



RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA EN ESCOLARES CON EXCESO DE PESO. INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA IN OBESE AND OVERWEIGHT SCHOOLCHILDREN.

Jorymar Yoselyn Leal Montiel¹ <https://orcid.org/0000-0002-1110-9824>, Pablo Ortega Fernández² <https://orcid.org/0000-0001-7951-3666>

¹Instituto de Investigaciones Biológicas, Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil y Retardo Mental. Coordinadora del Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil y Retardo Mental. Directora de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Venezuela.

²Instituto de Investigaciones Biológicas, Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil y Retardo Mental. Profesor Emérito de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Venezuela.

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2022 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Recibido: 27 de mayo 2022
Aceptado: 29 de junio 2022

RESUMEN

Introducción: La obesidad infantil se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. **Objetivo:** Determinar la resistencia a la insulina (RI) y la hiperinsulinemia en escolares prepúberes con exceso de peso. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal descriptivo, comparativo, correlacional en 76 escolares, eutróficos y con malnutrición por exceso, aparentemente sanos, evaluados por clínica y antropometría. Se midieron los valores séricos de glicemia e insulina y el HOMA-IR. Los resultados fueron expresados en promedio y desviación estándar. En el análisis estadístico se utilizó el programa Estadístico SPSS versión 24.0. Se consideró $p < 0,05$ confiabilidad estadística. **Resultados:** La prevalencia de exceso de peso fue 34,21%, hiperinsulinemia 38,16% y resistencia a la insulina 53,95%. La hiperinsulinemia mostró asociación significativa con el exceso de peso (sobrepeso: 66,7% y obesidad: 64,3%) $p < 0,05$, la resistencia a la insulina resultó significativamente más prevalente en los escolares obesos (92,9%) y con sobrepeso (83,3%), $p > 0,05$. Los valores séricos promedio de insulina e índice HOMA-IR resultaron significativamente superiores en los escolares con exceso de peso al comparar con los escolares con peso normal. **Conclusión:** La prevalencia de obesidad infantil está en ascenso e impone en la población afectada mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas, entre las que se encuentran la resistencia insulínica. Son necesarios estudios ulteriores con el fin de caracterizar a los niños con sobrepeso y obesidad desde el punto de vista antropométrico, bioquímico y metabólico, y definir así el riesgo de padecer las complicaciones crónicas relacionadas con la obesidad.

Palabras clave: obesidad pediátrica, glicemia, insulina, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity has become one of the most serious public health problems of the 21st century. **Objective:** To determine insulin resistance (IR) and hyperinsulinemia in overweight prepubertal schoolchildren. **Methods:** A descriptive, comparative, correlational cross-sectional study was carried out in 76 schoolchildren, eutrophic and with excessive malnutrition, apparently healthy, evaluated by clinical and anthropometry. Serum glycemia and insulin values and HOMA-IR were measured. The results were expressed as mean and standard deviation. The statistical program SPSS version 24.0 was used for the statistical analysis $p < 0.05$ statistical reliability was considered. **Results:** the prevalence of excess weight was 34.21%, hyperinsulinemia 38.16% and insulin resistance 53.95%. Hyperinsulinemia showed a significant association with excess weight (overweight: 66.7% and obesity: 64.3%) $p < 0.05$, insulin resistance was significantly more prevalent in obese schoolchildren (92.9%) and overweight (83.3%), $p > 0.05$. The mean serum values of insulin and the HOMA-IR index were significantly higher in schoolchildren with excess weight when compared to schoolchildren with normal weight. **Conclusion:** The prevalence of childhood obesity is on the rise and imposes on the affected population a greater risk of suffering from chronic diseases, among which are insulin resistance. Further studies are necessary in order to characterize overweight and obese children from the anthropometric, biochemical and metabolic point of view, and thus define the risk of suffering obesity-related chronic complications.

Keywords: pediatric obesity, glycemia, insulin, insulin resistance

Autor de correspondencia: Dra. Jorymar Yoselyn Leal Montiel, PhD. Doctora en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Venezuela, correo electrónico: jorymarleal@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia creciente de obesidad infantil tanto en países industrializados como en vías de desarrollo representa un serio problema de salud pública mundial, catalogada por la Organización Mundial de la salud (OMS) como “la epidemia del siglo XXI” (1,2), debido a que está asociada no solo con la persistencia de la obesidad en la edad adulta, sino también con el desarrollo de futuras enfermedades crónicas no transmisibles y un alto riesgo de muerte (3,4). Además, ocasiona estigmas psicológicos y sociales, baja autoestima y depresión que les hace personas vulnerables a la discriminación en su vida personal y laboral. Estas secuelas médicas y psicológicas ocasionadas por la obesidad y la aparición temprana de enfermedades crónicas en adultos jóvenes durante sus años de máxima productividad, contribuyen a una parte importante de los gastos actuales de atención médica y generan costos económicos adicionales a través de la pérdida de productividad, el aumento de la discapacidad y la pérdida prematura de vidas (5,6).

