



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

“Resistencia a la insulina, riesgo metabólico y
pubertad”.
Insuline resistance, metabolic syndrome and puberty.

Autor/es

Laura González Gayán

Director/es

Gloria Bueno Lozano

Facultad de medicina.
Máster Universitario en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del
Crecimiento y Desarrollo.

2018/2019



GENUD Research Group
Growth, Exercise, NUtrition and Development
Universidad Zaragoza



ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
RESISTENCIA A LA INSULINA.	9
1. LA INSULINA	9
2. PATOGENIA RESISTENCIA A INSULINA	11
3. ETIOLOGÍA RESISTENCIA A LA INSULINA	12
3.1. Resistencia a la insulina y obesidad.	13
3.2. Resistencia a insulina y ganancia ponderal rápida.....	14
3.3. Resistencia a la insulina producida por fármacos.....	15
3.4. Síndromes resistencia a la insulina	16
3.5. Resistencia a insulina y pubertad	19
3.6. Síndrome del ovario poliquístico.....	20
4. DIAGNÓSTICO RESISTENCIA A LA INSULINA	21
4.1. Clamp euglicémico hiperinsulinémico.....	21
4.2. Índice HOMA	21
4.3. Índice QUICKI (<i>Quantitative Insulin Check Index</i>).....	22
5. CLÍNICA RESISTENCIA INSULINA	23
6. SÍNDROME METABÓLICO.....	24
6.1. Definición síndrome metabólico	24
6.2. Síndrome metabólico en pediatría.....	25
OBJETIVOS	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
MEDICIÓN DE LAS VARIABLES:	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
RESULTADOS	32
1. ESTUDIO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS DE LA MUESTRA.....	35
2. ESTUDIO DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO.	40
3. BÚSQUEDA DEL MEJOR PUNTO DE CORTE PARA ÍNDICE HOMA PARA RESISTENCIA A LA INSULINA.....	45
4. COMPARACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE PROPUESTOS CON OTRAS CLASIFICACIONES PARA DETECCIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA.....	54
DISCUSIÓN	60
CONCLUSIONES	67
LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	69
PERSPECTIVAS DE FUTURO	69
BIBLIOGRAFÍA	70

ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	32
TABLA 2 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS EN EL TOTAL DE LA MUESTRA.....	36
TABLA 3 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS EN VARONES.....	37
TABLA 4 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS EN MUJERES.	38
TABLA 5 VARIABLES ANALÍTICAS RELACIONADAS CON RESISTENCIA A INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO EN VARONES.....	41
TABLA 6 VARIABLES ANALÍTICAS RELACIONADAS CON RESISTENCIA A INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES.....	42
TABLA 7 INDIVIDUOS RECONOCIDOS COMO INSULINORRESISTENTES CON CLASIFICACIÓN PROPUESTA EN EL TOTAL DE LA MUESTRA.	53
TABLA 8 INDIVIDUOS RECONOCIDOS COMO INSULINORRESISTENTES CON CLASIFICACIÓN PROPUESTA VARONES.....	53
TABLA 9 INDIVIDUOS RECONOCIDOS COMO COMO INSULINORRESISTENTES CON CLASIFICACIÓN PROPUESTA MUJERES.....	53
TABLA 10 INDIVIDUOS RECONOCIDOS COMO INSULINORRESISTENTES CON CLASIFICACIÓN NÚMERO 1 EN EL TOTAL DE LA MUESTRA.	55
TABLA 11 INDIVIDUOS RECONOCIDOS COMO INSULINORRESISTENTES CON CLASIFICACIÓN NÚMERO 1 VARONES.....	55
TABLA 12 INDIVIDUOS RECONOCIDOS COMO COMO INSULINORRESISTENTES CON CLASIFICACIÓN NÚMERO 1 MUJERES.....	56
TABLA 13 RESISTENCIA A LA INSULINA SEGÚN PUNTO DE CORTE CLASIFICACIÓN NÚMERO 2 EN EL TOTAL DE LA MUESTRA.....	57
TABLA 14 . RESISTENCIA A LA INSULINA SEGÚN PUNTO DE CORTE CLASIFICACIÓN NÚMERO 2 EN VARONES	57
TABLA 15 RESISTENCIA A LA INSULINA SEGÚN PUNTO DE CORTE CLASIFICACIÓN NÚMERO 2 EN MUJERES.	57

ÍNDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1 DIAGRAMA DE LA MUESTRA	32
FIGURA 2 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR SEXOS	33
FIGURA 3 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN ESTADIO PUBERAL	33
FIGURA 4 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN ESTADIO PUBERAL Y SEXO.	34
FIGURA 5 DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN GRADO ADIPOSIDAD (IMC) Y SEXO.	34
FIGURA 6 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 1 EN VARONES.....	45
FIGURA 7 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 1 MUJERES	46
FIGURA 8 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 2 VARONES.....	46
FIGURA 9 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 2 MUJERES	46
FIGURA 10 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 3 VARONES.....	48
FIGURA 11 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 3 MUJERES	48
FIGURA 12 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 4 VARONES.....	49
FIGURA 13 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 4 MUJERES	50
FIGURA 14 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 5 VARONES.....	50
FIGURA 15 ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN PARA TANNER 5 MUJERES.	51
FIGURA 16 PUNTOS DE CORTE PROPUESTOS POR ESTADIO PUBERAL Y POR SEXO.....	52

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

- ADP adenosin difosfato.
- AGL: ácidos grasos libres.
- ATP: adenosin trifosfato
- CEICA: Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón.
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2.
- GLUT-1: Los receptores transportadores de glucosa 1.
- HOMA (homeostatic model assessment)
- IMC: índice de masa corporal.
- IRS: **insulin** receptor substrate
- kDa: kilodalton
- QUICKI: *Quantitative Insulin Check Index*.
- Ser: serina
- Thr: tirosina.

RESUMEN

La resistencia a la insulina puede definirse como una respuesta biológicamente insuficiente a concentraciones normales de insulina. Se trata de un componente normal del desarrollo puberal. Actualmente no existe un límite consenso para establecer el riesgo para la resistencia a la insulina, habiéndose sugerido el valor 3 sin distinguir entre sexo o estadio puberal.

Se ha propuesto como objetivo encontrar un punto de corte apropiado para cada estadio puberal y sexo en una muestra de niños y adolescentes obesos y con normopeso (bases de datos GENOBOX, PUBMEP y Ensayo clínico sobre efectos de la metformina en la obesidad pediátrica) reclutados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas según estadio puberal en las variables analíticas de resistencia a insulina y riesgo cardiovascular (insulina, glucemia, colesterol total, colesterol HDL, índice HOMA e índice QUICKI), independientemente del sexo y del grado de adiposidad.

Los valores de glucemia, insulina e índice HOMA aumentan al alcanzar el estadio II de Tanner disminuyendo progresivamente hasta valores prepuberales al alcanzar el final del desarrollo puberal (Tanner V).

El análisis estadístico de los datos ha permitido establecer nuevos puntos de corte para el índice HOMA de resistencia a la insulina según sexo y estadio puberal: En varones: Estadio I de Tanner HOMA > 3,160, Estadio II de Tanner HOMA > 3,055, Estadio III de Tanner HOMA > 3,262, Estadio IV de Tanner HOMA > 3,340 y Estadio V de Tanner HOMA > 3,070. **Para Mujeres:** Estadio I de Tanner HOMA > 3,075, Estadio II de Tanner HOMA > 3,300, Estadio III de Tanner HOMA > 3,185, Estadio IV de Tanner HOMA > 3,230 y Estadio V de Tanner HOMA > 3,276.

Mientras que las mujeres presentan mayor resistencia a la insulina en el estadio de Tanner II, el sexo masculino presenta cifras de HOMA más elevadas en estadios IV y V.

Palabras clave: insulina, glucemia, obesidad, pubertad, diabetes, resistencia a la insulina, índice HOMA, normopeso, sobrepeso, estadios puberales.

ABSTRACT

Insulin resistance can be defined as a biologically insufficient response to normal insulin concentrations. It is a normal component of pubertal development. Nowadays, there is no consensus limit to establish the risk for insulin resistance, the value 3 without has being suggested distinguishing between sex or pubertal stage.

The aim of this study was to find an appropriate cut-off point for each pubertal stage and sex in a sample of obese and normal-weight children and adolescents (GENOBOX databases, PUBMEP and Clinical trial on the effects of metformin in pediatric obesity).

Statistically significant differences were found according to the pubertal stage in the analytical variables of insulin resistance and cardiovascular risk (insulin, glycemia, total cholesterol, HDL cholesterol, HOMA index and QUICKI index), regardless of sex and degree of adiposity.

The values of glycemia, insulin and HOMA index increase when reaching Stage II of Tanner, progressively decreasing to prepubertal values when reaching the end of pubertal development (Tanner V).

The statistical analysis of the data has allowed to establish new cut-off points for the HOMA index of insulin resistance according to sex and pubertal stage: In men: Stage I of Tanner HOMA> 3,160, Stage II of Tanner HOMA> 3,055, Stage III of Tanner HOMA> 3,262, Stage IV of Tanner HOMA> 3,340 and Stage V of Tanner HOMA> 3,070. For Women: Stage I of Tanner HOMA> 3.075, Stage II of Tanner HOMA> 3.300, Stage III of Tanner HOMA> 3.185, Stage IV of Tanner HOMA> 3.230 and Stage V of Tanner HOMA> 3.276.

As women have higher insulin resistance in the Tanner II stage, the male sex prescribes higher HOMA figures in stages IV and V.

Key words: Insulin, glycemia, obesity, puberty, diabetes, insulin resistance, HOMA index, normal weight, overweight, puberal stages.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas y las no transmisibles vienen experimentando un incremento continuado desde las últimas décadas del siglo XX y han reemplazado a las enfermedades infecciosas como principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es uno de los diagnósticos más frecuentes a nivel mundial, pronosticando la Organización Mundial de la Salud (OMS) un aumento de la mortalidad por esta causa en los próximos años.

No obstante, esta situación afecta además de adultos a niños y adolescentes obesos, de forma que de un 25 a un 45% de ellos presenta disminución de la tolerancia a la glucosa y, según datos de la *American Diabetes Association* (ADA), en Estados Unidos entre el 8 y el 45% de niños diagnosticados de diabetes están afectados de diabetes no autoinmune⁽¹⁾.

En Europa, la incidencia de DM2 sigue siendo baja, (0,5 al 1%). En España no existen apenas datos publicados sobre su prevalencia en la edad pediátrica, barajándose en algunas series la cifra de 1-2 %⁽²⁾.

El índice HOMA (homeostatic model assessment) es bien utilizado para hablar de resistencia a la insulina porque relaciona glucemia y cifras e insulina en ayunas. La resistencia a la insulina es la etapa inicial de la alteración hidrocarbonada que deriva en la diabetes.

En los últimos años, hay estudios que muestran cómo la alteración de las cifras de HOMA persiste hasta la edad adulta y predice la evolución a prediabetes y diabetes tipo 2⁽²⁾.

La presencia de resistencia a la insulina y/o diabetes se relaciona en el adulto con la aparición de eventos cardiovasculares, coronarios y cerebrovasculares de forma independiente a otros factores de riesgo cardiovascular como con un aumento de con índice de masa corporal (IMC)<de 25, con aumento de mortalidad ⁽³⁾.

Debido a lo comentado anteriormente, parece sensato intentar predecir de manera certera y precoz el riesgo de padecer resistencia a la insulina y por ende diabetes tipo 2 a edades tempranas.

RESISTENCIA A LA INSULINA.

La resistencia a la insulina puede definirse en términos generales como una respuesta biológicamente insuficiente a concentraciones normales de insulina. En la práctica clínica, el término resistencia a la insulina engloba un estado en el que una concentración dada de insulina está asociada con una respuesta ante la glucosa por debajo de lo normal ⁽⁴⁾.

Inicialmente, la resistencia a insulina genera mecanismos compensatorios, de forma que, durante un período de tiempo, la hipersecreción de insulina mantiene la glucemia bajo control.

Este es el período que podíamos denominar prediabético, durante el cual resulta difícil su diagnóstico, precisamente debido al mantenimiento de los valores de glucemia dentro de la normalidad. No obstante, esta situación se deteriora progresivamente al presentarse el denominado fracaso pancreático, cuando las células beta no solo no son capaces de mantener la hipersecreción de insulina, sino que empiezan a deteriorarse disminuyendo la secreción de insulina.

Este es el punto en el que se suelen empezar a diagnosticar la mayoría de los casos de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico ⁽⁵⁾.

1. LA INSULINA

La insulina fue descubierta por Banting y Best en 1922 y, originalmente llamada “isletina”, la insulina es una hormona peptídica anabólica producida en las células insulares beta del páncreas

La liberación de insulina en respuesta a la glucosa se produce a la glucemia, a su vez regulada por la absorción intestinal, la producción y liberación hepática de glucosa y el metabolismo de los tejidos periféricos.

Los receptores transportadores de glucosa (GLUT, por sus siglas en inglés)-1 de las células insulares beta permiten el equilibrio extra e intracelular de glucosa.

El metabolismo de la glucosa en la célula beta utiliza adenosin trifosfato (ATP). El aumento en las concentraciones intracelulares de adenosin difosfato (ADP) bloquea los canales de potasio dependientes de ATP despolarizando la membrana, activando los canales de calcio dependientes de voltaje y aumento en la concentración intracelular de calcio que produce exocitosis de insulina.

La insulina afecta de manera directa o indirecta a la función de prácticamente todos los tejidos en el cuerpo, provocando una notable variedad de respuestas biológicas.

Sus acciones metabólicas en el hígado, el músculo y el tejido adiposo le otorgan un papel muy importante, ya que dichos tejidos son los responsables del metabolismo y

almacenamiento de energía en el organismo, y desempeñan funciones importantes en el desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad y DM2 ⁽⁶⁾.

La insulina es la principal responsable de controlar la captación, uso y almacenamiento de nutrientes celulares; aumenta la absorción de glucosa de la sangre, principalmente en el músculo y el tejido adiposo, en donde promueve su conversión a glucógeno y triglicéridos, respectivamente, inhibiendo al mismo tiempo su degradación ⁽⁷⁾.

Su papel en el tejido hepático es inhibir la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis, y promoviendo la síntesis de proteínas principalmente musculares.

Estas acciones se llevan a cabo gracias a una combinación de efectos rápidos, como la estimulación del transporte de glucosa en las células adiposas y musculares y la regulación de la actividad de enzimas clave en el metabolismo, y de mecanismos a largo plazo que implican cambios en la expresión génica.

La insulina también desempeña funciones relevantes en el sistema nervioso central. La insulina tiene un papel neuromodulador muy importante y se han identificado receptores de insulina y diversas vías de señalización asociadas a ésta en distintas regiones cerebrales, reguladoras de funciones como lo son el desarrollo neuronal, la regulación del metabolismo de la glucosa, el peso corporal y las conductas de alimentación; también participa en procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria ⁽⁸⁾.

La insulina tiene un papel clave en la regulación de la contractilidad cardíaca, el tono vascular y el metabolismo de los lípidos, la glucosa y las proteínas. Una de sus principales funciones es la activación de la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial, que conduce a la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular.

La producción de óxido nítrico inducida por la insulina en el endotelio se difunde tanto en el lumen como en las células del músculo liso vascular, donde activa la enzima guanilato ciclasa para aumentar los niveles de GMPc, que induce la relajación vascular. De esta forma, el aumento del flujo sanguíneo por acción de la insulina induce un aumento posterior de la utilización de glucosa en los tejidos diana. En los cardiomiocitos la insulina también regula el transporte de glucosa, principalmente a través del transportador de glucosa de tipo 4 (GLUT-4), la glucólisis, la síntesis de glucógeno, el metabolismo de los lípidos, la síntesis de proteínas, el crecimiento, la contractilidad y la apoptosis ⁽⁹⁾.

2. PATOGENIA RESISTENCIA A INSULINA

La resistencia a la insulina puede estar causada por distintas alteraciones, entre las que se incluyen mutaciones y/o cambios postraduccionales del receptor de insulina, del IRS (receptor de la insulina) o de moléculas efectoras.

Entre las alteraciones más comunes de la resistencia a la insulina se encuentran la disminución en el número de receptores de insulina y de su actividad catalítica, el aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr del receptor de insulina y del IRS, el aumento en la actividad de fosfatasa de residuos de Tyr, principalmente PTP- 1B, que participan en la desfosforilación del receptor y del IRS, la disminución de la actividad de las cinasas PI3K y Akt, y defectos en la expresión y función del GLUT-425. Estas alteraciones reducen la incorporación de glucosa en el tejido muscular y adiposo y promueven alteraciones a nivel metabólico.

Un factor esencial que contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina es la hiperfosforilación de residuos de Ser/Thr de las proteínas IRS. La hiperfosforilación del IRS disminuye su fosforilación en Tyr y reduce, a su vez, su interacción con la PI3K, alterando la fosforilación y activación de la cinasa Akt. Adicionalmente, se ha visto que la fosforilación en residuos de Ser/Thr del IRS acelera su degradación.

Diversos agentes como las citocinas proinflamatorias, los ácidos grasos saturados (AGS), los aminoácidos, la endotelina 1, la angiotensina II (Ang II) y los estados de hiperinsulinemia aumentan la actividad de las cinasas, como varias isoformas de CPK, la cinasa de estrés JNK, mTOR, cinasa de la proteína ribosomal S6 de 70 kDa (kilodaltons), que fosforilan a IRS ⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, evidencias bioquímicas y genéticas indican que la hiperfosforilación de residuos de Ser/Thr a lo largo de la estructura del IRS-1 puede reducir hasta en un 50% la fosforilación en Tyr estimulada por la insulina. Este nivel de inhibición es suficiente para causar una intolerancia a la glucosa que progresa a DM2, especialmente si las células β pancreáticas fallan en proporcionar una adecuada hiperinsulinemia compensatoria. Por otro lado, la hiperinsulinemia en sí puede agravar la fosforilación en Ser/ Thr del IRS-1 a través de la activación de las vías PI3K/ Akt, PKC- τ / λ , o mTORC1/p70S6k, las cuales participan en la regulación de la señal de insulina.

3. ETIOLOGÍA RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina puede ser causada por múltiples factores ⁽¹¹⁾, pudiéndolos clasificar a groso modo en factores exógenos y factores endógenos.

