

Efecto del Consumo de Cannabis Sobre la Sensibilidad a la Insulina y la Homeostasis de la Glucemia

Erik Jesús Leopoldo Sosa-Granados¹, Azucena Martínez-Basila¹, María del Rosario Ayala-Moreno²

¹ Universidad La Salle México, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México, México.

² Universidad La Salle México, Vicerrectoría de Investigación. Ciudad de México, México.

eriksosa@lasallistas.org.mx, a.martinezb@lasallistas.org.mx, rosario.ayala@lasalle.mx

Resumen. La asociación entre obesidad y diabetes mellitus (DM2) se centra en la capacidad de la obesidad para generar resistencia a la insulina (RI); la obesidad se caracteriza por una disfunción del tejido adiposo que suele acompañarse de una sobreexpresión de sistema endocannabinoide (SEC). El SEC tiene un papel primordial en la homeostasis de la glucemia, en la secreción de insulina y en la sensibilidad a la insulina. *Cannabis sativa L.* es una planta con un alto contenido de fitocannabinoides (FC) y se ha sugerido que podría tener un efecto protector en el desarrollo de obesidad, DM2 y RI. Muchos estudios han descrito que los consumidores habituales de cannabis suelen tener mejores concentraciones de glucosa e insulina en ayuno, menor índice HOMA y menor riesgo de desarrollar DM2; sin embargo, los estudios clínicos son limitados y no existe suficiente información que respalde el efecto sistémico de la exposición a cannabis sobre la sensibilidad a la insulina o la homeostasis de la glucemia. El objetivo del presente trabajo es describir y comparar las variables subrogadas de sensibilidad a la insulina y de homeostasis de la glucemia entre sujetos consumidores de cannabis y sujetos no consumidores. Los resultados obtenidos servirán como base para estudios futuros que puedan encaminarse a la búsqueda de nuevas moléculas de acción múltiple que limiten el efecto central de los FC y potencien su efecto sistémico.

Palabras Clave: Cannabis, insulina, glucemia.

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

La obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), se han convertido en un problema de salud pública que aumenta año con año (1,2). En México, según datos de la ENSANUT 2018 la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en población adulta es del 75.2%, mientras que la prevalencia de DM2 en población mayor a 20 años es del 10.3% (3).

Según datos del INEGI, en 2020 la DM2 pasó a ser la tercera causa de defunciones en México y es la primera causa de ceguera, insuficiencia renal crónica y amputaciones.

Estos datos han resaltado la importancia de contar con alternativas terapéuticas y medidas preventivas en el desarrollo de obesidad y de DM2 y sus complicaciones.

La asociación entre obesidad y DM2 se centra en la capacidad de la obesidad para generar RI (4). El tejido adiposo del sujeto con obesidad suele ser un tejido hipertrófico y disfuncional que cursa con inflamación crónica moderada y que favorece el flujo neto de ácidos grasos libres y la acumulación ectópica de grasa, situaciones que predicen la aparición de RI hepática y muscular (4,5). La RI es la incapacidad de la insulina para realizar su acción biológica y se caracteriza por una menor captura de glucosa muscular y adiposa, menor síntesis de glucógeno hepático y muscular e incapacidad para suprimir la gluconeogénesis hepática y la lipólisis (6).

Adicionalmente, la obesidad suele acompañarse de una sobreexpresión del Sistema Endocannabinoide (SEC) (7-9). El SEC juega un papel primordial en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucemia (10) y su sobreexpresión condiciona obesidad, RI y DM2. El SEC está conformado por los cannabinoides endógenos: 2 araquidonil glicerol (2-AG) y N-araquidoniletanolamina o anandamida (AEA), las enzimas encargadas de su síntesis y degradación y los receptores de cannabinoides acoplados a proteína G: CB2R, que se localiza casi exclusivamente en las células del sistema inmune y CB1R que se expresa en el sistema nervioso, hígado, músculo, páncreas y tejido adiposo (11,12). En la **Figura 1** se muestran las implicaciones biológicas de la sobreexpresión de CB1R (13-16).

