

Concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad en niños y adolescentes sanos

Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents

Bioq. María G. Ballerini^a, Dr. Ignacio Bergadá^a, Bioq. María E. Rodríguez^a, Dra. Ana Keselman^a, Dra. Viviana S. Bengolea^b, Dra. Viviana Pipman^c, Dr. Horacio M. Domené^a, Dr. Héctor G. Jasper^a y Dra. María G. Ropelato^a

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación de Endocrinología Infantil (FEI), División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
b. Servicio de Pediatría del Hospital Fernández.
c. Servicio de Pediatría del Hospital Tornú. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Bioq. María G. Ballerini, mgballerini@cedie.org.ar

Financiamiento: El presente trabajo fue realizado con subsidios otorgados por el Consejo de Investigación en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires a la Bioq. María G. Ballerini y la Dra. María G. Ropelato, y el subsidio PICT 2010-1916/CONICET a los Dres. Héctor G. Jasper y María G. Ropelato como investigadores responsables del proyecto.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 25-10-2015
Aceptado: 6-4-2016

RESUMEN

Introducción. Existe escasa información acerca de los valores de referencia de la insulina y de los índices de insulinosensibilidad en pediatría. **Objetivo.** Describir la variación de insulina e índices subrogantes de insulinosensibilidad en la etapa pediátrica.

Población y métodos. Variación de la concentración de insulina en ayuno y de los índices subrogantes, como el modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*; HOMA-IR, por sus siglas en inglés), en niños sanos con la edad, el índice de masa corporal, estadio puberal (EP), la concentración de IGF-I, colesterol total y triglicéridos.

Resultados. Se incluyeron 226 niños sanos (1-18 años). La insulina aumentó con la edad, el índice de masa corporal, el EP, los niveles de IGF-I y triglicéridos ($r^2 = 0,38$; $p < 0,0001$). Los niños prepuberales $> 7,5$ años presentaron mayores valores de insulina [mediana (Pc3 y Pc97) $\mu\text{UI}/\text{mL}$: 5,0 (1,7-9,6)] que los prepuberales $\leq 7,5$ años [2,9 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ (1,3-10,9); $p < 0,01$]. En la pubertad (del EP II al EP V), la insulina fue mayor en las niñas que en los varones [(7,4 (1,8-16,9) versus 5,8 (1,8-12,9); $p < 0,01$]. El índice HOMA-IR aumentó en el grupo prepuberal $> 7,5$ años: 1,1 (0,3-2,0) versus niños $\leq 7,5$ años: 0,6 (0,3-1,4; $p < 0,01$). Los grupos puberales presentaron niveles más elevados de insulina y de HOMA-IR respecto de los niños prepuberales ($p < 0,001$).

Conclusiones. La insulina y el índice HOMA-IR mostraron los cambios fisiológicos conocidos en niños y adolescentes. Valores de insulinemia en ayuno de 10 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en prepúberes y 17 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ y 13 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ en niñas y niños púberes respectivamente pueden ser considerados como valor límite aceptable en niños sanos. HOMA-IR $> 2,0$ y $> 2,6$ en prepúberes y púberes, respectivamente, podrían alertar a los pediatras sobre un posible estado de insulinoresistencia.

Palabras clave: pediatría, insulina, rangos de referencia, resistencia a la insulina.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la diabetes tipo 2 (DM 2) está aumentando, y, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), crece el riesgo de esta patología en niños.¹ La obesidad se asocia a hiperinsulinismo e insulinoresistencia, y, probablemente, con el tiempo, conduzcan a una intolerancia a la glucosa y al desarrollo de DM 2.² Kelly y col., demostraron, en niños latinoamericanos con sobrepeso, un deterioro de la función de la célula β .³ El modelo de análisis mínimo de Bergman y las técnicas de "clamp" hiperinsulinémico e hiperglucémico se consideran de referencia para la evaluación de insulinosensibilidad, aunque resultan invasivas en la práctica pediátrica.⁴⁻⁶ Alternativamente, se han propuesto índices subrogantes o estimadores simples de insulinosensibilidad e insulinoresistencia, que surgen de cálculos matemáticos que utilizan la insulinemia y glucemia en ayuno o posestímulo en la pruebas de tolerancia oral a la glucosa.⁶⁻⁸ Estos índices, validados en pediatría, brindan información similar a los métodos referentes en situaciones fisiológicas y patológicas.^{8,9} Sin embargo, los laboratorios clínicos utilizan métodos para medir la insulina proveniente de laboratorios fabricantes que no brindan valores de referencia (VR) para la etapa pediátrica, lo que limita la interpretación del resultado de insulina en niños y adolescentes.¹⁰ En consecuencia, es necesario que los

laboratorios especializados en endocrinología pediátrica colaboren con la obtención de VR de insulina para el método que utilizan.

