

Sensibilidad insulínica en niños de 6 a 15 años: asociación con estado nutricional y pubertad

Raquel Burrows A¹, Laura Leiva B¹, Medardo Burgueño A¹, Aida Maggi M², Vinka Giadrosic R², Erick Díaz B^{1,b}, Lydia Lera M^{1,a}, Cecilia Albala B¹.

Insulin sensitivity in children aged 6 to 16 years. Association with nutritional status and pubertal development

Backgrounds: There is a high prevalence of obesity and hyperinsulinism among Chilean prepubertal children. **Aim:** To evaluate insulin sensitivity (IS) using fasting insulin, the Homeostasis Model Assessment (HOMA) and quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI) in Chilean children. **Material and Methods:** Body mass index (BMI), total body fat percentage (%TBF) using the sum of 4 skin folds, abdominal obesity determined through waist circumference (WC), pubertal maturation using five Tanner stages, fasting glucose (Glu) and insulin (Ins), were measured in 354 children aged 6 to 15 years (173 males). IS was evaluated using HOMA and QUICKI. **Results:** IS was strongly associated with %TBF and WC. Ins, HOMA and QUICKI were significantly correlated with BMI ($r = 0.412$; 0.405 y -0.442 , respectively), %TBF ($r = 0.370$; 0.367 y -0.394 , respectively), and WC ($r = 0.452$; 0.446 y -0.481 , respectively). Ins and HOMA increased and QUICKI decreased significantly ($p < 0.0001$) with age. Children in a similar Tanner stage did not have differences in Ins, HOMA and QUICKI. No differences in Ins, HOMA and QUICKI were observed between children in Tanner stages 1 and 2. However, children in Tanner stages 1 and 2, had significantly lower Ins and HOMA and higher QUICKI than those in Tanner 3 to 5 stages. The highest Ins quartile for Tanner stages 1 and 2 was $10.0 \mu\text{UI/dl}$; for Tanner stages 3 to five, the figure was $15.6 \mu\text{UI/dl}$. **Conclusions:** These results confirm the relationship of IS with BMI, %TBF, WC and pubertal maturation. IS decreases significantly and fasting Ins levels increase approximately 50% with puberty. This fact must be considered for the diagnosis of hyperinsulinism and insulin resistance in children (Rev Méd Chile 2006; 134: 1417-26).

(Key words: Homeostasis; Insulin resistance; Obesity Puberty)

Recibido el 16 noviembre, 2005. Aceptado 25 de abril, 2006.

Proyecto conjunto INTA, Universidad de Chile (Programa Obesidad Infantil), Servicio de Pediatría, Hospital Van Buren de Valparaíso.

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile.

²Hospital Van Buren, Valparaíso.

^aDoctor en Estadística

^bDoctor en Nutrición

Correspondencia a: Dra. Raquel Burrows A. José Pedro Alessandri 5540, Macul. Fax: 2214030. E mail: rburrows@uec.inta.uchile.cl

Chile muestra una prevalencia creciente de obesidad y de su comorbilidad: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y cardiopatías isquémicas (CI)¹. La DM2 y el riesgo cardiovascular se asocian a una exposición temprana a la dieta rica en grasa y azúcares y al sedentarismo, en sujetos con una susceptibilidad genética a la obesidad abdominal y a la resistencia insulínica (RI)²⁻⁵. En humanos y animales, se ha demostrado que la RI, el síndrome metabólico y la DM2 tienen como principales determinantes la dieta rica en azúcares elaborados y en grasas saturadas y la inactividad física^{6,7}. En los últimos 15 años, la dieta del chileno se ha «occidentalizado», con un consumo alto de alimentos ricos en azúcares refinados y grasas y bajo en verduras y frutas, y por otra parte, el sedentarismo es un factor preponderante en la retención calórica, afectando a 60% de los preescolares y a 80% de los adultos⁸. En este período, la obesidad ha aumentado de 4,6% a 24% en prepúberes y de 2,3% a 17,3% en púberes⁹. Estudios nacionales muestran una alta prevalencia de hiperinsulinismo (20% de los prepúberes y 40% de los púberes tienen una insulina de ayuno sobre 20 uUI/dl) y un perfil de riesgo metabólico y aterogénico en aquellos con menor sensibilidad insulínica (SI)^{10,11}.

El trastorno del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos propio de la RI, y una disfunción endotelial temprana por el hiperinsulinismo compensatorio, contribuyen a un proceso arterioesclerótico progresivo, demostrado también en población infantil^{2,3,12,13}. Estos trastornos constituyen un síndrome metabólico con un alto riesgo de DM2, HTA y CI en la vida adulta^{5,14}.