Cannabis sativa L. es la planta cultivable más vieja de la que se tenga registro y ha sido utilizada con fines medicinales desde hace más de 5,000 años (17). Contiene más de 540 compuestos naturales, de los cuales más de 100 son fitocannabinoides (FC) (18). Los FC más conocidos, presentes en *C. sativa*, son: cannabidiol (CBD), Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y Δ -9-tetrahidrocannabivarina (Δ^9 -THCV). CBD y Δ^9 -THC pueden actuar como agonistas parciales de CB1 y CB2 y Δ^9 -THCV a dosis bajas puede actuar como un antagonista de CB1 (17,19).

Múltiples estudios de cohorte (**Tabla 1**) han descrito que los consumidores de cannabis tienen una menor prevalencia de obesidad, un menor índice de masa corporal (IMC) (20,21), una mejor secreción de insulina, mejor índice HOMA-IR y menor prevalencia de DM2. Además, se ha descrito un efecto protector de la exposición a cannabis sobre el desarrollo de DM2 (21-26).

2 Objetivo

Objetivo General: Comparar la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucemia entre los sujetos consumidores de cannabis y los no consumidores.

Objetivos Específicos: comparar entre los sujetos consumidores de cannabis y los sujetos no consumidores: 1) las variables subrogadas de sensibilidad a la insulina: a) insulina en ayuno, b) índice HOMA-IR, c) índice HOMA- β y 2) las variables de homeostasis de la glucemia: a) glucosa poscarga, b) insulina poscarga, c) índice Matusda-DeFronzo, d) área bajo la curva de glucosa y e) área bajo la curva de insulina.

3 Propuesta de solución

Se diseñó un estudio cuasiexperimental, transversal analítico, comparativo entre dos grupos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle (CIE-2022-03).

Por diferencia de medias se calculó una muestra de 8 sujetos por grupo. Se incluirán sujetos entre 30 y 65 años que serán asignados a dos grupos pareados por género, IMC ($\pm 2\text{Kg/m}^2$), edad (± 5 años) y actividad física ($\pm 10\%$ AF $\geq 4\text{METS}$) con la finalidad de controlar variables confusoras; Grupo 1) Consumidores habituales de *Cannabis sativa L.*, con un patrón de consumo de cuando menos un año consecutivo, a razón de por lo menos 3 dosis de 2g 3 veces por semana, (inhalada, vaporizada o ingerida); Grupo 2) Sujetos que no consuman o hayan consumido *Cannabis sativa L.*, ya sea inhalada, ingerida, vaporizada o en cualquier otra forma comercial, como aceites, extractos o medicamentos. Se excluirán sujetos con enfermedades psiquiátricas, consumo de otras drogas, DM, dislipidemias, cáncer, Síndrome de Cushing, VIH, ovario poliquístico, hipo o hipertiroidismo y pacientes en tratamiento con: antidiabéticos, hipoglucemiantes, fibratos, estatinas, antidepresivos, ansiolíticos, cannabinoides sintéticos, esteroides, ergogénicos, antirretrovirales y cualquier otro que altere el metabolismo de los carbohidratos.

