

Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes

Dr. Peter Gunczler

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital de Clínicas Caracas.

RESUMEN

El propósito de este estudio es evaluar la presencia del síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes, sobre todo considerando que hasta hace poco tiempo este síndrome era considerado, como una entidad rara en la edad pediátrica, la cual estaba limitada a la práctica de medicina del adulto. En las últimas décadas se ha presenciado un aumento importante de la aparición de diabetes tipo 2 en el niño y adolescente, que ha llegado a niveles epidémicos, lo cual es un reflejo directo del incremento de obesidad en este grupo etario y en consecuencia el desarrollo de resistencia a la insulina (síndrome metabólico, síndrome X, o síndrome de resistencia a la insulina).

En este trabajo analizamos la fisiopatología y las características clínicas de este síndrome, al igual que los parámetros bioquímicos para definirlo, así como estudios diagnósticos realizados en nuestra Unidad de Endocrinología Pediátrica, en niños de la población venezolana. Se ha analizado la relación glicemia/insulina en condiciones basales en pacientes con diferentes grados de obesidad, desarrollando índices matemáticos que ayudan a definir el cuadro de resistencia a la insulina. Por último se hacen consideraciones sobre prevención y tratamientos recientes para evitar la aparición de diabetes, dislipidemia y complicaciones cardiovasculares.

SUMMARY

The purpose of this study is to evaluate the presence of insulin resistance syndrome in children and adolescents, considering that until recently this was considered a rare entity in the pediatric population, which was limited to adult medicine. In the last decades there has been a considerable increase of type 2 diabetes in children, reaching epidemic levels, which mirrors the increment of childhood obesity and therefore the presence of insulin resistance (metabolic syndrome, X syndrome, or insulin resistance syndrome).

In this study we analyze the pathophysiology, the clinical characteristics and the biochemical parameters to define this syndrome, as well as recent studies done by our pediatric endocrine unit showing the relationship between glucose/insulin in basal conditions in patients with different grades of obesity, utilizing mathematical indices to help define the presence of insulin resistance. Finally we make considerations about prevention and recent treatments modalities to avoid the development of diabetes, dyslipidemia and cardiovascular complications.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de resistencia a la insulina ha pasado a ser hoy en día, uno de los factores etiológicos más importantes tanto de morbilidad, como de mortalidad a nivel mundial, debido a su asociación con obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, arteriosclerosis y el desarrollo de diabetes mellitus (DM) tipo 2 (1,2).

En las últimas décadas hemos visto surgir una enorme proporción de niños y adolescentes con síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X, síndrome metabólico), obesidad y DM tipo 2. La obesidad infantil ha adquirido proporciones epidémicas a nivel mundial, actualmente se describen 22 millones de niños con sobrepeso y solo en Estados Unidos el porcentaje de niños obesos se ha duplicado en las últimas tres décadas, más aún en ciertos grupos étnicos como lo son niños de raza negra donde se observa que 21,5 % de individuos en edad pediátrica, presentan sobrepeso y de ellos niños de origen latino-americano nacidos en Estados Unidos, 21,8 % son obesos. También es notorio que adolescentes de algunas tribus indígenas nortee-

americanas como son los indios Pimas, la obesidad, la resistencia a la insulina y la DM tipo 2 se presenta en un porcentaje mucho mayor que en aquellos de origen caucásico (3,4).

El síndrome metabólico ha pasado a ser uno de los problemas mayores de salud pública de nuestros tiempos. La asociación de obesidad, dislipidemia, aterosclerosis, hipertensión arterial y DM tipo 2, resultan en una reducción en el pronóstico de vida, mientras que otras características asociadas al síndrome metabólico, como lo son hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, fertilidad y cambios en la imagen corporal van afectar la salud y la calidad de vida.

En la mayoría de los casos el síndrome metabólico se inicia con aumento de peso corporal, hiperinsulinismo y dislipidemia, progresando posteriormente a un estado de hiperglicemia posprandial (intolerancia glucosada, descrita como curva de tolerancia anormal) y finalmente a una hiperglicemia en ayunas, estableciéndose una DM tipo 2. Todo lo descrito anteriormente predispone a esteatosis hepática y complicaciones micro y macrovasculares (5).

El desarrollo del síndrome metabólico y posteriormente las complicaciones cardiovasculares y la diabetes tipo 2, están determinadas por una interrelación entre factores genéticos y ambientales, donde el tipo de nutrición juega un papel predominante y por ende la obesidad infantil y la del adolescente es determinante en el desarrollo de esta enfermedad.

Fisiopatología

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de la insulina plasmática en concentraciones normales a metabolizar la glucosa periférica y por ende suprimir la glucosa hepática e inhibir la producción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).