El hiperinsulinismo compensatorio es una manifestación temprana de la RI para mantener el control glucídico; cuando esto ya no se logra, la hiperglicemia mantenida (fase de intolerancia a la glucosa) termina dañando (glucotoxicidad) las células β , con el consecuente déficit de insulina y el comienzo de la DM2.

Si bien un diagnóstico temprano de la RI es fundamental para la prevención de las enfermedades asociadas, no hay consenso en población infantil^{5,15-17}. En adultos, puede diagnosticarse a través del *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, de la insulinemia basal o de la relación entre la insulina (Ins) y la glicemia (Gli)¹⁸⁻²². En la práctica clínica,

existen múltiples métodos para evaluar la SI; entre los más utilizados están el *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) y el *Quantitative Insulin-sensitivity Check Index* (QUICKI) y ambos tienen una buena correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico²⁰⁻²². El QUICKI predice el riesgo de presentar una DM2 mejor que el HOMA y la insulina de ayuno, lo que permite un diagnóstico más biológico de esta condición²¹.

El propósito de este estudio fue evaluar la SI de ayuno en niños sanos de ambos sexos a través de indicadores clínicos, determinar su distribución percentilar y su asociación con algunas variables biológicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo en una muestra de 354 niños de 6 a 15 años (173 varones y 202 púberes) que debían someterse a una extracción de sangre venosa después de 12 h de ayuno por una cirugía electiva menor (estrabismo, amigdalectomía, orquipoxia, fimosis, quiste sinovial, hernia inguinal). Los criterios de exclusión fueron la presencia de una enfermedad aguda o crónica, estar en tratamiento con medicamentos o habersele diagnosticado previamente un trastorno metabólico asociado a la obesidad o a la RI. Sólo se incluyeron los niños obesos o con sobrepeso que no estaban en tratamiento, por lo que se les advirtió a los padres la necesidad de hacerlo posteriormente a la cirugía, como también se informó a los padres cuyos niños tuvieron glicemia ≥ 100 mgr/dl. Previo consentimiento escrito de los padres, en cada niño se realizó un examen físico y una extracción de 3 ml de sangre venosa que se agregaron a los del chequeo preoperatorio.

En cada niño se evaluó: el índice de masa corporal (IMC), y el estado nutricional utilizando el referente el CDC-NCHS (eutrofia =IMC <p 85; riesgo de obesidad =IMC entre p 85 y 95 y obesidad = IMC \geq p 95). El porcentaje de grasa corporal total (GCT) por Σ de 4 pliegues cutáneos (bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco, medidos con calíper de Lange) utilizando las ecuaciones de Deurenberg y Weststrate²³. El perímetro de cintura (PC) medido por sobre el borde superior de la cresta iliaca a la altura del ombligo, con huincha de fijación automática, considerando obesidad abdominal al PC \geq p 90 del referente NHANES III²⁴. El grado de pubertad por los 5 estadios de Tanner (desarrollo

mamario en la mujer y genital en el varón). La glicemia de ayuno con un *kit* comercial por método enzimático colorimétrico GOD-PAP (Química Clínica Aplicada S.A.) y la Ins por RIA (RIA DCP *Diagnostic Products Corporation* LA USA) con CV intraensayo 5,1% CV interensayo 7,1% para 14,4 uUI/ml, con sensibilidad de 1,2 uUI/ml. La SI basal se calculó a través del índice de QUICKI^{20,21} ($1/(\log \text{ glicemia ayuno (mg/dl)} + \log \text{ insulina ayuno (uUI/ml)})$) y del modelo de evaluación homeostática HOMA²² ($\text{insulina ayuno (uUI/dl)} * \text{ glicemia ayuno (mmol/l)} / 22,5$). La intolerancia a la glucosa (IG) y la diabetes se diagnosticaron de acuerdo al criterio de la Asociación Americana de Diabetes para las glicemias de ayuno ($\geq 100 \text{ mg/dl}$ y $\geq 126 \text{ mg/dl}$, respectivamente).

Estadística. Los resultados se analizaron por sexo, edad y estadio de Tanner. Las variables continuas se describieron por los promedios y desviación estándar y la distribución percentilar de la insulina basal, HOMA y QUICKI se calculó por metodología LMS²⁵. Se utilizó r de Pearson y Chi² para evaluar asociaciones y análisis de varianza (Kruskal Wallis) y t de student para comparar promedios entre los grupos. La significancia estadística se estableció en un $p < 0,05$ y el análisis de los datos se realizó con los programas STATA 8.2 y SAS 8.0.

RESULTADOS

La muestra se distribuyó en 205 eutróficos (57,9%), 86 niños en riesgo de obesidad (24,4%) y 63 obesos (17,7%). Hubo 13 (5%) niños con IG y ningún diabético. La Tabla 1 muestra características generales de los niños (peso, talla, IMC, %GCT, presión arterial) por sexo y edad.

