

TEMA PEDIÁTRICO

Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica

Diagnostic methods of insulin resistance in a pediatric population

Azucena Martínez Basila, Jorge Maldonado Hernández, Mardia López Alarcón

RESUMEN

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la resistencia a la insulina (RI) en la población pediátrica. Esto es trascendente porque la RI se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV) en la edad adulta. El diagnóstico temprano de RI junto con una intervención oportuna pueden prevenir la aparición de DM2 y ECV en sujetos de riesgo. En este artículo describimos las alternativas diagnósticas de RI en niños y sus implicaciones en la práctica clínica. Se describen a detalle tres métodos diagnósticos: la técnica del *clamp*, que representa el estándar de oro para medir la sensibilidad tisular a la insulina y la secreción de insulina; los índices derivados de mediciones en ayuno, HOMA y QUICKI, que son los métodos más sencillos, y los más utilizados en la clínica; y el ISI-Compuesto, que se calcula a partir de las mediciones de glucosa e insulina obtenidas en una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO), de la cual se desprende información adicional sobre el metabolismo de la glucosa. En conclusión, el estándar de oro para el diagnóstico de RI es muy complejo e invasivo por lo que no tiene aplicación clínica. El ISI-Compuesto es prometedor pero hacen falta estudios enfocados a identificar puntos de corte en niños. Finalmente, los índices de HOMA y QUICKI, a pesar de la falta de precisión, siguen siendo los más utilizados en la clínica para la población pediátrica.

Palabras clave: resistencia a insulina, diabetes mellitus, glucosa.

ABSTRACT

Obesity is the main risk factor for insulin resistance (IR) in the pediatric population. IR represents a link between obesity and other metabolic complications such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease (CVD). Therefore, accurate diagnosis and early intervention may reduce the incidence of T2DM and CVD in at-risk individuals. In this study we describe the techniques used to assess insulin sensitivity in pediatric populations. We also describe in detail three diagnostic tests: the glucose clamp technique, which represents the gold standard to determine tissue insulin sensitivity and insulin secretion; HOMA and QUICKI, which are indexes obtained from fasting glucose and insulin concentrations; and ISI-Composite, obtained from an oral glucose tolerance test, which provides additional information on glucose metabolism after an oral glucose load. In conclusion, the glucose clamp technique is an invasive procedure that is difficult to use in routine clinical settings. Because the cut-off points to diagnose IR with values derived from ISI-Composite have not been established for pediatric populations, HOMA and QUICKI, despite their lack of precision, remain the most used in clinical practice.

Key words: insulin resistance, diabetes mellitus, glucose.

La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la resistencia a la insulina (RI) en la población pediátrica.¹ En México, la prevalencia nacional combinada para el sobrepeso y la obesidad en niños de 5 a 11 años de edad es de 26%. De forma muy

similar, uno de cada tres adolescentes de entre 12 y 19 años padece sobrepeso u obesidad.² Esta situación es trascendente desde el punto de vista de la salud pública pues la obesidad infantil se ha visto acompañada de un incremento en el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la edad adulta.³ Significativamente, la DM2 está precedida por un periodo de RI que es, además, un factor de riesgo cardiometabólico.⁴ Esta situación ha despertado un gran interés por cuantificar la sensibilidad a la insulina en la población pediátrica,^{5,6} ya que su identificación temprana podría prevenir riesgos y retrasar la aparición de entidades patológicas irreversibles.

Unidad de Investigación Médica en Nutrición,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI,
Instituto Mexicano del Seguro Social,
México D.F.,
México