Factores exógenos:

- **Obesidad asociada**
- **Ganancia ponderal rápida**
- **Medicamentos** (p. Ej., Glucocorticoides, antirretrovirales del virus de inmunodeficiencia humana [VIH], anticonceptivos orales)

Factores endógenos:

- **Raza:** Las diferencias étnicas son muy poderosas, siendo las poblaciones de origen euroasiático más insulín sensibles y las africanas y americanas más insulín resistentes ⁽¹²⁾.
- **Estados fisiológicos del desarrollo:** pubertad, embarazo y envejecimiento. La resistencia a la insulina puede aparecer de forma fisiológica en determinadas situaciones de la vida como la adolescencia y desarrollo (por efecto de los esteroides sexuales y de la hormona del crecimiento), embarazo (secundario al lactógeno placentario) y envejecimiento (por sarcopenia y redistribución de la adiposidad).
- **Defectos genéticos en las vías de señalización de la insulina** - resistencia a la insulina tipo A
- **Bloqueo de autoanticuerpos contra el receptor de insulina** - Resistencia a la insulina tipo B

A continuación, se desarrollará los más relevantes.

3.1. Resistencia a la insulina y obesidad.

En los últimos años, ha quedado demostrado que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas a la obesidad pueden causar hipoxia, y la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el estrés oxidativo, el estrés de retículo endoplasmático y la inflamación.

Aunque estas respuestas se han estudiado en muchas ocasiones de forma independiente, cada vez son más los datos que las interrelacionan.

En presencia de obesidad, el tejido adiposo segrega cantidades mucho más elevadas de adipoquinas, en concreto de TNF- α (interferón alfa), interleucina 6 (IL-6) y resistina, que hacen que dicho tejido se vuelva resistente a la acción de la insulina ⁽¹³⁾.

De todas estas sustancias, una de las más importantes es el TNF- α , que se cree que produce resistencia a la insulina al inducir un defecto en la capacidad de fosforilación de residuos de tirosina en el primer sustrato del receptor de insulina (IRS-1), necesaria para la progresión de la señal intracelular de la hormona, y al disminuir la expresión génica de los transportadores de glucosa insulín sensibles GLUT-4. ^(14,15)

Por otra parte, debido a la acción del TNF- α , de la IL-6, la propia expansión del tejido adiposo y a la aparición de resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se estimula la lipasa sensible a hormonas (LSH) y se favorece la lipólisis de los triglicéridos almacenados en dicho tejido, lo que aumenta la liberación de AGL (ácidos grasos libres) a partir del adipocito (sobre todo por el tejido adiposo visceral). Los AGL se encuentran fuertemente relacionados (como causa y consecuencia) con resistencia a insulina y Diabetes Mellitus tipo 2.

En una primera etapa, el paciente obeso presenta problemas de resistencia insulínica en el tejido adiposo, pero no en el sistema muscular, en el hígado o en el corazón.

En una segunda etapa, los AGL se depositan en esos órganos, sensibles a la acción de la insulina, y producen lipotoxicidad.

La lipotoxicidad produce diferentes efectos en los mismos: induce resistencia a la insulina en el músculo y el hígado al interferir con el transportador de glucosa y la captación de la misma, lo que obstruye el metabolismo de la glucosa y, en última instancia, impide la secreción de insulina por las células β pancreáticas.

El mecanismo por el que se produce la disminución de la captación de glucosa por el músculo es el siguiente: cuando el músculo esquelético recibe un exceso de lípidos desde la circulación (altos niveles de AGL o triglicéridos plasmáticos) se produce un incremento en las concentraciones musculares de acil-CoA de cadena larga que pueden alterar el efecto de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa, posiblemente vía su conversión en diacilglicerol (DAG). El DAG activaría isoformas de las protein quinasa C (PKCs), dando como resultado una alteración en la fosforilación del IRS-1 y de la

actividad PI3 quinasa, lo cual afectaría el transporte de la glucosa a través del mecanismo de translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular y la fosforilación de enzimas tales como glucógeno sintetasa ^(15,16).

Los AGL producen el aumento de la producción de glucosa por el hígado debido, en primer lugar, a que inhiben la captación de la glucosa en la célula hepática por el mismo mecanismo que se produce en el músculo y, en segundo lugar, a que estimulan la gluconeogénesis hepática a través de la activación de la acetil-CoA y su función estimulante de la enzima piruvato carboxilasa, la enzima responsable de la gluconeogénesis hepática ^(15,17).

Todos estos mecanismos anteriormente citados contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina en el paciente obeso, contribuyendo junto a sus comorbilidades a la adquisición del síndrome metabólico.

3.2. Resistencia a insulina y ganancia ponderal rápida

La ganancia ponderal rápida, adquirida en época tanto pre como post- natal, parece ser la más involucrada en la resistencia a la insulina. Este estado podría afectar a niños tales como los pequeños y grandes al nacer para su edad gestacional, los hijos de madres obesas, de madres con diabetes gestacional y con diabetes tipo 1.

Según la hipótesis de la “programación metabólica”, la malnutrición podría originar un fenotipo “económico” o “ahorrador” de supervivencia que en condiciones de privación calórica aumenta la RI en músculo y grasa para preservar el aporte energético al cerebro y corazón. El factor más asociado con la aparición del síndrome metabólico a los 21 años de edad es la ganancia de peso en los tres primeros meses de vida ⁽¹⁸⁾.

Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a insulina, se correlacionan de forma inversa con el peso a nacer, y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia seis veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer ⁽¹⁹⁾.

En adultos nacidos pequeños para la edad gestacional se observa una prevalencia mayor de marcadores pro-inflamatorios frente a los nacidos con peso normal o alto. Además, puede comprobarse resistencia aumentada a la insulina desde el primer año de vida, siendo más acusada cuando existe rápida recuperación del peso ⁽²⁰⁾.

3.3. Resistencia a la insulina producida por fármacos

Los fármacos pueden inducir hiperglucemia a través de una variedad de mecanismos, incluyendo alteración en la secreción y la sensibilidad de insulina, efectos citotóxicos directos sobre las células pancreáticas y aumento en la producción de glucosa.

Los fármacos más estudiados como productores de resistencia a la insulina son:

Los fármacos antihipertensivos: Los eventos adversos glucémicos ocurren con más frecuencia con los diuréticos tiazídicos y con ciertos agentes betabloqueantes que con antagonistas del calcio e inhibidores del sistema renina-angiotensina.

Los **agentes modificadores de lípidos** también pueden inducir hiperglucemia, y el efecto diabetogénico parece diferir entre los diferentes tipos y dosis diarias de estatinas. El ácido nicotínico también puede alterar el control glucémico.

Fármacos antiinfecciosos, han sido notificados eventos graves, potencialmente mortales con fluoroquinolonas, especialmente cuando se utilizan dosis altas. Se ha informado que los inhibidores de la proteasa y, en menor medida los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, inducen alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La hiperglucemia inducida por pentamidina parece estar relacionada con disfunción en las células pancreáticas.

La **fenitoína y ácido valproico** también puede inducir hiperglucemia.

Antipsicóticos de segunda generación: Los mecanismos de la hiperglucemia, diabetes mellitus y cetoacidosis asociada a los antipsicóticos de segunda generación, son complejas y se deben principalmente a resistencia a la insulina.

Antidepresivos con dosis diarias altas parecen estar asociados más frecuentemente con un mayor riesgo de diabetes.

Beta-agonistas: pueden producir cetoacidosis y la teofilina también puede inducir hiperglucemia.

La diabetes por **esteroides** se asocia con más frecuencia con altas dosis de glucocorticoides.

Algunos agentes **quimioterapéuticos** tienen un mayor riesgo de hiperglucemia y la hiperglucemia inducida por el inhibidor de la calcineurina se debe principalmente a una disminución en la secreción de insulina.

La hiperglucemia se ha asociado con el uso de **anticonceptivos orales** que contienen altas dosis de estrógeno.

El tratamiento con **hormona del crecimiento y análogos de la somatostatina** también pueden inducir hiperglucemia ⁽²¹⁾.

3.4. Síndromes resistencia a la insulina

3.4.1. Síndrome resistencia a la insulina tipo A.

El síndrome de resistencia a la insulina tipo A pertenece al grupo de síndromes de resistencia extrema a la insulina (que incluye también el leprechaunismo, las lipodistrofias, el síndrome de Rabson-Mendenhall y el síndrome de resistencia a la insulina tipo B; ver términos).

Se caracteriza por la triada de hiperinsulinemia, acantosis nigricans (lesión cutánea asociada con resistencia a la insulina) y signos de hiperandrogenismo en mujeres sin lipodistrofia y que no tienen sobrepeso.

Se trata de un raro trastorno de prevalencia desconocida. Normalmente se diagnostica en mujeres jóvenes con signos marcados de hiperandrogenismo, pero la resistencia a la insulina y la acantosis nigricans pueden darse también en los hombres y durante la infancia. El síndrome va asociado en ocasiones a una facies acromegaloide y a calambres musculares.

La hiperinsulinemia, evidencia biológica de la resistencia a la insulina, se asocia frecuentemente con problemas de tolerancia a la glucosa durante el transcurso de la enfermedad y con un establecimiento progresivo de la diabetes. El hiperandrogenismo (asociado con el síndrome del ovario poliquístico o la hipertecosis ovárica) conlleva problemas de fertilidad. En algunos casos, el síndrome está causado por mutaciones heterocigotas en el gen del receptor de la insulina (*INSR*; 19p13.3-p13.2), afectando a la región que codifica para el dominio tirosina-quinasa. La transmisión es autosómica dominante. También se han descrito mutaciones homocigotas afectando al dominio de unión de la insulina del receptor. Sin embargo, únicamente entre 15 y 20% de mujeres pacientes con hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans presentan mutaciones en el gen del receptor de la insulina.

El diagnóstico diferencial incluye las otras formas de resistencia extrema a la insulina, en particular los síndromes lipodistróficos, en los cuales, las anomalías de repartición del tejido adiposo pueden ser clínicamente mínimas. El diagnóstico diferencial con el síndrome de resistencia a la insulina tipo B se basa en la ausencia, en el caso del tipo A, de autoanticuerpos anti-receptores de la insulina ⁽²²⁾.

3.4.2. Síndrome resistencia a la insulina tipo B

El síndrome de resistencia insulínica tipo B (SRI-B) es un desorden autoinmune poco común que se produce por la generación de anticuerpos policlonales dirigidos frente a epítomos específicos del receptor de insulina, el cual no está dañado.

Afecta esencialmente a mujeres afroamericanas de entre 30 y 50 años de edad y tiene una elevada tasa de mortalidad ^(23,24).

Los autoanticuerpos tienen un efecto insulinomimético, pero al aumentar su título se produce un incremento en la degradación del receptor de insulina, ocasionando resistencia insulínica.

Los hallazgos clínicos más característicos del SRI-B son acantosis nigricans, ovario poliquístico e hiperandrogenismo, aunque no son patognomónicos de este síndrome.

La acantosis nigricans es una forma de *rash* grave que aparece hasta en un 88% de los pacientes que padecen SRI-B. Se caracteriza por la aparición de placas simétricas y unidas de coloración marrón negro con distribución en la axila, las ingles y el cuello. La afectación periocular es característica del SRI-B y lo diferencia de otros tipos de resistencia insulínica.

El síndrome de ovario poliquístico aparece sin que tengan que existir niveles excesivamente elevados de testosterona, a diferencia del hiperandrogenismo, en el que las cifras de testosterona están elevadas por la presencia de autoanticuerpos y normalmente disminuyen cuando el síndrome de autoanticuerpos remite.

En cuanto a los hallazgos sistémicos, la mayor parte de los pacientes desarrollan el SRI-B en el seno de una enfermedad autoinmune, siendo la más frecuente de ellas el lupus eritematoso sistémico ^(23,24).

Los hallazgos metabólicos más frecuentes son hiperglucemia e hipoglucemia, que es la principal causa de fallecimiento en estos pacientes. Ambas situaciones no son excluyentes, y se puede pasar de una fase de hiperglucemia a una de hipoglucemia bruscamente, lo cual es signo de mal pronóstico. Esto se puede desencadenar por la disminución del título de autoanticuerpos, que favorecen la acción insulinomimética y la consecuente aparición de hipoglucemia ^(23,24).

3.4.3. Síndromes lipodistróficos

Los síndromes lipodistróficos son un grupo heterogéneo de trastornos congénitos o adquiridos que se caracterizan por la falta total o parcial de tejido adiposo (lipoatrofia). En algunos de estos trastornos, también existe la acumulación aparente de grasa en otras regiones corporales ⁽²⁵⁾.

El grado de pérdida de grasa se correlaciona con la severidad de las anomalías metabólicas.

Clínicamente, los pacientes con lipodistrofia grave tienen resistencia a la insulina grave y un grupo de características únicas, como hiperlipidemia grave, enfermedad hepática progresiva y aumento del riesgo metabólico.

La forma más prevalente actual de la lipodistrofia, con diferencia, es en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y probablemente esté relacionada con la terapia antirretroviral.

La resistencia a la insulina asociada a lipodistrofia se comienza a ver a una edad temprana. La diabetes mellitus generalmente se desarrolla en los primeros años de la adolescencia, pero la cetosis es rara y la diabetes suele ser resistente al tratamiento con insulina ⁽²⁵⁾.

3.4.4. Otros síndromes

Existen dos trastornos pediátricos con resistencia severa a la insulina, el **Leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall**, en los cuales el crecimiento se ve afectado, a pesar de que el crecimiento lineal es normal en la mayoría de los pacientes con resistencia a la insulina.

Estos síndromes se deben a mutaciones en el gen del receptor de insulina (INSR), que resultan en una ausencia completa o casi completa de la función del receptor de insulina. Se asocian con un crecimiento lineal notablemente retrasado y retrasos madurativos ⁽²⁶⁾.

La **pseudoacromegalia**, por el contrario, es un síndrome en el que la resistencia severa a la insulina se asocia con un crecimiento lineal acelerado. En estos pacientes, la hiperinsulinemia probablemente promueve el crecimiento lineal mediante la activación de los receptores de IGF-1 esqueléticos ⁽²⁷⁾.

3.5. Resistencia a insulina y pubertad

El aumento de la resistencia a la insulina es un componente normal del desarrollo puberal ^(28,29).

Esta fase del crecimiento se asocia con una reducción del 30% de la sensibilidad insulínica, con su pico en el estadio III de Tanner y recuperación en el estadio de Tanner V. Este fenómeno ocurre igual en delgados, obesos, los dos sexos y las diferentes razas. Un estudio realizado en 357 niños de escuelas de Minneapolis mostró un patrón de aumento de la resistencia a la insulina que comenzó durante el inicio pubertad y se resolvió al final de la misma ⁽²⁸⁾.

Los factores que influyen en estos cambios de la pubertad no se han definido claramente. Aunque la resistencia a la insulina en los niños está fuertemente relacionada con el índice de masa corporal (IMC), esta relación es independiente del sexo y del estadio de Tanner, y la resistencia relativa a la insulina de la pubertad no se explica por las diferencias en el IMC o la adiposidad.

Durante el desarrollo puberal se producen importantes cambios hormonales. Pasando desde valores indetectables de hormonas sexuales durante la infancia a niveles adultos durante la pubertad. Pero, sin embargo, a pesar de lo que podamos pensar, no se ha demostrado que los niveles de testosterona ni de estradiol estén relacionados con la resistencia a la insulina ^(28,30).

MORAN et al ⁽³¹⁾, sugiere en un estudio realizado sobre población pediátrica que el eje GH/IGF-I es un importante contribuyente a la resistencia a la insulina de la pubertad. Sosteniendo que los niveles de IGF-I aumentan y disminuyen durante las etapas de la pubertad en un patrón que simula el aumento y la caída de la resistencia a la insulina durante los mismos.

Todo esto podría estar justificado por el aumento de la GH producida durante la pubertad, unido a un aumento de la secreción de esteroides sexuales y de los niveles de insulina. Todos estos factores pueden contribuir al aumento de los niveles de IGF-I e IGFBP-3, operando todos ellos sinérgicamente para la aceleración del crecimiento durante el brote puberal. La GH tiene efectos tanto anabólicos como diabetogénicos, y el aumento del IGF-I observado durante la pubertad puede ser un factor de equilibrio fisiológico de los efectos de la GH ⁽³¹⁾.

En un estudio realizado por HANNON et al ⁽³²⁾, sostienen que, además los niveles de adiponectina se reducen en proporción a la reducción de la sensibilidad a la insulina durante la pubertad. Asociando, además la pubertad, con un aumento de la lipólisis en el organismo, una disminución de la oxidación de la glucosa. En este estudio implican como responsable también a la hormona de crecimiento y a su receptor IGF-I ⁽³²⁾.

Las características metabólicas de la resistencia a la insulina puberal son una disminución de la oxidación de la glucosa y una disminución de la supresión de la insulina por la oxidación de los ácidos grasos libres ^(7,30). De acuerdo con el ciclo de Randle, el aumento de la oxidación de las grasas compite con la oxidación de la glucosa, lo que contribuye a la disminución de la captación de glucosa y la resistencia a la insulina ⁽³³⁾.

3.6. Síndrome del ovario poliquístico.

Otra de las etiologías que es importante remarcar por su prevalencia como etiología de resistencia para la insulina es el síndrome de ovario poliquístico.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más prevalente entre las mujeres durante la edad reproductiva. El SOP se caracteriza por hiperandrogenemia, hiperinsulinemia y secreción de adipoquinas alteradas del tejido adiposo. Además de la sensibilidad reducida a la insulina, las mujeres con SOP también presentan disfunción de las células β pancreáticas ⁽³⁴⁾.

Para realizar el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, es necesario cumplir al menos 2 criterios de Rotterdam: hiperandrogenismo/hiperandrogenemia, oligo/anovulación crónica y exploración ecográfica compatible con síndrome de ovario poliquístico ⁽³⁵⁾.

La insulinoresistencia guarda una estrecha relación con la génesis del síndrome de ovario poliquístico, así como en el desarrollo de algunas de sus comorbilidades metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico) ^(34,35).

4. DIAGNÓSTICO RESISTENCIA A LA INSULINA

En los últimos años, se han desarrollado diferentes técnicas para valorar la sensibilidad periférica a la insulina, considerándose en el momento actual el clamp euglucémico hiperinsulinémico como el estándar de oro para dicha valoración⁽³⁶⁾.

Sin embargo, esta técnica es compleja, cara y no exenta de riesgo, sobre todo en niños, realizándose en el momento actual sólo en estudios de investigación.

Otras técnicas más sencillas y prácticas en la clínica diaria como la insulinemia en ayunas, el índice HOMA (*homeostasis model assessment*) o QUICKI (*Quantitative Insulin Check Index*) entre otros, son las más utilizadas.

Si bien los índices HOMA y QUICKI correlacionan en forma similar con respecto al estándar de oro (clamp) para el diagnóstico de RI, el HOMA ha tenido mayor trascendencia en la práctica clínica.

