

Investigación en nutrición

Prevalencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en niños obesos que acuden a la Clínica de Obesidad del Hospital Pediátrico de Sinaloa

Jesús Javier Martínez García,*[‡] Georgina Guadalupe Rojas Pérez,[§] Nidia Maribel León Sicaños*[‡]

* Unidad de Investigación Hospital Pediátrico de Sinaloa «Dr. Rigoberto Aguilar Pico».

[‡] Unidad de Investigación Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa.

[§] Residente de Pediatría Médica.

Resumen

Objetivos: determinar la prevalencia de resistencia a la insulina (RI) y síndrome metabólico (SM) y la relación de *acantosis nigricans* (AN) con RI en niños obesos que acudieron a la Clínica de Nutrición del Hospital Pediátrico de Sinaloa.

Material y métodos: estudio transversal y prospectivo. Se incluyeron a niños de 3 a 18 años con índice de masa corporal mayor al percentil 95 de acuerdo a edad y sexo. Se estudiaron variables antropométricas, bioquímicas, y clínicas. Se definió RI a HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) ≥ 3.16 $\mu\text{UI/mL}$ y SM a la presencia de tres o más indicadores. Se utilizó estadística descriptiva, t de Student, ANOVA, Ji cuadrada y análisis de regresión logística, con $p < 0.05$ estadísticamente significativa.

Resultados: la prevalencia de RI en 97 niños fue de 49.5% y para SM fue de 37.1% no estadísticamente significativas por sexo. Los niños con SM presentaron un factor de riesgo (OR) 3.3 (IC95% 1.35 - 8.29) para RI, estadísticamente significativa ($p=0.009$). La AN se presentó en el 72.2%, fue mayor en el sexo masculino pero no estadísticamente significativa. La asociación de AN con RI fue estadísticamente significativa $p=0.015$, y los pacientes con AN presentaron un factor de riesgo de 3.5 (IC95% 1.28 - 9.49) para RI. **Conclusiones:** la prevalencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en nuestro estudio fue similar a otros reportes y la *acantosis nigricans* al igual que en otros estudios fue un factor de riesgo independiente para resistencia a la insulina.

Palabras clave. Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, *acantosis nigricans*, niños obesos, prevalencia.

Abstract

Objectives: to determine the prevalence of insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) and the relationship of *acanthosis nigricans* (AN) with IR in obese children attending in the Nutrition Clinic at Children's Hospital of Sinaloa.

Material and methods: a prospective and cross study. We included children between 3 to 18 years old with body mass index greater than 95th percentile for age and sex. We studied anthropometric, biochemical, and clinical variables. IR was defined as HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) ≥ 3.16 mUI / mL and MS to the presence of three or more indicators. We used descriptive statistics, t Student test, ANOVA, chi square and logistic regression analysis with $p < 0.05$ statistically significant.

Results: the prevalence of IR in 97 children was 49.5% and 37.1% for MS, was not statistically significant by sex. Children with MS had a risk factor (odds ratio) 3.3 (95% CI 1.35 - 8.29) for IR with statistically significant ($p=0.009$). The AN was present in 72.2%, was higher in males but not statistically significant. AN association with IR was statistically significant ($p = 0.015$), and patients with AN had risk factor of 3.5 (95% CI 1.28-9.49) for IR.

Conclusions: The prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in our study was similar to other reports and *acanthosis nigricans* as in other studies was an independent risk factor for insulin resistance.

Key words: Insulin resistance, metabolic syndrome, *acanthosis nigricans*, obese children, prevalence.

