

Osteocalcina y su correlación con grasa corporal, glucosa durante la CTOG y función de la célula beta pancreática en pacientes con riesgo de diabetes

Correlation between osteocalcin and body fat with OGTT profile and pancreatic β -cell function

RODOLFO GUARDADO-MENDOZA^{1*}, GABRIELA A. LUNA-PATIÑO¹, ALBERTO AGUILAR-GARCÍA², ANETTE M. VILLANUEVA-ESQUEDA³ Y ANAID HERRERÍAS-GARCÍA¹

¹Departamento de Medicina y Nutrición, Laboratorio de Investigación en Metabolismo, Universidad de Guanajuato, Campus León;

²Departamento de Endocrinología, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío; ³Departamento de Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. León, Gto., México

RESUMEN

Antecedentes: La hiperglucemia se desarrolla progresivamente desde etapas tempranas y múltiples factores se relacionan con su progresión. **Objetivo:** Evaluar la correlación entre osteocalcina (OC), glucosa plasmática, grasa visceral y función de las células beta (β) pancreáticas. **Material y métodos:** Estudio transversal comparativo en pacientes con alto riesgo de diabetes tipo 2 (DT2); se realizó curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), medición de insulina, sensibilidad a la insulina y función de la β . Se evaluó composición corporal mediante bioimpedancia y se midieron los niveles de OC en suero. Se analizó la correlación entre variables con el coeficiente de correlación de Spearman y las diferencias entre grupos con ANOVA. **Resultados:** Se incluyeron 508 pacientes; el 64.2% fueron mujeres, con edad promedio de 43 ± 12 años y con categoría de sobrepeso-obesidad (índice de masa corporal: 29 ± 6 kg/m²). Hubo una correlación negativa de OC con grasa corporal y glucosa durante la CTOG. Los niveles de OC tuvieron una correlación positiva con la función de la β ($r: 0.138$, $p = 0.003$) y fueron significativamente menores en pacientes con menor función de la β . **Conclusiones:** Los niveles de OC correlacionaron positivamente con la función de la β y negativamente con parámetros antropométricos y bioquímicos que denotan un deterioro en el metabolismo de la glucosa y riesgo de DT2.

Palabras clave: Osteocalcina. Función célula beta. Prediabetes.

ABSTRACT

Background: Hyperglycemia developed as a continuous and multiple factors are related to this progression since early stages. **Objective:** To evaluate the correlation between osteocalcin (OC), glucose levels, visceral fat and pancreatic β -cell (β C) function. **Material and methods:** This was a cross-sectional study in patients with high risk of type 2 diabetes (DT2); an oral glucose tolerance test (OGTT) was performed with measurements of insulin to calculate insulin sensitivity and β C. Body composition was evaluated by electrical bioimpedance, and OC levels were measured by chemiluminescence. Correlation coefficient was used to analyze variables correlation and ANOVA test to compare groups. **Results:** 508 patients were included, with 64.2% being women, an average age of 43 ± 12 and with Body Mass Index in the range of overweight-obesity (29 ± 6 kg/m²). There was a negative correlation between OC with body fat and glucose during OGTT. OC had a positive correlation with β C ($r: 0.138$, $p = 0.003$) and were significantly lower in patients with a lower level of β C. **Conclusions:** Levels of OC positively correlate with β C and negatively with different biochemical and anthropometrical parameters related to a deteriorated glucose metabolism and DT2 risk.

Keywords: Osteocalcin. Pancreatic β cell. Prediabetes.

*Correspondencia:

Rodolfo Guardado-Mendoza
E-mail: guardamen@gmail.com

Fecha de recepción: 27-02-2023

Fecha de aceptación: 08-06-2023

DOI: 10.24875/RME.23000009

Disponible en internet: 20-11-2023

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10:170-177

2462-4144 / © 2023 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad crónica que resulta de la interacción entre factores medioambientales y alteraciones fisiopatológicas múltiples¹. La resistencia a la insulina (RI) y la disfunción de las células beta (C β) pancreáticas son los dos defectos fisiopatológicos fundamentales en la DT2².