Hubo una asociación significativa entre la SI y el estado nutricional (Tabla 2). En los prepúberes, los eutróficos tuvieron menores promedio de insulina ($5,1 \pm 3,4 \text{ uUI/dl}$) y HOMA ($1,1 \pm 0,8$) y mayores promedios de QUICKI ($0,40 \pm 0,04$) que los con riesgo de obesidad ($8,7 \pm 5,6 \text{ uUI/d}$; $1,8 \pm 1,3$ y $0,37 \pm 0,04$, respectivamente) y los obesos ($9,9 \pm 4,1 \text{ uUI/d}$, $2,1 \pm 0,8$ y $0,35 \pm 0,03$, respectivamente). En los púberes, hubo diferencias significativas entre eutróficos ($10,0 \pm 6,7 \text{ uUI/d}$, $2, \pm 1,4$ y $0,35 \pm 0,04$, respectivamente) y obesos ($14,9 \pm 8,5 \text{ uUI/d}$, $3, \pm 1,8$ y $0,33 \pm 0,03$, respectivamente). No hubo diferencias en la glicemia de ayuno por estado nutricional.

Tanto en prepúberes como en púberes, hubo un significativo ($p < 0,01$) mayor promedio de insulinemia y HOMA y un menor promedio de QUICKI en los niños con obesidad abdominal

Tabla 1. Características generales de la muestra

Edad (años)	Peso (kg)	Estatura (cm)	IMC (kg/m ²)	Cintura (cms)	%GCT ¹
Varones					
6-7 (29) ²	25,9±5,0 ³	122,4±5,0	17,1±2,4	58,2±7,0	13,6±8,8
8-9 (29)	33,5±8,7	131,9±4,4	19,1±3,9	65,6±11,2	19,9±8,1
10-11 (27)	40,6±10,2	142,2±8,0	19,9±4,0	70,1±11,7	22,9±8,2
12-13 (31)	50,6±13,6	152,5±8,5	21,6±4,9	76,9±13,8	24,8±8,9
14-15 (54)	64,1±11,0	165,7±7,4	23,3±3,5	82,1±9,2	26,6±8,4
Mujeres					
6-7 (39)	26,9±5,5	122,7±4,8	17,8±3,0	59,9±7,9	18,1±6,8
8-9 (22)	35,2±7,7	133,7±8,8	19,6±3,2	66,9±8,9	23,6±7,9
10-11 (42)	42,1±9,4	142,4±6,9	20,6±3,2	71,5±10,6	25,3±6,8
12-13 (26)	50,5±10,7	152,9±6,2	21,5±3,5	74,8±11,3	26,5±6,6
14-15 (48)	57,0±11,6	158,4±6,4	22,7±4,4	78,4±11,9	29,6±8,7

1 =% de grasa corporal total por Σ de pliegues.

2 =Número de casos.

3 =Promedio ± desviación estándar.

Tabla 2. Glicemia, insulinemia, QUICKI y HOMA (promedio y D.E.) según estado nutricional

	Eutróficos (E)	Riesgo obesidad (RO)	Obesidad (O)	p ^b
Prepúberes	(86) ^a	(36)	(29)	
Insulina basal (uUI/dl)	5,1±3,4 ^{*RO,O}	8,7±5,6	9,9±4,1	<0,001
Glicemia (mg/dl)	83,7±8,7	84,2±8,6	87,3±7,9	n.s.
HOMA	1,06±0,76 ^{*RO,O}	1,84±1,25	2,09±0,84	<0,001
QUICKI	0,40±0,04 ^{*RO,O}	0,37±0,04 ^{**O}	0,35±0,03	<0,001
Púberes	(118)	(50)	(34)	
Insulina basal (uUI/dl)	10,0±6,7 ^{***O}	11,5±6,2	14,9±8,5	<0,01
Glicemia (mg/dl)	85,1±7,1	85,7±11,3	84,4±9,1	n.s.
HOMA	2,10±1,41 ^{***O}	2,46±1,43	3,14±1,84	<0,01
QUICKI	0,35±0,04 ^{***O}	0,35±0,03	0,33±0,03	<0,025

a =número de casos.

b =significancia (Chi²) de la asociación entre el estado nutricional y la variable medida.

Significancia de la multivarianza (Kruskal Wallis) *p <0,01; **p <0,001.

(Tabla 3) y en los del tercil más alto de GCT (Tabla 4).

