por otro lado, se ha reportado que los adolescentes con sobrepeso / obesidad y autoinmunidad pancreática presentan mayor glucemia una hora post-carga que aquellos con autoanticuerpos negativos [69]. En este último estudio, los valores de glucemia en los otros puntos de la POTG (a los 30, 90 y 120 minutos) no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin autoinmunidad. De este modo, la glucosa una hora post-carga podría identificar niños y adolescentes en los cuales sería útil evaluar marcadores de autoinmunidad pancreática.

A continuación, se describen un análisis realizado en población adulta y un caso clínico que reflejan la importancia de evaluar la glucemia una hora post-carga durante la POTG en la práctica clínica.

Casos de aplicación.

Ejemplo de aplicación en población adulta.

En un estudio en el que se evaluaron 30 pacientes adultos (edad: 48 ± 10 años), de sexo masculino con elevado riesgo de diabetes tipo 2 asociado a hemocromatosis here-

ditaria, se observó que 4 pacientes presentaron GAA acorde a definición de la OMS, 5 TAG y 21 tolerancia normal a la glucosa. Por otro lado, entre los 30 pacientes, 18 presentaron glucemia una hora post-carga > 155 mg/dl. Entre estos 18 se ubicaron los 4 pacientes con GAA, 4 de los 5 pacientes con TAG y 10 con tolerancia normal. Al comparar dentro del grupo de tolerancia normal a los pacientes con (n = 10) y sin glucosa una hora postcarga alterada (n = 11) se observaron diferencias significativas en el índice de masa corporal (30 ± 3 vs. 27 ± 2 kg/m², p < 0,05), la sensibilidad a la insulina, evaluado por el índice de Matsuda [3,8 (2,1 - 4,2) vs. 5,5 (4,5 - 7,6); p < 0,01] y el *disposition index*, indicador de la funcionalidad de la célula β [2,0 (1,4 - 3,7) vs. 5,5 (3,8 - 8,1); p < 0,01]. De este modo es posible especular que los 10 pacientes con alteraciones en la glucosa una hora post-carga presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 asociado a una menor funcionalidad de la célula β a pesar de presentar tolerancia normal a la glucosa. Lo destacable de este estudio es que demuestra que al incluir la evaluación de la glucosa una hora post-carga durante la POTG se pudo identificar 18 pacientes con elevado riesgo de diabetes en lugar de los 9 pacientes que presentaron pre-diabetes acorde a las definiciones actuales. En conclusión, en esta población de pacientes con hemocromatosis hereditaria, la glucosa una hora post-carga permitió identificar pacientes con menor funcionalidad de la célula β , a pesar de presentar tolerancia normal a la glucosa. Sería interesante evaluar la utilidad de la glucosa una hora post-carga en otras poblaciones de riesgo a fin de poder diseñar eficientes estrategias de prevención.

Caso de aplicación en población pediátrica.

Caso. Adolescente de 13 años que concurre a control nutricional, derivada por pediatra de cabecera por hiperinsulinemia basal.

Antecedentes personales: fue prematura de 35,5 semanas, con bajo peso de nacimiento 2350 g, sin complicaciones asociadas, internación conjunta con su madre, no tomo pecho. Presentó bronquiolitis al año de vida, operada de adenoidectomía a los 6 años de edad.

Presenta antecedentes familiares de abuelo materno con diabetes tipo 2, cardiopatía, obesidad, e hipotiroidismo; y abuela paterna con hipertensión y sobrepeso sin control clínico. Hermana con sobrepeso. Al momento de la consulta presenta:

Peso	62 kg (p 90-97)
Talla	153 cm (p 25-10)
IMC	26,4 kg/m ² (p>97)

Presenta laboratorio con hemograma normal, glucemia en ayunas 97 mg/dl, insulinemia 32,8 mU/l y hepatograma normal. Microalbuminuria de 24 hs 3 mg/24hs. HbA1C: 5.4

%. Perfil tiroideo normal, perfil lipídico alterado con C-HDL de 39 mg/dl y triglicéridos de 146 mg/dl. Se le solicita POTG.

Glucosa ₀ :	92 mg/dl	Insulina ₀ :	33 mU/l
Glucosa _{1h} :	172 mg/dl	Insulina _{1h} :	> 300 mU/l
Glucosa _{2h} :	78 mg/dl	Insulina _{2h} :	> 300 mU/l

Dada su insulino resistencia y presencia de acantosis nigricans, comienza tratamiento con Metformina, 500 mg/día, dieta hipocalórica y ejercicio.