4.1. Clamp euglucémico hiperinsulinémico

Se trata del estándar de oro para el diagnóstico de la resistencia a la insulina, fue propuesta por DeFronzo y colaboradores⁽³⁷⁾ en 1979. Se trata de una técnica muy compleja e invasiva que prácticamente no tiene aplicación clínica en el momento actual durante la labor clínica asistencial.

Sin embargo, como permite conocer tanto la sensibilidad tisular a la insulina (hepática y muscular) como la respuesta de la célula β a la glucosa, es frecuentemente utilizada en investigación⁽³⁷⁾.

4.2. Índice HOMA

El índice HOMA (*homeostasis model assessment*) es un índice indirecto de resistencia insulínica. Se trata de un método muy sencillo, de bajo coste y poco invasivo, basado en un modelo matemático que relaciona la insulina y la glucemia.

El índice HOMA se define como $\text{insulinemia } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucemia } (\text{mmol/l}) / 22,5$ ⁽³⁸⁾

Fue validado por Bonora et al⁽³⁸⁾ con el estándar de oro que es el clamp euglucémico hiperinsulinémico, demostrando ser un buen método para medir la sensibilidad periférica en estudios epidemiológicos.

Algunos estudios prospectivos en la población adulta demuestran cómo los sujetos con índice HOMA e insulinemia por encima del percentil P90 para su población, evolucionan a alteraciones cardiovasculares⁽³⁹⁾.

Actualmente no existe un punto de corte consenso para establecer el riesgo para la resistencia a la insulina.

El punto de corte de 3.16 sugerido por Keskin y colaboradores⁽³⁶⁾ para el diagnóstico de resistencia a la insulina en niños es de los más utilizados y de mayor aceptación entre diversos autores.

Sin embargo, en un estudio español realizado en adultos no diabéticos se estableció como p 90 el valor 3,830 y este umbral ha sido el más utilizado en toda la bibliografía nacional, incluida la pediátrica⁽³⁹⁾.

Por otro lado, en varios estudios, se ha observado que el índice HOMA aumenta con la edad y el estadio puberal de los niños y adolescentes, por lo que algunos autores prefieren utilizar valores un poco más altos⁽³⁸⁾.

En 2005 se realizó un estudio sobre población pediátrica en Zaragoza teniendo en cuenta el estadio puberal, en dicho estudio realizado por Tresaco y colaboradores⁽⁴⁰⁾ se establece como punto de corte valores de 3.

En otro estudio realizado por García-Cuartero⁽³⁸⁾ y colaboradores, donde también consideran diversos estadios puberales, corroboran también un índice de 3 como posible punto de corte⁽³⁸⁾.

Además, hay que tener en cuenta hablando de la población pediátrica, que todos los estudios están realizados en niños obesos con o sin insulinoresistencia por lo que resulta difícil la comparación, existiendo escasos estudios en población infantil no obesa y ninguno que considere todos los estadios puberales.

4.3. Índice QUICKI (*Quantitative Insulin Check Index*)

Se basa en un modelo logarítmico que también se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno mediante la siguiente ecuación:

$$QUICKI = 1 / [(\log \text{ insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)})]^{(41)}$$

El índice QUICKI descrito en el año 2000 por Katz et al, parece mostrar una correlación lineal excelente con el estándar de oro con una variabilidad y capacidad discriminativa similar a éste⁽⁴¹⁾.

El punto de corte propuesto por dicho autor es de 0,3 para la población adulta⁽⁴¹⁾. Siendo considerada resistencia a la insulina cuando se supera este valor.

En el estudio anteriormente mencionado realizado por García-Cuartero y colaboradores⁽³⁸⁾ proponen 1,1 como punto de corte para la población pediátrica.

5. CLÍNICA RESISTENCIA INSULINA

La resistencia a la insulina puede presentarse de varias maneras, según la etiología y la gravedad subyacentes.

Las consecuencias de la **resistencia a la insulina relacionada con la obesidad** incluyen:

- Diabetes mellitus tipo 2, aumento de los requisitos de insulina en la diabetes tipo 1.
- Enfermedad coronaria.
- síndrome metabólico.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Enfermedad del hígado graso no alcohólico.
- Ciertas enfermedades malignas relacionadas con la obesidad (por ejemplo, cáncer de endometrio).

Aunque las formas relacionadas con la obesidad y otras formas de resistencia a la insulina comparten características clínicas similares, los pacientes con síndromes genéticos suelen tener una resistencia a la insulina extrema y, por lo tanto, fenotipos más graves.

En la mayoría de los casos, todavía no se ha identificado la base precisa para el vínculo entre la resistencia a la insulina y los hallazgos clínicos. Es probable que las altas concentraciones de insulina en suero generadas en gran medida en respuesta al aumento de los niveles de glucosa estimulen en exceso vías específicas de respuesta a la insulina que están menos alteradas que las que afectan el transporte de glucosa. Otras características clínicas de la resistencia a la insulina.

Acantosis nigricans: la acantosis nigricans asocia comúnmente con la resistencia a la insulina, independientemente de su causa. Acanthosis nigricans es una lesión cutánea caracterizada por placas de color marrón, aterciopeladas e hiperqueratósicas. Las lesiones suelen encontrarse en la parte posterior del cuello, la axila.

Hiperandrogenismo y anomalías reproductivas: las mujeres con resistencia a la insulina suelen presentar anomalías reproductivas, mientras que los hombres no suelen presentarlas.

La mayoría de las mujeres con resistencia tisular severa a la insulina, independientemente de la causa, tienen hiperandrogenismo marcado. Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, esta asociación se ha descrito en mujeres

con el síndrome de resistencia a insulina tipo B (causado por autoanticuerpos receptores de insulina) o el síndrome tipo A (causado por defectos genéticos en el sistema de señalización de insulina, como las mutaciones en el gen del receptor de insulina). Las mujeres afectadas pueden presentar virilización manifiesta o hirsutismo, amenorrea e infertilidad. Los ovarios muestran un patrón poliquístico en la ecografía ⁽⁴²⁾.

6. SÍNDROME METABÓLICO

Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, la obesidad, particularmente la obesidad abdominal, está asociada con resistencia a los efectos de la insulina en la utilización de la glucosa periférica y los ácidos grasos, lo que a menudo conduce a la diabetes mellitus tipo 2. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia asociadas, y las citocinas adipocíticas (adipocinas) también pueden provocar disfunción endotelial vascular, un perfil lipídico anormal, hipertensión e inflamación vascular, todo lo cual promueve el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La coexistencia de factores de riesgo metabólicos mencionados tanto para la diabetes tipo 2 como para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (obesidad abdominal, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión) sugirió la existencia de un "síndrome metabólico". Otros nombres aplicados a este conjunto de hallazgos incluyen el síndrome X, el síndrome de resistencia a la insulina, el cuarteto mortal o el síndrome de dislipidemia por obesidad. ⁽⁴³⁾

6.1. Definición síndrome metabólico

Existen varias definiciones para el síndrome metabólico, lo que conlleva algunas dificultades para comparar los datos de los estudios que utilizan diferentes criterios.

Los **criterios de ATP III** (2001 National Cholesterol Education Program ATP III): definen el síndrome metabólico como la presencia de tres de los siguientes cinco rasgos ⁽⁴⁴⁾:

- Obesidad abdominal, definida como una circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
- Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para los triglicéridos elevados.
- Colesterol lipoproteínico de alta densidad (HDL) en suero < 40 mg/dL (1 mmol/L) en hombres y < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico para la presión arterial elevada.

- Glucosa en plasma en ayunas (FPG) ≥ 100 mg / dL (5.6 mmol/L).

La **Federación Internacional de Diabetes (FID)**⁽⁴⁴⁾ actualizó sus criterios de síndrome metabólico en 2006. La obesidad central es un elemento esencial en esta definición, con diferentes umbrales de circunferencia de cintura establecidos para diferentes grupos de raza / etnia:

- Aumento de la circunferencia de la cintura, con puntos de corte de circunferencia de cintura étnicos específicos MÁS dos de los siguientes:
 - o Triglicéridos ≥ 150 mg / dL (1.7 mmol / L) o tratamiento para triglicéridos elevados.
 - o Colesterol HDL < 40 mg / dL (1.03 mmol / L) en hombres o < 50 mg / dL (1.29 mmol / L) en mujeres, o tratamiento para HDL bajo.
 - o Presión arterial sistólica ≥ 130 , presión arterial diastólica ≥ 85 o tratamiento para la hipertensión.
 - o Glucosa en ayunas ≥ 100 mg / dL (5.6 mmol / L) o diabetes tipo 2 diagnosticada previamente.

6.2. Síndrome metabólico en pediatría

El síndrome metabólico también puede ocurrir en población pediátrica y adolescente, pero no hay consenso sobre la definición del mismo.

La definición del síndrome metabólico realizada por la Federación Internacional de Diabetes (FID) en niños de 10 a 16 años de edad es similar a la utilizada por la FID para adultos, excepto en que en adolescentes usa percentiles de circunferencia de cintura específicos por etnia y un nivel de corte para el HDL en lugar de un corte específico por sexo. Para niños mayores de 16 años, se pueden utilizar los criterios de adultos. En niños menores de 10 años no es posible realizar un diagnóstico certero de síndrome metabólico, pero se recomienda vigilancia si la circunferencia de la cintura es del percentil 90 ⁽⁴⁵⁾.

OBJETIVOS

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

H1: la sensibilidad de la insulina se modifica con la pubertad.

H0: la sensibilidad a la insulina no se modifica con la pubertad.

OBJETIVOS DEL TRABAJO.

El objetivo general del presente trabajo es establecer el mejor punto de corte para el índice HOMA (Homeostatic Model Assessment) para la identificación de la resistencia a la insulina en la población pediátrica de nuestro medio ajustada según estadio puberal.

Objetivos específicos.

1. Identificar resistencia a la insulina en una población de niños con normopeso, sobrepeso y obesidad definir su situación antropométrica y puberal junto a las variables que definen el riesgo metabólico.
2. Definir los puntos de corte adecuados para índice HOMA de resistencia a la insulina dependiendo del estadio puberal y para cada sexo.
3. Determinar que existen variaciones en la definición de la resistencia a la insulina dependiendo del tipo de clasificación usada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional de cohortes donde, con el fin de conseguir una muestra representativa para cada sexo y estadio puberal, se fusionaron datos observacionales de tres proyectos pertenecientes al grupo de investigación GENUUD (Growth, exercise, nutrition and development) (PI11/02042: "Asociación entre variantes génicas, biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y riesgo cardiovascular en niños obesos (GENOBOX)"; EC10-056: "Ensayo clínico sobre efectos de la metformina en la obesidad pediátrica: efectos en la masa corporal, perfil de biomarcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular, e impacto en factores relacionados con el síndrome metabólico"; PI16/00871: "Pubertad y riesgo metabólico en niños obesos: alteraciones epigenéticas e implicaciones fisiopatológicas y diagnósticas. Estudio PUBMEP") llevados a cabo en población infantil española con y sin obesidad.

Dichos proyectos se desarrollaron entre los años 2012 y 2018 en hospitales de Santiago de Compostela, Zaragoza, Córdoba y Granada tras aprobación de los comités de ética de cada uno de los centros, y de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

El tamaño inicial consistió 2091 niños y adolescentes, de los cuales se eliminó aquellos que no tenían datos sobre insulina y/o glucemia.

El tamaño final estuvo constituido por 1996 individuos, de edades comprendidas entre 1,1 y 18,2 años.

Todos los pacientes y sus familias recibieron la información correspondiente a cada uno de los proyectos, y firmaron el consentimiento informado aprobado por cada uno de los Comités Éticos locales. En Zaragoza fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA).

MEDICIÓN DE LAS VARIABLES:

Variables clínicas

1. Demográficas

- **Edad:** edad decimal en la fecha en que se realiza la consulta incluyendo una cifra decimal.
- **Sexo:** varón o mujer.
- **Estadio puberal:** se emplearon los estadios de Tanner. La escala define las medidas físicas sexuales, como el tamaño de las mamas, genitales, volumen testicular y el desarrollo del vello púbico y axilar. Según estos parámetros los clasifica en I, II, III, IV y V. Siendo Tanner I prepuberal, Tanner II comienzo de la pubertad, y Tanner III, IV y V postpuberales.

2. Antropométricas

- **Peso:** se realizó mediante báscula electrónica (SOEHNLE PROFESSIONAL 2755), con una precisión de 100g. El niño debía estar de pie, descalzo, en ropa interior y colocado encima de la báscula sin otro punto de apoyo. El valor obtenido se expresó en Kilogramos (Kg) y con una cifra decimal.
- **Talla:** para la medición de la misma se empleó un tallímetro modelo HOLTAIN LIMITED CRYMMICH, PEMBS, U.K con una precisión de 0,1 cm. La técnica correcta consiste en colocar al sujeto de pie, descalzo, con la cabeza colocada de tal forma que el plano de Frankfurt sea horizontal, con los pies juntos, las rodillas en extensión y los talones, las nalgas y la espalda estén en contacto con la pieza vertical del aparato medidor. El valor obtenido se expresó en centímetros (cm) con una cifra decimal.
- **Índice de masa corporal (IMC):** se calculó relacionando el peso y la altura mediante la fórmula de Quetelet: $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla(m}^2\text{)}$. El valor obtenido se expresó con una cifra decimal en Kg/m². La obesidad se definió como un IMC igual o superior a 30 kg/m², el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 kg/m² e inferior a 30 kg/m² y la normalidad en el peso como un IMC igual o superior a 18 kg/m² e inferior a 25 kg/m².
- **IMC-z-score:** se calculó la puntuación z del IMC, acorde con edad y sexo, para conocer el múltiplo o fracción de DE que un individuo se separa de la media. Se emplearon como referencia las curvas del estudio de crecimiento de Hernández de 1988.
- **Circunferencia de cintura:** expresada en centímetros (cm) realizando la medición de la misma mediante una cinta métrica midiendo el perímetro

abdominal entre la última costilla y la cresta ilíaca, con el sujeto de pie y con respiración normal.

- **Circunferencia de cadera:** expresada en centímetros. La circunferencia de la cadera se tomó midiendo a nivel de los trocánteres mayores coincidiendo con la sínfisis pubiana. Para ello, el sujeto debía estar de pie, con los glúteos relajados y los pies juntos.
- **Tensión arterial:** se realizó la medida de la tensión arterial mediante un tensiómetro electrónico, usando el manguito adecuado según la complexión del paciente. Permaneciendo el borde inferior del manguito a 2 cm por encima de la fosa antecubital. El paciente permaneció correctamente sentado con la espalda apoyada, brazo relajado sin ropa que le oprima y apoyado sobre una mesa o soporte, con la palma de la mano hacia arriba y el codo ligeramente flexionado a la altura del corazón. La medición se expresa en mm Hg.
- **Frecuencia cardíaca:** obtenida mediante el mismo dispositivo electrónico usado para la medida de la tensión arterial durante la medición de la misma. Expresada en latidos por minuto.

Variables analíticas

En este estudio se tuvieron en cuenta aquellas variables analíticas relacionadas con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

Para la obtención de las mismas se realizó a los sujetos una analítica sanguínea, a la que el sujeto debía acudir en ayunas.

- **Glucosa basal:** expresada en mg/dL, medida mediante el kit inmulite ®
- **Insulina basal:** expresada en mU/L, medida mediante el kit inmulite ®
- **Colesterol total:** expresado en mg/dL
- **Colesterol HDL:** expresado en mg/dL
- **Triglicéridos:** expresados en mg/dL

Para la mensuración del riesgo que presentaban los sujetos para sufrir resistencia a la insulina se usó el índice HOMA-IR y el índice QUICKI.

- El **índice HOMA** se define como *insulinemia ($\mu\text{U/ml}$) x glucemia (mmol/l)/22,5.*⁽³⁸⁾
- El **índice QUICKI** se calculó según la siguiente fórmula: *QUICKI= $1/[(\log \text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{glucosa plasmática en ayuno } (\text{mg/dl}))]$.*⁽³⁸⁾

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico de los datos y la construcción de los modelos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics® versión 20.0. Se fijó un grado de significación estadística de $p < 0,05$. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes (%) y las cuantitativas como media (\bar{x}) y desviación típica (DT).

La diferencia de variables categóricas entre los distintos grupos fue analizada mediante el **test de Chi2 de Pearson**, aplicando la corrección de Fisher en los casos necesarios. Y para las variables continuas: si cumplían criterios de normalidad se aplicó el test de T de student, si no cumplían los criterios de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) se aplicaron test no paramétricos de **Mann-Whitney o Kruskal- Wallis** (según número de grupos a evaluar); y si cumplían normalidad se utilizó el **test de ANOVA**, con la prueba post hoc de Bonferroni (cuando las diferencias se establecieron en más de dos grupos) para determinar entre qué grupos se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas.

Además, se aplicó el **test de ANCOVA** para determinar si seguía habiendo diferencias estadísticamente significativas ajustado por índice de masa corporal.

Posteriormente se clasificó a la población en insulinoresistente y no insulinoresistente según dos clasificaciones, realizando comparaciones de los resultados obtenidos tras la aplicación de las mismas.

- **Clasificación número 1** ($\text{HOMA} > 3 = \text{insulinoresistencia}$)⁽³⁶⁾ se trata del punto de corte para definir insulinoresistencia más aceptado por la literatura.
- **Clasificación número 2**⁽⁴⁹⁾ surge de los proyectos en los que se reclutaron a los individuos del presente estudio. En este análisis solo se usaron niños normopeso obteniendo así el percentil 95 para aplicarlo al resto de la población, independientemente de su peso. Siendo los puntos de corte:
 - o **Niños prepuberales** considera insulinoresistencia si se presenta un HOMA mayor a 2.5 ⁽⁴⁹⁾ tanto varones como mujeres.
 - o **Niños puberales**⁽⁴⁹⁾ teniendo en cuenta un punto de corte diferente para cada sexo:
 - **Varones** considerados como insulinoresistentes si presentaban un HOMA mayor a 3,38
 - **Mujeres** consideradas como insulinoresistentes si el HOMA era mayor a 3,905.

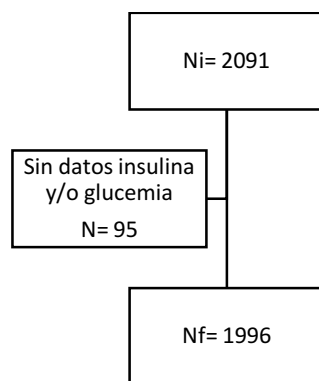
Para determinar el punto de corte adecuado para el índice HOMA para cada estadio puberal de Tanner y para cada sexo se usaron **árboles de clasificación tipo CART**, para los cuales la insulinoresistencia fue definida como una insulina en ayunas $> 15 \mu\text{UI/mL}$, tomando como referencia una revisión realizada por Ten y MacLaren que define insulinoresistencia en niños a una concentración de insulina basal en suero $\geq 15 \mu\text{UI/mL}$, sin discriminar por edad ni estadio puberal ⁽⁴⁸⁾.