La OMS define la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa que representa un riesgo para la salud (1). No existe ningún método de medida de la grasa corporal que sea fácil de realizar, preciso, reproducible, y correlacionable con la morbilidad presente y futura. El índice de masa corporal (IMC), una fórmula matemática que se obtiene dividiendo el peso corporal en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado (kg/m^2), es la medida de adiposidad preferida desde un punto de vista clínico práctico y de salud pública, tanto en adultos como en niños. Definir la obesidad en el niño y adolescente resulta complicado. Para niños y adolescentes, el sobrepeso y la obesidad se definen usando normogramas para del índice de masa corporal, para la edad y el sexo específicos. El punto de corte teórico para la misma sería el valor o percentil de IMC a partir del cual el riesgo para la salud comenzase a incrementarse significativamente. Identificar este valor es lo difícil. Se aceptan los percentiles 85 y 95 para edad y sexo, como puntos de corte para definir el sobrepeso y la obesidad, respectivamente (7, 8).

Recientemente, la obesidad ha sido considerada una enfermedad crónica, compleja y multifactorial caracterizada por un aumento excesivo de grasa corporal, la cual se presenta cuando hay un desequilibrio entre la ingesta energética y el gasto calórico que involucra interacciones entre factores genéticos, neuroendocrinos, metabólicos, psicológicos, ambientales y socioculturales, con consecuencias devastadoras, puesto que favorece el desarrollo de trastornos en diferentes órganos y sistemas durante la infancia que se extienden a la adultez temprana, tales como: diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria, dislipidemias y trastornos renales, entre otros (9,10).

En las últimas décadas se ha visto un aumento dramático de la obesidad y a la par de resistencia a la insulina, lo que hace pensar que el factor ambiental juega un papel fundamental y esto último es debido al incremento en la ingesta de alimentos con alto contenido de carbohidratos y grasa, junto con una disminución de la actividad física (11). El aumento global de la

obesidad en niños y adolescentes aumenta el riesgo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Por su parte, la resistencia a la insulina tiene un papel fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico. Además, se observa un agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con el grado más alto de resistencia a la insulina, lo que sugiere que la enfermedad cardiovascular en adultos es más probable que se desarrolle en estos jóvenes (12).

En la génesis de la obesidad infantil se plantea que hay un rol en el hallazgo de hiperinsulinemia en ayunas causada por señalización anormal de insulina en la transducción en hígado y músculo, con pérdida de respuesta biológica de tejidos periféricos a la acción de la insulina, llamada Resistencia a la insulina (RI). La insulina, hormona anabólica, constituye la principal hormona reguladora de los mecanismos de homeostasis en el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos (13). Dentro de sus múltiples funciones, una de las principales es la disminución de la glucemia, por lo que regula la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, además de facilitar el transporte y entrada de la glucosa a la célula del tejido muscular estriado y del tejido adiposo. Por estas razones, la RI es la incapacidad de la insulina para mantener la homeostasis glucídica por resistencia a la acción de la hormona en los tejidos periféricos (hígado, músculo estriado, tejido adiposo y el endotelio vascular), lo que conlleva a una hiperinsulinemia compensatoria, asociada a un estado inflamatorio crónico. Esta disminución de la capacidad de acción de la insulina, para generar la respuesta fisiológica en el mantenimiento de la homeostasis glucídica, trae como consecuencia una hiperinsulinemia compensatoria que puede ser compatible con una glucemia plasmática normal (12, 13).

Existen diferentes métodos para evaluar la resistencia a la acción de la insulina que pueden ser agrupados en métodos directos e indirectos. Los Métodos directos: (clamp euglicémico, modelo mínimo de Bergman y el *test* de supresión de insulina [TSI]), dada su complejidad, duración y coste, quedan relegadas a la investigación de casos y controles en muestras reducidas y en pacientes aislados. Los Métodos indirectos: basados en respuesta glucémica e insulinémica a la sobrecarga de glucosa como el índice HOMA, CIGMA, McAuley, FIRI, Raynaud, QUICKI, entre otros, son los más utilizados, pero debido a su menor precisión con respecto a los anteriores, su empleo queda relegado a los estudios epidemiológicos y a investigaciones con muestras amplias (14). El modelo de homeostasis (HOMA) para evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) derivan estimaciones de la sensibilidad a la insulina a partir de modelado matemático de las concentraciones sérica de la glucosa e insulina en situación de ayunas, apoyando la utilidad en pacientes pediátricos. A pesar de que los estudios de validación de estos índices derivados en población pediátrica son escasos, el HOMA es el que mejor ha pasado los controles de fiabilidad para medir la sensibilidad a la insulina (14-16).

Dado el dramático aumento de la obesidad infantil y la aparición entre las primeras complicaciones metabólicas que involucra perturbaciones en el metabolismo de la glucosa que eventualmente pueden conducir a la diabetes tipo 2; aunque en niños, la incidencia de diabetes tipo 2 es poco frecuente en

comparación con la observada en adultos, incluso con el mismo grado de obesidad y por el contrario, se informa que la resistencia a la insulina se observa con frecuencia en niños y adolescentes con obesidad. El objetivo de la presente investigación fue determinar la resistencia a la insulina, y la hiperinsulinemia en escolares con exceso de peso.