Sólo en las mujeres hubo un menor promedio de glicemia en las niñas de 6 a 7 años al compararlas con el resto (Tabla 5). En ambos sexos, hubo un aumento significativo (p <0,0001)

de la Ins y del HOMA y una disminución del QUICKI, con la edad. En los varones, hubo diferencias significativas en la Ins al comparar los niños de 14-15 años con los de 6 a 11 años y en las mujeres, al comparar las niñas de 6-7 años con las de 12 a 15 años. Con respecto al QUICKI, en

Tabla 3. Glicemia, insulinemia, QUICKI y HOMA (promedio y D.E.) según %GCT

	%GCT			p ^b
	Tercil 1 (<17,5%)	Tercil 2 (17,5-25,1%)	Tercil 3 (>25,1%)	
Prepúberes	(48) ^a	(57)	(46)	
Insulina basal (uUI/dl)	5,0±2,8 ^{**2,3}	6,4±4,9 ^{***3}	9,9±4,1	<0,001
Glicemia (mg/dl)	82,4±9,1 ^{***3}	84,4±8,3	86,8±8,3	<0,05
HOMA	1,02±0,61 ^{*2,3}	1,36±1,09 ^{***3}	2,00±1,01	<0,001
QUICKI	0,40±0,04	0,37±0,04	0,35±0,03 ^{**1,2}	<0,000
	(<21,9%)	(21,9-31,6%)	(>31,6%)	
Púberes	(66)	(67)	(68)	
Insulina basal (uUI/dl)	9,6±6,6	10,1±5,2	13,9±8,4 ^{**1,2}	<0,01
Glicemia (mg/dl)	84,3±7,1	86,0±8,0	85,1±10,4	n.s.
HOMA	1,99±1,38	2,15±1,13	2,94±1,86 ^{**1,2}	<0,01
QUICKI	0,36±0,04	0,35±0,03	0,34±0,03	<0,05

a =número de casos.

b =significancia (Chi²) de la asociación entre el estado nutricional y la variable medida.

Significancia de la multivarianza (Kruskal Wallis) *p <0,001; **p <0,01; ***p <0,05.

Tabla 4. Glicemia, insulinemia, QUICKI y HOMA (promedio y D.E.) según obesidad abdominal

	Obesos	No obesos	p ^b
Prepúberes	(42) ^a	(149)	
Insulina basal (uUI/dl)	10,6±5,0	6,0±4,1	<0,001
Glicemia (mg/dl)	84,9±8,3	84,6±8,8	n.s.
HOMA	2,2±1,1	1,7±0,6	<0,01
QUICKI	0,35±0,03	0,39±0,04	<0,001
Púberes	(39)	(130)	
Insulina basal (uUI/dl)	16,5±7,9	11,1±6,8	<0,01
Glicemia (mg/dl)	85,9±9,3	84,9±9,3	n.s.
HOMA	3,5±1,7	2,3±1,5	<0,01
QUICKI	0,33±0,02	0,35±0,03	<0,01

a =número de casos.

b =significancia según t de student.

Tabla 5. Glicemia (mg/dl), insulinemia (uUI/dl) y sensibilidad insulínica de ayuno (QUICKI y HOMA) según edad y sexo

Edad	Glicemia		Insulinemia		QUICKI		HOMA	
	Varon	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer
6-7 (29/39) ^a	85,9±8,6	79,5±7,7*	6,6±5,1	6,5±4,5***	0,39±0,05	0,39±0,05***	1,5±1,2	1,3±0,9&&
8-9 (30/26)	87,4±9,1	85,3±7,4	6,2±3,6	7,7±6,5***	0,38±0,04	0,38±0,05**	1,3±0,8	1,6±1,4
10-11 (27/42)	85,2±6,7	84,8±8,4	7,3±4,8	10,1±7,4	0,38±0,04	0,36±0,04	1,5±1,0	2,1±1,5
12-13 (33/26)	87,3±10,1	84,0±8,0	9,4±4,5	12,5±5,6	0,35±0,03&	0,34±0,03	2,0±1,0	2,6±1,2
14-15 (15/40)	83,8±9,8	86,9±6,8	12,4±7,7**	11,6±7,3	0,34±0,03&	0,34±0,03	2,6±1,7**	2,5±1,5
P	N.S.	0,0005	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

a =número de casos (varón/mujer).

b =significancia según Chi².

Significancia según Kruscal Wallis:

* Diferencia significativa al comparar el grupo 6-7 años con los otros grupos.

** Diferencia significativa al comparar el grupo 14-15 años, con el grupo 6 a 11 años.

*** Diferencia significativa al comparar el grupo 6-7 años y 8-9 años, con el resto.

& Diferencia significativa al comparar los grupos 12-13 y 14-15 años con el resto.

&& Diferencia significativa al comparar el grupo 6-7 años con el grupo 10 a 15 años.

los varones hubo diferencias significativas entre el grupo de 14 a 15 años con los grupos de 6 a 11 años y entre el grupo de 12-13 años con el de 6-7 años; en las mujeres, las diferencias fueron significativas entre las niñas de 6-7 años con las de 10 a 15 años y entre las de 8-9 años con las de 12 a 15 años. El HOMA fue significativamente mayor en los varones de 14-15 años comparados con los de 6 a 11 años y en las mujeres las diferencias fueron

significativas entre las de 6-7 años con las de 12 a 15 años.