El espectro de la historia natural de la hiperglucemia se considera un continuo. La etapa previa a la DT2 es lo que se conoce como prediabetes y comprende glucosa de ayuno alterada (GAA, 100-125 mg/dl) e intolerancia a la glucosa (ITG, glucosa entre 140-199 a las 2 h de la curva de tolerancia oral a la glucosa [CTOG] con 75 g de glucosa), y se ha descrito que entre un 5-10% de las personas con alguna de estas alteraciones desarrollan diabetes cada año y un 70% la desarrollará a lo largo de su vida^{3,4}. En sujetos con un incremento continuo de la glucosa durante la CTOG, aumenta la RI y la disfunción de las C β , así como el riesgo futuro de DT2⁵. Además de los incrementos en la glucosa durante la CTOG, estudios epidemiológicos han demostrado que la adiposidad y la grasa visceral son variables que también se encuentran asociadas con mayor riesgo de DT2 y enfermedades cardiovasculares⁶.

La osteocalcina (OC) es reconocida como un marcador de formación ósea sintetizada y secretada por los osteoblastos⁷. La hipótesis de un vínculo entre la OC y el metabolismo de la glucosa surgió como resultado de estudios donde se describió un aumento de la RI y la grasa visceral en ratones con deficiencia de OC⁸. Estudios posteriores establecieron que la forma de OC subcarboxilada es reconocida a nivel de las C β y es capaz de inducir la fosforilación de proteínas involucradas en la secreción de insulina y promover la proliferación de las C β . En pacientes con DT2 se ha reportado una correlación entre OC y diferentes mediciones bioquímicas y antropométricas, así como con RI y secreción de insulina^{9,10}, aunque los resultados han sido contradictorios en algunos de ellos, y pocos estudios han incluido pacientes aún sin DT2, en los que el resultado ha sido aún más controvertido. Aunque los niveles bajos de OC se han asociado a mayores niveles de glucosa y mayor deterioro de la función de la C β , esto no ha sido descrito claramente en población sin DT2.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la correlación entre OC con marcadores antropométricos, niveles de glucosa durante la CTOG, sensibilidad a la insulina y función de la C β en población mexicana con alto riesgo de DT2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en pacientes del Estado de Guanajuato, México, de entre 18-65 años, con múltiples factores de riesgo para DT2 y/o prediabetes, la cual se definió como GAA, ITG o glucosa a la hora de la CTOG ≥ 155 mg/dl. Los factores de riesgo para DT2 considerados en el presente estudio fueron los reportados por la Asociación Americana de Diabetes¹¹. No se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico previo de diabetes de cualquier tipo y pacientes embarazadas. Se recabaron datos mediante historia clínica completa y aquellos que cumplieron los criterios de inclusión fueron invitados a participar, firmando el consentimiento informado. El protocolo fue autorizado por el Comité Institucional de Bioética en la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG-P35-2019). Los pacientes fueron citados a las 08:00 am con un ayuno de 8-10 horas.

Evaluación antropométrica: se realizó medición de la estatura con estadímetro marca Tanita y la composición corporal mediante impedancia bioeléctrica con báscula Tanita BC-568. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la siguiente fórmula: peso en kg/talla en m².

CTOG: se colocó un acceso venoso antecubital para toma de muestra sanguínea basal (4.5 ml) en ayuno, posteriormente se dio a beber una solución con 75 gramos de glucosa (Dextrosol), y se tomaron nuevamente muestras sanguíneas cada 30 minutos durante las siguientes 2 h para determinación de glucosa; se congelaron muestras de suero para posterior medición de insulina y OC.