MÉTODOS

Se realizó una investigación cuantitativa, transversal, descriptiva, comparativa y correlacional. La población estuvo constituida por 463 niños y niñas en edad escolar (7 a 11,9 años) quienes acudían a la Unidad Educativa “Maestra Ana Sánchez Colina”, perteneciente al circuito escolar N°4 ubicada en el Barrio Buena Vista, Parroquia Cacique Mara del Municipio Maracaibo, Estado Zulia. Tras la aplicación de la fórmula para la estimación del tamaño muestral, se estableció una muestra de 76 escolares quienes cumplieron con los criterios de inclusión (edad de 7 a 11,9 años, asintomáticos, y con indicadores bioquímicos negativos de infección) (17). La investigación se llevó a cabo siguiendo los principios éticos en la investigación médica en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki (18), por lo que fue aprobado por el Consejo Técnico del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, la Comisión de Bioética de la Universidad del Zulia (Proyecto PEI N°: 2012000757), y el Comité de Ética de la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Los padres o representantes legales de los escolares, una vez informados, dieron su consentimiento verbal y escrito para su inclusión en el proyecto de investigación.

Evaluación clínico-antropométrica: Los escolares fueron evaluados desde el punto de vista clínico-antropométrico. Los datos fueron registrados a través de la historia clínica por pediatras puericultores y nutricionistas certificados, quienes recopilaron la siguiente información: datos personales, antecedentes familiares y personales, patologías actuales, evaluación física por órganos y sistemas, y evaluación antropométrica (peso, talla, circunferencia de cintura, Índice de Masa Corporal (IMC) (19). Tras la evaluación clínica se seleccionaron los escolares sanos de ambos géneros, sin antecedentes patológicos relevantes para la investigación (endocrinopatías, nefropatías, trastornos genéticos), y sin distinción de etnicidad y nivel socioeconómico, quedando la muestra conformada por 147 escolares. Los niños y niñas con evaluación clínica alterada no participaron en la investigación y fueron canalizados hacia la especialidad correspondiente para su apropiada valoración y tratamiento. El Índice de Masa Corporal (IMC) se estimó utilizando la fórmula convencional peso entre el cuadrado de la talla. Para el diagnóstico antropométrico fueron utilizadas las tablas de IMC según edad y género de la OMS, definiéndose como sobrepeso y obesidad valores de IMC superiores a 1 y 2 desviaciones estándar, respectivamente (20); los escolares con desnutrición fueron referidos a consulta especializada en recuperación nutricional en una institución hospitalaria de la ciudad.

Evaluación bioquímica: Una vez completada la evaluación clínica - antropométrica, a los escolares seleccionados se les tomó una muestra de sangre (5 mL) por punción transdérmica de la vena cubital, en ayunas, entre las 7:00am y 8:30 am, la cual fue dispuesta en dos tubos, uno con EDTA para la evaluación hematológica, y otro sin anticoagulante. Las muestras alicuotadas fueron trasladadas al Laboratorio de

Investigación en Malnutrición Infantil del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina donde fueron sometidas a centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos. Una de las alícuotas fue trasladada al Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas de la Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia y empleada para el procesamiento de glucemia e insulina. Los valores de glucosa en sangre fueron detectados utilizando el método enzimático-colorimétrico de la glucosa-oxidasa. Los valores de glucosa en sangre en ayunas fueron expresados en mg/dl y se consideró como normal los valores comprendidos entre 70 y 110 mg/dl. Se definió hiperglicemia valores superiores a 110 mg/dl (21). Los valores séricos de insulina fueron cuantificados a través del método ELISA, Inmunoensayo amplificado mediante enzimas en un solo paso. Se consideraron como normales los valores referenciales de insulina según edad y género (22).

Luego de la obtención de las concentraciones séricas de insulina y glicemia se estimó el índice Homeostasis Model Analysis Insulin Resistance (HOMA-IR), dividiendo el producto de la insulina en ayuno (mU/ml) y la glucosa en ayuno (mmol/L) entre 22,5 (23). La resistencia a la insulina se estableció en un punto de corte del HOMA-IR de 2,5 o superior para individuos prepúberes y de 4 o superior para postpúberes (24).

Análisis estadístico: El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete Estadístico SPSS versión 24.0 para Windows. Los resultados obtenidos se presentaron a través de tablas. Los valores fueron expresados en promedio como medida de tendencia central con las desviaciones estándares como medidas de dispersión, expresados en promedio y desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$). La normalidad de la distribución de las variables se determinó a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks, observándose distribución normal en las variables talla, glicemia. Estas variables se analizaron a través de la prueba t de Student y el coeficiente de correlación de Pearson. Las variables edad, peso, IMC, insulina, Índice HOMA-IR, mostraron distribución no normal y fueron analizadas a través de la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró el 95% de confiabilidad estadística con una $p < 0,05$ (17).

RESULTADOS Y DISCUSION:

La obesidad en niños y adolescentes ha surgido como uno de los problemas de salud pública más graves en el siglo XXI (25). De acuerdo con reportes recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de obesidad infantil se ha incrementado notablemente en las últimas 3 décadas, afirmándose para el año 2010 que 35 millones de preescolares en países en vías de desarrollo presentaban obesidad (20, 26).