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil constituye un problema creciente de salud pública a nivel mundial¹ y es en general una consecuencia natural de la sobrealimentación y el estilo de

vida sedentario. En México, en la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999, la prevalencia de sobrepeso y obesidad juntos fue de 5.5% en niños menores de cinco años, 18.6% para los escolares, y 21.6% para los adolescentes. Para el año 2006 se presentó un incremento considerable de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los grupos de edad escolar y adolescentes, siendo de 26 y 29.6% respectivamente.²

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/pediatriademexico>

La obesidad persistente o crónica altera la regulación de los procesos metabólicos, incluyendo la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos libres; esto a su vez afecta a los procesos que regulan o controlan la glucosa sérica, la presión arterial y los lípidos. Si no se tratan estas alteraciones, llevará al niño a un estado caracterizado por disglucemia, dislipidemia, hipertensión arterial y a un estado procoagulante conocido como síndrome metabólico (SM).^{3,4}

La obesidad y el síndrome metabólico son precursores inmediatos de la diabetes mellitus tipo 2 (DM T2) y de las enfermedades cardiovasculares. La obesidad es la causa más frecuente de resistencia a la insulina (RI) en niños y adolescentes y por lo tanto precursora de la DM T2, pero algunos obesos jóvenes podrían ser relativamente sensibles a la insulina y con esto reducir el riesgo de presentar efectos adversos cardiovasculares y síndrome metabólico desencadenado por RI.^{5,6}

Los reportes de prevalencia de RI en niños obesos determinada por el índice de resistencia HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance) es muy amplia; en niños obesos bolivianos los resultados fueron del 39.4% mientras que en niños en edad escolar de la ciudad de México del 90% en niños obesos y 87% en niños con sobrepeso.^{1,7,8}

La *Acanthosis nigricans* (AN) es un signo físico caracterizado por hiperqueratosis e hiperpigmentación en los pliegues cutáneos. La AN es condicionada por hiperinsulinemia secundaria a RI; generalmente está asociada con obesidad y se ha reportado como un factor de riesgo independiente para estas patologías. En el 90% de los niños obesos, la AN se ha encontrado principalmente en cuello, axilas, codos y rodillas.^{9,10}

OBJETIVOS

El propósito del estudio fue, primero, determinar la prevalencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, y el segundo objetivo cuantificar la asociación de *Acanthosis nigricans* y resistencia a la insulina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio transversal y prospectivo, se estudiaron niños con obesidad que acudieron a la Clínica de Nutrición del Hospital Pediátrico de Sinaloa «Dr. Rigoberto Aguilar Pico» en el periodo agosto de 2008 a septiembre de 2009. Se incluyeron en el estudio niños y jóvenes de 3 a 18 años con índice de masa corporal (IMC) mayor a la percentil 95%, de acuerdo a la edad y sexo. Se excluyeron pacientes diabéticos y aquellos que estuvieran bajo tratamiento con drogas que alteraran presión arterial, glicemia o lípidos. Todos los padres firmaron el consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Pediátrico de Sinaloa.

Al ingreso a la Clínica de Nutrición, a cada niño se le realizó un examen físico que incluyó toma de peso, talla medida con báscula de pedestal marca Bame modelo 420, índice de masa corporal (IMC) de acuerdo a la fórmula (peso en kilogramos dividida por la talla al cuadrado). El perímetro de la cintura fue registrado con cinta métrica flexible marca Fiber-Glass tomándose como referencia el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca coincidiendo con la cicatriz umbilical. La presión arterial se midió después de que el paciente estuvo cuando menos 5 minutos sentado, con un esfigmomanómetro de mercurio, utilizando un brazalete adecuado para la edad del paciente. Se exploraron pliegues buscando AN en pliegues cutáneos. *Exámenes de laboratorio:* A todos los pacientes se les tomó 4 mL de sangre venosa periférica a las 8 a.m. con 12 horas de ayuno para pruebas bioquímicas (glucosa, triglicéridos, HDL-colesterol o lipoproteína de alta densidad e insulina), de acuerdo a los criterios y valores establecidos por el panel de expertos de la Asociación Americana de Diabetes y por el Panel Pediátrico del Programa Nacional de Educación y Colesterol. La glicemia fue realizada por el método enzimático de referencia empleando hexoquinasa, los niveles de insulina se determinaron con equipo AXSYM System de Abbott por técnica de inmunoanálisis enzimático de micropartículas. La RI se calculó mediante el HOMA-IR con la fórmula (Insulina ayuno (μ UI/mL)* glicemia en ayuno en milimoles por litro (mmol/L)/22.5), el valor establecido como RI fue $\geq 3.16 \mu$ UI/mL.⁸ Los niveles considerados para establecer diagnóstico de SM fueron si el paciente presentaba tres o más de los siguientes criterios: 1. Hipertrigliceridemia \geq percentila (p) 90 (≥ 110 mg/dL); 2. HDL- colesterol bajo \leq p10 (≤ 40 mg/dL); 3. Hiperglicemia ≥ 110 mg/dL; 4. hipertensión arterial \geq p 90 para la edad, sexo y talla y 5. Circunferencia de cintura $>$ p 90 para la edad y el sexo.^{1,3}