Medición de sensibilidad y RI: se midieron los niveles de insulina durante la CTOG por medio de quimioluminiscencia con un equipo Immulite 1000. Para obtener la sensibilidad a insulina se utilizó el índice de Matsuda, y para la RI el índice HOMA

mediante la siguiente fórmula: glucosa de ayuno (mg/dl) x insulina en ayuno (mUI/l)/405¹².

Cálculo de la función de las C β : se calcularon diferentes índices de función de las C β ; a) índice de disposición de insulina (ID i); b) índice de disposición oral de insulina (iDO), y c) índice insulinogénico, que refleja la primera fase de secreción de insulina¹³.

Mediciones bioquímicas: se determinó el nivel sérico de OC total en una muestra de suero con el analizador Immulite 1000 mediante quimioluminiscencia en fase sólida. La glucosa, colesterol total, triglicéridos (TG) y colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) fueron medidos con química seca mediante un método colorimétrico (Vitros 5600, Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, EE.UU.).

Perfil de glucosa durante la CTOG: se calculó el área bajo la curva (AUC) para la glucosa durante la CTOG mediante la regla de los trapecoides.

Análisis estadístico: se calculó el tamaño de muestra considerando que el coeficiente de correlación mínimo que obtener fue de 0.15, de acuerdo con lo reportado en la literatura¹⁴, con un valor de alfa bilateral de 0.05 y beta de 0.10, la muestra mínima necesaria fue de 463 participantes. Los datos se reportan, dependiendo de su distribución, con media y desviación estándar o mediana y recorrido intercuartílico. La correlación entre variables se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman. Las comparaciones entre grupos por cuartil de función de la C β se realizaron con la prueba de ANOVA y se utilizó la prueba *post hoc* de Bonferroni. Se realizó análisis multivariante y estratificado para verificar la relación entre OC con las variables antropométricas y bioquímicas. El análisis estadístico se realizó con el *software* SPSS versión 21.0, considerando significancia estadística cuando el valor de p fue menor a 0.05.

RESULTADOS

De los 567 sujetos que acudieron al Laboratorio de Metabolismo de la Universidad de Guanajuato durante el periodo septiembre 2016-diciembre 2020, solo se incluyeron 508 que cumplieron con los

Tabla 1. Características de la población de estudio

	n = 508
Edad (años)	43 $\pm$ 12
Sexo	
Mujeres, n (%)	326 (64.2%)
Hombres, n (%)	182 (35.8%)
Peso (kg)	78 $\pm$ 18
IMC (kg/m ²)	29.1 $\pm$ 6.0
Circunferencia de cintura (cm)	92 $\pm$ 14
Grasa corporal (%)	35 $\pm$ 9
Grasa visceral (ua)	9 (6-12)
Presión sistólica (mmHg)	120 $\pm$ 16
Presión diastólica (mmHg)	80 $\pm$ 11
Glucosa ayunas (mg/dl)	101 $\pm$ 25
Glucosa 60 min (mg/dl)	160 $\pm$ 57
Glucosa 120 min (mg/dl)	136 $\pm$ 59
AUC glucosa CTOG (mg/dl/120 min)	17,440 $\pm$ 5,709
Índice de Matsuda	4.7 $\pm$ 3.4
HOMA-IR	3.1 $\pm$ 2.6
Función célula beta (ID i)	1.73 (1.22-2.50)
AI R	0.10 (0.05-0.20)
Colesterol (mg/dl)	186 $\pm$ 38
HDL (mg/dl)	44 $\pm$ 16
Triglicéridos (mg/dl)	141 (105-192)
Osteocalcina (ng/ml)	2.89 (2.00-5.27)

AI R : *acute insulin response*; AI R : secreción aguda de insulina; AUC: área bajo la curva; CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IMC: índice de masa corporal; ua: unidades arbitrarias.

criterios de selección establecidos, y fueron excluidos 59 participantes (seis menores de 18 años, 51 sin ningún tipo de prediabetes y uno con diabetes previa). De los 508 participantes incluidos, 221 tuvieron normoglucemia de ayuno, 101 GAA, 52 ITG, 80 GAA+ITG y 54 DT2 de reciente diagnóstico.

