



ORIGINAL

Prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en una población infanto-juvenil con obesidad grave

María Guadalupe Guijarro De Armas*, Susana Monereo Megias, Soralla Civantos Modino, July Maribel Montaña Martínez, Paloma Iglesias Bolaños y María Durán Martínez

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Recibido el 1 de junio de 2010; aceptado el 2 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Glucemia basal alterada;
Intolerancia a hidratos de carbono;
Obesidad infantil

Resumen

Introducción: La obesidad infanto-juvenil está sufriendo un incremento desmesurado en todo el mundo. Junto con ella, también se encuentran otras alteraciones que conllevan un importante riesgo cardiometabólico en la edad adulta, como son las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Objetivo: Consistió en establecer la prevalencia de prediabetes, definida como glucemia basal alterada (GBA) y/o intolerancia a hidratos de carbono (IHC) tras sobrecarga oral de glucosa, así como la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) en una población infanto-juvenil con obesidad grave. Asimismo, se evaluaron las diferencias clínico-metabólicas entre pacientes prediabéticos frente a sujetos obesos sin prediabetes.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo en niños y adolescentes con obesidad grave (> percentil 97). Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura (CC), glucemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa, insulinemia, resistencia a la insulina medida mediante el índice *homeostasis model assessment* (HOMA), hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), triglicéridos, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica.

Resultados: Se reclutaron 133 pacientes, 67 varones (50,4%) y 66 mujeres (49,6%), con edad media de $12,17 \pm 3,27$ años. Catorce pacientes (10,52%) presentaron prediabetes (10 GBA, 3 IHC, 1 GBA+IHC): 7 niñas y 8 niños, con una edad media de $13,2 \pm 3,3$ años. Un paciente presentaba criterios de DM2 (0,75%). Los pacientes con prediabetes presentaron niveles significativamente más elevados de glucemia basal ($98 \pm 10,76$ vs $88,53 \pm 6,3$ mg/dl; $p=0,001$), insulinemia ($35,38 \pm 14,22$ vs $22,95 \pm 14,30$ μ U/ml; $p=0,009$) y HOMA ($8,1 \pm 3,24$ vs $4,89 \pm 3,27$; $p=0,004$) que los pacientes sin alteración hidrocarbonada. Además, presentaron mayores valores de HbA_{1c}, triglicéridos y tensión arterial y concentraciones más bajas de HDL, aunque no se alcanzó la significación estadística para estas variables.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: docguada@hotmail.com (M.G. Guijarro De Armas).

KEYWORDS

Impaired fasting glucose;
Impaired tolerance glucose;
Childhood-obesity

Conclusiones: La prevalencia de prediabetes (IHC/GBA) en la población infanto-juvenil con obesidad severa es elevada (10,52%), siendo por ello importante estudiar en este sentido a estos paciente a fin de establecer un diagnóstico precoz y las medidas terapéuticas oportunas lo antes posible. Los pacientes obesos con prediabetes presentan niveles significativamente más elevados de insulinemia y resistencia a la insulina que los pacientes sin alteración hidrocarbonada.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence of carbohydrate metabolism disturbances in a population of children and adolescents with severe obesity

Abstract

Introduction: There is currently a disproportionate increase in childhood and adolescent obesity worldwide, together with other disorders involving substantial cardiometabolic risk in adulthood, such as alterations in carbohydrate metabolism.

Objective: To establish the prevalence of prediabetes, defined as impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT) after an oral glucose tolerance test, and the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM-2) in a pediatric population with severe obesity. Additionally, we aimed to assess clinical metabolic differences between prediabetic obese patients and obese subjects without prediabetes.

Material and methods: A cross-sectional study was carried out in children and adolescents with severe obesity (>97th percentile). The variables studied were age, sex, height, weight, body mass index, waist circumference, fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test, insulinemia, insulin resistance assessed by the homeostasis model assessment (HOMA) index, glycated hemoglobin (HbA_{1c}), triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), and systolic and diastolic blood pressure.