A continuación, se clasificó a la población según los puntos de corte propuestos y se compararon los resultados con respecto a las clasificaciones anteriores.

RESULTADOS

Se fusionaron datos observacionales de tres proyectos pertenecientes al grupo de investigación GENU D GENOBX, Ensayo clínico sobre efectos de la metformina en la obesidad pediátrica y Estudio PUBMEP, añadiendo aumentar el número de sujetos dentro del grupo de normopeso 30 pacientes pertenecientes a la consulta de Endocrinología pediátrica del hospital clínico universitario Lozano Blesa entre los años 2012 y 2019.

Figura 1 Diagrama de la muestra.



Ni= tamaño inicial de la muestra, Nf= tamaño final de la muestra.

Las características generales de la muestra se reflejan en la *tabla 1*.

Tabla 1 Características generales de la muestra.

Variable		Sexo			
		total	Varón	Mujer	P
Edad		10,7 \pm 2,8	10,8 \pm 2,8	10,6 \pm 2,9	0,147
IMC	Normopeso	583	306 (52,5 %)	277 (47,5 %)	0,015
	Sobrepeso/obesidad	1413	657 (46,5 %)	756 (53,5 %)	
Estadio Puberal	I	1133	604 (53,3 %)	529 (46,7 %)	P<0,001
	II	210	107 (51,0 %)	103 (49 %)	
	III	153	82 (53,6 %)	71 (46,4 %)	
	IV	162	64 (39,5 %)	98 (60,5 %)	
	V	197	54 (27,4 %)	143 (72,6 %)	

Variables cuantitativas resultados expresados en media \pm desviación típica.

Variables cualitativas expresadas en n y % con respecto a fila.

P= nivel de significación del test T de student en las variables cuantitativas y χ^2 en aquellas cualitativas. IMC=índice de masa corporal.

La muestra estaba formada por 963 varones (48,2 %) y 1033 mujeres (51,8 %). En cuanto a la variable del IMC podemos apreciar también una distribución equitativa por sexos y según subgrupos (Normopeso y sobrepeso/obesidad).

Por otro lado, si tenemos en cuenta los estadios de Tanner podremos ver que también existe una proporción equitativa entre varones y mujeres para cada estadio, excepto en estadio V donde existe más proporción de mujeres que varones (143 frente a 54).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el IMC, entre sexo y estadio de puberal pero no se encontraron con respecto al sexo y la edad.

Figura 2 Distribución de la muestra por sexos.



Figura 3 distribución de la muestra según estadio puberal.

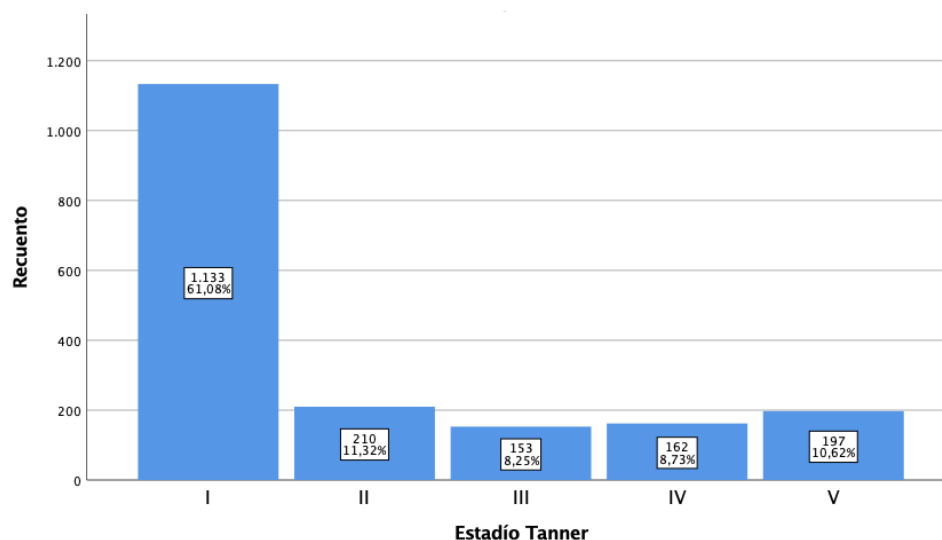


Figura 4 distribución de la muestra según estadio puberal y sexo.

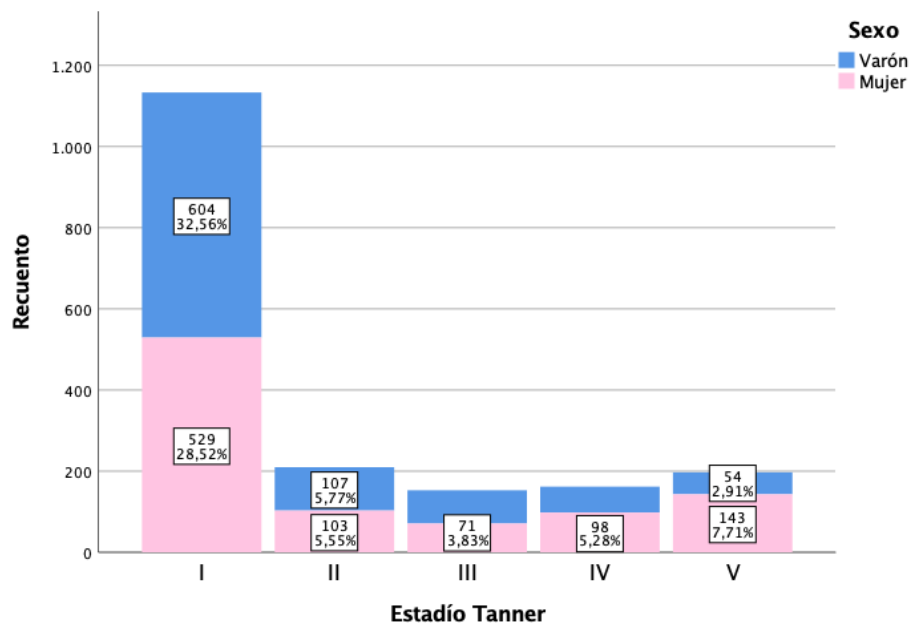
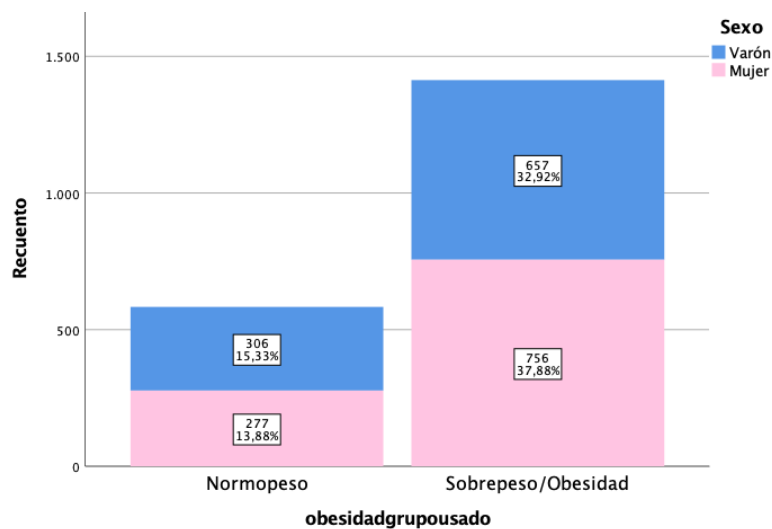


Figura 5 distribución de la muestra según grado adiposidad (IMC) y sexo.



Para cumplir los objetivos propuestos en el presente trabajo se realizaron los siguientes análisis:

- Descripción de las características demográficas y antropométricas de la muestra y su distribución buscando si existen diferencias estadísticamente significativas por estadio puberal, sexo y adiposidad.
- Descripción de las variables analíticas de resistencia a la insulina e índice metabólico buscando si existen diferencias estadísticamente significativas por estadio puberal, sexo y adiposidad.

- Búsqueda del mejor punto de corte para definir resistencia a la insulina para índice HOMA por cada estadio puberal y sexo.
- Comparación de los puntos de corte propuestos para el índice HOMA para resistencia a la insulina con respecto a clasificaciones previas.

1. ESTUDIO DE LAS VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS DE LA MUESTRA.

Se estudió sexo, edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), puntuación Z para IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica realizando el estudio descriptivo según estadio puberal, sexo y adiposidad.

En primer lugar, se realizó el análisis descriptivo diferenciando entre normopesos y sobrepeso/obesidad en el total de la muestra y luego se analizó por separado cada sexo.

Posteriormente se estudió si existían diferencias estadísticamente significativas entre las variables y el estadio puberal, usando el test de ANOVA con la prueba post hoc de Bonferroni (cuando las diferencias se establecieron en más de dos grupos) para determinar entre qué grupos se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas. Los resultados obtenidos se expresan en *las tablas 2, 3 y 4*.

Tabla 2 Variables demográficas y antropométricas en el total de la muestra.

Variable	IMC	Estadio puberal					p
		I N= 1133	II N=210	III N=153	IV N=162	V N=197	
Edad	normopeso	8,90 _a ± 1,80	11,4 _b ±1,6	13,0 _c ±1,4	13,90 _c ± 1,50	15,1 _d ±1,6	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	8,80 _a ± 2,0	11,5 _b ±1,5	12,6 _c ±1,4	13,6 _c ±1,40	14,5 _e ±1,5	<0,001
Peso (kg)	Normopeso	28,9 _a ±6,1	37,8 _b ±8,4	45,7 _c ±8,9	49,5 _c ±11,7	55,7 _d ±10,7	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	48,00 _a ±13,7	60,9 _b ±13,0	67,80 _c ±14,3	76,1 _d ±15,8	82,4 _e ±15,5	<0,001
Talla (m)	normopeso	1,31 _a ±0,11	1,45 _b ±0,10	1,54 _c ±0,09	1,58 _{c,d} ±0,25	1,62 _d ±0,23	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	1,36 _a ± 0,12	1,50 _b ± 0,08	1,56 _c ± 0,08	1,62 _d ±0,08	1,64 _d ± 0,08	<0,001
IMC (kg/m ²)	normopeso	16,45 _a ±1,60	17,79 _b ±2,17	18,98 _b ±2,19	18,75 _b ±3,48	20,37 _c ±3,17	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	25,33 _a ±4,26	26,42 _b ±3,72	27,46 _{b,c} ±4,17	28,95 _{c,d} ±4,67	30,35 _d ±4,56	<0,001
zIMC	normopeso	-0,30 _a ±0,56	-0,27 _{a,b} ±0,67	-0,19 _{a,b} ±4,17	-0,30 _{a,b} ±0,58	-0,06 _b ±0,51	0,042
	Sobrepeso/obesidad	2,91 _a ± 1,61	2,28 _b ±1,02	2,30 _{b,c} ±1,12	2,55 _{a,b} ±1,31	2,77 _{a,c} ±1,30	<0,001
Perímetro cintura (cm)	normopeso	58,8 _b ±6,3	60,9 _b ±15,0	64,7 _a ±16,3	64,2 _a ±18,9	51,5 _b ±32,3	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	80,6 _a ±14,0	84,6 _{a,b} ±18,4	82,1 _{a,b} ±24,0	87,7 _b ±19,7	81,4 _{a,b} ±37,7	0,003
Perímetro cadera (cm)	normopeso	67,2 _a ±6,7	71,7 _a ±17,7	76,9 _b ±23,0	76,5 _c ±26,1	72,5 _a ±36,4	0,022
	Sobrepeso/obesidad	85,0 _a ±11,1	92,3 _b ±18,2	92,6 _{b,c} ±26,3	100,9 _c ±21,5	89,6 _{a,b} ±43,3	<0,001
Frecuencia cardíaca (lpm)	normopeso	82,35 _a ± 13,58	75,85 _{a,b} ±12,87	71,62 _b ±24,20	72,55 _{a,b} ±18,53	72,72 _{b,c} ±19,23	0,004
	Sobrepeso/obesidad	86,67 _a ± 13,32	80,06 _b ±16,00	78,71 _b ± 14,81	78,92 _b ±13,18	77,95 _b ±17,01	<0,001
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	normopeso	97,12 _a ± 11,68	103,64 _b ±9,74	99,88 _{a,b} ± 25,86	101,68 _{a,b} ± 21,31	104,02 _b ±22,92	0,002
	Sobrepeso/obesidad	108,42 _a ±12,91	110,62 _{a,b} ±14,77	113,12 _{b,c} ±12,45	116,43 _{c,d} ± 15,10	118,70 _d ± 16,87	<0,001
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	normopeso	59,67 _a ± 9,97	63,95 _{a,b} ±8,42	59,90 _{a,b} ± 15,80	60,40 _{a,b} ± 12,91	66,38 _b ± 16,35	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	66,36 _a ± 10,73	66,66 _a ± 11,69	65,95 _a ± 7,20	68,32 _{a,b} ± 10,64	70,34 _b ±11,85	0,001

P: nivel de significación para ANOVA. Se realiza T de student entre los diferentes subgrupos, los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en p< 0,05 en la prueba bilateral de igualdad para medias de columna. Variables cuantitativas resultados expresados en media ± desviación típica. IMC=índice de masa corporal.

Tabla 3 variables demográficas y antropométricas en varones.

Variable	IMC	Estadio puberal					P
		I N= 604	II N=107	III N=82	IV N=64	V N=54	
Edad (años)	Normopeso	9,1 _a ±1,9	12,0 _b ±1,3	13,7 _c ±0,9	14,5 _{c,d} ±1,1	15,8 _d ±1,5	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	9,3 _a ±2,0	12,0 _b ±1,2	13,3 _c ±1,2	14,1 _c ±1,1	15,7 _d ±1,1	<0,001
Peso (kg)	Normopeso	29,0 _a ±6,2	39,7 _b ±8,7	48,8 _c ±8,8	53,2 _c ±9,2	63,1 _d ±8,0	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	50,9 _a ±14,0	64,7 _b ±13,4	71,8 _c ±13,8	83,3 _d ±17,8	94,1 _e ±18,1	<0,001
Talla (m)	Normopeso	1,32 _a ±0,10	1,48 _b ±0,10	1,58 _c ±0,08	1,66 _c ±0,10	1,75 _d ±0,09	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	1,39 _a ±0,12	1,53 _b ±0,08	1,59 _b ±0,08	1,66 _c ±0,08	1,73 _c ±0,08	<0,001
IMC (kg/m ²)	Normopeso	16,43 _a ±1,57	17,91 _b ±2,24	19,28 _{c,d} ±2,07	19,12 _{b,c} ±2,09	20,63 _d ±1,57	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	25,91 _a ±4,25	27,12 _{a,b} ±3,84	28,24 _{b,c} ±4,12	30,12 _{c,d} ±4,90	31,22 _d ±5,35	<0,001
zIMC	Normopeso	-0,31 _a ±0,61	-0,29 _b ±1,11	-0,18 _a ±0,58	-0,38 _a ±0,61	-0,15 _a ±0,43	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	3,30 _a ±1,72	2,49 _b ±1,11	2,43 _b ±1,14	2,72 _{a,b} ±1,37	2,56 _{a,b} ±1,37	0,001
Perímetro cintura (cm)	Normopeso	58,7 _a ±5,9	60,3 _a ±17,9	63,9 _a ±21,5	63,8 _a ±20,8	44,3 _b ±37,2	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	82,7 _a ±14,5	87,60 _{a,b} ±18,6	83,4 _{a,b} ±29,1	92,8 _b ±21,1	81,9 _{a,b} ±44,7	<0,001
Perímetro cadera (cm)	Normopeso	67,3 _a ±6,6	69,7 _{a,b} ±21,8	76,0 _{a,b} ±25,3	72,9 _{b,c} ±30,1	71,7 _a ±37,5	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	86,20 _a ±12,1	92,7 _{a,b} ±21,3	89,4 _{a,b} ±31,3	99,6 _b ±25,9	83,0 _a ±49,3	<0,001
Frecuencia cardíaca (lpm)	Normopeso	79,8 _a ±13,20	75,00 _{a,b} ±16,35	65,16 _b ±28,26	69,65 _{a,b} ±12,26	70,73 _{a,b} ±15,73	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	86,25 _a ±12,22	77,38 _b ±10,62	76,08 _b ±15,91	74,14 _b ±14,65	73,24 _b ±13,89	<0,001
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	Normopeso	96,60 _a ±12,45	104,87 _{a,b} ±9,97	95,97 _{a,b} ±34,50	108,54 _b ±12,10	108,42 _{b,c} ±16,46	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	109,29 _a ±13,72	113,27 _a ±10,88	114,42 _{a,b} ±11,99	121,21 _{b,c} ±17,05	128,2 _c ±17,74	<0,001
Tensión arterial diastólica (mm Hg).	Normopeso	58,46 _a ±9,77	64,60 _a ±7,14	57,61 _a ±20,66	62,75 _a ±8,90	69,62 _a ±15,22	0,248
	Sobrepeso/obesidad	66,74 _a ±10,76	67,14 _{a,b} ±9,23	65,54 _a ±7,08	68,05 _{a,b} ±9,24	71,66 _b ±9,62	<0,001

P: nivel de significación para ANOVA.

Se realiza T de student entre los diferentes subgrupos, los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en p<0,05 en la prueba bilateral de igualdad para medias de columna.

Variables cuantitativas resultados expresados en media ± desviación típica. IMC=índice de masa corporal.

Tabla 4 variables demográficas y antropométricas en mujeres.