En la tabla 1 se observan las características clínicas de la población estudiada. La proporción de mujeres fue mayor (64.2 vs. 35.8%), con una edad promedio de 43 $\pm$ 12 años; en cuanto a los datos antropométricos, estos ubican a la población de estudio en estados de sobrepeso-obesidad (IMC 29.1 $\pm$ 6.0 kg/m² y porcentaje de grasa corporal 35 $\pm$ 9%).

Tabla 2. Correlación de función de la célula beta con parámetros antropométricos y bioquímicos

	Función de la célula beta					
	IDi		IDo		AIR	
	r	p	r	p	r	p
Parámetros antropométricos						
Edad (años)	-0.24	< 0.001	-0.16	< 0.001	-0.17	< 0.001
Peso (kg)	-0.41	< 0.001	-0.32	< 0.001	-0.04	0.387
IMC (kg/m ²)	-0.45	< 0.001	-0.35	< 0.001	-0.06	0.187
Circunferencia de cintura (cm)	-0.45	< 0.001	-0.31	< 0.001	-0.07	0.108
Grasa corporal (%)	-0.30	< 0.001	-0.24	< 0.001	-0.04	0.311
Grasa visceral (ua)	-0.45	< 0.001	-0.32	< 0.001	0.07	0.144
Parámetros bioquímicos						
Glucosa de ayuno (mg/dl)	-0.74	< 0.001	-0.44	< 0.001	-0.23	< 0.001
Glucosa 60 min (mg/dl)	-0.80	< 0.001	-0.68	< 0.001	-0.54	< 0.001
Glucosa 120 min (mg/dl)	-0.79	< 0.001	-0.54	< 0.001	-0.43	< 0.001
AUC glucosa CTOG (mg/dl/120 min)	-0.85	< 0.001	-0.68	< 0.001	-0.53	< 0.001
Colesterol (mg/dl)	-0.1	0.023	-0.54	0.244	-0.01	0.811
HDL (mg/dl)	0.26	< 0.001	0.19	< 0.001	-0.01	0.745
Triglicéridos (mg/dl)	-0.38	< 0.001	-0.23	< 0.001	-0.01	0.685
Osteocalcina (ng/ml)	0.13	0.003	0.11	0.010	0.10	0.030

AIR: secreción aguda de insulina; AUC: área bajo la curva de glucosa; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDi: índice de disposición de insulina; IDo: índice de disposición oral de insulina; IMC: índice de masa corporal; ua: unidades arbitrarias.

Respecto a las variables bioquímicas, los pacientes presentan en promedio GAA de 101 ± 25 mg/dl, con elevaciones significativas a los 60 y 120 minutos (160 ± 57 y 136 ± 59 mg/dl, respectivamente). El índice de Matsuda y HOMA-IR que determinan la sensibilidad y RI fueron de 4.7 ± 3.4 y 3.1 ± 2.6 , respectivamente. Mientras que los índices de función de la C β medida por el IDi tuvo un valor de 1.73 (1.22-2.50) y la secreción aguda de insulina (AIR) fue de 0.10 (0.05-0.20). Los valores de OC fueron de 2.89 ng/ml (2.0-5.2).

En la evaluación de los factores de riesgo para DT2 de los 508 participantes, el 50.2% tenía antecedentes de dislipidemia, siendo este el factor más frecuente, seguido del IMC > 27 con 60.7%; el 57.9% presentó sedentarismo y el 47.74% fueron mayores de 45 años de edad.