El tamaño de muestra se calculó con prueba t de Student tomando una media de HOMA IR de 2.3μ UI/mL, desviación estándar (DE) de 1.4 y con una precisión deseada del intervalo de confianza (IC) de 95% de 0.3 puntos; la muestra obtenida fue de 84 pacientes como mínimo.¹¹

Análisis estadístico: Se determinaron porcentajes para variables nominales, media y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución normal. Para determinar diferencias entre las medias de las variables cuantitativas continuas por sexo se utilizó t de Student para muestras independientes y para determinar diferencias entre las medias de las variables cuantitativas continuas por grupo de edad ANOVA de 1 vía. Para evaluar asociación entre variables nominales se utilizó estadístico no paramétrico Ji cuadrada, Razón de momios por análisis de regresión logística para valorar la magnitud de la asociación, se consideró una diferencia estadísticamente significativa a $p < 0.05$, y se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

* Pacientes que se salen del rango intercuartílico superior y corresponde al número que ocuparon en la base de datos.

RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio ingresaron 121 niños a la Clínica de Obesidad; 24 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 9.7 años con desviación estándar de ± 3.2 años. El 63% ($n = 61$) de los pacientes correspondieron al sexo masculino (*Cuadro 1*).

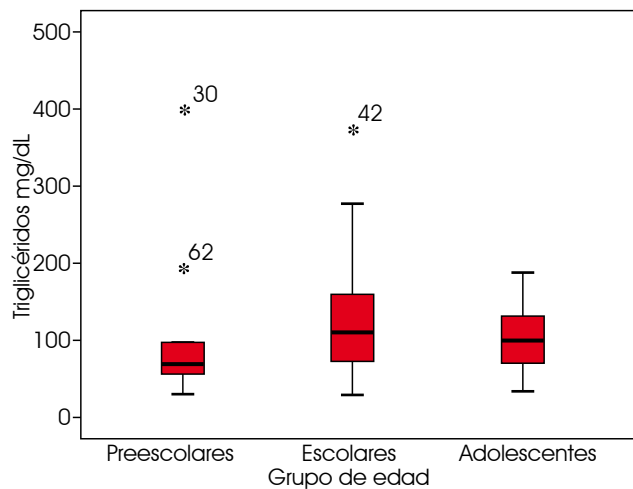
Evaluación antropométrica y presión arterial: El peso promedio fue 55.2 kg DE ± 19.2 . La talla promedio 140 cm con DE ± 17.3 cm. El promedio para el índice de masa corporal (IMC) fue de 27.5 kg/m² DE ± 4.2 . El perímetro de cintura promedio fue de 89 cm DE ± 11.8 . Sólo el 1.03% ($n = 1/97$) presentó cifras de hipertensión arterial sistólica y diastólica (*Cuadro 1*).