Por reclutamiento en bola de nieve se seleccionará y citará a los sujetos en las instalaciones de CIME Centro de Investigación y Metabolismo. En la **Figura 2** se muestran los procedimientos del estudio. Después de la obtención de las variables demográficas, antropométricas y de emparejamiento se construirá una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) de dos horas. Se colocará un catéter venoso antecubital, se obtendrá una muestra basal y se pedirá al sujeto que en un tiempo de 5 minutos ingiera una carga de 473ml de jugo de mango marca Jumex®, que aporta 52g de glucosa, y que ingiera uno de los comestibles de cannabis que normalmente come (peso estimado: 30g, aporte de *Cannabis sativa sativa* estimado: $\approx 1.66\text{g}$, aporte nutricional estimado: 10g de lípidos y 25g de carbohidratos de los cuales 13.33g son de glucosa); a los sujetos No Consumidores se les pedirá que beban la misma cantidad de jugo y que coman un producto de panificación comercial, galletas con chispas de chocolate Kirkland Signature® (peso: 41.6g, aporte nutricional: 9.28g de lípidos y 25.5g de carbohidratos de los cuales 13.69g son de glucosa).

4 Discusión de resultados e impactos obtenidos

Los resultados obtenidos nos servirán para describir el efecto que tiene el consumo de cannabis sobre la sensibilidad a la insulina, así como el efecto de la administración de cannabis sobre la captura de glucosa mediada por insulina.

Para el análisis, se obtendrán las variables subrogadas de sensibilidad a la insulina y de homeostasis de la glucemia que se muestran en la **Tabla 2**. Todas las determinaciones bioquímicas se realizarán en la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad La Salle.

Los datos serán presentados como media y desviación estándar o sus equivalentes no paramétricos mediana y rango intercuartil y se realizarán las comparaciones entre grupos con una prueba T para muestras independientes o su equivalente no paramétrico, U de Mann-Whitney.

Estudios en modelos animales y cultivos celulares han sugerido mecanismos de acción posibles que expliquen los efectos metabólicos de los FC sobre el metabolismo; Levendal *et al*, describieron que la exposición a cannabis en ratas con obesidad estimula la glucólisis y disminuye la apoptosis de la célula β (27). Wargent *et al*, reportaron que THCV en ratones con obesidad mejora la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucemia (19) y Teixeira *et al*, encontraron que en cultivos celulares THC mejora la sensibilidad a la insulina (28).

En un estudio clínico controlado, cegado, aleatorizado, Jadoon *et al*, reportaron que la administración durante 13 semanas de Δ^9 -THCV disminuye las concentraciones de glucosa (133.2 ± 44.4 a 120.6 ± 34.2 mg/dl) y mejora la secreción de insulina (índice HOMA2 β : 105.1 ± 64.7 a 144.4 ± 110.3) en pacientes con obesidad y DM2 (29).

Los efectos metabólicos reportados en estos estudios podrían deberse a que Δ^9 -THCV funcione como un antagonista de CB1, a que haya una regulación adaptativa a la baja de los receptores CB1 o a una menor eficiencia en la señalización de CB1 mediada por FC (30-32).

Describir el efecto sistémico del consumo y administración de cannabis sobre la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucemia ayudará a sentar las bases para investigaciones futuras en obesidad, RI y DM2; encaminar nuestros esfuerzos al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas o preventivas en un padecimiento de relevancia nacional como son la obesidad y la DM2 es congruente con los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU, específicamente el objetivo tres, Bienestar y Salud, pues México no solo atraviesa una epidemia de Obesidad y DM2; ocupa el primer lugar mundial en obesidad y el sexto lugar en DM2.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

Los consumidores de cannabis suelen tener mejor secreción de insulina, mejor índice HOMA-IR y menor prevalencia de DM2 que los no consumidores.

Al parecer los FC presentes en *Cannabis sativa* tienen un efecto benéfico sobre la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucemia, probablemente al actuar como antagonistas de CB1. Sin embargo, el SEC está distribuido en todo el organismo y los efectos de los FC no parecen limitarse a la captura de glucosa mediada por insulina, a la inhibición de la gluconeogénesis hepática y a la secreción de insulina.

En el corto plazo, los resultados obtenidos de este estudio servirán para plantear investigaciones futuras que midan el efecto de la exposición a cannabis sobre otras variables metabólicas, que ayuden a esclarecer el efecto sistémico de los FC, como: gasto energético, termogénesis facultativa, expresión de proteínas desacoplantes, hormonas tiroideas y sensibilidad a la insulina medida por *clamp* hiperinsulinémico euglucémico.