La OC tuvo una correlación significativa con IMC (r: -0.143, p = 0.001), porcentaje de grasa corporal

(r: -0.202, p = 0.001), glucosa a los 60 minutos durante la CTOG (r: -0.174, p = 0.001), AUC de glucosa (r: -0.164, p = 0.001), c-HDL (r: 0.135, p = 0.003) y TG (r: -0.126, p = 0.005). En la tabla 2 se muestra el análisis de correlación entre la función de las C β con las diferentes variables antropométricas y bioquímicas. Se observaron correlaciones significativas y negativas entre niveles de glucosa y AUC de la glucosa durante la CTOG con la función de la C β determinada por el IDi, IDo y AIR, con un valor de r: -0.85 (p < 0.001), r: -0.68 (p < 0.001) y r: -0.53 (p < 0.001) respectivamente. Hubo una correlación negativa entre función de la C β (IDi) y grasa visceral (r: -0.45, p < 0.001), dicha correlación fue muy similar con el resto de las variables antropométricas (IMC, grasa corporal total, circunferencia de cintura). Por otro lado, la OC presentó una débil pero significativa correlación con la función de la C β (IDi) (r: 0.13, p = 0.003).

Tabla 3. Correlación entre función de la célula beta, grasa visceral, niveles de glucosa durante la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) y osteocalcina por estatus metabólico

	Función de la célula beta	
	r	p
Normoglucemia		
Grasa visceral	-0.39	< 0.001
Perfil de la CTOG	-0.79	< 0.001
Osteocalcina	0.13	0.66
Glucosa alterada en ayuno		
Grasa visceral	-0.23	0.04
Perfil de la CTOG	-0.63	< 0.001
Osteocalcina	0.05	0.6
Intolerancia a la glucosa		
Grasa visceral	-0.16	0.297
Perfil de la CTOG	-0.59	< 0.001
Osteocalcina	0.07	0.69
GAA + ITG		
Grasa visceral	-0.18	0.45
Perfil de la CTOG	-0.47	< 0.001
Osteocalcina	0.28	0.01
Diabetes tipo 2		
Grasa visceral	-0.44	0.78
Perfil de la CTOG	-0.82	< 0.001
Osteocalcina	0.30	0.831

GAA: glucosa de ayuno alterada; ITG: intolerancia a la glucosa.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el estatus metabólico de la glucosa (normoglucemia [NG], GAA, ITG, GAA+ITG y DT2 nueva) y se realizó nuevamente la evaluación de la correlación con la función de la C β ; como se muestra en la tabla 3, la mayoría de las correlaciones entre función de la C β persistieron en estos grupos, sin embargo la correlación observada entre OC y función de la C β (IDi) solo fue significativa y se incrementó en el grupo con GAA+ITG (r : 0.28, p = 0.01). En el análisis multivariante y estratificado por sexo y edad se observó que la correlación entre OC con

porcentaje de grasa y glucosa de ayuno solo persistió significativa en hombres de entre 20-30 años de edad (r : -0.391, p = 0.043 y r : -0.416, p = 0.031, respectivamente), y en hombres de 40-50 años de edad (r : -0.298, p = 0.002 y r : 0.209, p = 0.029, respectivamente); en tanto que la correlación entre OC y función de la C β solo persistió significativa en mujeres de 30-40 y 50-60 años de edad (r : 0.300, p = 0.028 y r : 0.235, p = 0.044, respectivamente). Por último, los participantes fueron divididos en cuartiles con base en la función de la C β , con la finalidad de evaluar las diferencias entre estos grupos, principalmente en los niveles de OC, utilizando para ello el IDi (Q1 IDi < 1.22, Q2 IDi 1.23-1.73, Q3 IDi 1.74-2.50, Q4 IDi > 2.50), obteniendo una distribución de 127 sujetos en cada cuartil. El Q1 fue considerado con la más baja función de la C β , en tanto que el Q4 fue el mejor en ese sentido. Las comparaciones entre estos grupos se muestran en la tabla 4. Se encontró diferencias entre los grupos de estudio en peso corporal, IMC, circunferencia de cintura, grasa visceral, grasa corporal total, número y de factores de riesgo, con un p < 0.001 para cada una de ellas. Los niveles de glucosa, AUC de glucosa, los índices de sensibilidad a la insulina y función de la C β , como era de esperarse, también presentaron diferencias significativas (p < 0.001). Se observó también que a menor función de la C β , mayor número de factores de riesgo para DT2. En cuanto a los valores de OC, estos fueron significativamente menores en el Q1 vs. Q4 (3 ± 2 vs. 5 ± 3 ng/ml, p = 0.001).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo encontramos una correlación significativa entre diferentes variables clínicas con el deterioro en el metabolismo de la glucosa, la función de las C β y los niveles de OC, así mismo, se encontró una asociación entre OC y función de las C β . Estudios previos¹⁵ han reportado que los individuos con valores mayores de glucosa en los puntos de la CTOG presentan menor sensibilidad a la insulina y función de las C β ¹⁶, lo que es congruente con lo aquí reportado.