Para analizar la etiología de la resistencia a la insulina debemos considerar dos aspectos fundamentales: la genética y los factores ambientales. El hecho de que en las últimas décadas se ha visto un aumento dramático de obesidad y a la par de resistencia a la insulina, hace pensar que el factor ambiental juega un papel fundamental y esto último es debido al incremento de alimentos con alto contenido de carbohidratos y grasa, junto con una disminución de la actividad física (6,7).

La predisposición genética a la obesidad resulta en un aumento de la habilidad del individuo a almacenar exceso de tejido graso y a la vez ahorrar en catabolismo proteico favoreciendo la sobrevivencia en tiempos de hambruna. La genética también influye en la distribución de la grasa corporal, sobre todo en la grasa intra-abdominal, composición corporal, metabolismo basal, actividad lipoproteica e incluso en la inducción de hábitos alimenticios.

Los factores ambientales son determinantes en la aparición de la obesidad y posteriormente en el desarrollo de la resistencia a la insulina, este hecho se evidencia en forma notable en individuos que han sufrido de cierto grado de malnutrición y posteriormente son expuestos a una sobre-alimentación, como es el caso de poblaciones pobres que migran a países más desarrollados y cambian de hábitos alimenticios (8). También es bien conocida la relación que existe entre niños que nacen con retardo de crecimiento intra-uterino (con bajo peso al nacer para la edad gestacional) y que posteriormente como adolescentes o adultos van a desarrollar un síndrome de resistencia a la insulina con obesidad y un porcentaje importante presentan posteriormente DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular (9,10).

Recientemente se ha demostrado en estudios animales, que ratones con desnutrición materna están expuestos a niveles elevados de insulina intrauterina y al administrarles leche de fórmula con alto contenido de carbohidratos, esto va a resultar en un estado de hiperinsulinemia relativa que persiste hasta la edad adulta del animal (11). Por otro lado también se ha reportado en la literatura que lactantes humanos que reciben fórmula los primeros 3 meses de vida, a diferencia de los que están con lactancia materna exclusiva, presentan un aumento del índice de masa corporal y van a desarrollar más obesidad infantil (12,13).

Parámetros bioquímicos

Se define como hiperinsulinismo cuando los niveles basales (en ayunas) de insulina son mayores de 15 $\mu\text{U}/\text{mL}$, o cuando se presenta un pico de insulina mayor de 150 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en una de las muestras de una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) y/o la presencia de niveles mayores de 75 $\mu\text{U}/\text{mL}$ a los 120 minutos en la CTGO. Para definir diabetes se considera cuando la glicemia en ayunas es > 126

mg/dL o si la misma es > 200 mg/dL a las 2 horas de una CTGO. Hoy en día también se establece que existe una intolerancia glucosada o estado pre-diabético cuando la glicemia en ayunas esta entre 111 y 125 mg/dL o si en la CTGO la glicemia se encuentra a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dL.

Se han desarrollado numerosos métodos para cuantificar la acción *in vivo* de la insulina, así como la secreción y el metabolismo del mismo. Los llamados estudios de *clamp* y la respuesta aguda de la insulina a la curva de tolerancia a la glucosa intravenosa (CTGIV), son métodos considerados más certeros para evaluar la sensibilidad a la insulina, pero estos son muy complicados, costosos, laboriosos y sobre todo cuando se van a utilizar en pacientes de edad pediátrica (14-16). Debido a lo anterior se han desarrollado múltiples índices matemáticos de valores de insulina y glucosa basales que reflejan la presencia de resistencia a la insulina.

Nosotros recientemente hemos realizado un estudio en un grupo de 171 niños y adolescentes (89 niños de 4 a 10 años de edad y 82 adolescentes de 11 a 18 años de edad) con diferentes grados de obesidad, practicando 4 índices basales de sensibilidad a la insulina, para determinar cual de ellos se correlacionaba mejor con una resistencia a la insulina reflejados con niveles de insulina en la curva de tolerancia glucosada oral (17). Los índices estudiados fueron: el HOMA (*homeostatic model assessment*), el QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), el FIRI (*fasting insulin resistance index*) y el FGIR (la relación glucosa/insulina en ayunas). Los resultados de este trabajo mostraron que a pesar de que el HOMA es uno de los índices más utilizados en los adultos, en este grupo de pacientes pediátricos, el índice QUICKI y la relación glucosa /insulina (FGIR), son los que reflejaban con más precisión el estado de resistencia insulínica.

Características clínicas

Los pacientes con síndrome de resistencia a la insulina generalmente presentan obesidad en diferentes grados que van desde leve sobrepeso, hasta obesidad severa, aunque esto no es excluyente, porque existe el SRI en pacientes con peso normal y hasta delgados. Se deben considerar individuos de alto riesgo cuando existe una historia familiar positiva de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y otras características clínicas como lo son: *acanthosis nigricans*, obesidad abdominal, hipertensión ar-

terial e hiperandrogenismo, esto último ha llevado a considerar evaluar a toda adolescente con ovario poliquístico, debido a la asociación de hiperinsulinismo con niveles elevados de andrógenos y por tanto descartar la presencia de resistencia a la insulina en estos casos (Cuadros 1 y 2).