Evaluación bioquímica. La media para la glicemia fue de 93.2 mg/dL DE ± 10.4 , sólo el 2.06% (2/97) presentaron hiperglicemia. Para triglicéridos la media fue 126 mg/dL, DE ± 6 , la hipertrigliceridemia se presentó en el 51.5% ($n = 50/97$); el promedio para el sexo femenino fue 145.6 mg/dL mientras que el masculino 114.3 mg/dL, con diferencia estadísticamente significativa $p = 0.028$. La media para HDL colesterol fue de 40.6 mg/dL DE ± 9.8 , el 60% ($n = 58/97$) presentó valores menores a 40 mg/dL, el promedio para el sexo femenino fue de 41.3 mg/dL y para el sexo masculino 40.3 mg/dL; no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medias, $p = 0.61$. El valor medio para los niveles séricos de insulina fue 15.75 μ UI/mL DE ± 12.2 , (*Cuadro 1* y *figuras 1 y 2*).

La prevalencia de resistencia a la insulina fue de 49.5% ($n = 48/97$), el promedio de HOMA-IR fue de 3.66 μ UI/mL DE ± 3.1 . La frecuencia por sexo de RI fue para el femenino 47% (17/36) y para el masculino 50.8% (31/61), sin diferencia estadísticamente significativa $p = 0.73$. Por grupo de edad, la RI fue mayor en escolares y adolescentes 50% (35/70) y 66.7%

(12/18) respectivamente contra 11% (1/9) en preescolares con diferencia estadísticamente significativa $p = 0.027$ (*Figura 3*).

La frecuencia para síndrome metabólico en los niños obesos estudiados fue de 37.1% ($n = 36/97$). La frecuencia por sexo de SM fue para el femenino 44.4% (16/36) y para el masculino 32.7% (20/61) sin diferencia estadísticamente significativa $p = 0.25$. Por grupo de edad, el SM fue mayor en escolares y adolescentes 38.5% (27/70) y 38.9% (7/18) respectivamente contra 22% (2/9) en preescolares, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa $p = 0.62$. El 66% (24/36) de los pacientes con SM presentaban RI, el riesgo (razón de momios) de presentar RI en los niños obesos estudiados fue 3.3 veces mayor en los que presentaron



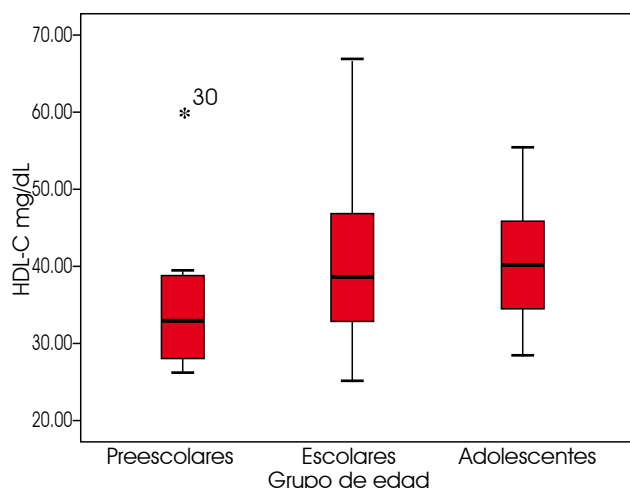
* Pacientes que se salen del rango intercuartílico superior y corresponde al número que ocuparon en la base de datos.

Figura 1. Determinación de triglicéridos por grupo de edad.

Cuadro 1. Características antropométricas y bioquímicas.