Tabla 4. Características de la muestra por cuartil de función de la célula beta pancreática

Variable	Q1 (n = 127)	Q2 (n = 127)	Q3 (n = 127)	Q4 (n = 127)	p
Edad (años)	46 ± 11	46 ± 11	41 ± 12 ^{††}	38 ± 13 ^{††}	< 0.001
Peso (kg)	86 ± 19	80 ± 15*	77 ± 17*	67 ± 16 ^{††}	< 0.001
IMC (kg/m ²)	33 ± 6	30 ± 5*	29 ± 5*	26 ± 5 ^{††}	< 0.001
Cintura (cm)	99 ± 13	94 ± 11*	92 ± 13*	84 ± 13 ^{††}	< 0.001
Grasa corporal (%)	39 ± 9	35 ± 8*	35 ± 8*	31 ± 9 ^{††}	< 0.001
Grasa visceral (au)	12 ± 5	11 ± 4	9 ± 4*	6 ± 4 ^{††}	< 0.001
# FR para DT2	5 ± 1	5 ± 1*	4 ± 1 ^{††}	4 ± 1 ^{††}	< 0.001
Glucosa basal (mg/dl)	122 ± 37	100 ± 8*	96 ± 9*	87 ± 8 ^{††}	< 0.001
Glucosa 60 min (mg/dl)	229 ± 60	167 ± 30*	138 ± 30 ^{††}	112 ± 28 ^{††}	< 0.001
Glucosa 120 min (mg/dl)	203 ± 77	136 ± 30*	116 ± 22 ^{††}	93 ± 20 ^{††}	< 0.001
AUC glucosa CTOG (mg/dl/120 min)	24,246 ± 6,832	17,878 ± 2,348*	15,306 ± 2,240 ^{††}	12,698 ± 1,970 ^{††}	< 0.001
Índice de Matsuda	2.62 ± 1.87	3.64 ± 2.15*	4.92 ± 2.45 ^{††}	7.75 ± 4.46 ^{††}	< 0.001
Función de la célula beta (IDi)	0.83 ± 0.29	1.46 ± 0.15*	2.06 ± 0.20 ^{††}	3.31 ± 0.76 ^{††}	< 0.001
Colesterol total (mg/dl)	185 ± 42	192 ± 40	187 ± 38	179 ± 37	0.107
Triglicéridos (mg/dl)	191 ± 88	165 ± 80	158 ± 81*	120 ± 55 ^{††}	< 0.001
HDL (mg/dl)	40 ± 19	42 ± 15	45 ± 15	48 ± 13 ^{††}	0.004
LDL (mg/dl)	113 ± 33	118 ± 37	109 ± 35	107 ± 33	0.123
OC (ng/ml)	3 ± 2	4 ± 3	4 ± 3	5 ± 3*	0.005

*p < 0.05 vs. Q1.

†p < 0.05 vs. Q2.

††p < 0.05 vs. Q3.