La insulinosensibilidad disminuye con la pubertad.^{11,12} La mayor secreción de insulina en esta etapa se ha explicado, en parte, por el incremento del índice de masa corporal (IMC), los esteroides sexuales y por el sistema de hormona de crecimiento (*growth hormone*; GH, por sus siglas en inglés) y niveles del factor de crecimiento insulinosímil tipo I (IGF-I),^{11,12} mientras que la influencia del sexo es controvertida.^{8,13,14} Además, la insulinoresistencia se asocia a dislipidemias, en especial, al aumento de triglicéridos.¹⁵ Teniendo en cuenta que la insulinoresistencia puede estar presente aun antes de instaurarse el estado de hiperglucemia en ayuno,² la evaluación de la insulinosensibilidad y la insulinoresistencia con adecuados VR en la etapa pediátrica es importante, especialmente en el seguimiento de niños con factores de riesgo relacionados con DM 2.

El objetivo del estudio fue describir la variación de la concentración de insulina en ayuno y de los índices glucemia/insulina (G/Ins), del modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance*; HOMA-IR, por sus siglas en inglés) y del índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; QUICKI, por sus siglas en inglés) con parámetros clínicos, auxológicos y marcadores bioquímicos de acción de la hormona de crecimiento y del perfil lipídico en niños y adolescentes sanos a fin de obtener VR pediátricos.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, que incluyó niños sanos con edades comprendidas entre 1 y 18 años durante el período 2010-2014. Los criterios de inclusión fueron recién nacidos a término, sin antecedentes de bajo peso al nacer, con proporciones corporales normales, estatura entre el percentilo 3 y el 97, adecuación del peso para la talla de 90%-110%, examen físico normal, adecuada ingesta calórica, sin enfermedad clínica conocida en el momento del estudio, desarrollo físico madurativo acorde a su edad.¹⁶ Se excluyeron niños y adolescentes que estuvieran tomando medicación en el momento del estudio. Los niños sanos del presente trabajo conformaron el grupo control en un estudio clínico que incluyó, además, a pacientes con baja estatura de causa desconocida, en los que se

evaluaron variantes en el gen *IGFALS*.¹⁷ Se evaluó el IMC según Cole y col., y el estadio puberal (EP) según Tanner.¹⁸⁻²⁰ El grupo prepupal fue categorizado según la edad teniendo en cuenta la primera infancia (menores de 5 años) y los de 5 años o más se subcategorizaron en dos grupos según la mediana de edad cronológica (8,0 años) a fin de poder evaluar los cambios en la insulinosensibilidad en la peripubertad.^{21,22}

Se estimó un tamaño muestral de 147 niños (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/37589>), considerando la variabilidad biológica interindividual de insulina del 58,3% (<https://www.westgard.com/biodatabase3.htm>), confianza del 95% y precisión absoluta de $\pm 8\%$. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez y de los respectivos comités de los Hospitales Fernández y Tornú de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los padres, tutores o representantes legales prestaron previamente, tras haber recibido la información adecuada en forma verbal y escrita, su consentimiento informado y los niños mayores de 8 años dieron su asentimiento.

La concentración de insulina en suero se determinó luego de un ayuno de 12 h utilizando dos métodos. Uno fue un ensayo quimioluminiscente (Ins-QML; IMMULITE® 2000-Siemens) durante los primeros dos años del estudio. Luego, dado que se implementó un cambio de metodología en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, se utilizó otro método electroquimioluminiscente (Ins-ECLIA; Cobas e-411-Roche). Ambos métodos están estandarizados frente a la preparación de referencia de la OMS (NIBSC, 1^{er} estándar IRP 66/304). Debido a que, actualmente, en nuestro laboratorio, se utiliza la metodología Ins-ECLIA, y a fin de poder establecer VR para un mismo método, se compararon los métodos Ins-QML y Ins-ECLIA usando 109 sueros frescos (que no correspondían a los sueros de los niños incluidos en este estudio) mediante análisis de *ratio-plot* y Passing-Bablok.²² El análisis de *ratio-plot* demostró que el 97% de las relaciones entre Ins-ECLIA e Ins-QML estuvieron comprendidas dentro del intervalo de predicción del 95% calculado ($1,27 \pm 0,91$), sin observarse un efecto de dosis en el rango de insulina evaluado ($p = 0,17$). Según regresión de Passing-Bablok, la Ins-ECLIA mide un 30% más respecto del método Ins-QML, con sesgo constante negativo de $0,8 \mu\text{UI/mL}$. Se

obtuvo la siguiente ecuación, que fue utilizada para corregir valores de concentración de insulina obtenida previamente por el método Ins-QML:²³ (Ins-ECLIA ($\mu\text{UI}/\text{mL}$) = $1,30 \times \text{Ins-QML} (\mu\text{UI}/\text{mL}) - 0,8$). La concentración de insulina poscorrección matemática fue verificada mediante el protocolo EP-28 de las "Clinical and Laboratory Standards Institute Guidelines" (<http://clsi.org/>). El método Ins-ECLIA presentó coeficientes de variación porcentual interensayo e intraensayos < 4%. El valor de referencia de insulina sugerido por el fabricante en el anexo del kit es de 2,6 a 24,9 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, sin especificar edad, sexo ni desarrollo puberal.