En el largo plazo, los resultados obtenidos de este y otros estudios servirá como base para estudios que puedan encaminarse a la búsqueda de nuevas moléculas sintéticas o semisintéticas de acción múltiple, que limiten el efecto central de los FC y potencien su efecto sistémico.

6 Agradecimientos

Los autores de la presente investigación extienden su más sincero agradecimiento a todo el equipo de revisores, por su compromiso y dedicación en esta edición del CLIDi y por las contribuciones hechas a la mejora del protocolo.

7 Referencias

1. Seidell, J. C., & Halberstadt, J. (2015). The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66(Suppl. 2), 7-12. <https://doi.org/10.1159/000375143>

2. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... & Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 384(9945), 766-781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
3. Instituto Nacional de Salud Pública. (2019). Encuesta nacional de salud y nutrición 2018. Presentación de resultados. <https://doi.org/10.21149/11095>
4. Goossens, G. H. (2008). The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & behavior*, 94(2), 206-218. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.10.010>
5. Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., ... & Miele, C. (2019). Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
6. Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*, 26(2), 19. PMID: 16278749
7. Matias, I., & Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.11.006>
8. Matias, I., & Di Marzo, V. (2007). Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18(1), 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.11.006>
9. Gatta-Cherifi, B., & Cota, D. (2016). New insights on the role of the endocannabinoid system in the regulation of energy balance. *International journal of obesity*, 40(2), 210-219. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.179>
10. Borowska, M., Czarnywojtek, A., Sawicka-Gutaj, N., Woliński, K., Płazińska, M. T., Mikołajczak, P., & Ruchała, M. (2018). The effects of cannabinoids on the endocrine system. *Endokrynologia Polska*, 69(6), 705-719. <http://doi.org/10.5603/EP.a2018.0072>
11. Romero-Zerbo, S. Y., & Bermúdez-Silva, F. J. (2014). Cannabinoids, eating behaviour, and energy homeostasis. *Drug testing and analysis*, 6(1-2), 52-58. <https://doi.org/10.1002/dta.1594>
12. Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D., Lutz, B., & Pasquali, R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine reviews*, 27(1), 73-100. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0009>
13. Nagappan, A., Shin, J., & Jung, M. H. (2019). Role of cannabinoid receptor type 1 in insulin resistance and its biological implications. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2109. <https://doi.org/10.3390/ijms20092109>
14. Matias, I., Belluomo, I., & Cota, D. (2016). The fat side of the endocannabinoid system: role of endocannabinoids in the adipocyte. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 176-185. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0014>
15. Juan-Picó, P., Fuentes, E., Bermúdez-Silva, F. J., Díaz-Molina, F. J., Ripoll, C., de Fonseca, F. R., & Nadal, A. (2006). Cannabinoid receptors regulate Ca²⁺ signals and insulin secretion in pancreatic β -cell. *Cell calcium*, 39(2), 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.10.005>
16. Bermúdez-Silva, F. J., Suárez, J., Baixeras, E., Cobo, N., Bautista, D., Cuesta-Muñoz, A. L., ... & Rodríguez de Fonseca, F. (2008). Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia*, 51(3), 476-487. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0890-y>
17. Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of ethnopharmacology*, 227, 300-315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
18. Amin, M. R., & Ali, D. W. (2019). Pharmacology of medical cannabis. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*, 151-165. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_8
19. Wargent, E. T., Zaibi, M. S., Silvestri, C., Hislop, D. C., Stocker, C. J., Stott, C. G., ... & Cawthorne, M. A. (2013). The cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THCV) ameliorates insulin sensitivity in two mouse models of obesity. *Nutrition & diabetes*, 3(5), e68-e68. <https://doi.org/10.1038/nu.2013.9>
20. Sidney, S. (2016). Marijuana use and type 2 diabetes mellitus: a review. *Current diabetes reports*, 16(11), 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0795-6>
21. Penner, E. A., Buettner, H., & Mittleman, M. A. (2013). The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *The American journal of medicine*, 126(7), 583-589. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.03.002>
22. Rajavashisth, T. B., Shaheen, M., Norris, K. C., Pan, D., Sinha, S. K., Ortega, J., & Friedman, T. C. (2012). Decreased prevalence of diabetes in marijuana users: cross-sectional data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *BMJ open*, 2(1), e000494. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000494>
23. Ngueta, G., & Ndjaboue, R. (2020). Lifetime marijuana use in relation to insulin resistance in lean, overweight, and obese US adults. *Journal of Diabetes*, 12(1), 38-47. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12958>
24. Ngueta, G. (2020). Impact of lifetime marijuana use on fasting plasma insulin levels and HOMA-IR score in obese adults with and without insulin resistance. *Acta Diabetologica*, 57(2), 133-140. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01390-x>
25. Imtiaz, S., & Rehm, J. (2018). The relationship between cannabis use and diabetes: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *Drug and alcohol review*, 37(7), 897-902. <https://doi.org/10.1111/dar.12867>