De igual manera, en Venezuela el Instituto Nacional de Nutrición ha reportado incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad desde el año 2007 hasta la actualidad (27). En la presente investigación la prevalencia de obesidad fue 18,42% y sobrepeso 15,79%. Estas cifras superan a las reportadas en el año 2010 por el Instituto Nacional de Nutrición en Venezuela a nivel nacional (sobrepeso 17,57% y obesidad 9,83%), así como en el estado Zulia (sobrepeso 17,65% y obesidad 12,75%) (27). Estos datos sugieren que la prevalencia de obesidad infantil en Venezuela va en aumento. Cabe destacar que la prevalencia de sobrepeso fue

mayor en niñas (66%), mientras que la obesidad fue más prevalente en niños (85%).

La obesidad ahora se reconoce como una enfermedad crónica o no transmisible. Como consecuencia del exceso de tejido adiposo es posible objetivar toda una serie de alteraciones en los diferentes órganos y sistemas. Investigaciones recientes han aclarado la fisiopatología del exceso de peso que conduce un estado inflamatorio sistémico debido a la producción alterada de adipocinas proinflamatorias asociado con disminución de la sensibilidad a la insulina contribuyendo con el riesgo de padecer enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2 (28, 29). De allí, la complicación metabólica más importante es la resistencia a la captación de glucosa inducida por insulina o resistencia insulínica (RI). La RI se define como la incapacidad de la insulina plasmática para, en concentraciones habituales, promover la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina que puede derivar en intolerancia a los hidratos de carbono e, incluso, en DM2 cuando esta capacidad compensadora fracasa (28, 29).

La obesidad y la diabetes tipo 2 están aumentando globalmente los problemas de salud para jóvenes, con importantes y ramificaciones de salud pública con respecto a la morbilidad y mortalidad asociadas. Recientemente se ha destacado la resistencia a la insulina en esta población de riesgo. La medición de la resistencia a la insulina es imprescindible para mejorar la comprensión de su patogénesis, progresión y complicaciones, para facilitar la evaluación de las estrategias de prevención e intervención, y para investigar más a fondo las diferencias observadas entre subgrupos de población definidos por etnia, sexo y etapa puberal (29). Aunque la prevalencia de resistencia insulínica está determinada por diversos factores tales como la edad, género, etnicidad, y el estadio puberal, la obesidad parece ser el factor más importante en la patogénesis de resistencia insulínica (30).

La tabla I presenta las características antropométricas y bioquímicas de los escolares estudiados según el género. Obsérvese que en los escolares de género masculino las concentraciones séricas de glucosa, y en las escolares de género femenino las concentraciones séricas de insulina, resultaron significativamente superiores.

TABLA I. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS y BIOQUÍMICAS DE LOS ESCOLARES SELECCIONADOS SEGÚN EL GENERO

VARIABLES	Escolares según género			p
	Total (n=76)	Femenino (n=34)	Masculino (n=42)	
		X ± DE	X ± DE	
ANTROPOMÉTRICAS				
Edad (Años)	9,2± 1,7	9,4 ± 1,7	9,1 ±1,7	0,47
Peso (Kg)	34,0±9,4	34,4 ± 9,3	33,8 ± 9,5	0,81
Talla (cm)	135,1±10,9	136,8 ± 11,5	133,7 ± 10,2	0,22
IMC (Kg/m ²)	18,34±2,85	18,04 ± 2,62	18,59 ± 3,04	0,58
BIOQUÍMICAS				
Glicemia (mg/dL)	79,15±7,93	76,87 ± 7,41	81,00 ± 7,94	0,02
Insulina (mUI/mL)	16,6±14,2	21,2 ± 19,3	12,9 ± 6,1	0,02
Índice de HOMA-IR	3,24±2,58	4,02 ± 3,44	2,60 ± 1,30	0,49

X: promedio; DE: desviación estándar. IMC: Índice de Masa Corporal

La Tabla II muestra la distribución de los escolares estudiados según el diagnóstico nutricional-antropométrico y diagnóstico metabólico. Nótese que la prevalencia de exceso de peso fue 34,21%, hiperinsulinemia 38,16% y resistencia a la insulina 53,95%. La hiperinsulinemia mostró asociación significativa con

el exceso de peso (sobrepeso: 66,7% y obesidad: 64,3%) $p < 0,05$. En relación con la resistencia a la insulina resultó significativamente más prevalente en los escolares obesos (92,9%) y con sobrepeso (83,3%) $p > 0,05$.