Variable	IMC	Estadio puberal					P
		I N=529	II N=103	III N=71	IV N=98	V N=143	
Edad (años)	Normopeso	8,8 _a ±1,8	10,08 _b ±1,7	12,1 _{b,c} ±1,5	13,2 _c ±1,6	14,8 _d ±1,5	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	8,3 _a ±1,9	10,9 _b ±1,5	11,8 _c ±1,3	13,3 _d ±1,4	14,1 _e ±1,4	<0,001
Peso (kg)	Normopeso	28,6 _a ±6,0	35,7 _b ±7,5	41,6 _{b,c} ±7,3	45,6 _c ±12,9	52,2 _d ±10,1	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	44,9 _a ±12,6	57,0 _b ±11,4	63,3 _b ±13,6	72,3 _c ±13,3	78,4 _d ±12,3	<0,001
Talla (m)	Normopeso	1,31 _a ±0,11	1,41 _{a,b} ±0,10	1,48 _{b,c} ±0,09	1,51 _{b,c,d} ±0,33	1,56 _d ±0,25	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	1,33 _a ±0,11	1,48 _b ±0,08	1,53 _c ±0,07	1,59 _d ±0,07	1,61 _d ±0,06	<0,001
IMC (kg/m ²)	Normopeso	16,46 _a ±1,64	17,64 _{a,b} ±2,11	18,58 _{b,d} ±2,32	18,36 _{b,c} ±4,53	20,24 _d ±3,71	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	24,71 _a ±4,18	25,71 _{a,b} ±3,47	26,60 _{b,c} ±4,09	28,33 _{c,d} ±4,45	30,05 _d ±4,24	<0,001
zIMC	Normopeso	-0,27 _a ±0,49	-0,24 _a ±0,74	-0,21 _a ±0,61	-0,21 _a ±0,54	-0,02 _b ±0,54	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	2,49 _{a,b} ±1,37	2,07 _a ±0,89	2,15 _a ±1,10	2,45 _{a,b} ±1,28	2,84 _b ±1,28	<0,001
Perímetro cintura (cm)	Normopeso	58,8 _a ±6,8	61,9 _a ±9,2	65,8 _a ±4,7	64,6 _b ±17,1	54,9 _a ±29,5	0,02
	Sobrepeso/obesidad	78,3 _a ±13,1	81,5 _a ±17,9	80,7 _a ±16,7	85,1 _a ±18,6	81,2 _a ±35,3	0,019
Perímetro cadera (cm)	Normopeso	67,0 _a ±6,7	74,6 _b ±9,8	78,2 _{b,c} ±20,2	80,7 _c ±20,4	72,9 _b ±36,3	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	83,7 _a ±9,8	91,8 _{a,b,d} ±14,7	96,5 _{b,d} ±18,0	101,6 _{b,c} ±19,0	91,95 _d ±40,95	0,004
Frecuencia cardíaca (lpm)	Normopeso	85,74 _a ±13,45	76,42 _{a,b} ±10,34	80,57 _{a,b} ±11,2	75,13 _{a,b} ±22,79	73,58 _b ±20,70	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	87,09 _a ±14,34	82,49 _{a,b} ±18,85	82,76 _{a,b} ±12,13	81,96 _{a,b} ±11,36	79,82 _b ±17,84	<0,001
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	Normopeso	97,77 _a ±10,65	102,14 _{a,b} ±9,45	104,21 _{a,b} ±9,45	94,20 _{b,c} ±26,47	101,92 _c ±25,34	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	107,47 _a ±11,91	107,96 _{a,b} ±17,51	111,69 _{a,b,c} ±12,90	113,77 _{b,c} ±13,29	115,26 _c ±15,18	<0,001
Tensión arterial diastólica (mm Hg).	Normopeso	61,19 _a ±10,03	63,16 _{a,b} ±9,85	62,42 _{a,b} ±7,31	57,84 _b ±16,04	64,84 _b ±16,82	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	65,95 _a ±10,70	66,19 _{a,b} ±13,77	66,41 _{a,b} ±7,37	68,47 _{a,b} ±11,41	69,89 _b ±12,53	<0,001

P: nivel de significación para ANOVA Se realiza T de student entre los diferentes subgrupos, los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en p< 0,05 en la prueba bilateral de igualdad para medias de columna. Variables cuantitativas resultados expresados en media ± desviación típica. IMC=índice de masa corporal.

Podemos ver que existen diferencias estadísticamente significativas entre todas las variables en el total de la muestra, ya sea en el grupo de normopeso o sobrepeso/obesidad, pero en cambio, si tenemos en cuenta el sexo, podemos ver que en varones existen diferencias estadísticamente significativas para todas las variables estudiadas excepto para la tensión arterial diastólica en varones normopeso, lo cual no ocurre en mujeres.

Si determinamos entre qué grupos de estadio puberal se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas podemos ver; Si analizamos la **variable edad**, que todos los estadios son diferentes, excepto el estadio III y IV que no presentan diferencias estadísticamente significativas entre ellos ya que tienen edades muy similares.

Si nos fijamos en los varones algo similar ocurre con los estadios IV y V. En mujeres, por otro lado, podemos ver que todos los estadios son diferentes excepto el estadio III el cual no tiene diferencias estadísticamente significativas con respecto al estadio II y al IV, ya que la edad media es similar a la de los estadios superior e inferior.

En cuanto al **peso**, podemos ver que existen diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los estadios en el total de la muestra y en varones, pero en mujeres podemos ver que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el estadio II y III.

Para el resto de las variables podemos observar un fenómeno compartido, viendo que las mayores diferencias se centran entre el estadio I y el estadio V de Tanner ya sea en el total de la muestra como para cada sexo.

2. ESTUDIO DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS RELACIONADAS CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y SÍNDROME METABÓLICO.

Se analizaron las variables analíticas relacionadas con resistencia a insulina y síndrome metabólico, como son glucemia, niveles de insulina, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y además de los índices HOMA y QUICKI realizando el estudio descriptivo según los grupos anteriormente descritos.

Posteriormente se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas entre las variables y el estadio puberal, usando el test de ANOVA con la prueba post hoc de Bonferroni (cuando las diferencias se establecieron en más de dos grupos) para determinar entre qué grupos se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas. Se analizó los resultados por cada sexo por separado.

Los resultados obtenidos se expresan en las *tablas 5 y 6*.

Tabla 5 variables analíticas relacionadas con resistencia a insulina y síndrome metabólico en varones.

Variable	IMC	Estadio puberal					P1	P2
		I N= 604	II N=107	III N=82	IV N=64	V N=54		
Glucemia (mg/dL)	Normopeso	83,89 _a ± 6,65	86,17 _{a,b} ± 9,44	87,80 _{a,b} ± 7,83	91,16 _b ± 10,26	83,25 _a ± 8,86	<0,001	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	85,34 _a ± 7,85	86,89 _b ± 7,24	87,63 _a ± 6,80	85,15 _a ± 10,45	83,61 _a ± 7,57	0,073	0,065
Insulina (μUI/mL)	Normopeso	5,11 _a ± 2,72	7,37 _b ± 4,79	9,54 _{b,c} ± 5,10	11,47 _c ± 4,59	7,25 _{a,b} ± 3,25	<0,001	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	9,69 _a ± 6,57	14,07 _b ± 13,46	16,11 _b ± 8,97	16,72 _b ± 9,81	15,95 _b ± 11,88	<0,001	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	Normopeso	172,28 _a ± 31,18	172,37 _{a,b} ± 7,66	154,36 _{a,b} ± 34,05	152,32 _b ± 23,75	149,10 _{b,c} ± 34,99	<0,001	0,050
	Sobrepeso/obesidad	166,55 _a ± 30,04	164,79 _a ± 26,47	160,56 _{a,b} ± 28,33	145,25 _b ± 28,87	153,29 _{a,b} ± 26,11	<0,001	0,002
Colesterol HDL (mg/dL)	Normopeso	66,29 _a ± 15,03	65,10 _a ± 11,64	58,95 _{a,b} ± 13,85	57,60 _{a,b} ± 15,56	46,20 _b ± 19,73	<0,001	0,015
	Sobrepeso/obesidad	52,63 _a ± 12,71	51,04 _{a,b} ± 10,45	49,87 _{a,b} ± 11,79	42,02 _b ± 9,68	41,05 _c ± 7,83	<0,001	<0,001
Triglicéridos (mg/dL)	Normopeso	51,84 _a ± 19,96	54,34 _a ± 26,20	55,48 _a ± 21,01	60,68 _a ± 23,80	53,25 _a ± 26,31	0,342	0,667
	Sobrepeso/obesidad	71,02 _a ± 37,82	71,08 _a ± 35,81	72,96 _a ± 32,77	77,79 _a ± 36,76	77,05 _a ± 28,11	0,014	0,950
Índice HOMA	Normopeso	1,26 _a ± 2,15	3,39 _{a,b} ± 10,05	3,87 _{a,b} ± 6,05	5,57 _b ± 10,83	1,51 _{a,b} ± 0,73	<0,001	0,005
	Sobrepeso/obesidad	2,08 _a ± 1,53	3,05 _b ± 2,98	3,56 _b ± 2,18	3,57 _b ± 2,23	3,90 _b ± 3,95	<0,001	<0,001
Índice QUICKI	Normopeso	0,39 _a ± 0,04	0,38 _{a,b} ± 0,05	0,35 _{b,c} ± 0,04	0,34 _c ± 0,03	0,37 _{a,b,c} ± 0,03	<0,001	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	0,36 _a ± 0,04	0,34 _a ± 0,04	0,33 _a ± 0,04	0,33 _a ± 0,03	0,33 _b ± 0,03	<0,001	<0,001

P1: nivel de significación para ANOVA P2: nivel de significación para ANCOVA ajustado por IMC

Se realiza *T* de student entre los diferentes subgrupos, los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en $p < ,05$ en la prueba bilateral de igualdad para medias de columna.

Variables cuantitativas resultados expresados en media ± desviación típica

Tabla 6 variables analíticas relacionadas con resistencia a insulina y síndrome metabólico en mujeres.

Variable	IMC	Estadio puberal					P1	P2
		I N=529	II N=103	III N=71	IV N=98	V N=143		
Glucemia (mg/dL)	Normopeso	83,75 _a ±7,05	87,96 _a ± 6,48	85,78 _a ± 4,98	85,45 _a ± 7,50	89,90 _a ±33,23	0,157	0,118
	Sobrepeso/Obesidad	83,46 _a ± 7,31	85,70 _{a,b} ± 7,01	87,01 _b ± 7,49	88,35 _b ±7,10	85,37 _{a,b} ± 7,88	<0,001	<0,001
Insulina (μUI/mL)	Normopeso	5,76 _a ±3,28	9,10 _c ±4,54	15,37 _c ±11,75	13,41 _{c,d} ±8,55	10,55 _{b,d} ±4,51	<0,001	<0,001
	Sobrepeso/Obesidad	10,72 _a ±7,45	14,67 _b ±7,80	17,19 _{b,c} ±8,87	16,92 _{b,c} ±8,91	18,67 _c ±9,73	<0,001	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	Normopeso	170,95 _a ± 25,30	169,57 _{a,b} ±24,54	159,47 _b ± 24,46	155,79 _b ± 25,26	164,11 _b ± 24,29	<0,001	0,025
	Sobrepeso/obesidad	167,25 _a ±30,07	156,48 _b ± 26,89	159,46 _{a,b} ± 25,10	162,02 _{a,b} ±27,30	157,06 _b ±30,51	<0,001	0,025
Colesterol HDL (mg/dL)	Normopeso	62,48 _a ± 13,85	61,60 _a ±14,83	58,00 _a ±13,50	59,08 _a ± 18,63	56,66 _b ±9,68	<0,001	0,059
	Sobrepeso/obesidad	49,78 _a ± 12,55	48,17 _{a,b} ±12,54	49,94 _a ± 13,29	48,82 _{a,b} ±11,92	43,98 _b ± 9,93	<0,001	0,243
Triglicéridos (mg/dL)	Normopeso	58,42 _a ±20,73	62,46 _a ±22,60	77,36 _a ±42,70	60,87 _a ±25,77	71,16 _a ±30,19	0,163	0,021
	Sobrepeso/obesidad	73,99 _a ± 39,89	73,58 _a ±32,68	76,00 _a ± 32,93	71,47 _a ± 29,58	79,32 _a ±34,39	0,735	0,498
Índice HOMA	Normopeso	1,28 _a ±1,19	10,00 _b ±15,85	7,87 _{a,b} ±13,66	11,33 _b ± 29,79	2,26 _a ±1,02	<0,001	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	2,25 _a ±1,69	3,13 _b ±1,80	3,71 _{b,c} ±1,92	3,70 _{b,c} ±2,01	3,97 _c ±2,18	<0,001	<0,001
Índice QUICKI	Normopeso	0,38 _a ±0,04	0,36 _b ±0,04	0,33 _b ±0,03	0,34 _b ±0,03	0,35 _b ±0,03	<0,001	<0,001
	Sobrepeso/obesidad	0,35 _a ±0,04	0,33 _b ±0,03	0,32 _b ±0,03	0,32 _b ±0,02	0,32 _b ±0,03	<0,001	<0,001

P1: nivel de significación para ANOVA P2: nivel de significación para ANCOVA ajustado por IMC

Se realiza T de student entre los diferentes subgrupos, los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en $p < ,05$ en la prueba bilateral de igualdad para medias de columna.

Variables cuantitativas resultados expresados en media ± desviación típica

Los **varones** presentaron diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos normopeso y sobrepeso/obesidad en la insulina, colesterol total, índice HOMA e índice QUICKI. En cambio, para la glucemia solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el grupo de varones Normopeso.

En cambio, si analizamos ahora a las **mujeres**, podemos ver que existen diferencias estadísticamente significativas en la glucemia en el grupo de sobrepeso/obesidad no existiendo las mismas en el grupo de Normopeso; también existen diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos (Normopeso y sobrepeso/obesidad) para la insulina, colesterol total, colesterol HDL, índice HOMA e índice QUICKI. En cambio, solo existen diferencias estadísticamente significativas para los triglicéridos en el grupo de sobrepeso/obesidad.

Si determinamos entre qué grupos de estadio puberal se encontraban las diferencias, en términos generales podemos ver que las mayores diferencias se encontraban entre aquellos prepuberales y aquellos puberales, siendo en el caso de los varones las mayores diferencias en la mayoría de las variables entre los estadios I y IV de tanner, siendo en algunos casos como en el índice QUICKI en sobrepeso/obesidad entre el I y V estadio de Tanner.

En el caso de las mujeres, podemos apreciar también las mayores diferencias entre los estadios prepuberales y puberales, siendo entre el estadio I y V de tanner en la insulina, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos e índice HOMA en normopesos; siendo para la glucemia entre el I y III de Tanner, para el índice HOMA en normopesos e índice QUICKI en ambos grupos (normopeso y sobrepeso/obesidad) entre I y II.

Si determinamos el comportamiento de la **glucemia, la insulina** y en consecuencia el **índice HOMA y QUICKI** podemos ver que, tanto en normopeso como en sobrepeso/obesidad y en ambos sexos, los valores de glucemia, insulina, índice HOMA y QUICKI comienzan a presentar un aumento en su valor conforme se instaura la pubertad a partir del estadio II de Tanner hasta alcanzar su valor máximo en el estadio IV de Tanner para disminuir, a su vez, tras la finalización del desarrollo puberal en el estadio V, alcanzando valores casi similares a los encontrados en el estadio prepuberal (estadio I).

Por otro lado, se analizó mediante el test ANCOVA si existían diferencias estadísticamente significativas entre las variables relacionadas con el síndrome metabólico si eliminamos la influencia del IMC apreciando que las diferencias

detectadas sin realizar el ajuste se mantienen en el grupo de los **varones** en ambos grupos (Normopeso y sobrepeso/obesidad) para insulina, colesterol total, colesterol HDL, índice HOMA e índice QUICKI. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia en los normopesos. Pero en cambio, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los triglicéridos.

En las mujeres, pudimos seguir encontrando diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (normopeso y sobrepeso/obesidad) en la insulina, índice HOMA e índice QUICKI. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia en el grupo de sobrepeso. Pero, en cambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el colesterol HDL ni en los triglicéridos.

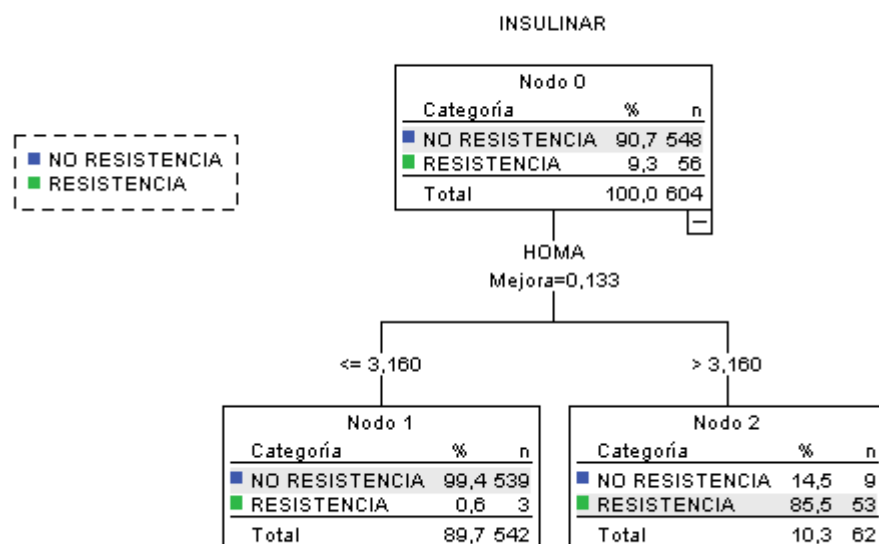
3. BÚSQUEDA DEL MEJOR PUNTO DE CORTE PARA ÍNDICE HOMA PARA RESISTENCIA A LA INSULINA.

Se calculó un punto de corte para resistencia a la insulina para cada estadio puberal y para cada sexo mediante árboles de clasificación tipo CART en los cuales insulinoresistencia fue definida como una insulina en ayunas $> 15 \mu\text{UI/mL}$, tomando como referencia una revisión de Ten y MacLaren⁽⁴⁵⁾, define insulinoresistencia en niños a una concentración de insulina basal en suero $\geq 15 \mu\text{UI/mL}$, sin discriminar por edad ni estadio puberal⁽⁴⁸⁾.

Los resultados se pueden ver las figuras número 6 al 15.

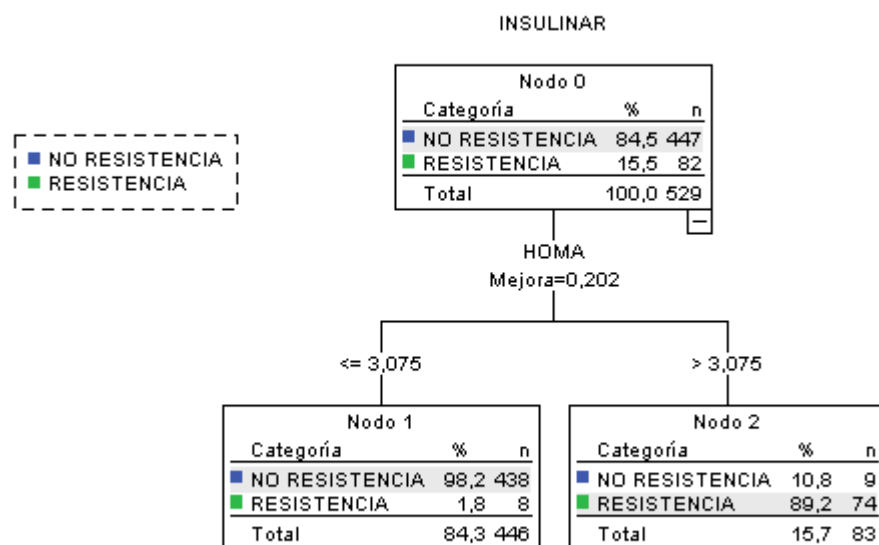
Estadio I de Tanner:

Figura 6 Árbol de clasificación para Tanner 1 en varones.