26. Alshaarawy, O., & Anthony, J. C. (2015). Cannabis smoking and diabetes mellitus: results from meta-analysis with eight independent replication samples. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 26(4), 597. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000314>
27. Levendal, R. A., Schumann, D., Donath, M., & Frost, C. L. (2012). Cannabis exposure associated with weight reduction and β -cell protection in an obese rat model. *Phytomedicine*, 19(7), 575-582. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.02.001>
28. Teixeira, D., Pestana, D., Faria, A., Calhau, C., Azevedo, I., & Monteiro, R. (2010). Modulation of adipocyte biology by Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Obesity*, 18(11), 2077-2085. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.100>
29. Jadoon, K. A., Ratcliffe, S. H., Barrett, D. A., Thomas, E. L., Stott, C., Bell, J. D., ... & Tan, G. D. (2016). Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care*, 39(10), 1777-1786. <https://doi.org/10.2337/dc16-0650>
30. Flores, Á., Maldonado, R., & Berrendero, F. (2013). Cannabinoid-hypocretin cross-talk in the central nervous system: what we know so far. *Frontiers in neuroscience*, 7, 256. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00256>
31. Le Foll, B., Trigo, J. M., Sharkey, K. A., & Le Strat, Y. (2013). Cannabis and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) for weight loss?. *Medical hypotheses*, 80(5), 564-567. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.01.019>
32. Hirvonen, J., Goodwin, R. S., Li, C. T., Terry, G. E., Zoghbi, S. S., Morse, C., ... & Innis, R. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular psychiatry*, 17(6), 642-649. <https://doi.org/10.1038/mp.2011>.

Figuras y Tablas

Figura 1. Efectos de la sobreexpresión de CB1R sobre la Sensibilidad a la Insulina y la Homeostasis de la glucemia. La sobreexpresión de CB1R condiciona la aparición de obesidad y RI, disminuye la captura de glucosa hepática, adiposa y muscular, reduce la inhibición de la gluconeogénesis hepática y favorece la apoptosis de la célula β pancreática.