Evolución: Presentó buena tolerancia a la metformina con poca adherencia al tratamiento dietario, no realiza actividad física. No tuvo buena evolución de peso. Si bien disminuyó la acantosis, no es constante con la toma de Metformina. Se le solicita laboratorio control durante el tratamiento.

La paciente concurre luego de 7 meses con los siguientes valores:

Colesterol Total: 176 mg/dl; C-HDL: 38 mg/dl; C-LDL: 121 mg/dl; triglicéridos: 86 mg/dl. Hepatograma normal. HbA1c: 5,2 %.

Glucosa ₀ :	92 mg/dl	Insulina ₀ :	23 mU/l
Glucosa _{2h} :	96 mg/dl	Insulina _{2h} :	118 mU/l

Discusión del caso.

La paciente es una adolescente de 13 años que presenta un importante proceso de resistencia a la insulina evidenciado tanto en la insulinemia basal con la que concurre, así como por los valores de insulinemia > 300 mU/l en la primera y segunda hora durante la POTG. Asimismo, presenta acantosis nigricans, signo relacionado a la obesidad y a la resistencia a la insulina [70]. Como factor de riesgo adicional, la paciente fue prematura (35 semanas) condición que se ha asociado a mayor predisposición a desarrollar resistencia a la insulina [71]. El valor de la glucosa una hora post-carga radicó en que fue la única determinación glucémica que se vio alterada durante la POTG. Tanto la glucemia basal como la de dos horas post-carga estuvieron dentro del rango de referencia. Si bien la medición de insulinemia dos horas post-carga se encontró marcadamente alterada, la evaluación de insulinemia requiere de instrumental de mayor complejidad respecto a la glucemia. Por tal motivo, la medición de glucemia una hora post-carga podría ser realizada en laboratorios de baja complejidad y otorgar información valiosa aún en situaciones en las que la determinación de insulinemia no se encuentre disponible. Por último, durante la evolución se observó una mejora de la sensibilidad a la insulina asociada a la toma de metformina tanto por el valor de insulinemia 2 horas post-carga como por la disminución de la acantosis. Lastimosamente, no se evaluó nuevamente la glucemia a la hora.

Discusión

La evaluación de la glucosa una hora post-carga durante la POTG es un indicador sencillo y de fácil interpretación del riesgo de diabetes y sus complicaciones. Esta relación se fundamenta en que la glucosa una hora post-carga expresa la funcionalidad de la célula β , evento fisiopatológico crucial en el desarrollo de diabetes. La exposición de los casos de aplicación ilustra que su implementación no requiere de la puesta a punto de nuevas metodologías ni instrumental, así como no precisa de la validación de índices que requieren de múltiples muestras durante la POTG, con la determinación simultánea de la glucemia e insulinemia. Del mismo modo, se evita el empleo de fórmulas matemáticas complejas. Las evidencias provenientes de importantes estudios longitudinales sugieren entonces el uso de la glucosa una hora post-carga, empleando 155 mg/dl (como punto de corte) como un factor de riesgo independiente para el futuro desarrollo de diabetes. Esta determinación cobra aún mayor relevancia si se considera el hecho de que se presentan pacientes con glucosa a la hora alterada, pero con tolerancia normal a la glucosa. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se comparó la utilidad de la glucosa una hora post-carga vs. la, tradicionalmente utilizada, glucosa dos horas post-carga para predecir el desarrollo de TAG y distintos eventos clínicos en una cohorte de 4867 adultos [72]. Los resultados de dicho estudio señalaron que la glucosa una hora post-carga fue mejor predictor de diabetes y mortalidad cardiovascular que la glucosa dos horas post-carga. Por tal motivo, los autores concluyeron que aparte de reducir los tiempos para el paciente, la glucosa una hora post-carga sería el estudio de elección al momento de evaluar pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono. De todos modos, estos estudios no sugieren modificaciones para el diagnóstico de diabetes en el cuál se emplea la glucosa dos horas post-carga.

En conclusión, la incorporación de la glucosa una hora post-carga en la práctica clínica permitiría orientar las pautas de monitoreo y de intervención nutricional en los pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono y/o elevado riesgo para el desarrollo de diabetes.