Results: A total of 133 patients were included: 67 boys (50.4%) and 66 girls (49.6%), with a mean age of 12.17 ± 3.27 years. Fourteen patients (10.52%) had prediabetes (10 IFG, 3 IGT, 1 IFG+IGT): 7 girls and 8 boys, with a mean age of 13.2 ± 3.3 years. One patient had DM2 (0.75%). Patients with prediabetes had significantly higher concentrations of fasting glucose (98 ± 10.76 vs 88.53 ± 6.3 mg/d; $p=0.001$), insulinemia (35.38 ± 14.22 vs 22.95 ± 14.30 μ U/ml; $p=0.009$) and HOMA index (8.10 ± 3.24 vs 4.89 ± 3.27 ; $p=0.004$) than patients without impaired carbohydrate metabolism. These patients also had higher values of HbA_{1c}, triglycerides, blood pressure and HDL concentrations, although differences were not statistically significant.

Conclusions: The prevalence of prediabetes (IFG/IGT) in children with severe obesity was high (10.52%). These patients should therefore be investigated to establish early diagnosis and appropriate treatment. Obese patients with prediabetes have significantly higher levels of insulin and insulin resistance than individuals without impaired carbohydrate metabolism.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La obesidad infanto-juvenil constituye un gran problema de salud pública. Está sufriendo un incremento desmesurado en todo el mundo, incluyendo los países pobres donde tradicionalmente la malnutrición ha sido el problema principal. Existen 110 millones de niños con esta enfermedad y las previsiones de crecimiento para los próximos años son alarmantes¹. Aunque las implicaciones de la obesidad en los diferentes problemas de salud son muy evidentes, es la obesidad central definida como un aumento de grasa a nivel abdominal la que tiene mayores consecuencias metabólicas y cardiovasculares.

Probablemente, la alteración más temprana asociada a la obesidad central tiene que ver con el metabolismo de los hidratos de carbono. Esta alteración es progresiva, y va

desde la aparición de hiperinsulinismo asociado o no a resistencia a insulina (RI), hasta la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), pasando por las fases de glucemia basal alterada (GBA) e intolerancia a hidratos de carbono (IHC)². Hoy sabemos que la RI es el nexo de unión entre la obesidad y el resto de enfermedades metabólicas, y que de ello se derivan las complicaciones cardiovasculares. La etiología de la RI tiene una base genética sobre la que influyen factores hormonales y ambientales, siendo el principal las alteraciones metabólicas y hormonales que se producen a nivel de la grasa visceral. Sabemos que este acúmulo de grasa abdominal a través de los cambios en la secreción de triglicéridos (TG) y adipocitocinas induce alteraciones a nivel celular de múltiples órganos en el transporte, señalización y aclaramiento de insulina, con el consiguiente aumento en la producción de insulina, de glucosa por el

hígado y la reducción de la captación de glucosa por el músculo y el tejido graso subcutáneo, dando lugar a las alteraciones que van desde el hiperinsulinismo hasta la diabetes³.

En población infanto-juvenil, la prevalencia de diabetes tipo 2 se ha triplicado en los últimos 30 años. Antes de 1997, todos los niños y adolescentes que debutaban con diabetes eran diagnosticados de DM-1. Hoy en día, existe un reconocimiento generalizado a la existencia de la DM-2 en población joven, que se eleva paralelamente con la obesidad⁴. En adolescentes con obesidad, diferenciar entre DM-1 y DM-2 puede ser difícil y en estos casos la medida de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de célula beta puede resultar útil⁵.

En jóvenes menores de 20 años la prevalencia global de DM-2 estimada es de 0,18%, afectando más a las mujeres, según el estudio SEARCH⁶. La prevalencia de IHC en niños y adolescentes obesos se estima en torno a un 10–30%, dependiendo de las series y la GBA en torno al 7–15%.