La concentración de glucosa, colesterol total y triglicéridos se determinó en equipo Hitachi912-Roche (CV% < 5%).

Para la evaluación de la sensibilidad a la insulina, se calcularon los índices G/Ins: [$G (\text{mg}/\text{dL}) \text{ e Ins } (\mu\text{UI}/\text{mL})$]; HOMA-IR: [$(\text{Ins } (\mu\text{UI}/\text{mL}) \times G (\text{mmoles}/\text{L})/22,5)$] y QUICKI [$1/(\log \text{Ins } (\mu\text{UI}/\text{mL}) + \log G (\text{mg}/\text{dL}))$]. Se consideró el percentilo 3 como mínimo nivel esperado en niños y adolescentes sanos para el índice G/Ins. Para el resto de los estimadores, se utilizó el percentilo 97 como valor máximo deseable.

La concentración de insulina e índices se expresaron como *puntaje de desvío estándar* (SDE). Se utilizó la correlación múltiple para identificar variables asociadas a la variación de insulina y el análisis Kruskal-Wallis para evaluar las variaciones de IMC, insulina e índices según EP en un mismo sexo. Se comparó la mediana y el rango

de los SDE de insulina e índices subrogantes de insulinosensibilidad en los cuartiles inferior (Q1) y superior (Q4) de la concentración de colesterol y triglicéridos y de los SDE IGF-I mediante el test de Mann-Whitney. En todos los casos, se consideró diferencia estadísticamente significativa para un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó 122 niñas y 104 niños, que fueron agrupados según el sexo y el EP en prepuberales (EP I), subdivididos, a su vez, en 3 rangos etarios, y puberales (EP II-III, IV y V). Los parámetros clínicos, auxológicos y de la concentración de insulina se presentan en la *Tabla 1*.

La concentración de insulina en suero aumentó en asociación con la edad, el IMC, el EP, la concentración de IGF-I y triglicéridos ($r^2 = 0,38$; $p < 0,0001$). En el grupo prepuberal, se observó una asociación positiva de la concentración de insulina con la edad sin observarse cambios en el IMC (*Figura 1*). Teniendo en cuenta esta observación, los niños del EP I se reanalizaron según la mediana de edad cronológica del grupo EP I total, y se obtuvo que los niños > 7,5 años presentaron mayores niveles de insulina que los niños $\leq 7,5$ años [mediana y (rango Pc3-Pc97) 5,0 (1,7-9,6) $\mu\text{U}/\text{mL}$ versus 2,9 (1,3-10,9) $\mu\text{U}/\text{mL}$; $p < 0,01$] (*Figura 1.B*). El incremento observado en la insulina en los prepúberes de mayor edad no fue acompañado por cambios en el IMC (*Figura 1.A*). En la *Tabla 2*, se muestran

TABLA 1: Características clínicas y concentración de insulina en ayuno en 226 niños y adolescentes sanos