Si tomamos como punto de corte para los varones en estadio I de Tanner un índice HOMA superior o igual a 3,160 se predice la insulinoresistencia con una sensibilidad 85,5 % y una especificidad del 99,4 %. (figura 6).

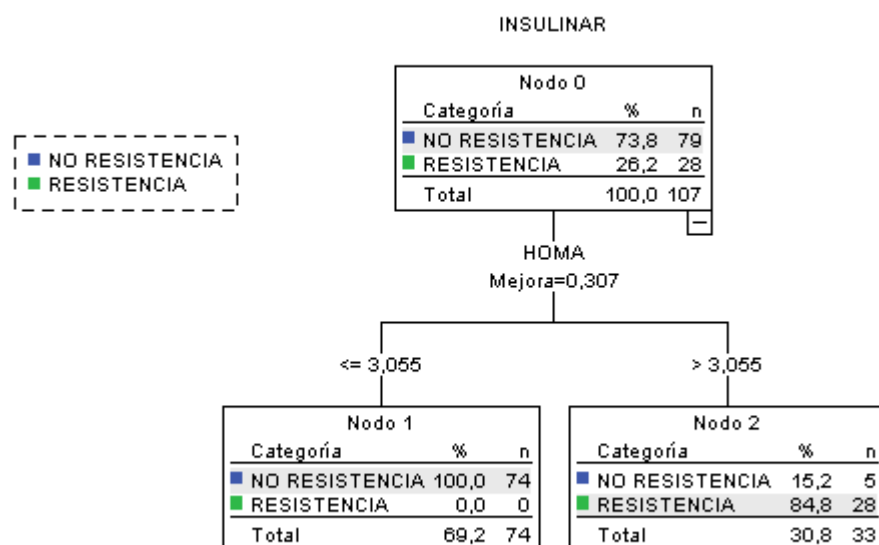
Figura 7 Árbol de clasificación para Tanner 1 mujeres



En cuanto a las mujeres en estadio I de Tanner, si tomamos como punto de corte un valor HOMA superior 3,075 se predice la insulinoresistencia con una sensibilidad de 89,2 %, y una especificidad de 98,2 %. (figura 7).

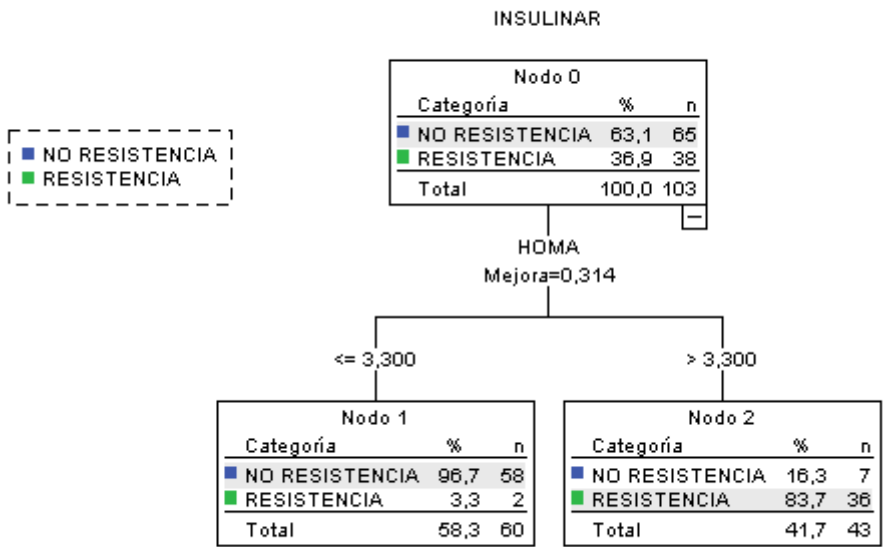
Estadio II de Tanner:

Figura 8 Árbol de clasificación para Tanner 2 varones



Si asumimos para varones en estadio II de Tanner como punto de corte un índice HOMA mayor o igual a 3,055 presentaban se predice la insulinoresistencia con una sensibilidad del 84,8 % y una especificidad del 100 %. (Figura 8).

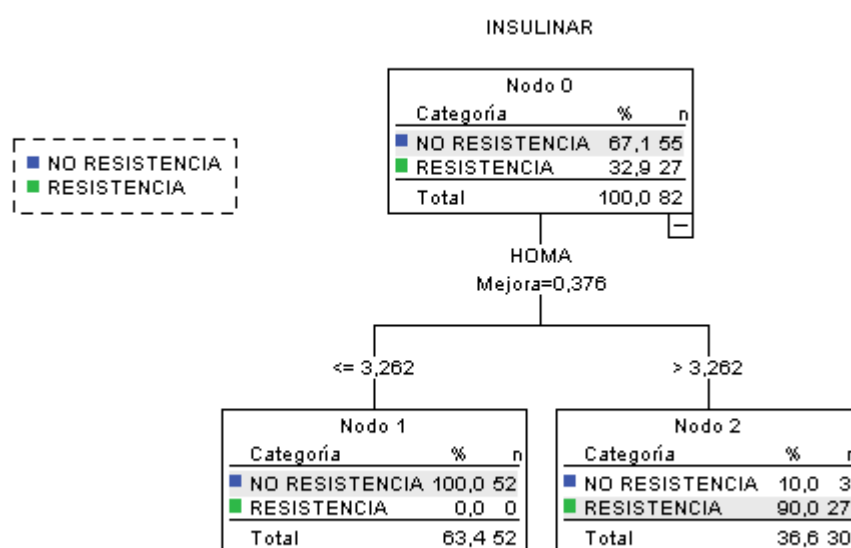
Figura 9 Árbol de clasificación para Tanner 2 mujeres



En cuanto a las mujeres en estadio II de Tanner, si se elige como punto de corte un índice HOMA mayor o igual a 3,33 se detectaría la insulinoresistencia con una sensibilidad de 83,7 % y una especificidad del 96,7 %. (Figura 9).

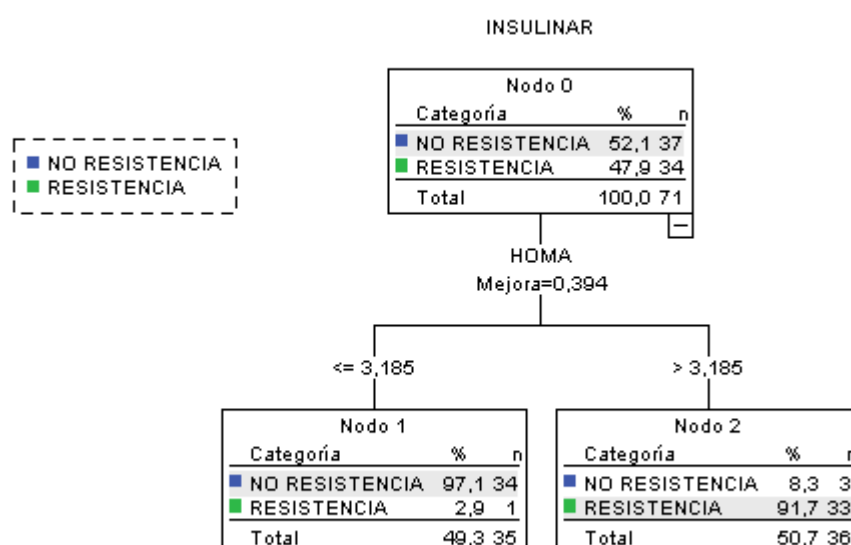
Estadio III de Tanner:

Figura 10 Árbol de clasificación para Tanner 3 varones



Si en varones en estadio III de Tanner aplicamos como punto de corte un HOMA superior o igual a 3,262 se detectaría la insulinoresistencia con una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 100 %. (figura 10).

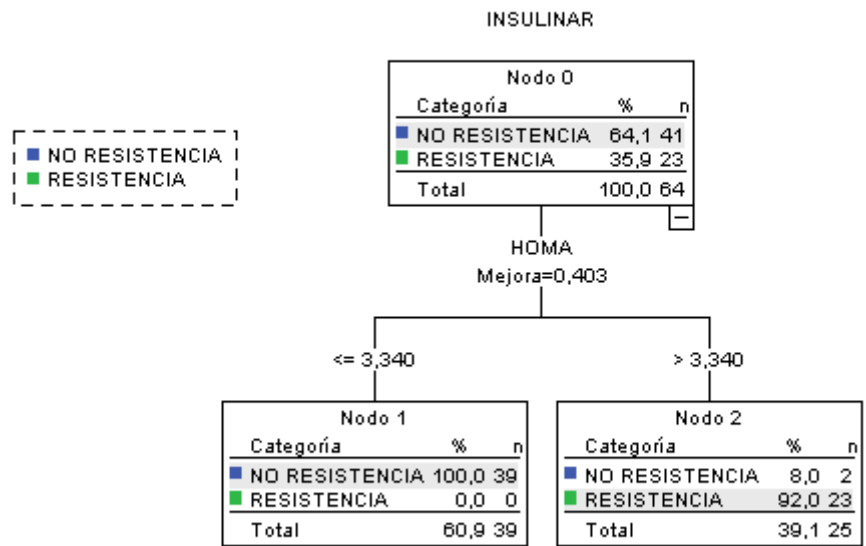
Figura 11 Árbol de clasificación para Tanner 3 mujeres



En cuanto a las mujeres en estadio III de Tanner, si tomamos un índice HOMA igual o superior a 3,185 para definir insulinoresistencia tendríamos una sensibilidad del 91,7 % y una especificidad del 97,1 %. (Figura 11).

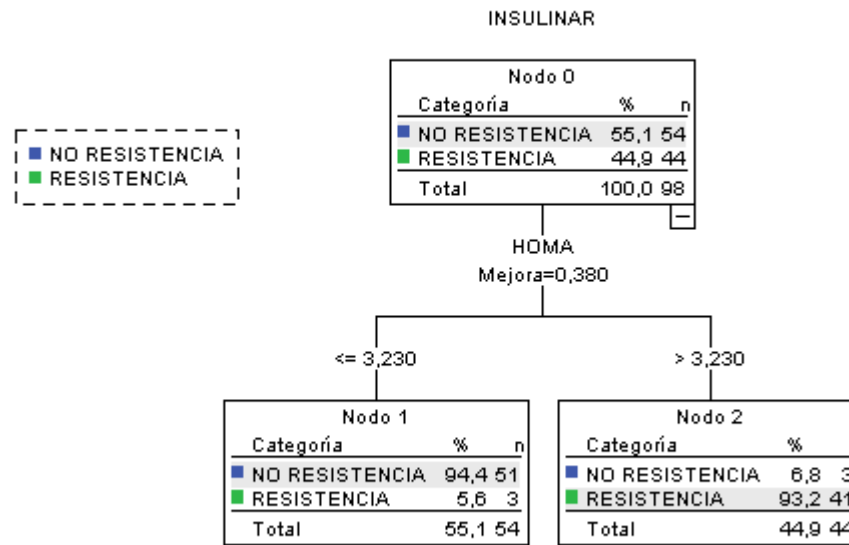
Estadio IV de Tanner:

Figura 12 Árbol de clasificación para Tanner 4 varones



Si para los varones en estadio IV de Tanner asumimos como punto de corte un índice HOMA mayor o igual a 3,34 predeciríamos insulinoresistencia con una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 100 %. (Figura 12).

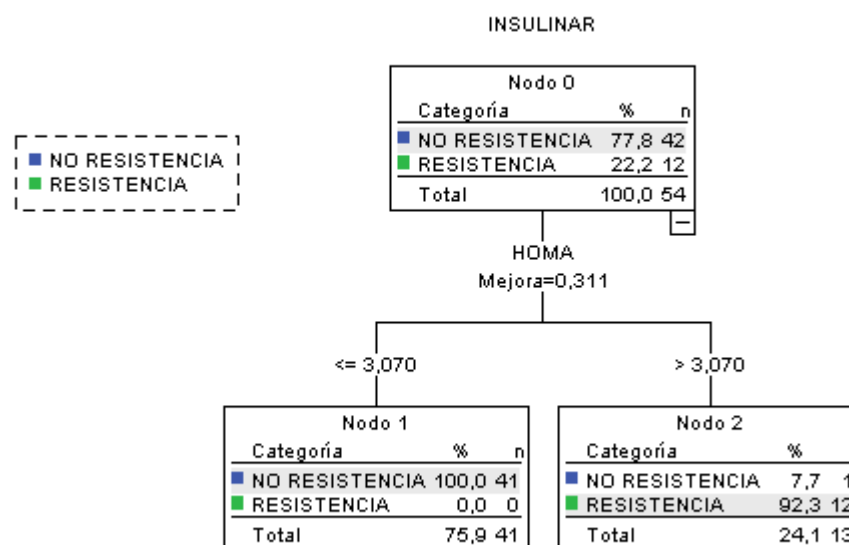
Figura 13 Árbol de clasificación para Tanner 4 mujeres



En cuanto a las mujeres en estadio IV de Tanner, si asumimos un punto de corte con un índice HOMA superior a 3,23 se predice la insulinoresistencia con una sensibilidad del 93,2 % y una especificidad del 99,4 %. (Figura 13).

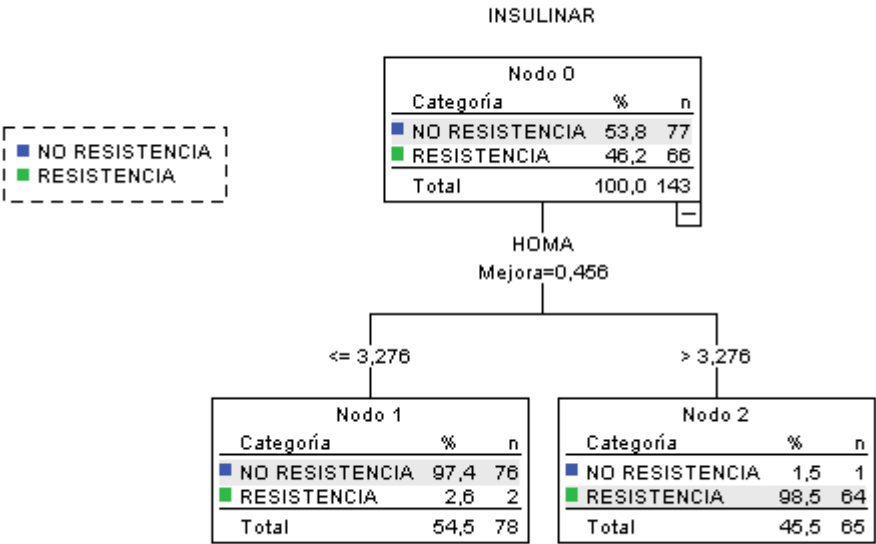
Estadio V de Tanner:

Figura 14 Árbol de clasificación para Tanner 5 varones



Podemos ver que en varones en estadio V de Tanner si asumimos un valor superior o igual de índice HOMA de 3,07 predecimos insulinoresistencia con una sensibilidad del 92,3 % y una especificidad del 100 %. (figura 14)

Figura 15 Árbol de clasificación para Tanner 5 mujeres.



Ahora, para las mujeres en estadio V de tanner, si consideramos un punto de corte para índice HOMA superior a 3, 276 predecimos insulinoresistencia con una sensibilidad del 98,5 % y una especificidad del 97,4 %.

Podemos decir que, la capacidad de discriminación de los puntos de corte obtenidos mediante los árboles de decisiones entre sujetos afectados y no afectados en buena, ya que presentan sensibilidades y especificidades mayores al 80 %, siendo incluso en alguno de los casos sensibilidades del 100 %, es decir, permiten discriminar de manera muy precisa los sujetos enfermos de los sanos.

Los puntos de corte para definir insulinoresistencias propuestos en el presente trabajo son los mismos:

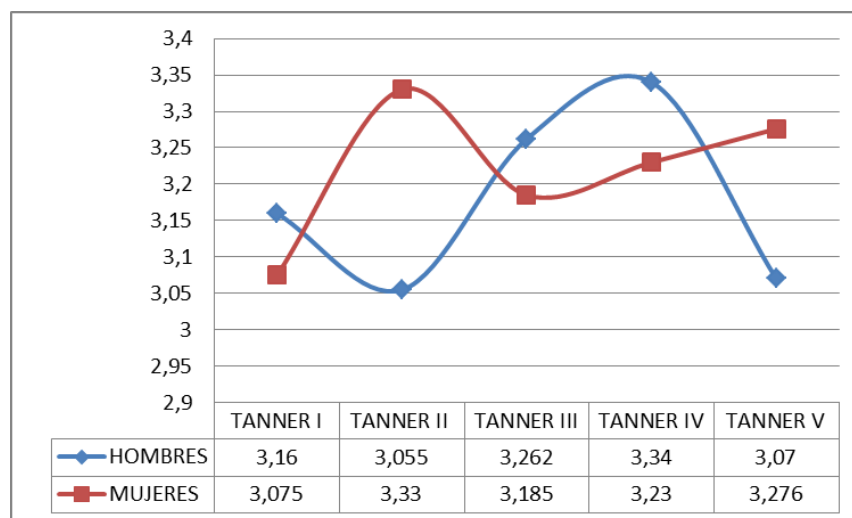
- **Para Varones**

- Estadio I de Tanner insulinoresistencia si HOMA > 3,160
- Estadio II de Tanner insulinoresistencia si HOMA > 3,055
- Estadio III de Tanner insulinoresistencia si HOMA > 3,262
- Estadio IV de Tanner insulinoresistencia si HOMA > 3,340
- Estadio V de Tanner insulinoresistencia si HOMA > 3,070

- **Para Mujeres**

- Estadio I de Tanner insulinoresistencia si HOMA >3,075
- Estadio II de Tanner insulinoresistencia si HOMA > 3,300
- Estadio III de Tanner insulinoresistencia si HOMA >3,185
- Estadio IV de Tanner insulinoresistencia si HOMA >3,230
- Estadio V de Tanner insulinoresistencia si HOMA > 3,276

Figura 16 puntos de corte propuestos por estadio puberal y por sexo.



Si observamos las diferencias de los estadios puberales con respecto al sexo (figura 16) podemos ver que en los varones el estadio IV de Tanner sería definido como el estadio puberal con mayor resistencia a la insulina frente a las mujeres cuyo estadio puberal con mayor resistencia a la insulina sería el estadio II de Tanner.

A continuación, se clasificó a la muestra según los distintos puntos de corte propuestos, los resultados obtenidos se reflejan en las *tablas 7, 8 y 9*.