El objetivo del presente estudio consistió en establecer la prevalencia de prediabetes (GBA e IHC) en una población infanto-juvenil con obesidad severa y la comparación de los distintos parámetros relacionados con el metabolismo hidrocarbonado en esta población frente a pacientes sin prediabetes así como el resto de parámetros cardiometabólicos relacionados con el riesgo cardiovascular.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo en 133 niños y adolescentes con obesidad severa ($> p97$), con edades comprendidas entre los 5 y los 19 años tratados en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Getafe desde enero de 2005 hasta enero de 2010. Todos los pacientes que acudieron a consulta fueron incluidos en el estudio. Los tutores legales de los pacientes, y en ocasiones el propio paciente, dieron su consentimiento informado para participar. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), glucemia basal y tras sobrecarga oral de glucosa (SOG), insulinemia, resistencia a la insulina medida mediante *homeostasis model assessment* (HOMA), hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), triglicéridos (TG), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD).

Como variable dependiente estudiamos la existencia o no de prediabetes, definida esta como GBA (glucemia en ayunas > 100 mg/dl) o IHC (glucemia tras SOG con 75 g de glucosa entre 140–200 mg/dl).

Todos los pacientes fueron evaluados en la consulta de endocrinología del hospital, recogiendo datos clínicos y antropométricos. La medición del peso se realizó con el paciente en el centro de una báscula, con ropa ligera y sin zapatos. La medición de la estatura se realizó con el paciente de pie y de espaldas al tallímetro de la misma báscula. El IMC se calculó con la fórmula de Quetelet (kg/m^2). Para determinar la obesidad de acuerdo al IMC de cada enfermo se utilizaron las tablas recomendadas por el *National Center for Health Statistics* (NCSH) creadas en el año 2000 y actualizadas, que incluyen registros de IMC para la edad y específicos para cada sexo.

La CC se midió de pie y con los brazos levantados en posición horizontal, en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y borde superior de la cresta ilíaca.

La medición de la tensión arterial se realizó con el paciente sentado y con el brazo izquierdo a la altura del corazón, con un tensiómetro profesional Riester (España). Los exámenes de laboratorio se realizaron en el laboratorio central del Hospital de Getafe. Todos los pacientes acudieron tras un periodo de ayuno de 12 horas. Los parámetros analíticos determinados fueron los siguientes: glucosa, hemoglobina glucosilada, insulinemia, RI medida mediante HOMA (insulina en suero [$\mu\text{U}/\text{ml}$]* glucosa plasmática en ayunas [mmol/l] /22,5), HDL y TG.

La glucosa en ayunas se consideró normal cuando se encontraba entre 60–100 mg/dl; TG por encima de 150 mg/dl y HDL por debajo de 40 mg/dl fueron consideradas patológicas, al igual que insulinemia superior a 14 $\mu\text{U}/\text{ml}$ y HOMA-RI por encima de 3,5. La glucosa y lípidos fueron determinados mediante técnica enzimática colorimétrica mediante un autoanalizador Cobas 711. La insulina fue determinada mediante técnica inmunológica de ELISA tipo sándwich, con autoanalizador Cobas 601 y la hemoglobina glucosilada fue determinada mediante técnica cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

El programa estadístico utilizado fue SPSS versión 15.0. Las variables cuantitativas se expresan como medias de desviación estándar y las dicotómicas como porcentaje. Las variables cuantitativas de los pacientes que presentaban o no prediabetes fueron comparadas con la prueba T-Student para muestras independientes. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

Se reclutaron 133 pacientes, 67 varones (50,4%) y 66 mujeres (49,6%), con edad media de $12,17 \pm 3,27$ años. Todos los pacientes presentaban obesidad severa (superior al $p97$ para edad y sexo).

Catorce pacientes (10,52%) presentaron prediabetes. De estos, 10 pacientes presentaron GBA en ayunas (7,51%), 3 IHC (2,25%) y uno de ellos presentaba las dos alteraciones (0,75%). La prevalencia de prediabetes fue similar en ambos sexos, con una edad media de $13,2 \pm 3,3$ años. Un paciente presentó DM-2 (0,75%).