Fecha de recepción: 31-05-11
Fecha de aceptación: 11-08-11

La insulina es una hormona peptídica de 51 aminoácidos codificada en el brazo corto del cromosoma 11 y sintetizada en los islotes de Langerhans de la célula β pancreática.⁷ La secreción de insulina en respuesta a la ingesta de los alimentos se lleva a cabo de forma pulsátil y bifásica. La primera fase o fase rápida de secreción inicia en el primer minuto posterior a la ingesta y presenta un pico máximo de secreción a los 3-5 minutos. Su duración total es de aproximadamente 10 minutos y en esta primera fase se secreta la insulina ya sintetizada o preformada. La segunda fase de secreción de insulina se hace aparente a los 10 minutos posteriores a la ingesta de alimentos. El tiempo de duración de esta fase es proporcional al tiempo en que los niveles de glucosa circulante permanecen elevados. En condiciones normales este periodo se extiende hasta 120-180 minutos.⁸ La insulina es una hormona anabólica que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono al mantener la euglucemia. Dentro de sus principales funciones se encuentran: la captación de la glucosa en el músculo y en el tejido adiposo al favorecer la translocación del transportador de glucosa GLUT-4 a la membrana celular, la síntesis de glucógeno hepático y muscular, la supresión en la síntesis hepática de la glucosa, la activación de la bomba Na/K ATPasa en el tejido adiposo y muscular, la síntesis de proteínas, la captación de aminoácidos y la expresión genética.^{9,10} Cuando, por alguna razón, se interfiere en la acción de la insulina, se presenta un estado de resistencia que consecuentemente afectará las funciones asociadas a ésta.

Así, la adecuada sensibilidad a la acción de la insulina está dada en base a la eficacia de esta hormona para reducir la glucemia al promover la captación de glucosa por las células del músculo y del tejido adiposo, al aumentar la producción hepática de glucógeno y al reducir la producción hepática de glucosa.¹¹ La resistencia a la insulina (RI), por el contrario, es un trastorno metabólico caracterizado por una respuesta biológica atenuada a la acción de esta hormona que trae como consecuencia lo siguiente: una disminución en la captación de la glucosa por las células del músculo y del tejido adiposo, una disminución en la producción hepática de glucógeno y un aumento en la producción hepática de glucosa. En la mayoría de los casos, este hecho conduce a un incremento en la secreción de insulina para compensar la elevación progresiva de los niveles de glucosa circulante (hiperinsulinismo compensatorio). Esta situación explica por qué

el rasgo más característico de la RI es el incremento en la concentración de insulina, ya sea en condiciones de ayuno o en respuesta a un reto.⁷

El objetivo del presente trabajo es resumir los métodos diagnósticos disponibles para medir la sensibilidad a la insulina en la población pediátrica y describir con mayor detalle algunas técnicas que, por sus características particulares, toman especial importancia en el diagnóstico de RI. Estas técnicas son: 1) el *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico, que representa el estándar de oro para medir la sensibilidad tisular a la insulina y la secreción de insulina aunque, por su complejidad, no es de utilidad clínica; 2) los índices de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) y QUICKI (*Quantitative Insulin Check Index*), que son los métodos más sencillos y los más utilizados para evaluar RI en el campo; y 3) el índice Matsuda-DeFronzo (también llamado ISI-Compuesto) que se calcula a partir de una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) de la cual se desprende información adicional sobre el metabolismo de la glucosa en el estado post-estimuladorio.

Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se puede determinar directamente si se evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina exógena que promueve la captación de glucosa en los tejidos insulino dependientes y, de manera indirecta, a través de la relación glucosa-insulina en el estado de ayuno o después de haber recibido un estímulo por vía oral o intravenosa.¹² En el cuadro 1 se muestran las diferentes alternativas diagnósticas de RI y sus principales características.

1. *Clamp* hiperinsulinémico y *clamp* hiperglucémico

El estándar de oro para el diagnóstico de la resistencia a la insulina es la técnica del *clamp*, propuesta por DeFronzo y colaboradores en 1979.¹³ Se trata de una técnica muy compleja e invasiva que prácticamente no tiene aplicación clínica.¹⁴ 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. Dos variantes de esta técnica han sido descritas: el *clamp* hiperinsulinémico, que nos permite cuantificar la utilización global de glucosa bajo un estímulo de hiperinsulinemia y el *clamp* hiperglucémico, que nos permite medir la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia.