FR para DT2 = número de factores de riesgo para DT2 presentes; AUC: área bajo la curva; CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa; DT2: diabetes tipo 2; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDi: índice de disposición de insulina; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ua: unidades arbitrarias

En este estudio encontramos también una correlación negativa entre grasa visceral y función de las C β . Como se ha reportado previamente, el tejido adiposo visceral conduce mediante su actividad lipolítica a una liberación de ácidos grasos libres en la circulación portal y a una liberación de adipocinas, principalmente factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6, lo que produciría cambios en la señalización y secreción de insulina^{17,18}. Por otro lado, en pacientes normoglucémicos con menor porcentaje de grasa, se ha reportado una mejor función de las C β , en comparación con aquellos con obesidad¹⁹. Los valores de correlación y las diferencias significativas entre los grupos divididos por cuartiles de función de la C β sugieren que los niveles excedentes de grasa visceral tienen un impacto sobre la función de las C β .

Los valores de OC tuvieron una correlación positiva significativa, aunque débil, con la función de la C β , y los niveles de OC fueron progresivamente menores en los grupos con menor función de la C β , similar a lo reportado en estudios previos en pacientes latinos y en mujeres con antecedente de diabetes gestacional y prediabetes²⁰⁻²². Estudios previos han reportado también una correlación entre OC y sensibilidad a la insulina, aunque nosotros no encontramos dicha correlación²³. Además, existen reportes previos donde incluso han encontrado que niveles mayores de OC se asocian a mejor secreción de insulina por las C β , y mejor capacidad inhibitoria sobre la secreción de glucagón, e incluso la OC se ha asociado inversamente con el riesgo de DT2 y con la mortalidad por DT2^{14,24,25}. Sin embargo la mayoría de estos estudios se han enfocado en población con diagnóstico conocido de DT2, y pocos, como nuestro estudio, han

incluido población sin DT2 y/o con diagnóstico reciente de DT2 aún sin tratamiento farmacológico, lo que en parte puede explicar algunas diferencias en los resultados obtenidos²⁶. Cada vez más se resalta la importancia del análisis en los diferentes valores de glucosa durante la CTOG, ya que los criterios diagnósticos actuales pueden identificar tardíamente a los pacientes con hiperglucemia^{14,15}.

Algunas limitaciones del presente reporte es la característica de transversal y no poder, por lo tanto, establecer una asociación etiológica. Sin embargo se incluyó un tamaño de muestra suficiente, que por las características de esta refleja a la población mexicana adulta joven con múltiples factores de riesgo para DT2, antes de que presenten la enfermedad o de que sean diagnosticados con DT2. Los hallazgos encontrados sugieren que no es un solo factor sino la conjunción de varios lo que determinaría el deterioro en la función de las C β y la progresión de la hiperglucemia. Sin duda alguna se requieren más estudios sobre la asociación entre marcadores óseos, metabolismo de la glucosa y secreción de insulina, principalmente estudios longitudinales en los que se pueda evaluar la asociación causal entre estas variables.

CONCLUSIÓN

En población mexicana con alto riesgo de DT2 existe una asociación positiva entre niveles de OC y función de la C β , puesto que a mayores niveles de OC mejor función de la C β ; así mismo, hubo una correlación negativa entre parámetros antropométricos de adiposidad y niveles de glucosa durante la CTOG con niveles de OC. El perfil de la CTOG y la grasa visceral correlacionan con una función reducida de las C β .

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Guanajuato y a la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. GALP fue becario de Maestría en Investigación Clínica por CONACYT.

FINANCIAMIENTO

El presente trabajo de investigación fue realizado gracias a los apoyos otorgados por la Convocatoria Institucional de Investigación Científica de la Universidad de Guanajuato 2020 y por la Convocatoria de apoyo a proyectos de investigación 2020 de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, DeFronzo RA, Asaad N, Al-Suwaidi J. Insulin resistance the link between T2DM and CVD: Basic mechanisms and clinical implications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(2):153-63.
3. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-9.