Tabla 7 Individuos reconocidos como insulinoresistentes con clasificación propuesta en el total de la muestra.

		Estadio puberal					Total
		I	II	III	IV	V	
	Resistencia	145 (12,8 %)	76 (36,2 %)	66 (43,1 %)	69 (42,6 %)	95 (51,8 %)	451 (24,3 %)
Resistencia a la insulina	No resistencia	988 (87,2 %)	134 (63,8 %)	87 (56,9 %)	93 (57,4 %)	102 (48,2 %)	1404 (75,7 %)
	Total	1133 (100%)	210 (100%)	153 (100%)	162 (100 %)	197 (100%)	1855

Resultados expresados en n (%), % por columnas.

Tabla 8 Individuos reconocidos como insulinoresistentes con clasificación propuesta varones.

		Estadio puberal					Total
		I	II	III	IV	V	
	Resistencia	62 (10,3 %)	33 (30,8 %)	30 (36,6%)	25 (39,1 %)	13 (24,1 %)	163 (17,9 %)
Resistencia a la insulina	No resistencia	542 (89,7 %)	74 (69,2 %)	52 (63,4 %)	39 (60,9 %)	41 (75,9 %)	748 (82,1 %)
	Total	604 (100%)	107 (100 %)	82 (100%)	64 (100 %)	54 (100 %)	911

Resultados expresados en n (%), % por columnas.

Tabla 9 Individuos reconocidos como insulinoresistentes con clasificación propuesta mujeres

		Estadio puberal de Tanner					Total
		I	II	III	IV	V	
	Resistencia	83 (15,7 %)	43 (41,7 %)	36 (50,7 %)	44 (44,9 %)	65 (46,5 %)	288 (30,5 %)
Resistencia a la insulina	No resistencia	446 (84,3 %)	60 (58,3 %)	35 (49,3 %)	54 (55,1 %)	78 (54,5 %)	656 (69,5 %)
	Total	529 (100 %)	103 (100 %)	71 (100 %)	98 (100 %)	143 (100 %)	944

Resultados expresados en n (%), % por columnas.

En el total de la muestra, tras la aplicación de los puntos de corte propuestos podemos constatar una tasa de insulinoresistencia de 24,3 %. (tabla 7).

Si lo analizamos por sexos (tablas 8 y 9) podemos apreciar todavía un mayor porcentaje de insulinoresistencia en las mujeres con respecto a los varones (30,5 % vs 17,9 %). Los mayores porcentajes de insulinoresistencia se observan tanto en el total de la muestra como si la dividimos por sexos en el estadio III de tanner, observando un mayor porcentaje de insulinoresistencia en mujeres.

En el total de la muestra y en varones podemos observar como aumenta la tasa de insulinoresistencia desde el estadio II al comienzo de la pubertad alcanzando su máximo en estadio III de Tanner para posteriormente presentar una disminución progresiva hasta el final del desarrollo puberal, fenómeno descrito anteriormente en el presente trabajo. Pero, sin embargo, en mujeres aunque si se sigue apreciando el ascenso en la tasa de insulinoresistencia con el comienzo de la pubertad y el punto máximo en estadio III de Tanner no se ve el descenso progresivo desde el estadio IV de tanner al V de tanner, ya que se aprecia un aumento en la tasa de insulinoresistencia en el estadio V de Tanner con respecto al IV (46,5 % vs 44,9 %).

4. COMPARACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE PROPUESTOS CON OTRAS CLASIFICACIONES PARA DETECCIÓN DE RESISTENCIA A LA INSULINA.

Se clasificó a la población en insulinoresistente y no insulinoresistente según dos clasificaciones, realizando comparaciones de los resultados obtenidos tras la aplicación de las mismas. Las clasificaciones usadas fueron:

- **Clasificación número 1** ($HOMA > 3$ = insulinoresistencia) ⁽³⁶⁾ se trata del punto de corte para definir insulinoresistencia más aceptado por la literatura.
- **Clasificación número 2** ⁽⁴⁹⁾ surge de los proyectos en los que se reclutaron a los individuos del presente estudio. En este análisis solo se usaron niños normopeso obteniendo así el percentil 95 para aplicarlo al resto de la población, independientemente de su peso. Siendo los puntos de corte:
 - o **Niños prepuberales** considera insulinoresistencia si se presenta un HOMA mayor a 2.5 tanto varones como mujeres.
 - o **Niños puberales** teniendo en cuenta un punto de corte diferente para cada sexo:
 - **Varones** considerados como insulinoresistentes si presentaban un HOMA mayor a 3,38

- **Mujeres** consideradas como insulinoresistentes si el HOMA era mayor a 3,905.

Se analizaron los resultados aplicando la **clasificación número 1**, los resultados obtenidos se pueden ver en las tablas 10, 11 y 12.

Tabla 10 Individuos reconocidos como insulinoresistentes con clasificación número 1 en el total de la muestra.

		Estadio puberal					Total
		I	II	III	IV	V	
Resistencia a la insulina	Resistencia	165 (14,6 %)	86 (41 %)	78 (51 %)	79 (48,8 %)	87 (44,2 %)	476 (25,7 %)
	No resistencia	968 (85,4 %)	124 (59 %)	75 (49 %)	83 (51,2 %)	110 (55,8 %)	1379 (74,3 %)
	Total	1133 (100%)	210 (100%)	153 (100%)	162 (100 %)	197 (100%)	1855

Resultados expresados en n (%), % por columnas.

Tabla 11 Individuos reconocidos como insulinoresistentes con clasificación número 1 varones.

		Estadio puberal de Tanner					Total
		I	II	III	IV	V	
Resistencia a la insulina	Resistencia	73 (12,1 %)	34 (31,8 %)	38 (46,3 %)	29 (45,3 %)	13 (24,1 %)	187 (20,5 %)
	No resistencia	531 (87,9 %)	73 (68,2 %)	44 (53,7 %)	35 (54,7 %)	41 (75,9 %)	724 (79,5 %)
	Total	604 (100%)	107 (100 %)	82 (100%)	64 (100 %)	54 (100 %)	911

Resultados expresados en n (%), % por columnas.

Tabla 12 Individuos reconocidos como como insulinoresistentes con clasificación número 1 mujeres

		Estadio puberal de Tanner					Total
		I	II	III	IV	V	
Resistencia a la insulina	Resistencia	92 (17,4 %)	51 (49,5 %)	40 (56,3 %)	50 (51 %)	74 (51,7 %)	307 (32,53 %)
	No resistencia	437 (82,6 %)	52 (50,5 %)	31 (43,7 %)	48 (49 %)	69 (48,3 %)	637 (67,47 %)
	Total	529 (100 %)	103 (100 %)	71 (100 %)	98 (100 %)	143 (100 %)	944

Resultados expresados en n (%), % por columnas.

En el total de la muestra (tabla 10) se encuentra una tasa de insulinoresistencia de un 26,6 %. Por otro lado, además, encontramos una mayor tasa de insulinoresistencia en mujeres frente a los varones (53 % vs 20,5 %).

Si analizamos cada uno de los estadios de Tanner podemos observar los menores índices de resistencia a la insulina se encuentran en el estadio I de Tanner frente al mayor índice de resistencia a la insulina encontrado en el estadio II de Tanner (14,6 % vs 51%), viendo como conforme va avanzando el estadio puberal va descendiendo el porcentaje de resistencia a la insulina.

Con respecto al resto de los estadios podemos ver proporciones casi equitativas entre porcentaje de resistencia y no resistencia a la insulina.

Si ahora realizamos el análisis distinguiendo entre varones y mujeres (tablas 11 y 12) apreciamos el mismo fenómeno descrito en el total de la muestra en ambos sexos, viendo que el mayor porcentaje de resistencia a la insulina se aprecia en el estadio III de Tanner y el menor en estadio I de Tanner, apreciando una disminución del mismo en estadio IV y V.

Se aplicaron los puntos de corte considerados en la **clasificación número 2**. Los resultados encontrados los podemos ver reflejados en las *tablas 13,14 y 15*.

Tabla 13 Resistencia a la insulina según punto de corte clasificación número 2 en el total de la muestra

		Estadio puberal					Total
		I	II	III	IV	V	
	Resistencia	251 (22,2%)	54 (25,7 %)	54 (35,3%)	58 (35,8 %)	59 (29,9 %)	495 (26,6 %)
Resistencia a la insulina	No resistencia	882 (77,8 %)	156 (74,3 %)	99 (64,7 %)	104 (64,2 %)	138 (70,1 %)	1360 (73,4 %)
	Total	1133 (100%)	210 (100%)	153 (100%)	162 (100 %)	197 (100%)	1855

Resultados expresados en n (%), % por columnas

Tabla 14 . Resistencia a la insulina según punto de corte clasificación número 2 en varones

	Estadio puberal					Total
	I	II	III	IV	V	
Insulinorresistencia	120 (19,9 %)	25 (23,4 %)	29 (35,4 %)	24 (37,5 %)	12 (22,2 %)	210 (23,1 %)
No insulinorresistencia	484 (80,1 %)	82 (76,6 %)	53 (64,6 %)	40 (62,5 %)	42 (77,8%)	701 (76,9 %)

Resultados expresados en n (%), % por columnas

Tabla 15 Resistencia a la insulina según punto de corte clasificación número 2 en mujeres

	Estadio puberal de Tanner					Total
	I	II	III	IV	V	
Insulinorresistencia	131 (24,8 %)	29 (28,2 %)	25 (35,2 %)	34 (34,7 %)	47 (32,9 %)	266 (28,2 %)
No insulinorresistencia	398 (75,2 %)	74 (71,8 %)	46 (64,8 %)	64 (65,3 %)	96 (67,1%)	678 (71,8 %)

Resultados expresados en n (%), % por columnas

Aplicando estos puntos de corte podemos apreciar una tasa de insulinorresistencia del 26,6 % en el total de la población, siendo si distinguimos por sexos de un 23,1 % en varones presentan insulinorresistencia frente al 28,2 % de las mujeres.

Se pueden apreciar mayores porcentajes de insulinoresistencia en mujeres por cada estadio puberal, excepto en el estadio IV en el que es mayor el porcentaje de los varones frente a las mujeres (37,5 % vs 34,7 %).

A continuación, se compararon los resultados de la aplicación de los nuevos puntos de corte propuestos (la denominaremos a partir de ahora en este trabajo como clasificación número 3) con respecto a las clasificaciones 1 y 2. (Resultados reseñados anteriormente en las tablas 7 a 15)

En cuanto a la tasa de insulinoresistencia en la población total si aplicamos la clasificación número 3 obtenemos un porcentaje menor con respecto al resto de las clasificaciones. Si ahora lo analizamos por sexos, podemos seguir encontrando el menor porcentaje de insulinoresistencia si comparamos las 3 clasificaciones. Pero, en cambio, en las mujeres encontramos un menor porcentaje de insulinoresistencia si lo comparamos con la clasificación número 1 (30,5 % vs 32,53 %) pero el porcentaje observado es mayor que el que se obtiene con la clasificación número 2 (28,2 % vs 30,5 %).

Si ahora realizamos la clasificación por estadios puberales podemos constatar que la clasificación número 3 presenta una menor tasa de insulinoresistencia para el estadio I para ambos sexos y si lo comparamos con las 2 clasificaciones anteriores; pero en el resto de los estadios podemos apreciar una menor tasa de insulinoresistencia si comparamos la clasificación número 3 con la número 1 pero viendo una mayor tasa de insulinoresistencia si lo comparamos con la clasificación número 2.

Se sigue viendo una mayor tasa de insulinoresistencia en las mujeres para cada estadio, como se constataba al aplicar las clasificaciones número 1 y 2.

Si se analizan los resultados según grado de adiposidad y por sexo podemos ver los siguientes resultados expresados en la *tabla 16*.

Tabla 16 Aplicación de las clasificaciones según adiposidad y sexo.

sexo	Adiposidad	Clasificación 1	Clasificación 2	Clasificación 3
varones	Normopeso	28 (9,2 %)	27 (8,9 %)	20 (6,6 %)
	sobrepeso	180 (27,4 %)	199 (30,3 %)	142 (21,6 %)
Mujeres	Normopeso	53 (19,1 %)	28 (10,1 %)	47 (17 %)
	Sobrepeso	291 (38,6 %)	260 (34,5 %)	210 (27,9 %)
Total	Normopeso	81 (13,9 %)	67 (11,5 %)	55 (9,5 %)
	sobrepeso	471 (33,4 %)	384 (24,9 %)	459 (32,5%)

Insulinorresistencia expresada como n(%).

En varones podemos ver que la tasa de insulinorresistencia en normopesos varía según la clasificación usada del 9,2 % en la clasificación número 1 al 6,6 % de la clasificación número 3. En sobrepeso/obesidad podemos ver que la clasificación que más insulinorresistencia presenta es la clasificación número 2 con un 30,3 % frente a la que menor que es la clasificación número 3 con un 21,6 %.

En mujeres podemos ver que en normopesos también varía el porcentaje de insulinorresistencia según la clasificación usada y el grado de adiposidad, presentando las mujeres normopesos el menor porcentaje de insulinorresistencia si aplicamos la clasificación número 2 (10,1 %) frente a la clasificación número 1 que nos daría el mayor grado de insulinorresistencia con un 19,1 %. En cambio, en mujeres con sobrepeso y obesidad la clasificación número 3 tiene menor porcentaje de insulinorresistencia frente a la que mayor presenta que es la clasificación número 1.

En el total de la población podemos ver que en normopesos la clasificación con mayor porcentaje de insulinorresistencia es la clasificación número 1 frente a la número 3 con el menor (13,9 % vs 9,5 %).

En cuanto al grupo con sobrepeso y obesidad vemos resultados similares a los vistos en mujeres, siendo la clasificación número 2 la que menor porcentaje presenta frente a la número 1 que es la que menos (24,9 % vs 33,4 %).

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina puede definirse en términos generales como una respuesta biológicamente insuficiente a concentraciones normales de insulina.

Como ya se ha mencionado anteriormente en este trabajo, la diabetes mellitus tipo 2 es uno de los diagnósticos más frecuentes a nivel mundial, pronosticando la Organización Mundial de la Salud (OMS) un aumento de la mortalidad por esta causa en los próximos años. No obstante, a pesar de lo que podamos pensar, esta situación afecta además de a los adultos a niños y adolescentes.

Son muchos los estudios que se centran en la resistencia a la insulina en población adulta, pero si hablamos de población pediátrica los estudios implicados no son muy abundantes, los pocos que existen se centran en población obesa, quedando al margen la población normopeso. Por ello, uno de los objetivos del presente trabajo es la definición de resistencia a la insulina en una cohorte de niños y adolescentes tanto normopeso como con obesidad y sobrepeso. Además, también se propuso analizar las características demográficas, antropométricas y analíticas para resistencia a la insulina y riesgo metabólico buscando si existían diferencias estadísticamente significativas con respecto al estadio puberal, en Normopeso y sobrepeso/obesidad y entre varones y mujeres.

Se estudió la edad, la talla, peso, índice de masa corporal, puntuación Z para IMC, circunferencia de cintura y cadera, frecuencia cardíaca y tensión arterial.

En este estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre todas las variables estudiadas en el total de la muestra, ya sean en el grupo de normopeso como en el de sobrepeso/obesidad. Pero, en cambio, si tenemos en cuenta el sexo, podemos ver que en varones existen diferencias estadísticamente significativas para todas las variables estudiadas excepto para la tensión arterial diastólica en varones normopeso, lo cual no ocurre en mujeres. Las mayores diferencias se centran entre el estadio I y el estadio V de Tanner ya sea en el total de la muestra como para cada sexo, como cabe esperar según el desarrollo puberal.

En los resultados arrojados en este estudio podemos ver como los valores de glucemia, insulina y, por ende, índice HOMA aumentan al alcanzar el estadio II de Tanner disminuyendo progresivamente hasta valores prepuberales al alcanzar el fin del desarrollo puberal en el estadio V.

Este fenómeno se observa en individuos tanto normopeso como sobrepeso y obesidad y tanto en varones como mujeres. Resultados que ya se habían visto en estudios anteriores, como lo es el realizado en 357 niños de escuelas de Minneapolis, el cual mostró un patrón de aumento de la resistencia a la insulina que comenzó durante el inicio pubertad y se resolvió al final de la misma. ⁽²⁸⁾

Por otro lado, si analizamos los demás componentes del síndrome metabólico como son la circunferencia de cintura, tensión arterial y niveles de colesterol HDL podemos observar que existen diferencias estadísticamente significativas con respecto al estadio puberal con respecto a todas las variables estudiadas en este apartado en normopeso y sobrepeso y en ambos sexos excepto para la tensión arterial diastólica en varones normopeso. Podemos apreciar además que las mayores diferencias se encuentran entre los grupos puberales y los prepuberales, quizás siendo un efecto del propio crecimiento del paciente; debiendo analizar en estudios posteriores este efecto de la pubertad sobre el resto de los componentes del síndrome metabólico.

Se han desarrollado diferentes técnicas para valorar la sensibilidad periférica a la insulina, considerándose en el momento actual el clamp euglucémico hiperinsulinémico como el estándar de oro para dicha valoración.

Pero al tratarse de una técnica compleja y solo llevada a cabo en estudios de investigación, actualmente las técnicas más usadas son el índice HOMA o QUICKI.

Si bien los índices HOMA y QUICKI se correlacionan en forma similar con respecto al estándar de oro (clamp) para el diagnóstico de resistencia a la insulina, el HOMA ha tenido mayor trascendencia en la práctica clínica. ^{(37,38,40).}

Pero, sin embargo, actualmente no existe un límite consenso para establecer el riesgo para la resistencia a la insulina en la población pediátrica. Encontrando estudios realizados sobre población pediátrica que sugieren como punto de corte valor de 3 ⁽⁴⁰⁾ sin importar el estadio puberal.

Como ya se ha mencionado anteriormente en este trabajo, la resistencia a la insulina puede ser causada por diferentes factores ⁽¹¹⁾, entre los más estudiados se encuentran la obesidad, la ganancia ponderal rápida, medicamentos, entre otros, pero también puede ser debida a estados fisiológicos del desarrollo como son la pubertad y el envejecimiento. En diversos estudios se ha propuesto que el aumento de la resistencia a la insulina es un componente normal del desarrollo puberal ^(28,29). Se ha visto que durante la pubertad se produce una reducción del 30% de la sensibilidad insulínica, con

su pico en el estadio III de Tanner y recuperación en el estadio de Tanner V. Este fenómeno ocurre igual en delgados, obesos, los dos sexos y las diferentes razas.

Además, hay que tener en cuenta, hablando de la población pediátrica, que todos los estudios están realizados en niños obesos con o sin insulinoresistencia por lo que resulta difícil la comparación, existiendo escasos estudios en población infantil no obesa y ninguno que considere todos los estadios puberales.