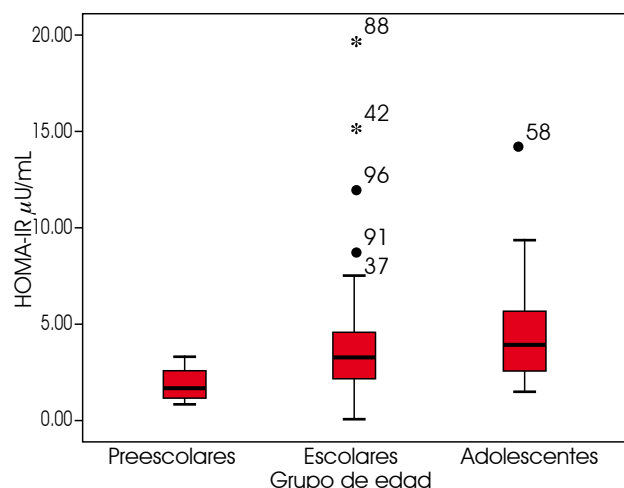
Variable	Femenino ($n = 36$) (media y DE)	Masculino ($n = 61$) (media y DE)	p valor*
Edad (años)	9.67 \pm 3.4	9.62 \pm 3.33	0.95
Peso (kg)	53.1 \pm 16.9	56.5 \pm 20	0.40
Talla (cm)	138.9 \pm 17.4	139.7 \pm 19	0.84
IMC	26.7 \pm 3.6	28.1 \pm 4.5	0.15
Cintura (cm)	87.4 \pm 9.4	90.28 \pm 13	0.26
Presión arterial sistólica (mmhg)	102.3 \pm 11.7	102.1 \pm 10.0	0.90
Presión arterial diastólica (mmhg)	66.2 \pm 8.5	63.3 \pm 7.9	0.098
Glucosa (mg/dL)	94.6 \pm 14.7	92.4 \pm 6.6	0.32
HDL (mg/dL)	41.3 \pm 9.5	40.3 \pm 10.0	0.63
Triglicéridos (mg/dL)	145.6 \pm 83	114.3 \pm 54.4	0.028
Insulina (μ UI/mL)	18.0 \pm 15.7	14.4 \pm 9.2	0.16
HOMA-IR (μ UI/mL)	4.3 \pm 4.2	3.2 \pm 2.1	0.086
Resistencia a insulina	17 (47%)	31 (50.8)	0.73
Síndrome metabólico	16 (44.4%)	20 (32.7%)	0.25+
Acanthosis nigricans	23 (63.8%)	47 (77%)	0.16+

* \dagger de Student + Ji cuadrada



* Pacientes que se salen del rango intercuartílico superior y corresponde al número que ocuparon en la base de datos

Figura 2. Determinación de HDL-C por grupo de edad.



* Pacientes que se salen del rango intercuartílico superior y corresponde al número que ocuparon en la base de datos

Figura 3. Determinación de HOMA-IR por grupo de edad.

Cuadro II. Determinación de riesgo de resistencia a la insulina.

		P valor	RM	I.C.95.%	
				Inferior	Superior
a	Acantosis	.014	3.491	1.283	9.496
	SM	.009	3.358	1.359	8.298
	Constante	.005	.252		

a. SM: síndrome metabólico, RM: razón de momios

SM que los que no lo presentaron con IC 95% 1.35-8.29 y con diferencia estadísticamente significativa $p = 0.009$, (Cuadro II).

La frecuencia de *Acantosis nigricans* fue del 72.2% de los niños ($n = 70/97$). La frecuencia en el sexo masculino fue 47/61 mientras que en el femenino de 23/36; no se encontró diferencia estadísticamente significativa $p = 0.16$. La asociación de AN con RI fue estadísticamente significativa $p = 0.015$, en 40/70 pacientes con acantosis presentaron RI, el riesgo (razón de momios) de RI en un paciente con AN fue de 3.5 veces mayor que los que no presentaban, con IC 95% 1.28-9.49 (Cuadro II).

DISCUSIÓN

La obesidad ha sido identificada como el principal factor de riesgo para RI e hiperglicemia asociada a DM T2. Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo se ha presentado un incremento alarmante en la incidencia de DM T2 relacionado a obesidad; es considerado un problema real de salud que probablemente alcance niveles de pandemia para el año 2030.^{12,13} La prevalencia de RI y SM fue similar a los reportes de la literatura¹⁴⁻¹⁶ y menor que en el estudio