TABLA II. DISTRIBUCIÓN DE LOS ESCOLARES ESTUDIADOS SEGÚN EL DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL-ANTROPOMÉTRICO Y METABÓLICO

	ESCOLARES SEGÚN DIAGNOSTICO NUTRICIONAL-ANTROPOMÉTRICO			χ^2 (p)
	Peso normal n=50 (65,79)	Sobrepeso n=12 (15,79)	Obeso n=14 (18,42)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Glicemia: mg/dl				
Normal n=76 (100)	50 (100)	12 (100)	14 (100)	
Hiperglicemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Insulina: mUI/ml				
Normal n=47 (61,84)	38 (76)	4 (33,3)	5 (35,7)	12,430 (0,002)
Elevada n=29 (38,16)	12 (24)	8 (66,7)	9 (64,3)	
Índice de HOMA-IR				
Normal n=35 (46,05)	32 (64)	2 (16,7)	1 (7,1)	19,185 (0,000)
Alta n=41 (53,95)	18 (36)	10 (83,3)	13 (92,9)	

La resistencia insulínica, definida por un Índice HOMA-IR igual o superior a 2,5, fue altamente prevalente en los escolares estudiados (53,9%). Estas cifras son similares a las reportadas por Calcaterra y cols (31), quienes detectaron en escolares y adolescentes cifras de resistencia insulínica de 59,6%. Cabe señalar que en los escolares con exceso de peso (sobrepeso y obesidad) se observó la prevalencia más alta de resistencia insulínica (88,4%) al comparar con la prevalencia detectada en escolares con peso normal (11,6%). Estos hallazgos coinciden con los reportados por Calcaterra y cols. (31).

En relación con la prevalencia global de hiperinsulinemia detectada en la presente investigación (38,1%) fue superior a la reportada por Zimmet y cols (32). Cabe resaltar que en escolares con sobrepeso y obesidad se observó la prevalencia más alta de hiperinsulinemia (66% y 64% respectivamente), resultado que concuerda con los reportes publicados por Calcaterra y cols (31). Adicionalmente, las niñas mostraron valores más altos de Índice HOMA-IR e insulina que los niños, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Al respecto, y en concordancia con este estudio, diversos autores observaron en las niñas valores de Índice HOMA-IR e insulina significativamente más altos que en niños (33-36). Estas diferencias entre niñas y niños han sido atribuidas a diferencias en el estadio puberal y al grado de adiposidad (37). Sin embargo, Wilkin y cols (38) y Peplies y cols (30) han mostrado en niñas prepúberes valores de insulina e Índice HOMA-IR más altos que en niños, sugiriendo que las niñas poseen una predisposición intrínseca asociada al género de desarrollar resistencia a la insulina, la cual es independiente del estadio puberal y del estado nutricional (39).

En concordancia con estos resultados, Jefferi y cols. (40), reportaron en su estudio sobre resistencia insulínica en niños prepuberales que hasta un 50% de la varianza en la prevalencia de resistencia insulínica entre niños y niñas con

predominio en este último grupo permanece sin explicación, y sugieren la existencia de algunos genes vinculados con el cromosoma X que podrían estar involucrados en la predisposición a la resistencia insulínica en las niñas. Lo anteriormente expuesto sugiere que el género femenino constituye un factor predisponente en la aparición de resistencia insulínica, así como diabetes mellitus, especialmente si se asocia con otros factores de riesgo como la obesidad y la predisposición genética. Por ello, es necesario en las niñas con sobrepeso y obesidad determinar tempranamente la presencia de RI, y en consecuencia instaurar cambios en los hábitos nutricionales, así como incentivar la actividad física desde la infancia temprana para minimizar el efecto aditivo que ejerce el género femenino sobre la predisposición a la resistencia insulínica.

La sensibilidad a la insulina es muy variable en los sujetos sanos, y esta variabilidad se expresa con la edad, la raza, grupos étnicos, el peso y la distribución de la grasa corporal; también en los diferentes estados fisiológicos como la pubertad, la gestación, el puerperio y la senectud; pero, además, podemos apreciar su variabilidad, con diferentes tipos de dieta, con la actividad física, con la presencia de enfermedades (por ejemplo, la cirrosis hepática) y con el uso de medicamentos. Existe una mayor sensibilidad a la insulina en los niños que en las niñas alrededor de los 11 años, pero a los 19 la sensibilidad a la insulina es menor, a pesar de la disminución de la grasa corporal en los muchachos en la adolescencia. Esto trae como consecuencia cambios en los niveles de insulina en ayunas: es pequeña la disminución de estos niveles de insulina en los niños, mientras que en las niñas decrece a través de la adolescencia (40).

En la Tabla III se muestran los valores promedio de las variables bioquímicas en los escolares estudiados según el diagnóstico nutricional-antropométrico. Los valores séricos promedio de insulina e índice HOMA-IR resultaron significativamente superiores en los escolares con exceso de peso al comparar con los escolares con peso normal.

TABLA III. VARIABLES BIOQUÍMICAS PROMEDIO EN LOS ESCOLARES ESTUDIADOS SEGÚN EL DIAGNOSTICO NUTRICIONAL-ANTROPOMÉTRICO

	ESCOLARES SEGÚN DIAGNOSTICO NUTRICIONAL-ANTROPOMÉTRICO			p
	Peso normal n=50	Sobrepeso n=12	Obeso n=14	
	X± DE	X± DE	X± DE	
Glicemia (mg/dl)	77,82 ± 7,99	80,55 ± 8,23	82,70 ± 6,52	
Insulina (mUI/ml)**	15,0 ± 16,2	21,3 ± 11,2	18,3 ± 6,2	<0,05
Índice de HOMA-IR**	2,83± 2,76	4,34 ± 2,63	3,75 ± 1,32	<0,001

X: promedio; DE: desviación estándar.