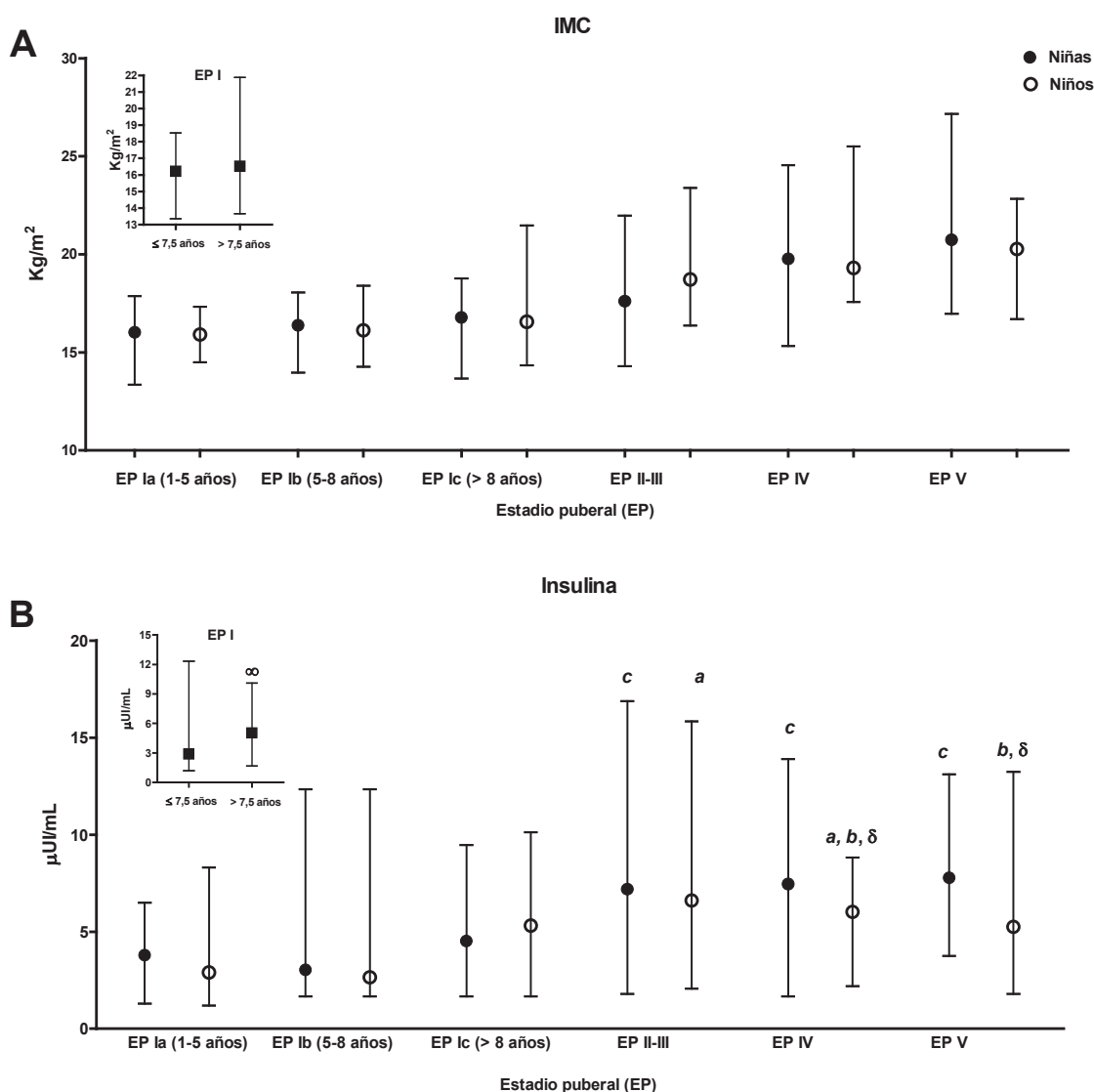
	n	Edad (años)	Talla SDE	IMC (Kg/m ²)	Insulina ($\mu\text{UI}/\text{ml}$)
Niñas					
EP I a	16	3,2 \pm 1,1	0,1 \pm 1,1	16,1 (14,1-18,1)	2,9 (1,6-6,4)
EP I b	23	6,6 \pm 0,9	0,4 \pm 1,1	16,4 (14,1-18,2)	2,8 (1,7-7,9)
EP I c	23	9,3 \pm 1,1	0,0 \pm 0,7	16,8 (14,2-19,8)	4,5 (1,7-8,9)
EP II-III	19	10,9 \pm 0,9	0,6 \pm 1,0	17,6 (14,9-20,9)	6,7 (1,8-11,9)
EP IV	33	13,9 \pm 1,6	0,2 \pm 0,8	19,8 (16,5-24,0)	7,5 (2,5-16,9)
EP V	8	15,3 \pm 1,3	0,3 \pm 1,3	20,8 (17,6-26,3)	7,8 (3,8-12,7)
Varones					
EP I a	14	2,8 \pm 1,1	0,4 \pm 0,9	15,9 (14,7-17,2)	2,9 (1,3-5,8)
EP I b	23	6,5 \pm 0,9	0,3 \pm 1,0	16,1 (14,2-18,3)	2,8 (1,8-12,6)
EP I c	23	10,1 \pm 1,4	0,1 \pm 1,0	16,6 (14,5-20,3)	5,3 (1,8-9,7)
EP II-III	15	12,3 \pm 1,3	0,0 \pm 1,2	18,7 (16,4-22,8)	6,6 (2,6-13,1)
EP IV	10	13,8 \pm 1,2	0,8 \pm 1,4	19,3 (17,7-24,3)	6,0 (2,3-7,6)*
EP V	19	14,9 \pm 1,4	0,6 \pm 1,3	20,3 (17,1-22,8)	5,2 (1,8-12,8)*

Los datos clínicos y concentración de insulina en niñas y niños sanos se presentan según estadio puberal (EP) y sexo. La edad y el puntaje de desvío de talla se expresan en media y desvío estándar (DE); los datos de índice de masa corporal (IMC) e insulina se expresan en mediana y rango de percentilos 3 y 97. * $p < 0,05$ versus niñas de igual EP.