Para definir el grado de obesidad es de gran

Cuadro 1

Características clínicas de niños y adolescentes con síndrome de resistencia a la insulina

-
- Obesidad
 - *Acanthosis nigricans*
 - Adipomastia y/o ginecomastia
 - Estrías rojas (nuevas) y/o blancas (viejas)
 - Hipertensión arterial
 - Hígado graso
 - Hirsutismo
 - Ovarios poliquísticos
 - Pubarquia precoz
 - Historia familiar de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular
 - Diabetes gestacional en la madre
 - Retardo de crecimiento intrauterino o grande para edad gestacional
-

Cuadro 2

Pruebas de laboratorio en niños y adolescentes con síndrome de resistencia a la insulina

-
- Hiperinsulinismo (basal)
 - Hiperinsulinismo (en CTGO)
 - Dislipidemia (colesterol total \uparrow , HDL \downarrow , VLDL \uparrow , triglicéridos \uparrow)
 - Acido úrico \uparrow
 - Transaminasas \uparrow
 - IGFBP-1 \downarrow , SHBG \downarrow , testosterona libre \uparrow , cortisol libre \uparrow
 - Proteína-C reactiva \uparrow , PAI-1 \uparrow , fibrinógeno \uparrow
 - 1^{era}. fase de insulina \downarrow en CTGIV
 - Hiperglicemia posprandial
 - HbA1-C \uparrow
 - Hiperglicemia en ayunas y/o en CTGO (diabetes mellitus tipo 2)
-

utilidad el uso del índice de masa corporal (IMC) el cual se calcula de la siguiente manera: peso (kg)/talla (m²). Individuos con el mismo IMC pueden presentar diferentes grados de resistencia a la insulina. En general se observa SRI en pacientes con IMC > 35-40 kg/m². Adolescentes y adultos con IMC >25 kg/m² son considerados con sobrepeso según la OMS y si el IMC es > 30 kg/m² se catalogan como obesos. En pediatría se utilizan tablas, en caso de que el IMC esté en el percentil 85 (1 desviación estándar por encima) para su edad y sexo son considerados con sobrepeso y si están > percentil 95 presentan obesidad (18). En Venezuela utilizamos las tablas de IMC desarrolladas por Fundacredesa (19). Otra forma de definir obesidad es utilizando la fórmula: IMC-z score (IMC actual – promedio de IMC para edad y sexo) / IMC desviación estándar para la edad y sexo basados en los IMC de niños venezolanos; en los casos de IMC-z > 4 son considerados obesos severos, si IMC-z es de 2-4 obesos moderados y normales si el IMC-z es menor de 2.

Prevención y tratamiento

La comunidad médica y en particular los pediatras deben prevenir el desarrollo del síndrome metabólico en niños y adolescentes, mediante su identificación y posterior manejo y tratamiento adecuado (20). Para ello se debe entrenar y concientizar a los mismos mediante:

- La realización de despistajes en grupos de alto riesgo, utilizando adecuadamente las medidas antropométricas y tablas desarrolladas en cada comunidad (peso, talla, índice de masa corporal y otros parámetros como lo son: circunferencia abdominal y pélvica y su relación).
- Seguimiento apropiado en grupos de alto riesgo como lo son: hijos de padres obesos, hijos de familias con alta incidencia de enfermedad cardiovascular y/o diabetes, niños con retardo de crecimiento intrauterino, familias con alta incidencia de hiperandrogenismo y ovario poliquístico y en grupos étnicos específicos.
- Determinar niveles de glicemia y lípidos en los grupos anteriores.
- Determinar niveles de insulina basales y utilizar los índices desarrollados con niveles de insulina y glicemias en ayunas como lo son: HOMA, QUICKI, relación glicemia /insulina basales y otros.
- Realizar curvas de tolerancia glucosadas y otras pruebas de metabolismo como determinación de primera fase de secreción insulínica mediante CTGIV y métodos de *clamp*-glucosa, sólo en casos muy específicos para diagnosticar un síndrome de resistencia a la insulina y/o diabetes.
- Cambios en hábitos alimenticios: dietas adecuadas para niños y adolescentes de diferentes edades. Promover comidas sanas en cantinas escolares, concientizar al público en general del peligro del abuso de las llamadas “comidas rápidas”, por su alto contenido en grasas y carbohidratos así como del tamaño de las porciones tanto de comidas como de bebidas de alto contenido calórico.
- Cambios en el estilo de vida: incorporación de actividad física, ejercicios y deportes estructurados en la actividad diaria del niño y adolescente.
- Tratamientos farmacológicos sólo en caso de fracaso terapéutico con dieta y ejercicio.
- Tratamiento con fármacos como: la metformina, troglitazone y acarbose, pueden reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en pacientes con síndrome metabólico. Algunos estudios reportan que la metformina limita la ganancia en peso, aunque existe controversia en la literatura, este medicamento reduce los niveles de glucosa e insulina en ayunas, así como los niveles de lípidos, sobre todo a corto plazo. La experiencia que se tiene utilizando intervención farmacológica es mucho menor en edades pediátricas que en el adulto. El tratamiento con metformina en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome de resistencia a la insulina y/o ovario poliquístico, es que es bien tolerado en la mayoría de los niños, aunque un porcentaje pequeño manifiestan trastornos gastrointestinales u otros síntomas (21-25). La realidad es que aún no se conocen a ciencia cierta todos los riesgos, ni la eficacia a largo plazo en la utilización de metformina y otros fármacos ya sean solos o en combinación en niños con síndrome metabólico.
- Los pediatras que atienden diariamente a niños con alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico, juegan un papel fundamental tanto en la prevención como en el tratamiento del mismo. Las terapias preventivas deben ser realizadas en conjunto con el niño y sus