Al analizar la correlación de las variables estudiadas, el **IMC** mostró correlación significativa positiva con la Edad (0,376**), el peso (0,862**) y la talla (0,499**), y correlación significativa positiva débil con la glicemia (0,265*). Por su parte, la **glicemia** mostró correlación significativa positiva moderada con la Edad

(0,326**), el Peso (0,335**) y la Talla (0,329**). La Insulina con el HOMA-IR (0,981**). El **HOMA IR** mostró correlación positiva débil con el peso (0,246*). Ver tabla IV.

Tabla IV. CORRELACIÓN DE LOS DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y LOS RESULTADOS BIOQUÍMICOS

	Edad	Peso	Talla	IMC	Glicemia	Insulina	HOMA IR
Edad	1	,687**	,825**	,376**	,326**	,007	,058
Peso	,687**	1	,861**	,862**	,335**	,172	,246*
Talla	,825**	,861**	1	,499**	,329**	,160	,214
IMC	,376**	,862**	,499**	1	,265*	,120	,189
Glicemia	,326**	,335**	,329**	,265*	1	-,049	,092
Insulina	,007	,172	,160	,120	-,049	1	,981**
HOMA IR	,058	,246*	,214	,189	,092	,981**	1

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

Otros estudios señalan, las medidas de sensibilidad a la insulina y la insulinemia en ayunas en edades pediátricas tienen una correlación ligeramente negativa, y sugieren que la medida de insulinemia en ayunas no tiene el mismo valor que en la población adulta, por lo que el índice HOMA puede no ser útil en algunos estados fisiológicos como la pubertad en la cual se encuentra levada. Al respecto, Goran y Gower establecieron después de estudios de medición de la insulinemia en el estadio puberal algunos puntos de cortes para la misma; así determinaron para el estadio prepuberal valores de insulinemia \geq a 15 μ U/mL, para la pubertad media (estadio de Tanner de 2 a 4) valores \geq a 30 μ U/mL, y en el pospuberal valores de 20 μ U/mL, que sus autores plantean que son valores similares a los de los adultos (41). Sin embargo, no existen niveles de corte ni tablas con percentiles para este universo de estudio.

Recientemente 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, 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) para determinar cuál de ellos se correlacionaba mejor con una resistencia a la insulina reflejados con niveles de insulina en la curva de tolerancia glucosada oral (42). 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. La validez de HOMA-IR y QUICKI para evaluar la sensibilidad de la insulina en niños y adolescentes obesos es particularmente importante porque el uso de tales índices es más simple, más barato, requiere menos mano de obra, menos tiempo y es más aceptable para jóvenes que los estudios de abrazadera o los FSIVGTT, especialmente si se necesitan mediciones repetidas (42). Estas medidas simplificadas de la sensibilidad a la insulina pueden facilitar estudios clínicos y epidemiológicos muy necesarios, por lo que es necesaria su consideración en futuras investigaciones.

La señalización de insulina en el tejido objetivo da como resultado una gran variedad de resultados biológicos. Estos eventos son esenciales para el crecimiento y desarrollo normal

y para la homeostasis normal de la glucosa, las grasas y el metabolismo de las proteínas (43). Elucidar los eventos intracelulares después de la activación de la RI ha sido el foco principal de un gran número de investigadores durante décadas. Dado que la alteración de la glucemia en ayunas es muy infrecuente, como observamos en el presente estudio, incluso en niños con alto riesgo de desarrollar diabetes, y que, en contraste, la alteración de la tolerancia a la glucosa es mucho más frecuente, ambos deberían incluirse como factores de riesgo además de la presencia de DM2, siendo necesaria su inclusión en el tamizaje de los escolares con RI.

Diversos estudios señalan, la causa principal de la resistencia a la insulina en la infancia obedece a un patrón típico de distribución de lípidos caracterizado por un aumento del depósito de lípidos dentro de los tejidos sensibles a la insulina, como el hígado y el músculo esquelético y dentro de las vísceras. Este patrón de depósito de lípidos también se asocia con la infiltración de tejidos intraabdominales con células del sistema inmunitario, lo que induce una inflamación sistémica de bajo grado que se observa típicamente en niños y adolescentes obesos resistentes a la insulina (44). Por lo que la historia clínica y un examen físico cuidadosos, junto con un estudio de laboratorio básico, brindan pistas con respecto a la estratificación del riesgo en niños obesos.