los VR para la concentración de insulina del grupo de niños estudiados. En particular, para el grupo prepuberal, se establecieron dos rangos de VR según la edad: niños menores y mayores de 7,5 años. La concentración de insulina en los grupos puberales fue siempre más elevada que en los prepúberes. Si bien se observó una mayor concentración de insulina en el inicio de la pubertad clínica (EP II-III), no se obtuvieron

cambios significativos durante el progreso de la pubertad en las niñas o niños ($p= 0,56$ y $p= 0,88$, respectivamente). La concentración de insulina fue más elevada en el grupo total de niñas respecto de los varones [$6,0$ ($1,3-17,8$) $\mu\text{U}/\text{mL}$ versus $4,6$ ($1,8-15,2$) $\mu\text{U}/\text{mL}$, $p < 0,05$]. Según el EP, las niñas presentaron una concentración de insulina significativamente mayor en la pubertad avanzada (EP IV y EP V) respecto de los varones

FIGURA 1: Variación del índice de masa corporal (A) y la concentración de insulina en ayuno (B) con la edad cronológica, el estadio puberal y el sexo en 226 niños sanos

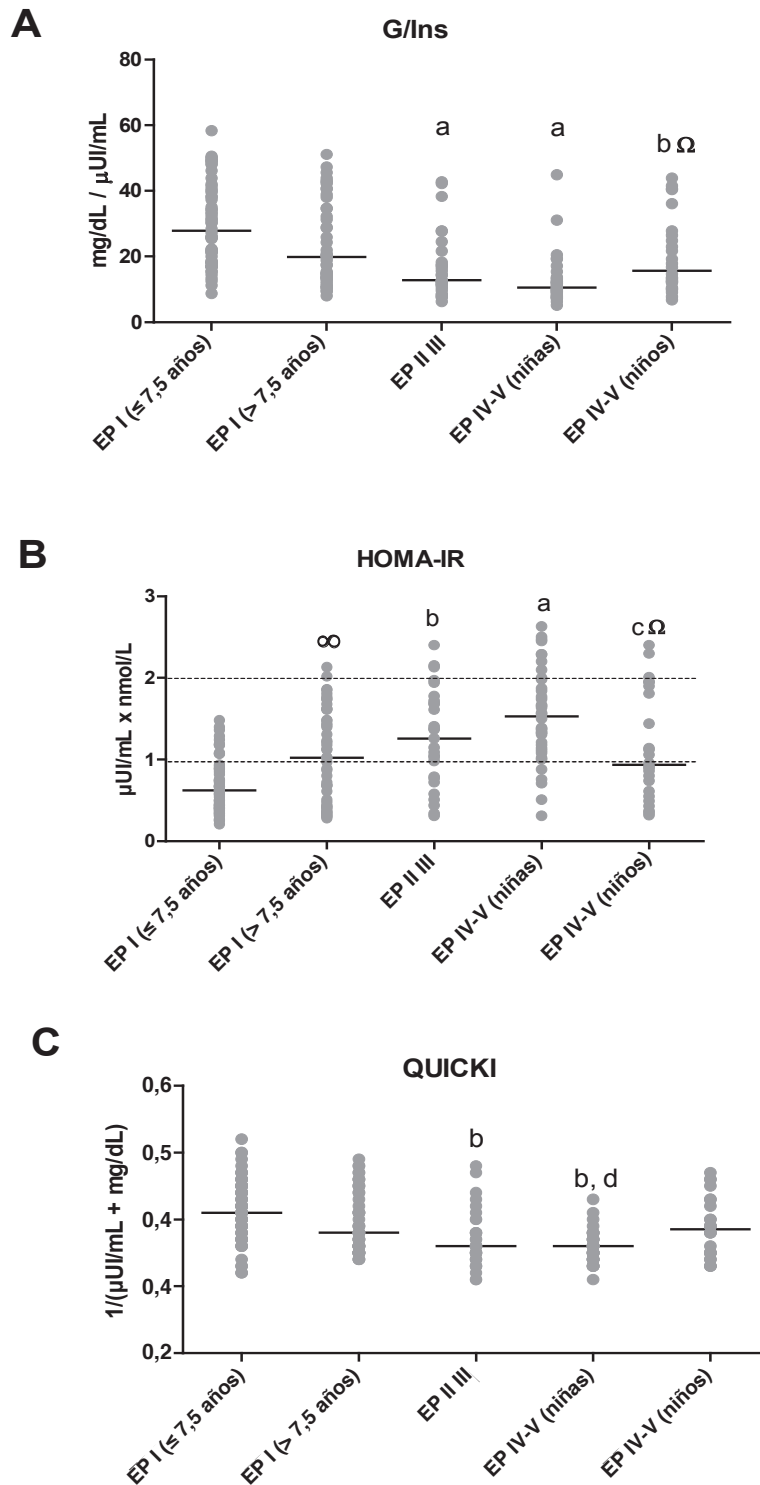


IMC: índice de masa corporal; EP: estadio puberal.