Los pacientes con prediabetes presentaron niveles más elevados de glucemia, IMC, CC, insulinemia, HOMA, TAS, TAD, TG, y más bajos de HDL que la población no prediabética, aunque solo se alcanzó la significación estadística en relación con la glucemia basal ($98 \pm 10,76$ vs $88,53 \pm 6,3$ mg/d; $p = 0,001$), insulinemia ($35,38 \pm 14,22$ vs $22,95 \pm 14,30$ mU/ml; $p = 0,009$) y HOMA ($8,10 \pm 3,24$ vs $4,89 \pm 3,27$; $p = 0,004$) (tabla 1).

Discusión

La prediabetes, aunque poco conocida, es una entidad prevalente tanto en población adulta como infantil. Un estudio, recientemente publicado (NHANES 2005–2006) realizado en adolescentes americanos de distintas etnias con y sin obesidad, estima una prevalencia de prediabetes

Tabla 1 Diferencias clínico-metabólicas entre sujetos obesos prediabéticos y sin prediabetes

	Sujetos con prediabetes	Sujetos con metabolismo hidrocarbonado normal	Valor p
Glucemia (mg/dl)	98 ± 10,76	88,53 ± 6,3	0,001
Insulinemia (μU/ml)	35,38 ± 14,22	22,95 ± 14,30	0,009
Índice HOMA	8,10 ± 3,24	4,89 ± 3,27	0,004
HbA _{1c} (%)	5,30 ± 0,31	5,28 ± 0,51	0,15
IMC (kg/m ²)	32,12 ± 4,76	31,98 ± 6,48	0,92
CC (cm)	97,06 ± 13,73	94,74 ± 16,70	0,38
TG (mg/dl)	113,53 ± 45,92	101,13 ± 51,26	0,34
TAS (mmHg)	119,67 ± 14,20	114,96 ± 14,82	0,16
TAD (mmHg)	75 ± 11,33	71,90 ± 11,90	0,33
HDL (mg/dl)	50,46 ± 11,13	52,61 ± 11,49	0,52

CC: circunferencia de cintura; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; HOMA: *homeostasis model assessment*; IMC: índice de masa corporal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

de 16,1%, de ellos un 13,1% con GBA y 3,4% con IHC⁷. Otro estudio realizado previamente en niños y adolescentes americanos con obesidad estimó una prevalencia de prediabetes superior al 20% y de diabetes tipo 2 del 4%⁸.

Existen otros estudios europeos realizados en población obesa adolescente. Uno de ellos, publicado en 2008 por Felszeghy et al⁹, realizado en 250 jóvenes, con una edad media de 13 años con obesidad severa y de origen caucásico, encontró una prevalencia de GBA de 4,4%, de IHC del 13,6% (prediabetes: 17%) y DM-2 de 2,4%. Otro realizado en 710 pacientes con obesidad, realizado en Italia con edades comprendidas entre los 6 y los 18 años, encontró una prevalencia de IHC del 4,5% y de DM-2 0,2%¹⁰. Nuestros resultados revelan que uno de cada diez pacientes con obesidad severa presenta prediabetes (10,52%) y casi el 1% presenta una diabetes. Estos datos se asemejan más a los estudios europeos mencionados anteriormente y son ligeramente inferiores a los resultados obtenidos en población americana, probablemente en relación a que nuestros pacientes pertenecen a etnia caucásica y a las diferencias en los hábitos dietéticos y en el estilo de vida.

En niños existe una situación de resistencia a la insulina natural, relacionada con el estadio puberal, que revierte cuando este periodo finaliza. La aparición de obesidad empeora esta situación, dando lugar a alteraciones metabólicas principalmente relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado, que al persistir en el tiempo pueden dar lugar a una diabetes tipo 2. Aunque todos los pacientes estudiados presentaban niveles elevados de insulina e índice HOMA, el grupo de sujetos prediabéticos presenta unos niveles significativamente más elevados, indicando probablemente un estadio más avanzado en el desarrollo hacia la diabetes.