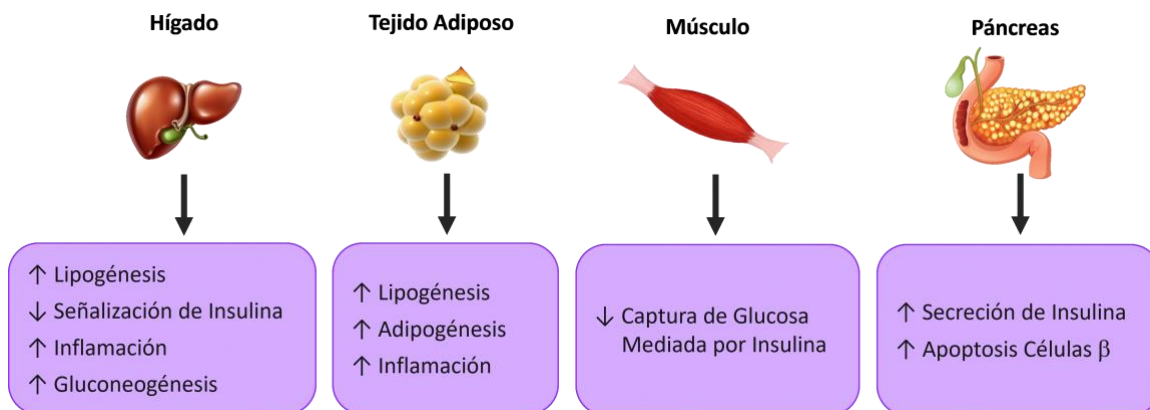


Figura 2. Procedimientos del Estudio.