Por lo que, la resistencia a la insulina se define como un estado metabólico en el cual los efectos periféricos titulares de la insulina se encuentran disminuidos. La resistencia a la acción de esta hormona se compensa mediante un aumento en su secreción por parte de la célula β , resultando en la llamada hiperinsulinemia compensadora. La resistencia a la insulina incluye defectos en las acciones metabólicas y no metabólicas de la insulina, tales como la homeostasis de la glucosa, de los lípidos y de las proteínas, efectos mitógenos, diferenciación celular, las modificaciones electrofisiológicas cardíacas y la regulación del tono arterial. La resistencia a la acción de esta hormona anabólica, se compensa con un aumento en su secreción por parte de la célula β pancreática, de lo cual resulta hiperinsulinemia, que prolonga el estado de RI fundamentalmente por regulación en bajada de sus receptores (45, 46). En consecuencia, la resistencia a la insulina comprende un tejido adiposo disfuncional, la señalización de insulina lipotóxica seguida de glucotoxicidad, estrés oxidativo e inflamación de bajo grado. Estudios recientes muestran que, además de los metabolitos (ácidos grasos libres, aminoácidos) y las proteínas señalizadoras (miocinas, adipocinas, hepatocinas), también los exosomas con su carga (proteínas, ARNm y microARN) contribuyen a la conexión alterada entre el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo durante el desarrollo de la resistencia a la insulina (45).

Desde hace varios años se ha acumulado suficiente evidencia de que la RI y la hiperinsulinemia están involucradas en el desarrollo de hipertensión arterial, obesidad y diabetes. Igualmente, la hiperinsulinemia está altamente relacionada con el desarrollo de dislipidemia caracterizada por aumento de las VLDL y TAG y una disminución de las HDL favoreciendo la aparición de aterosclerosis. Otra de las patologías que se ha encontrado fuertemente relacionada con la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia es la isquemia miocárdica, tanto en su génesis como en su evolución, ya que se ha demostrado que

las posibilidades de supervivencia del miocito se ven reducidas por la disminución de la captación de glucosa durante el período isquémico. La hiperinsulinemia también se relaciona con la hipertrofia miocárdica, probablemente debido al efecto directo de la insulina sobre la elevación de la presión arterial, bien por incremento en la reabsorción de Na^+ o por hiperactividad simpática (47-49).

Además, la hiperglucemia en ayunas y la resistencia a la insulina en los niños afectan el recambio óseo y suprimen la resorción ósea. Por lo que, la hiperglucemia disminuye la resorción, particularmente en los niños, mientras que la supresión de la resorción por la resistencia a la insulina fue más pronunciada en las niñas. De allí que, la progresión de las alteraciones que acompañan a la prediabetes puede interferir con el modelado óseo y ser perjudicial para la calidad ósea en etapas posteriores de la vida (50).

Lo anteriormente expuesto revela que, la obesidad tiene su inicio muy temprano en la vida; por lo tanto, los niños escolares constituyen un grupo vulnerable importante de esta enfermedad multifactorial. Además, la resistencia a la insulina es un trastorno importante en los niños obesos porque está estrechamente relacionado con las enfermedades cardiovasculares, diabetes y otras enfermedades metabólicas crónicas no transmisibles con una elevada morbimortalidad en la adultez temprana. Por lo que, se deben hacer esfuerzos tanto para el reconocimiento de este riesgo metabólico, la detección de RI y diabetes tipo 2 asociada y la orientación de las personas afectadas para el tratamiento adecuado con énfasis en la modificación del estilo de vida. Asimismo, se necesita urgentemente implementar programas de prevención de la obesidad infantil basados en la población que sean efectivos y culturalmente apropiado, capaces de promover el crecimiento saludable y la seguridad nutricional del hogar y proteger a los niños de los incentivos para permanecer inactivos o consumir en exceso alimentos de mala calidad nutricional (51).

CONCLUSIONES

La prevalencia de obesidad infantil está en ascenso e impone en la población afectada mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas, entre las que se encuentran la resistencia insulínica. Son necesarios estudios ulteriores con el fin de caracterizar a los niños con sobrepeso y obesidad desde el punto de vista antropométrico, bioquímico y metabólico, y definir así el riesgo de padecer las complicaciones crónicas relacionadas con la obesidad.

INFORMACIÓN SOBRE FUENTES DE FINANCIACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES

Financiado por la Universidad del Zulia y el Ministerio del Poder Popular para la Ciencia Tecnología e Innovación, a través del programa de estímulo al investigador, Proyecto PEI N°: 2012000757.