Cuadro 1. Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina

<i>Tipo de Método</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
Métodos Indirectos	Metodológicamente más sencillos que los directos	Moderada correlación con el clamp
Insulina plasmática en ayuno	Sencillez	Variabilidad según el desarrollo puberal, pobre correlación con el clamp
Índice de HOMA	Moderada a buena correlación con el clamp	Puntos de corte muy variables según la población estudiada
Índice de QUICKI		Puntos de corte no disponibles
Índice Matsuda-DeFronzo	Buena correlación con el clamp	Múltiples muestras sanguíneas, colocación de un catéter intravenoso
Método Directos	Medida más confiable de RI	
<i>Clamp</i> hiperinsulinémico euglucémico	Estándar de oro para evaluar sensibilidad a la insulina	Complejos, invasivos, difíciles de realizar en población pediátrica. No son apropiados para usarse en estudios poblacionales grandes o en la práctica clínica de rutina
<i>Clamp</i> hiperglucémico	Estándar de oro para evaluar secreción de insulina	
FSIVGT modelo mínimo	Evalúa sensibilidad tisular y secreción de insulina	

HOMA = *homeostasis model assessment*, QUICKI = *quantitative insulin sensitivity check index*, FSIVGT = *frequently sampled intravenous glucose tolerance test*

El *clamp* hiperinsulinémico (hiperinsulinémico-euglucémico) se basa en el concepto de que bajo concentraciones constantes de hiperinsulinemia, la cantidad de glucosa captada por los tejidos insulino dependientes será proporcional a la tasa de infusión de glucosa exógena necesaria para mantener constante la concentración de glucosa circulante. La meta del *clamp* es aumentar la concentración de insulina en 100 $\mu\text{U/ml}$ sobre su valor basal y mantener constante la concentración de glucosa en sangre en aproximadamente 90 mg/dl mediante ajustes periódicos en una infusión de glucosa.¹³ Durante la realización del *clamp* es indispensable alcanzar un periodo de por lo menos 30 minutos donde la variación entre las cifras de glucosa sea menor al 5%; usualmente esto se logra durante los últimos 30 minutos del *clamp* y este lapso se conoce como “periodo de estabilidad” (*steady state*). Previo a la aplicación de esta técnica es necesario canalizar al paciente en dos vías; una antecubital y una distal. La vía distal, empleada para recolectar las muestras de sangre, se coloca en posición retrógrada a la altura de la muñeca y con la extremidad dentro de una caja de calentamiento; esto con el objetivo de arterializar la sangre venosa. La vía antecubital se utiliza para administrar una infusión constante de insulina y una infusión variable de glucosa. Una vez que el niño ha sido canalizado y que se cuenta con

tres determinaciones basales de glucosa, se inicia la infusión de insulina. Durante los primeros 10 minutos se infunden 2 bolos y, posteriormente, se mantiene la infusión a una tasa constante. La infusión de insulina se calcula en base a la superficie corporal del paciente, según lo propuesto por DeFronzo y colaboradores ($40 \mu\text{U/m}^2\cdot\text{min}$).¹³ Las determinaciones de glucosa se realizan a intervalos de 5 minutos durante el tiempo que dure el *clamp* y la infusión de glucosa se ajusta en base a estas determinaciones para mantener la concentración de glucosa en un valor de aproximadamente 90 mg/dl (Figura 1).

Para analizar los resultados de un *clamp* se emplean las mediciones obtenidas durante el “periodo de estabilidad” para calcular 2 valores: el valor M que es una medida de tolerancia a la glucosa y está dado por la tasa de infusión de glucosa administrada durante este periodo ($\text{mg/kg}\cdot\text{min}$), y el valor ISI (por sus siglas en inglés *insulin sensitivity index*) también llamado relación M/I. Este último es un reflejo de la cantidad de glucosa metabolizada (M) por unidad de insulina plasmática (I) y representa un índice de sensibilidad tisular a la insulina ($\text{mg/kg}\cdot\text{min}$ por $\mu\text{U/ml}$). El *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico es considerado el estándar de oro para diagnosticar RI ya que provee la medida más confiable de sensibilidad tisular a la insulina

(relación M/I), pues toda la insulina suministrada al organismo por vía exógena es biológicamente activa. Sin embargo, no se ha reportado un punto de corte para diagnosticar RI con el *clamp* pues, como ya se ha mencionado, se trata de una técnica empleada en la investigación y no en la práctica clínica. De esta manera, para su interpretación se toman los valores de M y de M/I y, a medida que estos sean mayores, mejor será la sensibilidad a la insulina. En un estudio realizado en niños prepúberes se encontró que el valor M no se modificó cuando el *clamp* se realizó con dos años de diferencia en la misma cohorte (8.9 ± 3.3 y 8.3 ± 3.3 mg/kg·min, respectivamente). De forma interesante, el valor M fue diferente en los niños con sobrepeso comparado con el de niños con IMC adecuado (10 ± 3.1 vs 6.9 ± 2.8 y 9.3 ± 3.0 vs 6.7 ± 3.1 mg/kg·min en la primera y segunda medición, respectivamente).⁶

