

Tasa estimada de disposición de glucosa como marcador de insulinorresistencia en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 y sobrepeso-obesidad.

Enrique Palomo Atance¹, María José Ballester Herrera¹, Patricio Giralt Muiña¹, Rafael Ruiz Cano², Alberto León Martín³, Juan Giralt Muiña⁴

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real, Ciudad Real

²Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Albacete. Albacete, Albacete

³Unidad de Investigación. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real, Ciudad Real

⁴Escuela Superior de Informática. Universidad de Castilla - La Mancha. Ciudad Real, Ciudad Real

Resumen

Antecedentes: la tasa estimada de disposición de glucosa (TEDG) es un parámetro que muestra una buena correlación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico, y que se obtiene a partir del cociente cintura cadera, la tensión arterial (TA) y la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Los valores de la TEDG se correlacionan inversamente con el grado de insulinorresistencia (RI). Hasta el momento, la TEDG no se ha estudiado en pacientes pediátricos. **Objetivos:** 1) Comparar la TEDG en niños diabéticos con sobrepeso / obesidad frente a niños diabéticos con peso normal; 2) Determinar la correlación entre sobrepeso / obesidad y dosis de insulina (en UI/kg/día y UI/m²/día); 3) Determinar la correlación entre el perímetro abdominal y los marcadores de RI (TEDG y dosis de insulina), así como con la presencia de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular. **Métodos:** se recogen 115 pacientes (5-17 años) con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y terapia insulínica intensiva. Se miden: peso, talla, IMC, perímetro abdominal y de cadera, dosis de insulina (en UI/kg/día y UI/m²/día), HbA1c, presión arterial, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos. Los resultados se estratifican por sexo y edad (< 11 años y ≥ 11 años). **Resultados:** se observan diferencias significativas en la TEDG entre los niños obesos mayores de 11 años y el resto (9,39 vs

10,18 mg/kg min; p<0,01). Los niños con sobre peso y obesidad precisan dosis más altas de insulina que el resto, especialmente cuando se miden en UI/m²/día (39,67 vs 31,59; p<0,01). Los niños con obesidad muestran valores más altos de LDL-colesterol y más bajos de HDL-colesterol. **Conclusiones:** 1) La TEDG en niños obesos mayores de 11 años con DM1 podría ser un marcador de RI; 2) La cuantificación de la dosis de insulina en UI/m²/día podría ser un marcador de RI más sensible que la cuantificación en UI/kg/día; 3) Los pacientes con DM1 y obesidad presentan un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: pediatría, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, sobrepeso, síndrome metabólico, tasa estimada de disposición de glucosa.

Abstract

Background:

The estimated glucose disposal rate (eGDR) is a score that shows a good correlation with euglycemic-hyperinsulinemic clamp, and it is based on waist-hip ratio (WHR), blood pressure (BP) and glycated haemoglobin (HbA1c). The eGDR values are inversely correlated with the degree of insulin resistance (IR). Up to the moment, the eGDR has not been studied in pediatric patients.

Objectives:

1. To compare the eGDR values in diabetic children with overweight / obesity versus diabetic children with normal weight.
2. To determine the correlation between overweight / obesity and insulin requirements (both in IU/kg/day and IU/m²/day).

Correspondencia:

Enrique Palomo Atance
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital General Universitario de Ciudad Real
C/ Obispo Rafael Torija s/n, 13004, Ciudad Real
Ciudad Real, Tel: 680713105
E-mail: palomo.enrique@gmail.com

3. To assess the correlation between waist circumference and IR markers (eGDR and insulin requirements) as well as the presence of a lipid cardiovascular risk profile.

Methods:

115 patients included (5-17 years) with type 1 diabetes mellitus (DM1) and intensive insulin treatment. Parameters measured: weight, height, BMI, waist and hip circumference, insulin requirements (in IU/kg/day and IU/m²/day), HbA1c, blood pressure, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. Results were stratified by gender and age (< 11 years and ≥ 11 years).

Results:

There are significant differences in the eGDR among obese children older than 11 years and the rest (9,39 vs 10,18 mg/kg min; p<0,01). Overweight and obese children need a higher insulin dose compared to the rest, specially when it is measured in IU/m²/day (39,67 vs 31,59; p<0,01). Obese children show higher values of LDL-cholesterol and lower of HDL-cholesterol.