4. Paddock E, Hohenadel MG, Piaggi P, Vijayakumar P, Hanson RL, Knowler WC, et al. One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans. *Diabetologia*. 2017;60(9):1704-11.
5. Chung ST, Ha J, Onuzurike AU, Kasturi K, Galvan-de la Cruz M, Bingham BA, et al. Time to glucose peak during an oral glucose tolerance test identifies prediabetes risk. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):484-91.
6. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med*. 2013;71(4):174-87.
7. Shao J, Wang Z, Yang T, Ying H, Zhang Y, Liu S. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:967673.
8. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996;382(6590):448-52.
9. Gonzalez-Garcia ZM, Kullo IJ, Coletta DK, Mandarino LJ, Shaibi GQ. Osteocalcin and type 2 diabetes risk in Latinos: a life course approach. *Am J Hum Biol*. 2015;27(6):859-61.
10. Takashi Y, Koga M, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Nishikawa T. Undercarboxylated osteocalcin can predict insulin secretion ability in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017;8(4):471-4.
11. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
12. 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.
13. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Rewers MJ, Karter AJ, Bergman RN, Hanley AJ, et al. Disposition index, glucose effectiveness, and conversion to type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care*. 2010;33(9):2098-103.
14. Lei H, Liu J, Wang W, Yang X, Feng Z, Zang P, et al. Association between osteocalcin, a pivotal marker of bone metabolism, and secretory function of islet beta cells and alpha cells in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):160.
15. de Andrade Mesquita L, Pavan Antonioli L, Cittolin-Santos GF, Gerchman F. Distinct metabolic profile according to the shape of the oral glucose tolerance test curve is related to whole glucose excursion: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):56.
16. Vilchis-Flores LH, Barajas-Medina GA, Villa-Martinez AK, Salazar Lopez SS, Luna-Patino GA, Quiroz-Hernandez ME, et al. Pancreatic beta-cell dysfunction in normoglycemic patients and risk factors. *Acta Diabetol*. 2019;56(12):1305-14.
17. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012;308(11):1150-9.
18. Perez-Pevida B, Diaz-Gutierrez J, Miras AD, Silva C, Romero S, Salvador J, et al. High body adiposity drives glucose intolerance and increases cardiovascular risk in normoglycemic subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(4):672-82.
19. Winnier DA, Fourcaudot M, Norton L, Abdul-Ghani MA, Hu SL, Farook VS, et al. Transcriptomic identification of ADH1B as a novel candidate gene for obesity and insulin resistance in human adipose tissue in Mexican Americans from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *PLoS One*. 2015;10(4):e0119941.
20. Daniele G, Winnier D, Mari A, Bruder J, Fourcaudot M, Pengou Z, et al. The potential role of the osteopontin-osteocalcin-osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans. *Acta Diabetol*. 2018;55(2):139-48.
21. Kubihal S, Gupta Y, Goyal A, Kalaivani M, Tandon N. Bone microarchitecture, bone mineral density and bone turnover in association with glycemia and insulin action in women with prior gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(4):531-8.
22. Razny U, Fedak D, Kiec-Wilk B, Goralska J, Gruca A, Zdzienicka A, et al. Carboxylated and undercarboxylated osteocalcin in metabolic complications of human obesity and prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(3).
23. Kang JH. Association of serum osteocalcin with insulin resistance and coronary atherosclerosis. *J Bone Metab*. 2016;23(4):183-90.
24. Hwang YC, Kang M, Cho IJ, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, et al. Association between the circulating total osteocalcin level and the development of cardiovascular disease in middle-aged men: a mean 8.7-year longitudinal follow-up study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(2):136-43.
25. Zeng H, Ge J, Xu W, Ma H, Chen L, Xia M, et al. Type 2 diabetes is causally associated with reduced serum osteocalcin: A genomewide association and Mendelian randomization study. *J Bone Miner Res*. 2021;36(9):1694-707.
26. Moon JS, Jin MH, Koh HM. Association between serum osteocalcin levels and metabolic syndrome according to the menopausal status of Korean women. *J Korean Med Sci*. 2021;36(8):e56.