En relación con el *clamp* hiperglucémico, éste nos permite medir la respuesta pancreática a la glucosa bajo condiciones de hiperglucemia. Su meta es aumentar la concentración plasmática de glucosa a 125 mg/dl sobre la concentración basal y mantenerla así durante un periodo aproximado de dos horas (Figura 2).¹³ En esta técnica el páncreas es sometido a un reto, lo que permite evaluar la secreción bifásica de la insulina *in vivo*, donde una alteración en la primera fase de la secreción de insulina será un reflejo de una patología de células β .^{15,16} El *clamp* hiperglucémico es más sencillo

de realizar que el *clamp* hiperinsulinémico, porque no se requiere suministrar insulina exógena. A pesar de que los resultados obtenidos en ambos métodos se correlacionan fuertemente,¹⁷ cada uno mide variables diferentes del metabolismo de la glucosa. Es necesario identificar el objetivo para decidir qué tipo de *clamp* se debe realizar. Por ejemplo, en un estudio publicado por Uwaifo y colaboradores, en el 2002, se realizó un *clamp* hiperinsulinémico y un *clamp* hiperglucémico con diferencia de 2 a 6 semanas en 31 niños. Los valores M reportados fueron 14.7 ± 8.2 y 14.1 ± 6.5 , respectivamente.¹⁸ A pesar de que los valores M fueron muy similares, se encontró una mejor correlación entre el *clamp* hiperglucémico y los índices de sensibilidad a la insulina derivados de mediciones en ayuno.

2. Índices de sensibilidad a la insulina basados en el ayuno

El índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) propuesto por Mathews y colaboradores, en 1985,¹⁹ es el método más utilizado para diagnosticar RI en la población pediátrica. Se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno. El modelo se calibra con una función celular β de 100% y una resistencia a la insulina normal de 1 de acuerdo con la siguiente fórmula:

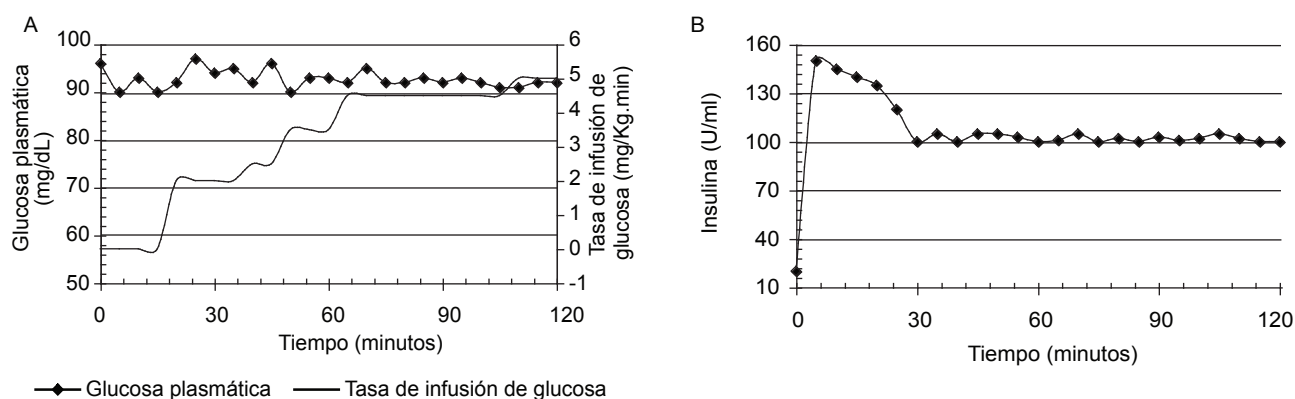


Figura 1. Simulación de un *clamp* hiperinsulinémico-euglucémico. A) Se observa como la concentración plasmática de glucosa se mantiene en alrededor de 90 mg/dl durante los 120 min de duración del *clamp* y se aprecia el periodo de estabilidad de los 75 a los 120 minutos. En la línea continua se muestran los ajustes necesarios en la infusión de glucosa para mantener las concentraciones de glucosa en la meta inicial. B) Concentraciones plasmáticas de insulina durante el *clamp*; se hace aparente un pico en los primeros 10 minutos (dado por los 2 bolos iniciales), posteriormente una disminución gradual en la concentración de insulina y finalmente una fase de mantenimiento durante el tiempo restante (insulina aproximadamente 100 μ U/L).

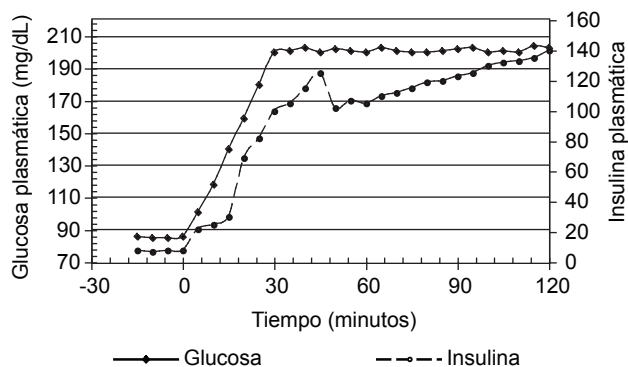


Figura 2. Simulación de un *clamp* hiperglucémico. Puede apreciarse cómo aumenta la insulina plasmática en respuesta a la glucosa exógena administrada en infusión. Se observa la secreción bifásica de insulina, primero un pico inicial seguido por un incremento constante en la concentración de insulina.

$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) * \text{glucosa plasmática en ayuno } (\text{mmol/L})] / 22.5.^{20}$

El índice HOMA también puede utilizarse para evaluar la función de la célula β pancreática utilizando el siguiente modelo matemático:

$\text{HOMA-}\beta = [20 * \text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml})] / [\text{glucosa plasmática en ayuno } (\text{mmol/L}) - 3.5].$

Otro método ampliamente difundido en la determinación de RI es el índice QUICKI (*Quantitative Insulin Check Index*) que 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:

$\text{QUICKI} = 1 / [(\log \text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{glucosa plasmática en ayuno } (\text{mg/dl}))].^{21}$

Resulta interesante comentar que los modelos anteriormente descritos no hacen distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática o periférica. La relación entre las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno simplemente reflejan el balance entre la utilización de glucosa hepática y la secreción de insulina que se mantiene por retroalimentación entre la célula β y el hígado.²²

Con respecto a los niveles de correlación de HOMA y QUICKI vs el *clamp*, se han reportado cifras variables. De manera general, las mejores asociaciones se han observado

cuando estos índices son contruidos a partir de 3 o más determinaciones de glucosa e insulina en muestras extraídas consecutivamente en intervalos de 5 a 10 minutos. Se han reportado coeficientes de correlación con el *clamp* que van desde 0.43 hasta 0.91 para QUICKI y de -0.53 a -0.91 para HOMA.^{4,6,17,18} Si bien los índices HOMA y QUICKI correlacionan en forma similar vs el estándar de oro para el diagnóstico de RI, el HOMA ha tenido mayor trascendencia en la práctica clínica.⁶ Probablemente por esta razón diversos autores se han esmerado en establecer puntos de corte para el diagnóstico de RI mediante este índice. Aunque algunos estudios en adultos han sugerido puntos de corte desde 2.5 para el diagnóstico de RI, en población pediátrica, especialmente en púberes, el valor de HOMA suele ser más alto. El punto de corte de 3.16 sugerido por Keskin y colaboradores para el diagnóstico de RI en niños es de los más utilizados y de mayor aceptación entre diversos autores.²³ Sin embargo, en varios estudios se ha observado que el índice HOMA aumenta con la edad y el estadio puberal de los niños y adolescentes,³ por lo que algunos autores prefieren utilizar valores un poco más altos.²⁴ En el estudio realizado por García-Cuartero y colaboradores, donde se consideran diversos estadios puberales, se obtuvo de forma global un índice de 3.43.²⁵