La figura muestra los datos de índice de masa corporal e insulina del grupo prepuberal (EP I) divididos según su mediana de edad cronológica (7,5 años). Los datos se presentan como mediana y rango inferior y superior para cada grupo.

a: $p < 0,05$ versus EP Ia y EP Ib; b: $p < 0,05$ versus EP Ia; c: $p < 0,001$ versus EP Ia, Ib y Ic; δ niños versus niñas de igual EP. En la figura del anexo, ∞: $p < 0,01$ versus EP I $\leq 7,5$ años.

FIGURA 2: Variación de los índices G/Ins (A), HOMA-IR (B) y QUICKI (C) con la edad cronológica, el estadio puberal y el sexo en 226 niños sanos



G/Ins: índice glucemia/insulina; EP: estadio puberal; HOMA-IR: índice del modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina; QUICKI: índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina.

Los puntos indican los datos individuales de cada niño estudiado y la línea horizontal, la mediana del grupo.

a: $p < 0,001$ versus EP I; b: $p < 0,01$ versus EP I \leq 7,5 años; c: $p < 0,05$ versus EP I \leq 7,5 años; d: $p < 0,05$ EP IV-V niñas versus EP I $>$ 7,5 años; ∞ : $p < 0,01$ versus EP I \leq 7,5 años; Ω : $p < 0,05$ EP IV-V niños versus niñas de igual EP.

(Tabla 1 y Figura 1.B). En la Tabla 2, se muestran los VR establecidos para el grupo puberal separado para niñas y varones.

Los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI variaron con la pubertad ($p < 0,0001$; Figura 2). El HOMA-IR fue el único índice que mostró cambios en la insulinosensibilidad durante la prepubertad, y se obtuvieron valores más elevados en el grupo de niños $> 7,5$ años. Los índices G/Ins y HOMA-IR mostraron menores y mayores valores respectivamente, en las niñas en pubertad avanzada respecto de los niños de similar EP. En la Tabla 2, se muestran los valores de referencia pediátricos establecidos para los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI.

Para analizar la asociación entre marcadores lipídicos y de acción de GH con la insulinosensibilidad en estos niños sanos, se decidió expresar los valores de insulina e índices subrogantes en SDE (utilizando los VR obtenidos en este trabajo) a fin de corregirlos por variaciones en la edad, género y EP. Los niños con mayor concentración de triglicéridos (cuartil superior: Q4) presentaron niveles estadísticamente mayores de SDE de insulina (media \pm DE: $0,2 \pm 1,2$) y del índice HOMA-IR ($0,4 \pm 1,5$) y menores valores de G/Ins ($0,0 \pm 0,9$) respecto de los valores en Q1 (insulina: $-0,3 \pm 0,8$; HOMA-IR: $-0,2 \pm 0,9$; G/Ins: $0,4 \pm 1,1$; $p < 0,05$). En forma similar, los niños con SDE IGF-I en el Q4 presentaron mayores valores de SDE insulina ($0,1 \pm 0,8$ vs. $-0,4 \pm 0,8$; $p < 0,001$) y SDE HOMA-IR ($0,5 \pm 1,1$ vs. $-0,2 \pm 1,1$; $p < 0,001$) y menores de G/Ins ($0,0 \pm 0,9$ vs. $0,2 \pm 1,2$; $p < 0,01$) respecto del Q1.

DISCUSIÓN

Los índices que utilizan la concentración basal de glucosa e insulina son útiles para detectar

cuadros de insulinoresistencia precozmente en la etapa pediátrica y tomar conductas que ayuden a revertir el cuadro. Sin embargo, en pediatría, existe escasa información sobre VR de insulina en ayuno y para los subrogantes de insulinosensibilidad.^{24,25} Cabe destacar que los fabricantes de inmunoensayos para medición de insulina sugieren un único rango de insulinemia obtenido en población adulta sin especificar una referencia para la infancia y la adolescencia. Es, entonces, una fuerte recomendación que los laboratorios especializados en endocrinología pediátrica colaboren con la obtención de VR de insulina para el método que utilizan.

En una revisión de Ten y MacLaren,²⁵ se define insulinoresistencia en niños a una concentración de insulina basal en suero ≥ 15 μ UI/mL, sin discriminar por edad ni EP. En niños prepúberes europeos, se obtuvo una concentración de $9,5$ μ UI/mL como valor superior utilizando el mismo método que nuestro estudio.²⁶ Nuestro trabajo mostró la conocida variación de insulina con el IMC, la edad, el EP, la concentración de IGF-I y, en menor medida, con el sexo,^{11,12,21,26,27} lo que sugiere su consideración para definir VR pediátricos. La concentración de insulina aumentó a edades peripuberales, y se manifestaron cambios en la insulinosensibilidad antes del inicio de la pubertad clínica. Jeffery y col., observaron un incremento de insulina alrededor de los 7 años, antes del aumento de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*; LH, por sus siglas en inglés) y aparición de signos clínicos puberales.²⁸ El aumento de la adiposidad, de los andrógenos adrenales y del IGF-I explicarían la menor insulinosensibilidad antes del inicio puberal. Apoyando estas hipótesis, nuestro grupo de trabajo observó