No hubo diferencias significativas en los promedios de Gli, Ins, HOMA y QUICKI al comparar varones y mujeres en igual estadio de Tanner (Tabla 6). Tampoco hubo diferencias en los promedios de glicemia entre los diferentes estadios puberales, sin embargo, hubo un aumento significativo (p <0,0001) de la Ins y del HOMA y

Tabla 6. Glicemia (mg/dl), insulinemia (uUI/dl) y sensibilidad insulínica de ayuno (QUICKI y HOMA) según etapa de Tanner: comparación por sexo

Tanner	Glicemia		Insulinemia		QUICKI		HOMA	
	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer	Varón	Mujer
1 (88/64) ^a	86,4±8,3 ^b	82,0±8,4	6,7±4,2	7,2±5,0	0,38±0,04	0,38±0,04	1,4±1,0	1,5±1,0
2 (21/21)	86,3±9,8	84,7±8,6	8,8±5,6	6,7±4,0	0,37±0,04	0,38±0,04	1,9±1,2	1,4±1,0
3 (18/29)	86,8±9,6	85,3±8,2	11,3±5,6	11,8±8,6	0,34±0,03	0,35±0,04	2,5±1,3	2,5±1,8
4 (31/27)	84,8±6,9	85,0±7,2	13,0±8,0	12,5±6,6	0,34±0,04	0,34±0,03	2,8±1,7	2,6±1,4
5 (15/40)	81,0±14,9	85,9±6,9	11,5±7,5	11,9±7,0	0,35±0,03	0,34±0,03	2,3±1,7	2,5±1,4

a = número de casos (varón/mujer).

b = promedio ± desviación estándar.

una disminución del QUICKI, al progresar la pubertad (Tabla 7). Se alcanzaron diferencias significativas en estas 3 variables, al comparar Tanner 1 y 2 (entre los cuales no hubo diferencias) con los Tanner 3, 4 y 5 (entre los cuales no hubo diferencias).

La Tabla 8 muestra la distribución percentilar de la glicemia, insulinemia, HOMA y QUICKI en niños de ambos sexos estratificados en dos grupos, prepúberes y pubertad inicial (etapa 1 y 2 de Tanner) y pubertad en evolución (etapa 3 a 5 de Tanner).

El HOMA y la Ins, se correlacionaron directa y significativamente con el IMC (r =0,405 y r =0,412, respectivamente) con el %GCT (r =0,367 y r =0,370, respectivamente) y con el PC (r =0,446 y r =0,452, respectivamente). El QUICKI, se correla-

cionó indirecta y significativamente con el IMC (r =-0,442), con el %GCT (r =-0,394) y con el perímetro de cintura (r =-0,481) (Tabla 9).

DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue determinar la SI de población normal de 6 a 15 años y su asociación con algunas variables biológicas. Se observó una relación directa de la insulinemia e inversa de la sensibilidad insulínica con la edad, el grado de pubertad alcanzado, el peso corporal, la grasa corporal total y la abdominal.

La Ins de ayuno y la SI son similares en niños en Tanner 2 y 3; pero, la Ins aumenta y la SI disminuye a partir de la etapa 3, manteniéndose

Tabla 7. Glicemia (mg/dl), insulinemia (uUI/dl) y sensibilidad insulínica de ayuno (QUICKI y HOMA) en niños de ambos sexos según etapa de Tanner

Etapa de Tanner	Glicemia	Insulinemia	QUICKI	HOMA
1 (152) ^a	84,3±8,8 ^b	6,9±4,6*	0,38±0,05*	1,5±1,0*
2 (42)	85,9±8,7	7,7±4,9**	0,37±0,04**	1,6±1,1**
3 (47)	85,6±8,8	11,6±7,5	0,35±0,04	2,5±1,6
4 (58)	84,9±6,7	12,8±7,3	0,34±0,03	2,7±1,6
5 (55)	84,0±10,5	11,8±7,1	0,35±0,03	2,5±1,5
p ^c	n.s.	0,0001	0,0001	0,0001

^a = número de casos. ^b = promedio ± desviación estándar. ^c = significancia según chi².

Significancia según Kruskal Wallis: * Diferencia significativa al comparar la etapa 1 con 3, 4 y 5.