Referencias bibliográficas

1. Chilton R, Wyatt J, Nandish S, Oliveros R, Lujan M. *Cardiovascular* comorbidities of type 2 diabetes mellitus: defining the potential of glucagonlike peptide-1-based therapies. *Am J Med*. 2011;124[1 Suppl]:S35-53.
2. Diabetes Prevention Program. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care*. 2012;35[4]:723-30.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care*. 2017;40[Suppl 1].
4. Organización Mundial de la Salud [OMS]. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization. 2006:1–50.
5. Faerch K, Vaag A, Holst JJ, Hansen T, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: the Inter99 study. *Diabetes Care*. 2009;32[3]:439-44.
6. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB, Jr., Wagenknecht LE, Stern MP, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2003;52[2]:463-9.
7. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, Perfekt R, Lahti K, Nissen M, et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54[1]:166-74.
8. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90[1]:493-500.
9. Cersosimo E, Solis-Herrera C, Trautmann ME, Malloy J, Triplitt CL. Assessment of pancreatic beta-cell function: review of methods and clinical applications. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10[1]:2-42.
10. Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2007;30[6]:1544-8.
11. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy, nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*. 2000;23:171–75.
12. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*. 1993;42[11]:1663-72.
13. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86[8]:3574-8.
14. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin

- resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S262-8.
15. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25:391-406.
 16. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M, et al. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia*. 2014;24.
 17. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2005;54(11):3252-7.
 18. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation*. 1996;15;93(10):1809-17.
 19. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52036.
 20. Czernichow S, Bruckert E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Hypertriglyceridemic waist and 7.5-year prospective risk of cardiovascular disease in asymptomatic middle-aged men. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(5):791-6.
 21. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1130-9.
 22. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R. The natural history of progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes*. 2003;52(6):1475-84.
 23. DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999;354(9179):617-21.
 24. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108(3 Suppl):3B-24B.
 25. DeFronzo RA, Banerji MA, Bray GA, Buchanan TA, Clement S, Henry RR, et al. Determinants of glucose tolerance in impaired glucose tolerance at baseline in the Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW) study. *Diabetologia*. 2010;53(3):435-45.
 26. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
 27. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23.
 28. Gudipaty L, Rosenfeld NK, Fuller CS, Gallop R, Schutta MH, Rickels MR. Effect of exenatide, sitagliptin, or glimepiride on beta-cell secretory capacity in early type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2451-8.
 29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
 30. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
 31. Ballerini M, Bergadá I, Rodríguez M, Keselman A, Bengolea V, Pipman V, et al. Concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad en niños y adolescentes sanos. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114:329-36.
 32. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:26.
 33. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1462-70.
 34. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2001;24(3):539-48.
 35. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301.
 36. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarnecki EM, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI [0,120]): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47(3):177-84.
 37. Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, et al. Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno-Sobetsu study. *J Hum Hypertens*. 2012;26(5):325-33.
 38. Andreozzi F, Gastaldelli A, Mannino GC, Sciacqua A, Succurro E, Arturi F, et al. Increased carotid intima-media thickness in the physiologic range is associated with impaired postprandial glucose metabolism, insulin resistance and beta cell dysfunction. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):277-81.
 39. Mulvey CK, McNeill AM, Girman CJ, Churchill TW, Terembula K, Ferguson JF, et al. Differential associations of oral glucose tolerance test-derived measures of insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function with coronary artery calcification and microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(1):124-33.
 40. Szosland K, Lewinski A. In quest for method of insulin re-