Tabla 2: Valores de referencia de insulina en ayuno y de los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI obtenidos en 226 niños sanos

Grupo	Insulina	G/Ins	HOMA-IR	QUICKI
Prepuberal (n= 122)	3,5 (1,6-10,9)	24 (10-50)	0,7 (0,3-1,9)	0,40 (0,33-0,49)
$\leq 7,5$ años	2,9 (1,3-10,9)	29 (12-50)	0,6 (0,3-1,4)	0,41 (0,32-0,50)
$> 7,5$ años	5,0 (1,7-9,6)	20 (10-47)	1,1 (0,3-2,0)	0,38 (0,34-0,48)
Puberal (n= 104)	7,1 (1,9-16,9)	14 (7,9-44)	1,4 (0,3-2,5)	0,37 (0,32-0,47)
Niñas	6,7 (1,8-16,9)	12 (7,9-44)	1,6 (0,3-2,6)	0,36 (0,31-0,47)
Niños	7,3 (2,2-12,9)	16 (8,0-44)	1,1 (0,3-2,4)	0,38 (0,32-0,47)

G/Ins: índice glucemia/insulina; HOMA-IR: índice del modelo de evaluación homeostática de resistencia a la insulina; QUICKI: índice cuantitativo de la sensibilidad a la insulina.

La concentración de insulina (μ UI/mL) e índices G/Ins [G (mg/dL) e Ins (μ UI/mL)];

HOMA-IR [$(\text{Ins} (\mu\text{UI/mL}) \times G (\text{mmoles/L})) / 22,5$] y QUICKI [$1 / (\log \text{Ins} (\mu\text{UI/mL}) + \log G (\text{mg/dL}))$] se presentan como mediana y rango de percentilos 3 y 97.

que la concentración de 17-hidroxiprogesterona (precursor de andrógenos) y de los niveles de IGF-I en niños sanos a edades peripuberales fueron significativamente mayores comparados con prepúberes de menor edad.^{21,23} En la pubertad, la concentración de insulina aumentó respecto de la prepubertad, con dimorfismo sexual en la pubertad avanzada. La menor insulinosensibilidad en las niñas puberales, posiblemente, se deba a una mayor secreción de GH en las niñas en la pubertad^{29,30} o diferencias en la acción periférica de insulina en ambos sexos.¹³ Sin embargo, se ha demostrado en varones después del EP V que la insulinoresistencia aumentaría, así como también el riesgo cardiovascular.³¹

Los resultados de nuestro estudio podrían estar afectados por el cambio de metodología para la medición de insulina que ocurrió en su transcurso. Sin embargo, hemos realizado los controles de calidad en el desempeño de ambas metodologías, que aseguran que los posibles desvíos entre métodos no son significativos en la interpretación de los resultados. En consecuencia, proponemos que un valor de insulina en ayunas > 10 μ UI/mL en prepúberes y de 17 μ UI/mL y 13 μ UI/mL en niñas y niños púberes, respectivamente, podrían alertar a los pediatras sobre un posible estado de insulinoresistencia y profundizar el estudio del estado de la homeostasis de glucosa.

Los valores de los índices subrogantes de insulinosensibilidad están fuertemente influenciados por el método para medir insulina, y, con frecuencia, se observan diferencias publicadas por diversos autores, especialmente para el índice más difundido HOMA-IR.^{8-13,26,32} En el presente estudio, los índices calculados mostraron las diferencias en la insulinosensibilidad con el desarrollo puberal en forma similar a la insulina basal. Schwartz y col., encuentran una modesta correlación de los subrogantes de insulinosensibilidad con las pruebas de referencia ("clamps") en niños y adolescentes, y sugieren que los índices no ofrecen una ventaja adicional respecto de la insulinemia basal.³³ Solo la concentración de insulina y el HOMA-IR mostraron los cambios en la insulinosensibilidad durante la prepubertad. Las diferencias en la prepubertad y durante el desarrollo puberal fueron previamente reportadas.^{8,26-28} De acuerdo con nuestros resultados, un valor de HOMA-IR superior a 1,4, 2,0 y 2,6 en niños prepúberes menores y mayores de 7,5 años y púberes,

respectivamente, y un valor de G/Ins inferior a 10 sugerirían algún grado de insulinoresistencia en niños y adolescentes. Nuestro trabajo propone VR para índices simples de glucemia e insulinemia obtenidos en condiciones de ayuno; sin embargo, existen otros índices que reflejan la sensibilidad a la insulina en condiciones basales y en estado posabsortivo.⁷