** Diferencia significativa al comparar la etapa 2 con 3, 4 y 5.

Tabla 8. Distribución percentilar de los valores de glicemia, insulinemia, QUICKI y HOMA en niños de ambos sexos de 6 a 15 años

	Percentilos						
	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Glicemia (mg/dl)							
Tanner 1 y 2 (194)	72,7	74,3	78,8	84,5	91,0	96,2	98,9
Tanner 3 a 5 (160)	73,2	76,3	80,7	85,7	90,2	95,1	98,2
Insulinemia (uUI/dl)							
Tanner 1 y 2 (194)	1,8	2,1	3,5	5,9	10,0	14,3	17,4
Tanner 3 a 5 (160)	3,5	4,6	6,5	10,4	15,6	20,9	27,7
Indice de QUICKI							
Tanner 1 y 2 (194)	0,31	0,33	0,34	0,37	0,41	0,44	0,46
Tanner 3 a 5 (160)	0,30	0,31	0,32	0,34	0,37	0,39	0,41
Indice HOMA							
Tanner 1 y 2 (194)	0,4	0,4	0,7	1,2	2,1	2,8	3,8
Tanner 3 a 5 (160)	0,7	0,9	1,3	2,2	3,3	4,7	5,8

Tabla 9. Correlaciones (r de Pearson) entre sensibilidad insulínica (HOMA y QUICKI) e insulinemia, con algunas variables antropométricas

HOMA	
IMC (kg/m ²)	0,405
CGT ¹ (%)	0,367
Perimetro de cintura	0,446
QUICKI	
IMC (kg/m ²)	-0,442
CGT ¹ (%)	-0,394
Perimetro de cintura	-0,481
Insulinemia (uUI/dl)	
IMC (kg/m ²)	0,412
CGT ¹ (%)	0,370
Perimetro de cintura	0,452

1 = porcentaje de grasa corporal total.

sin variaciones hasta la etapa 5, sin diferencias por sexo, coincidiendo con un aumento de las hormonas de contrarregulación (hormona de crecimiento, IGF-1 e IGF-BP3), responsables del estirón

puberal²⁶⁻²⁸. La mantención de niveles de glicemia con el progreso de la pubertad coincide con lo descrito por otros autores y confirma que este «hiperinsulinismo puberal» logra mantener el control glucídico durante esta etapa de «disminución fisiológica» de la SI²⁶⁻³⁰. Un estudio en niños y adolescentes de Estonia y Dinamarca muestra insulinemias basales y HOMA muy similares a los nuestros, con un aumento significativo de la Ins al comparar niños de 9 años (6,9 uUI/dl en mujeres y 6,3 uUI/dl en varones) con adolescentes de 15 años (12,2 uUI/dl en mujeres y 11,6 uUI/dl en varones)³⁰. Hoffman y cols, no observan diferencias por sexo ni por estadio de Tanner, tanto en la Ins basal como en la SI, señalando que el IMC y las hormonas de contrarregulación fueron las variables que mejor explicaron las variaciones en la SI²⁹.

Los obesos, los con obesidad abdominal (PC >p 90) y los niños del tercil más alto de GC, mostraron una menor SI que los eutróficos, los sin obesidad abdominal y los del tercil más bajo de GC, respectivamente. El PC fue el indicador que mostró la mejor correlación con la insulinemia, el QUICKI y el HOMA. En población infantil la grasa

corporal y el IMC han sido indicadores útiles para predecir la RI, pero la obesidad abdominal ha sido asociada a un mayor riesgo de RI y síndrome metabólico^{14-17,31}. Estudios americanos y nacionales en niños, muestran que entre 25% y 37% de GC aumenta el riesgo de hipertensión arterial, dislipidemia, hiperinsulinismo y RI; y los niños con menor SI, tienen mayores PC que sus pares más insulinosensibles^{11,32-34}.

Weiss y cols encontraron valores similares de Ins y HOMA en los eutróficos (10,3 uUI/dl y 2,2, respectivamente) pero sus obesos tienen valores significativamente mayores (31,3 uUI/dl y 7,1, respectivamente) que los nuestros (9,9 uUI/dl y 3,1, respectivamente en los púberes)³⁵. Un estudio clínico nacional en niños con sobrepeso, muestra que los con RI tienen insulinemias y HOMA muy parecidos a los obesos de Weiss (24,5 uUI/dl y 5,3, respectivamente), en cambio, aquellos sin RI muestran valores parecidos a los eutróficos (9,6 uUI/dl y 2,0 uUI/dl, respectivamente)¹¹. Este estudio incluye niños con sobrepeso y obesidad y esto podría introducir un sesgo en los valores de Ins y SI; sin embargo, se trata de un estudio descriptivo, donde el motivo de selección fue un chequeo preoperatorio por cirugía menor no asociada al sobrepeso y la RI fue un motivo de exclusión. Por otra parte, los valores de Ins y HOMA de los obesos de este estudio son muy similares a los de los eutróficos de Weiss y al de los obesos sin RI del estudio nacional¹¹⁻³⁵.