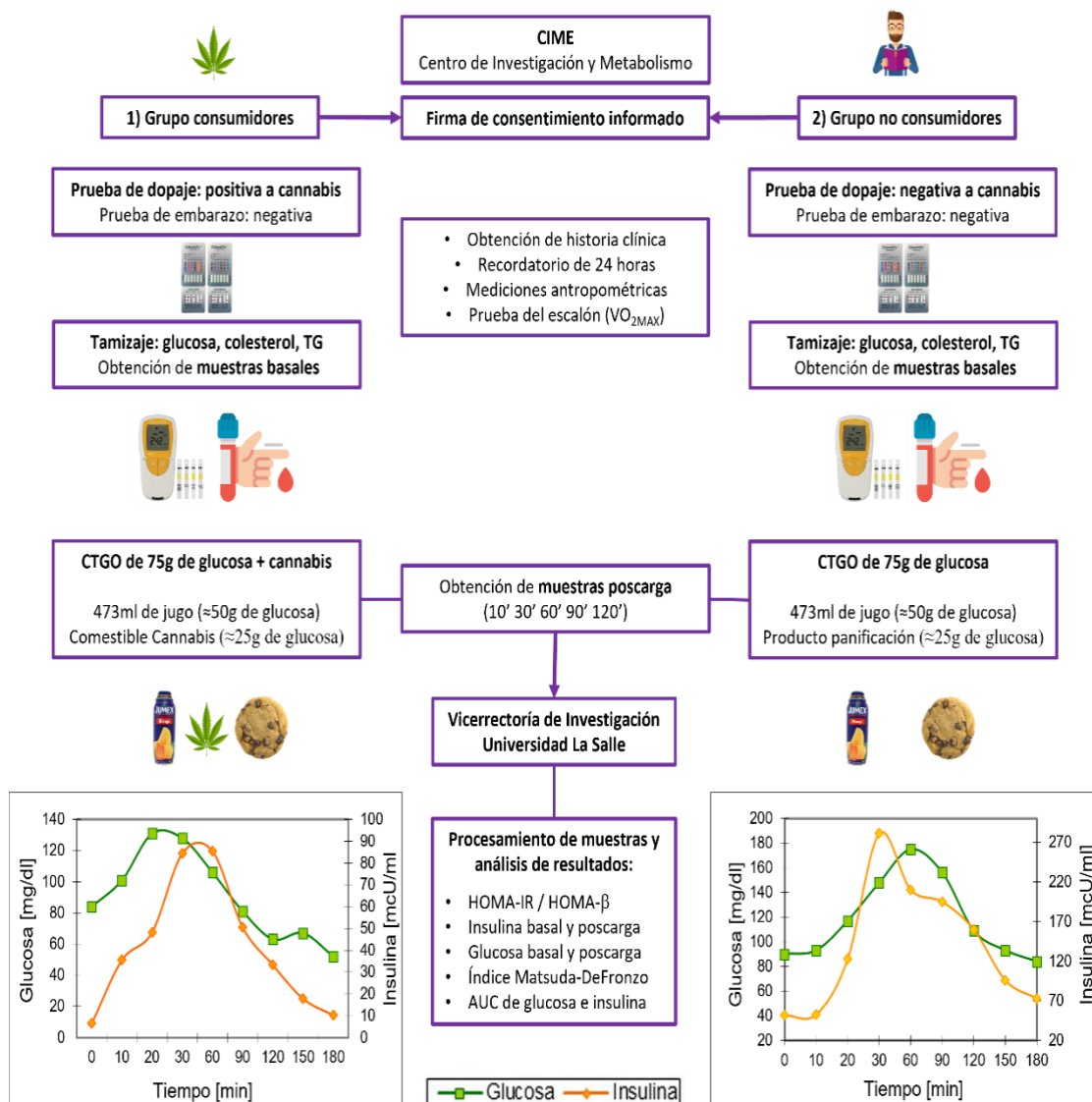


Tabla 1. Estudios de Cohorte

Autor	Cohorte	Muestra	Diabetes OR	IC 95%
Rajavashisth T, 2011	NHANES (1994-1998)	8,127	0.42	0.33-0.55
Alshaarawy O, 2015	NHANES (2005-2012)	Metaanálisis	0.70	0.60-0.80
Danielsson AK, 2016	SPHC (2002-2010)	17,833	0.68	0.47-0.99
Sidney S, 2016	CARDIA	3,034	1.42	0.85-2.16
Sidney S, 2016	CARDIA	2,676	1.49	1.06-2.11
Imtiaz S, 2018	NHANES (2012-2013)	Sin datos	0.81	0.7-0.94
Rajavashisth T, 2011	NHANES (1994-1998)	8,127	No Consumidores	Consumidores
	Prevalencia de DM	%	6.3	1.9
Penner EA, 2013	NHANES (2005-2010)	4,657		
	Insulina	mcU/ml	10.1 ± 0.2	7.5 ± 0.3
	Glucosa	mg/dl	103.5 ± 0.7	99.7 ± 1.1
	HOMA-IR	NA	2.5 ± 0.05	1.8 ± 0.07

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*, SPHC: *Stockholm Public Health Cohort*, CARDIA: *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*.

Tabla 2. Variables dependientes

Sensibilidad a la insulina	Fórmula	Corte
Insulina en ayuno		≥ 15mcU/l
Índice HOMA-IR	$[\text{IPA}(\text{mcU/l}) \times \text{GPA}(\text{mmol/l})] / 22.5$	≥ 3.16
Índice HOMA-β	$(20 \times \text{IPA}) / (\text{GPA} - 3.5)$	< 86
Homeostasis de la glucemia	Fórmula	Corte
Glucosa 120' poscarga		<140mg/dl
Insulina 120' poscarga		≥ 65mcU/l
Índice Matsuda-DeFronzo	$(1000) / \sqrt{[(\text{IPA} \times \text{GPA}) \times (\text{MG} \times \text{MI})]}$	> 4.5
Área bajo la curva de glucosa	$(\text{CG0} + \text{CG1}) / 2 \times \text{tiempo } 1-0$	
Área bajo la curva de insulina	$(\text{CI0} + \text{CI1}) / 2 \times \text{tiempo } 1-0$	

Donde; IPA: insulina plasmática en ayuno, GPA: glucosa plasmática en ayuno, MG: concentración media de glucosa durante la CTGO, MI: concentración media de insulina durante la CTGO, CG0: concentración de glucosa en el tiempo 0, CG1: concentración de glucosa en el tiempo 1, CI0: concentración de insulina en el tiempo 0, CI1: concentración de insulina en el tiempo 1.