3. Curva de tolerancia a la glucosa oral

La curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) se utiliza principalmente para evaluar tolerancia a la glucosa y no para diagnosticar RI. Para realizar la CTGO en población pediátrica se administran 1.75 g de glucosa anhidra por kilogramo de peso corporal, sin exceder de 75 g; posteriormente se determinan las concentraciones de glucosa plasmática en diferentes tiempos que son usualmente a los 30, 60 y 120 minutos poscarga. Aquellos individuos con glucosa ≥ 140 mg/dl a los 120 min se diagnostican con intolerancia a la glucosa.²⁶ Sin embargo, una desventaja de la CTGO es su pobre confiabilidad para diagnosticar riesgo de diabetes ya sea en adultos²⁷ o en niños²⁸ y cuando existe sobrepeso y obesidad. De acuerdo con la sugerencia de la *American Diabetes Association* (ADA) la CTGO se utiliza sólo para el tamizaje en niños obesos con factores de riesgo asociados. Estudios han reportado coeficientes de correlación intraclase de 0.34, IC 95% 0.14-0.57 y coeficientes de variación (CV) intrasujeto de 16.7% para la glucosa 2 horas poscarga.^{27,28} Resultados similares (CV = 14.96%) se han encontrado en estudios realizados por

nuestro grupo de trabajo en adultos obesos cuando se realizan dos CTGO con una semana de diferencia (datos no publicados).

De manera interesante, se han desarrollado índices para medir sensibilidad a la insulina con mediciones obtenidas de la CTGO.^{29,30} En 1999, Matsuda y DeFronzo propusieron un índice de sensibilidad a la insulina obtenido a partir de las determinaciones de glucosa e insulina derivadas de una CTGO. Este método se conoce como índice Matsuda-DeFronzo o índice de sensibilidad a la insulina compuesto (ISI-Compuesto), que se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:¹⁴

$$\text{ISI-compuesto} = 10,000 \div \sqrt{[(\text{IPA} * \text{GPA}) * (\text{xGPC} * \text{xIPC})]};$$

donde IPA es la insulina plasmática en ayuno en $\mu\text{U/ml}$, GPA la glucosa plasmática en ayuno en mg/dl , xGPC es el promedio de la concentración de glucosa plasmática en todos los puntos de la curva y xIPC es el promedio de la concentración de insulina plasmática en todos los puntos de la curva.

El ISI-Compuesto ha reportado niveles de correlación aceptables contra el *clamp* hiperinsulinémico en adultos ($r = 0.73$).¹⁴ Abdul-Ghani y colaboradores propusieron un punto de corte 4.5 en adultos, valor útil para predecir la aparición de DM2 en un futuro.³¹ Hasta la fecha, no se han propuesto puntos de corte para poblaciones pediátricas.

Resultados preliminares de un estudio realizado en nuestro laboratorio confirman la utilidad del ISI-Com-

puesto para identificar a sujetos con RI. En este estudio describimos el comportamiento de la glucosa e insulina durante una CTGO en adultos, en un grupo de sujetos con ISI-Compuesto ≥ 4.5 y un grupo de sujetos con ISI-Compuesto < 4.5 . Mientras que las concentraciones de glucosa no fueron diferentes entre los grupos a lo largo de la curva, las concentraciones de insulina fueron significativamente superiores en los sujetos con ISI-Compuesto < 4.5 , evidenciando la baja sensibilidad de los sujetos en este grupo a la actividad de esta hormona después de un reto³¹ y sugiriendo que este índice identifica en forma adecuada a individuos con RI (Figura 3).