de Perichart y colaboradores;¹ Cáceres y colaboradores⁷ reportan en estudio de niños obesos bolivianos una prevalencia de RI 39.4% tomando un punto de corte para HOMA-IR de > 3.5 , para SM de 36% y que fue más frecuente en el sexo masculino. El HOMA-IR es considerado como una prueba muy sensible para determinar RI; se han propuesto diferentes puntos de corte; en adultos, el mejor punto de corte para establecer RI es $> 2.5 \mu\text{UI/mL}$, para niños y adolescentes en el estudio comparativo de Mehmet Keskin⁸ y colaboradores el mejor punto de corte para RI en la población pediátrica fue de $> 3.16 \mu\text{UI/mL}$. Para el síndrome metabólico en niños y adolescentes no hay una definición clara; existen diferentes criterios utilizados en múltiples estudios;^{17,18} para nuestro trabajo tomamos los criterios del Consenso Mexicano para el Tratamiento del SM.¹⁹ Se ha reportado que entre 48 y 78% de los pacientes con SM presentan resistencia a la insulina,²⁰ resultados similares a nuestro estudio. La *Acantosis nigricans* es un signo físico asociado con obesidad y RI se ha encontrado en el 90% de los adolescentes obesos con DM T2.^{9,21,22} En nuestro estudio la AN se presentó en el 72.2% y fue un factor de riesgo para RI; en el estudio de Cáceres⁷ no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de *Acantosis nigricans* y resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

La prevalencia de RI y de SM en niños y adolescentes obesos es elevada; debemos implementar estrategias de prevención de la obesidad en edades pediátricas y la

identificación temprana de AN en niños obesos que en ocasiones puede pasar desapercibido y está directamente relacionada con la RI. La obesidad como un estado de malnutrición es considerada un problema de salud pública en todas las naciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perichart PO, Balas NM, Schiffman SE, Barbato DA. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-aged children from an urban school in Mexico City. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 81-91.
2. López AM, Rodríguez CM. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65: 421-430.
3. Arjona VR, Gómez DR, Aguilar SC. Controversias en el diagnóstico del síndrome metabólico en poblaciones pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65: 488-501.
4. Ford ES, Chaoyang L. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: Will the Real Definition Please Stand Up? *J Pediatr* 2008; 152: 160-164.
5. Salazar VB, Rodríguez MF, Guerrero R. Factores bioquímicos asociados a riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev Med IMSS* 2005; 43: 299-303.
6. Rodríguez-Morán M, Salazar-Vasquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10 to 18 years. *Diabetes Care* 2004; 27: 2516-2517.
7. 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 Pediatrics* 2008; 8: 31.
8. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek E, 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: 500-503.
9. Brickman WJ, Huang J, Silverman BL, Metzger BE. Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. *J Pediatr* 2010; 156: 87-92.
10. Mukhtar Q, Cleverley G, Voorhees RE, McGrath JW. Prevalence of *acanthosis nigricans* and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents. *J Adolesc Health* 2001; 28: 372-376.
11. Hulley SB, Cummings SM, Browner WS, Grady DG, Newman TB. Cálculo de la potencia y del tamaño de la muestra: aplicaciones y ejemplos. En: *Diseño de investigaciones clínicas*. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. Barcelona España 2008: 73-105.
12. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world-a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356: 213-215.
13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
14. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59: 217-223.
15. Tapia-Ceballos L, Lopez-Siguero JP, Jurado-Ortiz A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr* 2007; 67: 352-361.
16. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427-2432.
17. Csá G, Török K, Molnár D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-94.
18. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 108-113.
19. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13: 4-30.
20. Stolar M. Metabolic syndrome: controversial but useful. *Cleve Clin Med* 2007; 74: 199-208.
21. Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Imhotichay P, Maddox J, Felton B et al. Acanthosis nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among Native American children. *J Okla State Med Assoc* 2006; 99: 19-24.
22. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, Kolesky S, Mancini AJ, Metzger B et al. *Acanthosis nigricans*: a common finding in overweight youth. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 601-606.

Correspondencia:
Jesús Javier Martínez García
jjmtz64@hotmail.com