Conclusions:

1. The eGDR in children older than 11 years with obesity and DM1 could be an IR marker.
2. Quantification of insulin requirements in IU/m²/day could be a more sensitive IR marker than quantification in IU/kg/day.
3. Patients with DM1 and obesity have a lipid-related cardiovascular risk profile

Key Words: pediatrics, insulin resistance, diabetes mellitus, overweight, metabolic syndrome, estimated glucose disposal rate.

INTRODUCCIÓN

Entre las numerosas complicaciones que produce un aumento de la adiposidad se encuentra la resistencia a la insulina (RI), que en la actualidad es considerada como el acontecimiento central del síndrome metabólico (SM), así como de todas las comorbilidades que éste conlleva ⁽¹⁾. De este modo se ha observado, que si bien la insulinoterapia intensiva ha reducido la frecuencia de complicaciones microangiopáticas, no ha sucedido lo mismo

con las complicaciones macrovasculares derivadas de un aumento de los factores de riesgo cardiovascular ⁽²⁾, de forma que las características antropométricas y metabólicas de los pacientes con DM1 son cada vez más parecidas a las de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁽³⁾.

Por tanto, y teniendo en cuenta la morbi-mortalidad asociada a la RI, resulta esencial establecer su presencia en los pacientes con DM1 y sobrepeso-obesidad. No obstante, su determinación en este grupo de enfermos no es sencilla, por cuanto el clamp euglucémico hiperinsulinémico (considerado como patrón oro para el estudio de la RI) es muy difícil de realizar en la práctica clínica habitual, los índices HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment*) o QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) no son valorables en individuos con DM, y por último, el cálculo de las necesidades diarias de insulina es poco preciso y depende de múltiples factores. Por ello, en los últimos años se ha desarrollado la tasa estimada de disposición de glucosa (TEDG), que es un indicador que muestra una buena correlación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico obteniéndose a partir de parámetros fácilmente obtenibles en la práctica clínica (tabla 1) ⁽⁴⁾. Se trata de un modelo cuyos valores muestran una correlación inversa con el grado de RI, de forma que en estudios en población adulta se ha observado que aquellos pacientes que cumplen criterios de síndrome metabólico presentan valores de la TEDG menores que aquellos otros que no los cumplen ^(1,3-6). Asimismo, dicho parámetro ha demostrado una capacidad superior a la dosis diaria de insulina para predecir el desarrollo de complicaciones vasculares ^(1,5). El objetivo principal de este trabajo es, mediante la TEDG, determinar la presencia de RI en un grupo de pacientes pediátricos con DM1 y sobrepeso-obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio y población estudiada:

Se realiza un estudio transversal, observacional y descriptivo sobre un grupo de 115 pacientes diagnosticados de DM1 y seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Los datos se recogen de forma prospectiva en el periodo comprendido entre

$$\text{TEDG} = 24,31 - 12,22 (\text{Cintura} / \text{Cadera}) - 3,29 (\text{HTA})a - 0,57 (\text{HbA1c})$$

TEDG = Tasa estimada de disposición de glucosa

HTA = Hipertensión arterial

HbA1c = Hemoglobina glicosilada

a. Se da valor 0 si no presenta HTA y valor 1 si presenta HTA.

Tabla 1. Cálculo de la TEDG

el 1 de abril de 2009 y el 28 de febrero de 2010, ambos incluidos.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico de DM1, edad entre 5 y 17 años y pauta de tratamiento con insulinoterapia intensiva (definida como al menos 3 dosis de insulina subcutánea al día, o con sistemas de infusión continua de insulina). Entre los criterios de exclusión están: presentar alguna otra forma de diabetes, edad inferior a 5 años o superior a 17, precisar al día menos de 3 dosis de insulina subcutánea y haber transcurrido menos de 1 año desde el diagnóstico de la DM. Para recoger la población de estudio se utiliza un muestreo no aleatorizado consecutivo.

Variables estudiadas:

Se recogen como variables cualitativas el sexo y el tipo de insulina, y como variables cuantitativas la edad, el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la DM1, la dosis de insulina diaria (en UI/kg y en UI/m²), el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y de cadera, la tensión arterial, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la TEDG y el perfil lipoproteico, que incluye colesterol total (CT), HDL – colesterol (HDL-c), LDL – colesterol (LDL-c) y triglicéridos (TG).