La OMS define como hiperinsulinémicos a los sujetos del cuartil más alto de Ins basal de una población no diabética, observándose valores que fluctúan entre 12 a 20 uU/dl dependiendo del referente¹⁸⁻²⁰. Siguiendo esa lógica, en los niños en etapas 1 y 2 de Tanner, el hiperinsulinismo (cuartil más alto) podría diagnosticarse a partir de 10,0 uUI/dl, en tanto que en los niños en etapa 3 a 5 de Tanner, se diagnosticaría a partir de 15,6 uUI/dl.

La prevalencia de intolerancia a la glucosa (5,1%), fue similar a la encontrada en niños africanos (4,2 a 6,7%) y asiáticos (5,7%), y significativamente

más baja que la observada en niños americanos provenientes de familias con DM2 (27%); al igual que en los africanos y asiáticos, la glicemia de ayuno no permitió pesquisar ningún diabético^{3,36}.

La OMS definió como insulinoresistente a los adultos (*European Group Insulin Resistance*) del cuartil más bajo de captación de glucosa, después de un *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico³⁷. Otros estudios establecen la RI en el cuartil más alto de HOMA^{2,6} y en el más bajo de QUICKI (<0,33) de una población adulta normoglicémica¹⁹. En niños, no hay consenso para su diagnóstico, y la mayoría de los estudios no considera la madurez puberal alcanzada. Mientras Ten y cols definen la RI si la Ins de ayuno es ≥ 15 uUI/dl o la Ins 2 h postglucosa supera los 75 uUI/dl; Weiss considera insulinoresistentes a los niños del tercil más alto de HOMA; Csabi y cols a los niños con Ins basal $\geq 18,7$ uUI/dl que equivale al p 95 de una población de niños húngaros normales^{35,38,39}. En nuestro estudio, el cuartil más alto de HOMA correspondió a $\geq 2,1$ para las etapas 1 y 2 de Tanner y $\geq 3,3$ en pubertad más avanzada y el cuartil más bajo de QUICKI fue $\leq 0,34$ y $\leq 0,32$, respectivamente. Vanhalla y cols, demostraron que los adultos del tercil más bajo de QUICKI ($\leq 0,32$), tenían un mayor riesgo de presentar una DM2 después de 5 años²¹. Un estudio nacional en niños obesos, muestra que los prepúberes con QUICKI $\leq 0,32$ y los púberes con QUICKI $\leq 0,34$ tienen un perfil lipídico y metabólico de riesgo cardiovascular¹¹.

Los resultados de este estudio confirman la relación de la SI con el peso corporal, la cantidad y distribución de la GC y el grado de madurez puberal. El aumento de la GC y su distribución abdominal, se asocian a una disminución de la SI que se refleja en un hiperinsulinismo compensatorio. Por otro lado, la SI disminuye en forma significativa al entrar en pubertad intermedia, con un aumento de la Ins de casi en 50%. Concluimos la necesidad de considerar estas diferencias en los puntos de cortes para definir el hiperinsulinismo y la resistencia insulínica en la población escolar.