- sistance assessment in everyday clinical practice-Insulin resistance indices. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(1 Suppl 1):S120-5.
41. Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vigos M, et al. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(5):249-56.
 42. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):281-6.
 43. Oh TJ, Lim S, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Cho YM, et al. One-hour postload plasma glucose concentration in people with normal glucose homeostasis predicts future diabetes mellitus: a 12-year community-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):513-9.
 44. Van Cauter E, Mestrez F, Sturis J, Polonsky KS. Estimation of insulin secretion rates from C-peptide levels. Comparison of individual and standard kinetic parameters for C-peptide clearance. *Diabetes*. 1992;41(3):368-77.
 45. Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, Tong J, Carr DB, Boyko EJ, et al. Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care*. 2009;32(2):335-41.
 46. Abdul-Ghani MA, Stern MP, Lyssenko V, Tuomi T, Groop L, DeFronzo RA. Minimal contribution of fasting hyperglycemia to the incidence of type 2 diabetes in subjects with normal 2-h plasma glucose. *Diabetes Care*. 2010;33(3):557-61.
 47. Bianchi C, Miccoli R, Trombetta M, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired beta-cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):2100-5.
 48. Manco M, Panunzi S, Macfarlane DP, Golay A, Melander O, Konrad T, et al. One-hour plasma glucose identifies insulin resistance and beta-cell dysfunction in individuals with normal glucose tolerance: cross-sectional data from the Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk (RISC) study. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2090-7.
 49. Tfayli H, Lee SJ, Bacha F, Arslanian S. One-hour plasma glucose concentration during the OGTT: what does it tell about beta-cell function relative to insulin sensitivity in overweight/obese children? *Pediatr Diabetes*. 2011;12(6):572-9.
 50. Kim JY, Goran MI, Toledo-Corral CM, Weigensberg MJ, Choi M, Shaibi GQ. One-hour glucose during an oral glucose challenge prospectively predicts beta-cell deterioration and prediabetes in obese Hispanic youth. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1681-6.
 51. Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Is a Stronger Predictor of Type 2 Diabetes Than Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3744-51.
 52. Alyass A, Almgren P, Akerlund M, Dushoff J, Isomaa B, Nilsson P, et al. Modelling of OGTT curve identifies 1 h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia*. 2015;58(1):87-97.
 53. Fiorentino TV, Andreozzi F, Mannino GC, Pedace E, Perticone M, Sciacqua A, et al. One-Hour Postload Hyperglycemia Confers Higher Risk of Hepatic Steatosis to HbA1c-Defined Prediabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4030-8.
 54. Orenca AJ, Daviglus ML, Dyer AR, Walsh M, Greenland P, Stamler J. One-hour postload plasma glucose and risks of fatal coronary heart disease and stroke among non-diabetic men and women: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA) Study. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(12):1369-76.
 55. Succurro E, Marini MA, Arturi F, Grembiale A, Lugara M, Andreozzi F, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):245-9.
 56. Sciacqua A, Maio R, Miceli S, Pascale A, Carullo G, Grillo N, et al. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. *PLoS One*. 2012;7(9):e44470.
 57. Sciacqua A, Miceli S, Carullo G, Greco L, Succurro E, Arturi F, et al. One-hour postload plasma glucose levels and left ventricular mass in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1406-11.
 58. Succurro E, Arturi F, Lugara M, Grembiale A, Fiorentino TV, Caruso V, et al. One-hour postload plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1922-7.
 59. Sosenko JM, Palmer JP, Raffin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Mahon J, et al. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1603-7.
 60. Elding Larsson H, Larsson C, Lernmark A. Baseline heterogeneity in glucose metabolism marks the risk for type 1 diabetes and complicates secondary prevention. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):473-81.
 61. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, Mahon J, Cowie C, Krischer JP, et al. Increasing the accuracy of oral glucose tolerance testing and extending its application to individuals with normal glucose tolerance for the prediction of type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care*. 2007;30(1):38-42.
 62. Di Bonito P, Pacifico L, Chiesa C, Valerio G, Miraglia Del Giudice E, Maffei C, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children and adolescents with overweight/obesity. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(4):409-16.
 63. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(6):571-8.
 64. Guerrero-Romero F, Violante R, Rodriguez-Moran M.

- Distribution of fasting plasma glucose and prevalence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in the Mexican paediatric population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(4):363-9.
65. Al Amiri E, Abdullatif M, Abdulle A, Al Bitar N, Afandi EZ, Parish M, et al. The prevalence, risk factors, and screening measure for prediabetes and diabetes among Emirati overweight/obese children and adolescents. *BMC Public Health.* 2015;24; 15:1298.
 66. Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekblom A, Marcus C, Holl RW. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(1):40-5.
 67. Fintini D, Cappa M, Brufani C, Bernardini S, Barbetti F. Prevalence of elevated 1-h plasma glucose and its associations in obese youth. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 116:202-4.
 68. Bacha F, Lee S, Gungor N, Arslanian SA. From pre-diabetes to type 2 diabetes in obese youth: pathophysiological characteristics along the spectrum of glucose dysregulation. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2225-31.
 69. Libman IM, Barinas-Mitchell E, Marcovina S, Bacha F, Hannon T, Tfayli H, et al. beta-cell autoimmunity in overweight non-diabetic youth: any implications? *Pediatr Diabetes.* 2011;12(3 Pt 2):207-11.
 70. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, Gonzalez C, Jadzinsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care.* 2002;25(12):2353.
 71. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med.* 2004;18;351(21):2179-86.
 72. Pareek M, Bhatt D, Nielsen ML, Jogannathan R, Eriksson K, Nilsson PM, Bergman M, Olsen MH. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 2017 .dc171351 [Epub ahead of print].