familiares, los colegios y la comunidad, para lograr cambios definitivos en hábitos y estilos de vida y por tanto evitar la aparición del síndrome metabólico, el cual hoy en día representa una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en nuestra sociedad.

REFERENCIAS

1. Rocchini A P. Childhood obesity and a diabetes epidemic. *N Engl J Med.* 2002;346:855.
2. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2526-2539.
3. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:802-810.
4. Fagot-Campagna A, Pettit DJ, Engelgan MM, Burrows NR, Geis LS, Valdez R, et al. Type 2 Diabetes among north american children and adolescents: An epidemiological review and a public health perspective. *J Pediatr.* 2000;136:664-672.
5. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 2001;138:469-473.
6. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Insulin resistance and hiperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocr Metab.* 2003;16:555-560.
7. Voss LD, Kirkby J, Met calf BS, Jeffery AN, O'Riordan C, Muspphy M, et al. Preventable factors in childhood that lead to insulin resistance, diabetes mellitus and metabolic syndrome: The early bird diabetes study 1. *J Pediatr Endocr Metab.* 2003;16:1211-1224.
8. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet.* 1997;27:325-351.
9. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 2001;35:595-601.
10. Rosenbloom AL. Fetal nutrition and insulin sensitivity: The genetic and environmental aspects of "thrifty". *J Pediatr.* 2002;141:459-462.
11. Srinivasan M, Laychock SG, Hill DJ, Pastel MS. Neonatal nutrition: Metabolic programming of pancreatic islets and obesity. *Exp Biol Med.* 2003;228:15-23.
12. Parson TJ, Power C, Manor O. Infant feeding and obesity through the lifecourse. *Arch Dis Child.* 2003;88:793-794.
13. Dewey KG. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact.* 2003;19:9-18.
14. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of children adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (Syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa hearth study. *Diabetes.* 2002;51:204-209.
15. McCance DR, Pettit DJ, Hanson RI, Jacobsson LT. Glucose, insulin concentrations and obesity in childhood and adolescence as predictors of NIDDM. *Diabetologia.* 1994;37:617-623.
16. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10- year old overweight/obese african-american children. *Diabetes Care.* 2001;24:1359-1364.
17. Gunczler P, Lanes R. Fasting-based insulin sensitivity indices in children and adolescents: Relationship to different degrees of obesity and insulin resistance. *Pediatrics.* 2005 (en prensa).
18. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Danielks SR. Percentile for body mass index in US children 5 to 17 years of age. *J Pediatr.* 1988;132:211-222.
19. López-Blanco M, Macías-Tomei C, Izaguire-Espinoza I, Colmenares R. Índice de masa corporal en niños del estudio longitudinal de Caracas. *Ann Ven Nutr.* 1991;4:37-44.
20. Artz E, Freemark M. The pathogenesis of insulin resistance in children: Metabolic complications and the role of diet, exercise and pharmacotherapy in the prevention of type 2 diabetes. *Pediatric Endocrinology Reviews.* 2004;1:296-309.
21. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hiperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001;107:E55.
22. Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry.* 2002;159:655-657.
23. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: A randomized control trial. *Diabetes Care.* 2002;25:89-94.
24. Rique S, Ibanez L, Marcos MV, Carrascosa A, Potan N. Effects of metformin on androgens and insulin concentrations in type A insulin resistance syndrome. *Diabetologia.* 2000;43:385-386.
25. De Leo V, La Marca A, Orvieto R, Morgante G. Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF binding protein I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1598-1600.