REFERENCIAS

1. VIO F, ALBALA C. Epidemiología de la obesidad en Chile. *Rev Chil Nutr* 2000; 27: 97-104.
2. STIENBERGER J, DANIELS SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003; 107: 1448-53.
3. CRUZ ML, WEIGENBERG MJ, HUANG TTK, BAL LG, SHAIBI GQ, GORAN MI. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivit. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 108-13.
4. DESMOND EW, KNOWLER WC, SMITH CJ, HANSON RL, ROUMAIN J, SAREMI A, KRISKA AM, BENNETT PH, NELSON RG. The effect of indian or anglo dietary preference on the incidence of diabetes in Pima indians. *Diabetes Care* 2001; 24: 811-6.
5. TEN S, MACLAREN N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-39.
6. BARNARD JR, ROBERTS CK, VARON SM, BERGER JJ. Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of metabolic syndrome. <http://www.jap.org>. *Am Phys Soc* 1998: 1311-15.
7. LUDWIG DS. The glycemic index. Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes and cardiovascular diseases. *JAMA* 2002; 287: 2414-23.
8. VIO F, ALBALA C. Obesidad en Chile: una mirada epidemiológica. En Albala C, Kain J, Burrows R, Díaz E. editores. *Obesidad un desafío pendiente*. Santiago: Editorial Universitaria 2000: 31-43.
9. MUZZO S, CORDERO J, RAMÍREZ I, BURROWS R. Trend in nutritional status and stature among school age children in Chile. *Nutrition* 2004; 20: 867-72.
10. BURROWS R, BURGUENO M, GATTAS V, BARRERA G, LEIVA L. Características biológicas, familiares y metabólicas de la obesidad infanto juvenil. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1155-62.
11. BURROWS R, BURGUENO M, GATTAS V, LEIVA L, CEBALLOS X, GUILLIER I ET AL. Perfil de riesgo cardiovascular en niños obesos con menor sensibilidad insulínica. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 795-804.
12. CABALLERO EA. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obesity Res* 2003; 11: 1278-89.
13. WOO KS, CHOOK P, YU CW, SUNG RIT, QIAO M, LEUNG SSF ET AL. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *IJO* 2003; 1-6; doi:10.1038/sj.ijo.0802539
14. FERRANTI SD, GAUVREAU K, LUDWIG DS, NEUFELD EJ, NEWBURGER JW, RIFAI N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation* 2004; 110: 2494-7.
15. MOLNAR D. The prevalence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *IJO* 2004; 28: 70-4.
16. GOODMAN E, DANIELS SR, MORRISON JA, HUANG B, DOLAN ML. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the world health organization. NCEP/ATP III. Definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 445-51.
17. COOK S, WEITZMAN M, AUINGER P, NGUYEN M, DIETZ W. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Perdiatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
18. ALBERTI KG, ZIMMER PZ. Definition, diagnosis and clasification of Diabetes Mellitus and its complications. I: Diagnosis and clasification of DM provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
19. ASCASO JA, PARDO S, REAL J, LORENTE R, PRIEGO A, CARMENA R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26: 3320-5.
20. PERSEGHIN G, CAUMO H, CALONI M, TESTOLIN G, LUZI L. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improve its association with Insulin sensitivity in Nonobese individuals. *JCEM* 2001; 86: 4776-81.
21. VANHALA P, VANHALA M, KUMPUSALO E, KEINANEN-KIUKAANNIEMI S. The quantitative insulin sensitivity chek index >QUICKI predicts the onset of diabetes better than fasting plasma insulin in obese subjects; a 5 years follow-up study. *JCEM* 2002; 87: 5834-37.
22. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis Model Assessment insulinresistance and Beta cell function fron fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
23. WESTSTRATE J, DEURENBERG P. Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1104-15.
24. FERNÁNDEZ JR, REDDEN DT, PETROBELLI A, ALLISON DV. Waist circumference percentiles in nationally re-

- representative samples of african-american, european american and mexican american children and adolescent. *J Pediatr* 2004; 145: 139-44.
25. COLE TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *EJCN* 1990; 44: 45-60.
 26. MORÁN A, JACOBS D, STEINBERGER J. Association between the insuline resistance of puberty and Insuline-like-growth factor-I/Growth hormone axis. *JCEM* 2002; 87: 4817-20.
 27. TRAVERS SH, JEFFERS BW, BLOCH CA, HILL JO, ECKEL RH. Gender and Tanner stage differences in Body composition and insulin sensitivity in early pubertal children *JCEM* 1995; 80: 172-8.
 28. SILFEN M, MANIBO AM, FERIN M, McMAHON DJ, LEVINE L, OBERFIELD S. Elevated free IGF-1 levels in prepubertal hispanic girls with premature adrenarche. Relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *JCEM* 2002; 87: 398-403.
 29. HOFFMAN R, VICINI P, SIVITZ W, COBELLE C. Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose determined by one compartment minimal model. *Pediatric Res* 2000; 48: 384-8.
 30. LAWLOR DA, RIDDOCH CJ, PAGE AS, ANDERSEN LB, WEDDERKOPP N, HARRO M ET AL. Infant feeding and components of metabolic syndrome: findings from the european youth heart study. *Arch Dis Child* 2005; 90: 582-8.
 31. STEINBERGER J, MORÁN A, HONG CP, JACOBS DR, SINAIKO AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 2001; 138: 469-73.
 32. DWYER T, BLIZZARD CL. Defining obesity in children by biological endpoint rather than population distribution. *Int J Obes* 1996; 20: 472-80.
 33. WILLIAMS D, GOING S, LOHMAN T. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health* 1992; 82: 358-63.
 34. HIGGINS P, GOWER B, HUNTER G, GORAN M. Defining health-related obesity in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 233-40.
 35. WEISS R, DZIURA J, BURGERT T, TAMBORLANE W, TAKSALI S, YECKEL C ET AL. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescent. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
 36. SHAW SR, ZIMMET P. Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 154-8.
 37. BECK-NIELSEN H. General characteristics of the insulin resistance syndrome. *Drugs* 1999; 58: 7-10.
 38. TEN S, MACLAREN N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-39.
 39. CSABI G, TOROK K, JEGES S, MOLNAR D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-4.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos a los niños que participaron en este estudio y a sus padres y a Productos Roche Ltda., quien aportó el financiamiento que hizo posible esta investigación, sin participar ni en el análisis de resultados, ni en la preparación ni aprobación del manuscrito.