Finalmente, en la actualidad una proporción alarmante de niños y adolescentes se encuentra en riesgo de diabetes o han sido diagnosticados como diabéticos; esto está relacionado con la creciente epidemia de sobrepeso y obesidad.³² Desde este punto de vista, parecería fundamental realizar un escrutinio adecuado y oportuno para detectar a los pacientes en riesgo. De hecho, la ADA recomienda que se haga un tamizaje para detectar DM2 cada 2 años a partir de los 10 años de edad o al inicio de la pubertad en todos los niños con sobrepeso y obesidad que tengan dos o más de los siguientes criterios: 1) antecedentes heredo-familiares de DM2 en parientes en primer o segundo grado, 2) que pertenezca a un grupo étnico de riesgo (amerindios, afroamericanos, hispanos, asiáticos/habitantes del pacífico sur), y 3) pacientes con signos de RI o condiciones asociadas (acantosis, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión arterial o dislipidemias).³³ El tamizaje se hace

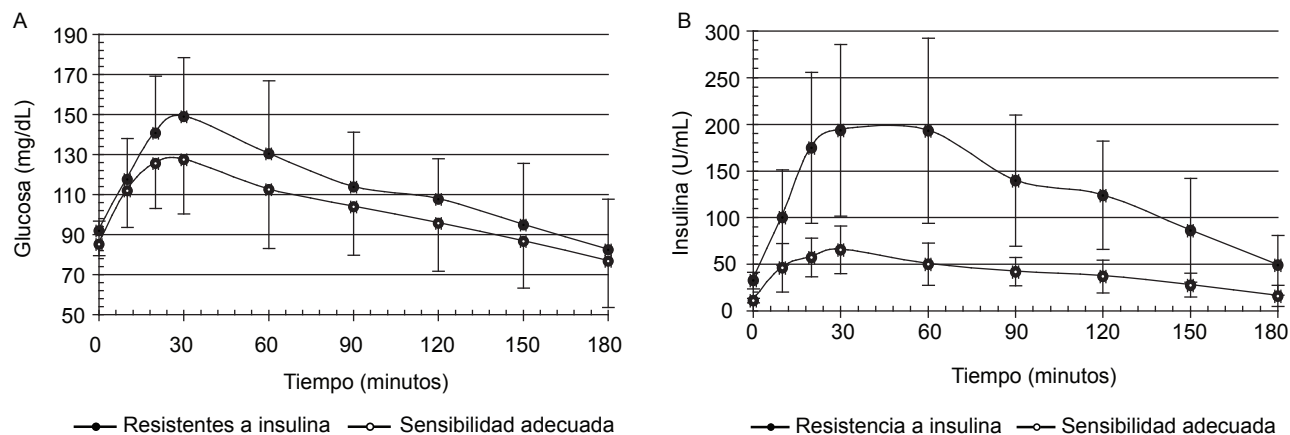


Figura 3. Curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO). A) Concentraciones plasmáticas de glucosa durante una CTGO de 3 horas en un grupo de 18 sujetos adultos con RI (ISI-Compuesto ≥ 4.5) y 19 sujetos adultos con una sensibilidad adecuada a la insulina (ISI-Compuesto < 4.5). B) Concentraciones de insulina durante la CTGO en los mismos sujetos.

preferentemente de acuerdo con las concentraciones de glucosa en ayuno o después de la CTGO.²⁷ En vista de que no se han propuesto lineamientos o algoritmos diagnósticos para la detección de RI en niños, podría considerarse utilizar los mismos que propuso la ADA para la identificación de DM2 en niños.³⁴ De esta manera, el método más apropiado podría ser el índice de HOMA pues, como hemos visto, se trata de un método relativamente sencillo del cual se han sugerido diversos puntos de corte, aunque debemos enfatizar que aún no existe un método válido y confiable para el tamizaje de resistencia a la insulina en la población pediátrica.³⁵ Por otra parte, ante el diagnóstico de RI, la conducta del médico debe estar orientada a disminuir el riesgo de desarrollar DM2 a través de las modificaciones en el estilo de vida: aumento de la actividad física, alcanzar y mantener un peso saludable. Hasta este momento no hay alternativas farmacológicas para el manejo de RI en niños. En adultos en riesgo de diabetes, a pesar de que se utiliza metformina, se ha demostrado que los cambios en el estilo de vida son más efectivos que este fármaco para disminuir la incidencia de DM2.³⁶

La obesidad infantil se ha visto acompañada de un incremento en la incidencia de DM2 al llegar a la edad adulta. Sin embargo, como ya ha sido demostrado en estudios previos, una intervención adecuada y oportuna puede disminuir la incidencia de DM2 en pacientes con riesgo elevado.^{37,38} Este hecho pone de manifiesto la importancia de detectar RI en la población pediátrica, pero hasta la fecha no existen métodos apropiados.