De lo anteriormente mencionado podemos extraer que no todos los estadios puberales tendrán el mismo umbral para considerarse como resistentes a la insulina. Por lo que el objetivo principal del presente estudio es establecer diferentes puntos de corte para el índice HOMA para el riesgo de resistencia a la insulina para cada estadio puberal y para cada sexo, mediante el estudio de una muestra representativa de nuestra población en la cual se encuentra representado cada sexo y estadio puberal de manera equitativa en cada grupo, incluyendo población normopeso y con sobrepeso/obesidad. Para conseguir este fin se utilizaron árboles de decisiones tipo CART en los cuales se consideró como insulinoresistencia a una insulina en ayunas $> 15 \mu\text{UI/mL}$, tomando como referencia una revisión de Ten y MacLaren ⁽⁴⁸⁾, se define insulinoresistencia en niños a una concentración de insulina basal en suero $\geq 15 \mu\text{UI/mL}$, sin discriminar por edad ni estadio puberal ⁽⁴⁸⁾.

Se calcularon distintos puntos de corte para la resistencia a la insulina del índice HOMA para cada sexo y estadio puberal mediante árboles de decisión tipo CART, eligiendo los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad.

Los resultados arrojados por dichos árboles de decisiones clasificaban en la mayoría de los casos a cada sexo y cada estadio puberal con una probabilidad mayor del 90 % de pertenecer al grupo de insulinoresistencia si los valores encontrados eran mayores a dicho punto de corte. Por otro lado, también la probabilidad era cercana al 90 % para el riesgo de pertenecer al grupo no insulinoresistente si los valores encontrados eran menores a los propuestos como punto de corte.

Visto esto, la capacidad de discriminación de los puntos de corte obtenidos mediante los árboles de decisiones entre sujetos afectados y no afectados en buena, ya que presentan sensibilidades y especificidades mayores al 80 % siendo en alguno de los casos sensibilidades del 100 %, podemos decir que permiten discriminar de manera muy precisa los sujetos enfermos de los sanos, cumpliendo el objetivo de ser un método de cribado para la insulinoresistencia.

Si aplicamos dichos puntos de corte a la muestra estudiada podemos ver una tasa de insulinoresistencia de 24,3 %.

Si lo analizamos por sexos podemos apreciar un mayor porcentaje de insulinoresistencia en las mujeres con respecto a los varones (30,5 % vs 17,9 %).

Si observamos las diferencias de los estadios puberales con respecto al sexo, podemos ver que en los varones el estadio IV de Tanner sería definido como el estadio puberal con mayor resistencia a la insulina, frente a las mujeres cuyo estadio puberal con mayor resistencia a la insulina sería el estadio II de Tanner. Coincidiendo el estadio de mayor insulinoresistencia con el brote puberal.

MORAN et al ⁽³¹⁾, sugiere en un estudio realizado sobre población pediátrica que el eje GH/IGF-I es un importante contribuyente a la resistencia a la insulina de la pubertad. Sosteniendo que los niveles de IGF-I aumentan y disminuyen durante las etapas de la pubertad en un patrón que simula el aumento y la caída de la resistencia a la insulina durante los mismos ⁽³¹⁾. La diferencia encontrada en los estadios con mayor insulinoresistencia podría estar justificada por la hiperfunción en el eje GH/IGF-I experimentada durante el brote puberal, siendo en varones durante el estadio III-IV de Tanner y en mujeres en el estadio II de Tanner, coincidiendo en los resultados arrojados en este estudio con los estadios de mayor insulinoresistencia ⁽⁴⁷⁾.

Además, en el total de la muestra y en varones podemos observar como aumenta la tasa de insulinoresistencia desde el estadio II al comienzo de la pubertad alcanzando su máximo en estadio III de Tanner para posteriormente presentar una disminución progresiva hasta el final del desarrollo puberal, fenómeno descrito anteriormente en el presente trabajo. Pero, sin embargo, en mujeres aunque si se sigue apreciando el ascenso en la tasa de insulinoresistencia con el comienzo de la pubertad y el punto máximo en estadio III de Tanner no se ve el descenso progresivo desde el estadio IV de Tanner al V de Tanner, ya que se aprecia un aumento en la tasa de insulinoresistencia en el estadio V de Tanner con respecto al IV.

Por ello, tras los resultados arrojados es presumible que exista algún mecanismo hormonal añadido al efecto del brote puberal.

Demerath et al ⁽⁴⁶⁾ sugirieron que las diferencias sexuales en los niveles de leptina son evidentes durante la pubertad y parecen estar directamente relacionadas con las concentraciones de esteroides sexuales. Ya se ha descrito en estudios anteriores que

las niñas presentan niveles más altos de leptina que los niños durante la pubertad incluso tras eliminar la influencia de la obesidad, observando un aumento marcado de los niveles de leptina durante el paso de prepúber a púber en mujeres no observado en varones. Pero, sin embargo, el mecanismo mediante el cual esta elevación de la leptina se traduce en una disminución de la sensibilidad a la insulina no está descrito con claridad en la literatura ^(46,50). Por lo que serían necesarios estudios posteriores que analizaran los niveles de leptina y los correlacionaran con la sensibilidad a la insulina y niveles hormonales en niñas y niños.

Visto esto, queda patente que el punto de corte para considerar a un niño o adolescente como insulinoresistente no puede ser el mismo con independencia de su sexo y de su estadio puberal, pudiendo así ajustar de una manera más sensible y específica el diagnóstico de insulinoresistencia para conseguir distinguir así a aquellos que experimentan un descenso fisiológico de la sensibilidad a la insulina como consecuencia de un desarrollo puberal normal de aquellos que, por lo contrario, tienen un mayor riesgo de resistencia a la insulina.

Otro de los objetivos propuestos era comparar los resultados encontrados con la aplicación de los puntos de corte propuestos por este trabajo con respecto a otras clasificaciones.

Para ello se compararon los resultados obtenidos con 2 clasificaciones diferentes:

La **primera clasificación** ^(36, 40), la más aceptada en la literatura, ya mencionada en el presente trabajo; considera como resistentes a la insulina a todo aquel cuyo índice de HOMA supere el valor 3, independientemente del sexo y de su estadio puberal. ⁽⁴⁰⁾ Esta clasificación fue nombrada como clasificación número 1 en el presente trabajo.

La **segunda clasificación** ⁽⁴⁹⁾ surge de un trabajo anterior realizado dentro de los proyectos usados para reclutar a los individuos de este trabajo. Esta nueva clasificación tenía en cuenta el estadio puberal dividiendo a los mismos en prepuberales y puberales y el sexo en los puberales. Esta clasificación fue denominada como clasificación número 2.

Los puntos de corte propuestos por la clasificación número 2 son los siguientes: para niños prepuberales se consideraba insulinoresistencia si se presentaba un HOMA mayor a 2,5 tanto varones como mujeres. Y para niños puberales se estableció un punto de corte diferente para cada sexo, pero sin dividir por estadios de Tanner, siendo los

varones considerados como insulinoresistentes si presentaban un HOMA mayor a 3,38 y para mujeres si lo era mayor a 3,905.

Para realizar la comparación, la clasificación realizada con los **puntos de corte propuestos** en este trabajo se denominó clasificación número 3.

Tras la aplicación de la clasificación número 3 podemos ver una tasa de insulinoresistencia de 24,3 % frente a las observadas en la clasificación número 1 y número 2 que fueron respectivamente 26,6 % y 25,7 %.

Si lo analizamos por sexos podemos apreciar todavía un mayor porcentaje de insulinoresistencia en las mujeres con respecto a los varones (30,5 % vs 17,9 %).

Tras la aplicación de las 3 clasificaciones podemos observar tanto en la población total como si hacemos distinción entre varón y mujer, el mayor porcentaje de resistencia a la insulina se encuentra en el estadio III de Tanner siendo el menor en estadio I; apreciándose un descenso progresivo desde el estadio III hasta el estadio V de Tanner con el fin de la pubertad. La clasificación número 2 cataloga como insulinoresistente a un menor porcentaje de la población siendo tasas en torno al 35 % para ambos sexos en estadios II al IV, frente a las encontradas en la clasificación número 1 cercanas al 50 %. La clasificación número 3, en mujeres aunque si se sigue apreciando el ascenso en la tasa de insulinoresistencia con el comienzo de la pubertad y el punto máximo en estadio III de Tanner no se ve el descenso progresivo desde el estadio IV de tanner al V de tanner, ya que se aprecia un aumento en la tasa de insulinoresistencia en el estadio V de Tanner con respecto al IV, presentando en cada estadio puberal mayores porcentajes de insulinoresistencia que con respecto a la clasificación número 2 pero menores que con respecto a la clasificación número 1.

Si realizamos las 3 comparaciones según grado de adiposidad, además de ver como cabe esperar, que existe una mayor tasa de insulinoresistencia en aquellos con sobrepeso/obesidad con respecto a los normopeso; podemos apreciar que en normopesos en el total de la muestra la clasificación número 3 tiene el menor porcentaje de insulinoresistencia frente al número 1, siendo en sobrepeso en cambio, la clasificación número 2 la que menor porcentaje presentaba.

Podemos constatar las menores tasas de insulinoresistencias si aplicamos la clasificación número 3 en normopesos en el total de la población y en varones; y en varones y mujeres con sobrepeso y obesidad. Siendo en mujeres normopeso la

clasificación número 2 la que menores tasas de insulinoresistencia arroja y en el total de la muestra para individuos con sobrepeso y obesidad la clasificación número 1.

En resumen: la clasificación propuesta en el presente trabajo aporta un porcentaje menor de insulinoresistencia con respecto al resto de las clasificaciones en el total de la población y en varones, pero, en cambio, en las mujeres encontramos un menor porcentaje de insulinoresistencia si lo comparamos con la clasificación número 1 pero el porcentaje observado es mayor que el que se obtiene con la clasificación número 2. Pudiendo encontrar además diferencias según el grado de adiposidad, viéndose reducidas las tasas de insulinoresistencia si aplicamos los puntos de corte propuestos en normopesos, normopesos varones y en sobrepeso y obesidad tanto en varones como en mujeres.

Pudiendo concluir que según la clasificación aplicada a la población observamos unos porcentajes de insulinoresistencia mayores o menores, siendo necesarios estudios posteriores para validar los resultados obtenidos con el gold estándar para poder atribuir la superioridad o la inferioridad a cada una de las clasificaciones.

CONCLUSIONES

1. La sensibilidad a la insulina se ve influida por el estadio puberal siendo necesario un punto de corte diferente para cada estadio puberal y para cada sexo.
2. Existen diferencias estadísticamente significativas entre las variables relacionadas con la resistencia a la insulina (glucemia, insulina, colesterol total, colesterol HDL, índice HOMA e índice QUICKI) y el estadio puberal de Tanner independientemente del sexo y adiposidad.
3. Los valores de glucemia, insulina e índice HOMA aumentan al alcanzar el estadio II de Tanner disminuyendo progresivamente hasta valores prepuberales al alcanzar el fin del desarrollo puberal en el estadio V, tanto en normopesos como en sobrepeso y obesidad y en varones y mujeres.
4. Los puntos de corte propuestos por el presente trabajo para el índice HOMA para la resistencia a la insulina son diferentes para cada sexo y estadio puberal siendo:
 - a. **Para Varones:** Estadio I de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,160$, Estadio II de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,055$, Estadio III de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,262$, Estadio IV de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,340$ y Estadio V de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,070$.
 - b. **Para Mujeres:** Estadio I de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,075$, Estadio II de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,300$, Estadio III de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,185$, Estadio IV de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,230$ y Estadio V de Tanner insulinoresistencia si $HOMA > 3,276$
5. Si aplicamos los puntos de corte propuestos observamos una tasa de insulinoresistencia de 24,3 %.
6. Con la clasificación propuesta se observa un 30,5 % de insulinoresistencia en mujeres.
7. El porcentaje de resistencia a la insulina observado con la clasificación propuesta en varones es menor que en las mujeres siendo de 17,9 %.

8. El porcentaje de resistencia a la insulina en la población estudiada es distinto según los criterios utilizados y variando del 24 % al 26%. Cuando se ajusta el punto de corte por estadio puberal la prevalencia disminuye, siendo con los puntos de corte propuestos del 24,3 %.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

LIMITACIONES:

Las comparaciones se realizan entre clasificaciones propuestas, no con respecto a un gold estándar, por lo que para poder otorgar superioridad o inferioridad de una clasificación con respecto a otra sería necesario poder validarlas con respecto a un gold estándar.

Existe una mayor proporción de mujeres en el estadio V de tanner con respecto a varones pudiendo influir en la obtención del punto de corte.

FORTALEZAS

Las exploraciones de los pacientes se realizaban siempre con la misma metodología y con observadores bien entrenados.

El tamaño muestral es amplio y representativo de la población a la que queremos aplicar los resultados.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Como proyecto futuro se propone estudiar el eje de la hormona de crecimiento en los diferentes estadios puberales tanto en normopeso como en sobrepeso para comprobar el comportamiento sinérgico que presenta con respecto a la resistencia a la insulina durante los estadios puberales, estudiando si esta relación es significativa pudiendo atribuir que la disminución contemplada como fisiológica durante el brote puberal se correlaciona por el aumento en el eje de la hormona de crecimiento producido en la pubertad.

Por otro lado, también sería interesante estudiar si este efecto está influenciado por la acción sinérgica de la hormona de crecimiento junto a los esteroides sexuales y la insulina; estudiando además el efecto de la leptina y la pubertad y su influencia en la sensibilidad a la insulina por sexos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*, 23 (2000), pp. 381-389.
- (2) Amaya MJ, Colino E, López-Capapé M, Alonso M, Barrio R. Type 2 diabetes mellitus in the pediatric age group. *An Perdiatr (Barc)*, 62 (2005), pp. 174-177.
- (3) Rogero Blanco M, Albañil Ballesteros M, Sánchez Martín M, Rabanal Basalo A, Olivas Domínguez A, García Lacalle C. Prevalencia de resistencia a insulina en una población de jóvenes adultos. Relación con el estado ponderal. *Endocrinología y Nutrición*. 2012;59(2):98-104.
- (4) Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938-945.
- (5) Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*, 25 (2005), pp. 391-406.
- (6) Gutierrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: an Update]. *Gac Med Mex*. (2017) 153:214– 218.
- (7) Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Rev Edu Bioq*. 2008;27:9-18.
- (8) Blazquez E, Velazquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol*. 2014;5:161-170.
- (9) Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res*. 2008;79(2):238-48.
- (10) Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(1). pii:a009191.
- (11) Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938.
- (12) Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, *et al*. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5189-98.

- (13) Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (2): 447-452.
- (14) Fernández-Real J, Ricart W. El aumento de la actividad proinflamatoria es consustancial a la resistencia a la insulina. *Medicina Clínica*. 2000;115(5):185- 189.
- (15) Rodríguez-Rodríguez E., Perea J. M., López-Sobaler A. M., Ortega R. M.. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2009 Ago [citado 2019 Mayo 08] ; 24(4): 415-421.
- (16) Timmers S, Schrauwen P, de Vogel J. Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94 (2): 242-251.
- (17) Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (Supl. 3):14-23.
- (18) Kerkhof GF, Leunissen RW, Hokken-Koelega AC. Early origins of the metabolic syndrome: role of small size at birth, early postnatal weight gain, and adult IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97: 2637-43.
- (19) Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, *et al.* Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetologia*. 2010;53:907-13.
- (20) SotoN,BazaesRA,PeñaV,SalazarT,AvilaA,Iñiguez G, *et al.* Insulin sensitivity and secretion are related to catch up growth in small for gestational age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:36 45-50.
- (21) Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Safety*. 2015;38(12):1153-1168.
- (22) Aportaciones Síndrome de resistencia a la insulina tipo A [Internet]. www.orpha.net/. 2019 [cited 8 May 2019]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=2297
- (23) García Palomo M, Martínez Sesmero J, Moya Gómez P. Síndrome de resistencia insulínica tipo B. *Farmacia Hospitalaria*. 2010;34(1):50-51.
- (24) E. Arioglu, A. Andewelt, C. Diabo, M. Bell, S.I. Taylor, P. Gorden. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (Type B insulin resistance): A 28-year perspective. *Medicine*, 81 (2002), pp. 87-100.

- (25) Garg A. Clinical review: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3313.
- (26) Elders MJ, Schedewie HK, Olefsky J, et al. Endocrine-metabolic relationships in patients with leprechaunism. *J Natl Med Assoc* 1982; 74:1195
- (27) Flier JS, Moller DE, Moses AC, et al. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1533.
- (28) 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.
- (29) Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Hong C-P, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039–2044.
- (30) 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:172–178.
- (31) Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV: Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:215–219.
- (32) Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res Diabetologia*. 2006;60:759-763
- (33) Bonora E, Kiechl S, Willeit J. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47: 1643-9.
- (34) Spinedi E, Cardinali D. The Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome: A Possible Chronobiotic-Cytoprotective Adjuvant Therapy. *International Journal of Endocrinology*. 2018:1-12.
- (35) Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565.
- (36) Haffner SM, González C, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care*. 1996;19:1138-41.
- (37) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.

- (38) García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar M et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *Anales de Pediatría*. 2007;66(5):481-490.
- (39) Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de la insulin resistencia mediante insulinemia plasmática en ayunas e índice HOMA en una población no diabética. *Med clin (Barc)*. 2001;117:530-3.
- (40) Tresaco B, Bueno G, Pineda J, Moreno LA, Garragorri JM, Bueno M. HOMA index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol and Biochem*, 61 (2005), pp. 381-8.
- (41) Katz A Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2402-10.
- (42) Brown RJ, Joseph J, Cochran E, et al. Type B Insulin Resistance Masquerading as Ovarian Hyperthecosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:1789-1795.
- (43) Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1418.
- (44) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2496.
- (45) Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369:2059-2063.
- (46) Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Chumlea WC, Siervogel RM. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 678:685.
- (47) Marco Hernández M, Benítez R, Medranda I, Pizarro C, Méndez MJ. Variaciones fisiológicas normales del desarrollo puberal: edad de inicio, edad de la menarquia y talla. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(2):147-53.
- (48) Ten S, Maclaren N. Insulinresistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-39.
- (49) Rupérez, A. I., Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., Bueno, G., Aguilera, C. M., ... & Moreno, L. A. (2018). Cardiovascular risk biomarkers and

metabolically unhealthy status in prepubertal children: Comparison of definitions. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 28(5), 524-530.

- (50) Olza, J., Rupérez, A., Gil-Campos, M., Leis, R., Cañete, R., Tojo, R., ... & Aguilera, C. (2017). Leptin receptor gene variant rs11804091 is associated with BMI and insulin resistance in Spanish female obese children: a case-control study. *International journal of molecular sciences*, 18(8), 1690.