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000; 894(i–xii):1–253.
2. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Front Pediatr*. 2021; 8:581461.
3. Mittal M, Jain V. Management of Obesity and Its Complications in Children and Adolescents. *Indian J Pediatr*. 2021;88(12):1222-1234.
4. Yoo H, Suneja U. Pediatric Obesity Nutritional Guidelines. 2021 May 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32809761.
5. Brown CL, Halvorson EE, Cohen GM, Lazorick S, Skelton JA. Addressing Childhood Obesity: Opportunities for Prevention. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(5):1241-1261.
6. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc. 2018.
7. Raj M, Kumar RK. Obesity in children & adolescents. *Indian J Med Res*. 2010;132(5):598-607.
8. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz W. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3
9. Gregg EW, Shaw JE. Global Health Effects of Overweight and Obesity. *N Engl J Med*. 2017;377(1):80-81.
10. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):166-183.
11. Tapia Ceballos L. Síndrome metabólico en la infancia [Metabolic syndrome in childhood]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(2):159-166.
12. Calderin Bouza RO, Prieto Valdes M, Cabrera Rode E. Síndrome de insulinoresistencia en niños y adolescentes. *Rev. cubana Endocrinol* [online]. 2007;18(2)
13. Bloomgarden ZT. Insulin resistance concepts. *Diabetes care* 2007, 30(5), 1320–1326.
14. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):314-319.
15. Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young caucasians. *Acta Diabetol*. 2016; 53:251–260
16. Atabek ME. Reliability and validity of homeostasis model assessment for insulin resistance and β -cell dysfunction in critically ill children with hyperglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(11-12):1215.
17. Palella S; Martins F. Metodología de la Investigación Cuantitativa. 2da edición. Caracas Venezuela. Fondo Editorial de la Universidad Pedagógica Experimental Libertador. 2006: 188-195.
18. Declaración De Helsinki De La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2008. Disponible en http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.
19. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile and Cut Off Points. 2021 Jun 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31082114.
20. Organización Mundial de la Salud (2013). Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012. Disponible en <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>.
21. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl: S8-S16.
22. Hirschler H, Maccallini G, Aranda C. Lípidos e Insulina en Niños. 2009. Disponible en <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=61794>
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9
24. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 (Suppl 1): S5-20.
25. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):129-143.
26. Organización de las Naciones unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2013. 2013. Disponible en <http://www.fao.org/docrep/019/i3520s/i3520s.pdf>.
27. Instituto Nacional de Nutrición y Ministerio del Poder Popular para la Alimentación. Sobrepeso y obesidad en Venezuela (prevalencia y factores condicionantes). Colección Lecciones Institucionales. Primera edición. 2011. Disponible en: <http://www.inn.gob.ve/pdf/libros/sobrepeso.pdf>.
28. Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia [Paediatric obesities: from childhood to adolescence]. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(1):63.e1-23. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.03.018. Epub 2011 May 23. PMID: 21602112.
29. Richard AJ, White U, Elks CM, Stephens JM. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; April 4, 2020.
30. Peplies, J; Jiménez-Pavón, D; Savva, SC; Buck, C; Günther, K; Fraterman, A; Russo, P; Iacoviello, L; Veidebaum, T; Tornaritis, M; De Henauw, S; Mårild, S; Molnár, D; Moreno, LA; Ahrens, W. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight. European children from the IDEFICS cohort. *International Journal of Obesity*. 2014; 38: S39-S47.
31. Calcaterra, V; Klersy, C; Matorri, T; Telli, S; Caramagna, C; Scaglia, F; Cisternino, M; Larizza, D. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clinical Endocrinology*. 2008; 68: 868-872.
32. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299-306

33. Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):301-6
34. Murphy MJ, Hosking J, Metcalf BS, Voss LD, Jeffery AN, Sattar N, Williams R, Jeffery J, Wilkin TJ. Distribution of adiponectin, leptin, and metabolic correlates of insulin resistance: a longitudinal study in British children; 1: Prepuberty (EarlyBird 15). *Clin Chem*. 2008;54(8):1298-306.
35. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, Levy E, Lambert M. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem*. 2003;49(4):644-9.
36. Newbern D, Gumus Balikcioglu P, Balikcioglu M, Bain J, Muehlbauer M, Stevens R, Ilkayeva O, Dolinsky D, Armstrong S, Irizarry K, Freemark M. Sex differences in biomarkers associated with insulin resistance in obese adolescents: metabolomic profiling and principal components analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4730-9.
37. Tfayli, Hala; Arslanian, Silva. The challenge of adolescence: hormonal changes and sensitivity to insulin. *Diabetes Care*. 2007; 52: 28-30.
38. Wilkin TJ, Murphy MJ. The gender insulin hypothesis: why girls are born lighter than boys, and the implications for insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(7):1056-61.
39. Kotsis V, Martinez F, Trakatelli C, Redon J. Impact of Obesity in Kidney Diseases. *Nutrients*. 2021 Dec 15;13(12):4482.
40. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Streeter AJ, Voss LD, Wilkin TJ. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). *Diabetes Care*. 2012;35(3):536-41.
41. Goran M, Gower B. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:2444-50.
42. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care*. 2004;27(2):314-319.
43. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):214-228.
44. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know?. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):49-57.
45. Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*. 2021;125:154892.
46. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018;23(2):149-157.
47. Rojas J, Bermúdez V, Leal E, Cano R, Luti Y, Acosta L et al . Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. *AVFT [Internet]*. 2008; 27(1): 29-39.
48. Neves MF. Hypertension in Adolescence, a Direct Relationship to Obesity and Insulin Resistance. *Hipertensão na Adolescência, uma Relação Direta com Obesidade e Resistência à Insulina*. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(4):727-729.
49. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):220-229.
50. Bilinski WJ, Szternel L, Siodmiak J, et al. Effect of fasting hyperglycemia and insulin resistance on bone turnover markers in children aged 9-11 years. *J Diabetes Complications*. 2021;35(10):108000.
51. Guideline: Assessing and Managing Children at Primary Health-Care Facilities to Prevent Overweight and Obesity in the Context of the Double Burden of Malnutrition: Updates for the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI). Geneva: World Health Organization; 2017.