Estudiando cuidadosamente la secreción y la sensibilidad a la insulina en población adolescente se encuentra que la regulación de la glucosa en ayunas (GBA) está principalmente determinada por la primera fase de secreción de insulina y la sensibilidad hepática a la misma, mientras que la tolerancia a la glucosa tras la sobrecarga (IHC) tiene relación, además, con la sensibilidad periférica. Es decir, la GBA estaría causada por una alteración en la secreción de insulina por la célula beta, y la IHC causada principalmente

por resistencia insulínica periférica¹¹. A pesar de ello, ambos procesos se asocian con el riesgo de desarrollar diabetes y otras complicaciones cardiometabólicas.

El grupo de sujetos prediabéticos, además de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, presentaban cifras más elevadas de TAS, TAD, TG, IMC, CC, y cifras más bajas de HDL, indicando todo ello un estadio de mayor riesgo cardiovascular.

Hay varias hipótesis que pueden explicar la relación entre grasa visceral, resistencia insulínica, DM-2 y riesgo cardiovascular. Una de ellas se basa en la posibilidad de que el tejido adiposo visceral puede segregar o expresar un factor que influya en el metabolismo sistémico y sobreexpresar ciertos factores como la interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, adiponectina y resistina. Otra hipótesis se basa en el efecto de los ácidos grasos libres, liberados desde el tejido adiposo a la vena porta, siendo el tejido adiposo visceral más lipolítico y más sensible a los estímulos lipolíticos. También se piensa que los valores altos de TG lleven a la resistencia a la insulina de otros tejidos.

Al igual que en los adultos, un conjunto de factores parecen contribuir a la hipertensión relacionada con la obesidad en la infancia, incluyendo la sobreactividad del sistema nervioso simpático, la resistencia a la insulina y las anomalías en estructuras vasculares. La RI se asocia con un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y con la estimulación del crecimiento del músculo liso vascular.

Del mismo modo, parece que la resistencia a la insulina de la lipoproteinlipasa en tejidos periféricos puede contribuir a aumentar los TG y puede ser la responsable de la disminución de HDL por un aumento en el grado de degradación de Apo1/cHDL con respecto a su síntesis¹².

Para terminar, cabe destacar que dado que la prediabetes se considera un estadio intermedio en el desarrollo de diabetes tipo 2, y que con medidas farmacológicas y cambios en el estilo de vida puede ser reversible, es muy importante una temprana detección y un apropiado manejo de la prediabetes en los adolescentes, ya que esta actuación podría prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Los

esfuerzos deben ir dirigidos a luchar contra la obesidad, la inactividad física o la dieta poco saludable en la infancia. Solo así, conseguiremos que la población adolescente no se convierta en una población adulta enferma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R; for the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5(Suppl 1):4–104.
2. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood Obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;116:473–80.
3. Joyce M, Megumi J, Matthew M, William H, James G. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006;29:2427–32.
4. Haines L, Wan KC, Lynn R. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the UK. *Diabetes Care.* 2007;30:1097–101.
5. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:186–212.
6. Elizabeth J, Ronny A, Dana D, Ralph B, Jean M, Lenna L, et al. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl 2):99–147.
7. Chaoyang L, Earl S, Guixiang Z, Ali H. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among US adolescents. *Diabetes Care.* 2009;32:342–7.
8. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane W, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:802–10.
9. Felszeghy E, Juhasz E, Kaposzta R, Ilyes I. Alterations of glucohomeostasis in childhood obesity. Association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:847–53.
10. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2003;26:118–24.
11. Zeitler P. Update on nonautoimmune diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2215–20.
12. Barrio R, López M, Colino E, Mustieles C, Alonso M. Obesidad y síndrome metabólico en la infancia. *Endocrinol Nutr.* 2005;52: 65–74.