Los valores de SDE de insulina y del HOMA-IR en el cuartil superior de la concentración de triglicéridos fueron mayores respecto al cuartil inferior, lo que demuestra que, en los niños más insulinosensibles, la concentración de triglicéridos es menor. Los defectos en los procesos de esterificación y reesterificación de los ácidos grasos libres en el tejido adiposo y una reducción en la acción inhibitoria de la insulina sobre la enzima lipasa hormonosensible (responsable de la lipólisis de triglicéridos dentro del adipocito) constituyen manifestaciones tempranas de insulinoresistencia, detectables, incluso, antes del establecimiento de la hiperglucemia posprandial o del ayuno.³⁴ En consecuencia, el aumento transitorio y fisiológico de la insulina e insulinoresistencia durante la pubertad podrían potenciarse en aquellos niños con mayor grasa visceral y constituir un factor de riesgo de dislipemias, hipertensión y DM 2 durante la adolescencia.³⁵

CONCLUSIÓN

Este trabajo establece VR para la concentración de insulina en ayuno y para los índices subrogantes de insulinosensibilidad e insulinoresistencia más comúnmente utilizados. Estos parámetros ponen de manifiesto los cambios fisiológicos en la insulinosensibilidad y su asociación con la concentración de IGF-I y triglicéridos; este último es uno de los componentes del metabolismo lipídico más afectados en la patogénesis de la insulinoresistencia. Los VR de insulina en ayuno y de los índices subrogantes obtenidos en esta etapa de la vida resultan de aplicabilidad directa para el pediatra y pueden alertarlos sobre un posible estado de insulinoresistencia y profundizar el estudio del estado de la homeostasis de glucosa y del perfil lipídico, en especial, en niños con obesidad y/o con antecedentes familiares de DM 2. Resta evaluar la eficacia diagnóstica de los indicadores propuestos en patologías endocrinológicas y no endocrinológicas asociadas a alteraciones en el metabolismo de la glucosa. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo de salud integrado por médicos, bioquímicos, técnicos y enfermeros de la División de Endocrinología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Hacen especial mención a las técnicas de laboratorio Ana María Montese, Mónica Campos, Carina Morelli y Silvina González de la Sección Laboratorio de Endocrinología, División de Endocrinología, Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez, y a las bioquímicas María Julieta Gastaldi y Paula Scaglia, la Dra. Liliana Karabatas y la Lic. Susana Mancini del Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE)-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Día Programa de la OMS. [Acceso: 6 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/es/>.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104(6):787-94.
- Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, et al. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response and β -cell function in overweight Latino youth. *J Pediatr* 2011;158(3):442-6.
- Arslanian SA. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):16-24.
- Bergman RN. Minimal model: perspective from 2005. *Horm Res* 2005;64(Suppl 3):8-15.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(5):299-306.
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22(9):1462-70.
- Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogates estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144(1):47-55.
- Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004;27(2):314-9.
- Werner M, Tönjes A, Stumvoll M, Thiery J, et al. Assay-dependent variability of serum insulin levels during oral glucose tolerance test: influence on reference intervals for insulin and on cut-off values for insulin sensitivity indices. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(2):240-6.
- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001;50(11):2444-50.
- Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res* 2006;60(6):759-63.
- Hoffman RP, Vicini P, Sivitz WI, Cobelli C. Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr Res* 2000;48(3):384-8.
- Vistisen B, Hellgren LI, Vadset T, Scheede-Bergdahl C, et al. Effect of gender on lipid-induced insulin resistance in obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;158(1):61-8.
- Laakso M, Sarlund H, Mykkänen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990;10(2):223-31.
- Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, et al. Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(2):126-33.
- Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, Keselman AC, et al. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr* 2013;80(6):413-23.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73(1):25-9.
- Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
- Marshall WA, Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
- Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, et al. Relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1389-93.
- Ballerini MG, Chiesa A, Morelli C, Frusti M, et al. Serum concentration of 17 β -hydroxyprogesterone in children from birth to adolescence. *Horm Res Paediatr* 2014;81(2):118-25.
- Ballerini MG, Domené HM, Scaglia P, Martínez A, et al. Association of serum components of the GH-IGFs-IGFBPs system with GHR-exon 3 polymorphism in normal and idiopathic short stature children. *Growth Horm IGF Res* 2013;23(6):229-36.
- Mansoub S, Chan MK, Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2006;39(6):569-87.
- Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-39.
- Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(Suppl 2):S39-47.
- Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, et al. Gender and tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):172-8.
- Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Streeter AJ, et al. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). *Diabetes Care* 2012;35(3):536-41.
- Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescent with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(4):920-6.
- Ballerini MG, Ropelato MG, Domené H, Gutierrez M, et al. Effect of IGF-I-ternary complex formation (TCF) on estimates of insulin sensitivity (ISes) in normal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl 3):1071.
- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Steffen LM, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females. *Circulation* 2008;117(18):2361-8.
- Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* 2015. Epub 2015 Jun 13.
- Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, et al. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 2008;31(4):783-8.
- Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(2):201-29.
- Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, et al. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):207-12.