El estándar de oro para el diagnóstico de RI representa una técnica sumamente compleja, con múltiples limitaciones para su uso en población pediátrica. Otros métodos diagnósticos como el índice ISI-Compuesto derivado de la CTGO, a pesar de tener una mejor correlación con el *clamp*, tiene la desventaja de requerir múltiples muestras sanguíneas y cálculos complejos, además de que la CTGO tiene una pobre reproducibilidad en adultos y en niños con sobrepeso para el diagnóstico de riesgo de diabetes. Otras alternativas más viables para el escrutinio o para el uso clínico de rutina, como es el caso del índice de HOMA y del QUICKI, tienen una precisión limitada, por lo que se sugiere realizar escrutinio sólo en los sujetos de riesgo.

Resultaría muy interesante plantear estudios de investigación enfocados en la búsqueda de nuevas pruebas diagnósticas no invasivas o bien puntos de corte que se ajusten a las características fenotípicas y genotípicas

de nuestra población para las pruebas ya aceptadas. En nuestro laboratorio se está desarrollando una prueba con glucosa marcada con isótopos estables, los cuales se recuperan en el aliento. Esta prueba es promisorio ya que, en caso de ser validada y confiable, será de gran utilidad para las pruebas de tamizaje en las comunidades. De cualquier manera, hasta el día de hoy el HOMA sigue siendo el método más difundido tanto en el ámbito clínico como en el científico, ya que se sabe poco de valores de referencia para otros métodos como el QUICKI y los índices derivados de la CTGO para el diagnóstico de RI en la población pediátrica.

Autor de correspondencia: Dra. Mardía López Alarcón

Correo electrónico: marsau2@prodigy.net.mx

REFERENCIAS

- Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008;159(suppl 1):S67-S74.
- Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Rivera-Domarco JA. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2007.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-810.
- Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care* 2002;25:2081-2087.
- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010;362:485-493.
- Schwartz B, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children. *Diabetes Care* 2008;31:783-788.
- Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26:19-39.
- Buse JB. Type 2 diabetes mellitus. En: Larsen PR, Williams RH, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2003.
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
- Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action—implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
- Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs* 2007;8:305-318.
- Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:79-86.

- 13 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
- 14 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.
- 15 Caumo A, Luzi L. First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E371-E385.
- 16 Elahi D. In praise of the hyperglycemic clamp: a method for assessment of beta-cell sensitivity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996;19:278-286.
- 17 Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144:47-55.
- 18 Uwaifo GI, Parikh SJ, Keil M, Elberg J, Chin J, Yanovski JA. Comparison of insulin sensitivity, clearance and secretion estimates using euglycemic and hyperglycemic clamps in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2899-2905.
- 19 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- 20 Wallace TM, Levy JC, Mathews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
- 21 Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron A, Follmann D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410.
- 22 Boyko EJ, Jensen CC. Do we know what homeostasis model assessment measures? If not, does it matter? *Diabetes Care* 2007;30:2725-2728.
- 23 Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500-e503.
- 24 Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr* 2008;8:31.
- 25 García-Cuartero B, García-Lacalle C, Jiménez-Lobo C, González-Vergaz A, Calvo-Rey C, Alcázar-Villa MJ, et al. Índice de HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:481-490.
- 26 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):S11-S61.
- 27 Mooy JM, Grootenhuys PA, DeVries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study; *Diabetologia* 1996;39:298-305.
- 28 Libman IM, Barinas-Mitchell E, Bartucci A, Robertson R, Arslanian S. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in overweight children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4231-4237.
- 29 Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes obtained from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2007;30:89-94.
- 30 Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001;24:539-548.
- 31 Abdul-Ghani M, Williams K, DeFronzo RA, Stern M. What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2007;30:1544-1548.
- 32 Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-671.
- 33 Rodbard HW. Diabetes screening, diagnosis and therapy in pediatric patients with type 2 diabetes. *Medscape J Med* 2008;10:184.
- 34 American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2000;23:381-389.
- 35 Scott LK. Insulin resistance syndrome in children. *Pediatr Nurs* 2006;32:119-124.
- 36 Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Loredana MM, Chiarelli F and on behalf of ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE, and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5189-5198.
- 37 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 38 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.