El peso se recoge en una báscula electrónica con límites de lectura de 0 a 120 kg y precisión de 100 g, siendo valorado el paciente en ropa interior. La talla se mide con un tallímetro inextensible rígido de pared con límites de lectura de 60 a 200 cm y precisión de 0,1 cm, siendo efectuada la determinación con el paciente descalzo. El IMC se halla mediante la fórmula: peso (en kg) dividido entre la talla al cuadrado (en m).

Siguiendo las recomendaciones de la "Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil" del Ministerio de Sanidad y Política Social⁽⁷⁾, para la valoración del IMC se toman como referencia las gráficas del estudio semilongitudinal de Hernández *et al* (1988)⁽⁸⁾ en las que se define sobrepeso cuando el IMC es igual o superior al percentil 90 para edad y sexo, y se define obesidad cuando el IMC es igual o superior al percentil 97 para edad y sexo.

En cuanto al perímetro abdominal (PA), se mide con el paciente en bipedestación tomando al final de la inspiración el punto medio entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca. Se utilizan como gráficas de referencia las de McCarthy *et al*⁽⁹⁾, expresándose los valores en desviaciones estándar (DE) respecto a la media.

La medida de la tensión arterial (TA) se realiza con el paciente en decúbito supino mediante el método auscultatorio utilizando un tensiómetro homologado

modelo Tensoval® KT-A12A. Se realizan tres determinaciones y se anota la más baja. Se define como hipertensión arterial (HTA) la presencia de TA sistólica y/o diastólica mayor del percentil 95 para edad, sexo y percentil de talla. Las tablas de referencia son las del *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents* (2004)⁽¹⁰⁾.

Se define SM según los criterios específicos establecidos por la *International Diabetes Federation* (IDF) para la edad pediátrica⁽¹¹⁾.

La HbA1c se determina en sangre con el paciente en ayunas, expresándose los resultados según la equivalencia para el método empleado en el DCCT. Se emplea el analizador ADAMS A1c modelo HA-8160 (Menarini Diagnóstica SA®), efectuándose la medida mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Análisis estadístico

Se utiliza el programa SPSS para Windows. Se realiza un análisis estadístico descriptivo para las variables cualitativas que se representan mediante tablas de distribución de frecuencias y gráficos de sectores, así como para variables cuantitativas, que se expresan mediante estadísticos de frecuencia central (media, moda y mediana), de dispersión (desviación típica) y representación gráfica de histogramas. Asimismo se realiza un análisis estadístico inferencial mediante el test de correlación de Pearson (entre variables cuantitativas) y la prueba t para la diferencia de medias (entre variables cualitativas y cuantitativas). Todos los datos analizados se estratifican por sexo y grupos de edad: menores de 11 años (mayoritariamente prepúberales) y con edad mayor o igual a 11 años (pacientes con distintos grados de desarrollo puberal en su mayoría).

Aspectos éticos y de confidencialidad:

Este estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y enmendas relativas a la investigación biomédica en humanos, habiendo recibido la evaluación favorable del "Comité Ético de Investigación Clínica" del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Para la inclusión en el estudio se requiere de los padres de los pacientes la firma del consentimiento informado. Al ser firmado por el investigador principal y los investigadores colaboradores se acepta mantener la confidencialidad de toda la información proporcionada. Todos los documentos del estudio quedan almacenados en una base de datos incluida dentro del sistema informático del Hospital General Universitario de Ciudad Real, de forma que sólo puede accederse mediante clave personalizada.

2 a. Niños			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 15	Peso normal (IMC < p90) n = 54	P
TEDG (mg kg $^{-1}$ min $^{-1}$)	9,66 \pm 1,14	9,84 \pm 0,89	0,53
Insulina (UI/kg/día)	0,94 \pm 0,26	0,85 \pm 0,22	0,19
Insulina (UI/m 2 /día)	34,29 \pm 10,62	28,40 \pm 8,72	0,03

2 b. Niñas			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 18	Peso normal (IMC < p90) n = 28	P
TEDG (mg kg $^{-1}$ min $^{-1}$)	9,85 \pm 1,57	10,31 \pm 0,88	0,20
Insulina (UI/kg/día)	1,06 \pm 0,25	0,98 \pm 0,26	0,33
Insulina (UI/m 2 /día)	39,52 \pm 10,18	31,50 \pm 9,57	0,01

Tabla 2. Marcadores de insulinorresistencia por sexo (grupo de sobrepeso-obesidad)

3 a. Niños			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p97) n = 8	Peso normal (IMC < p97) n = 61	P
TEDG (mg kg $^{-1}$ min $^{-1}$)	9,23 \pm 1,33	9,87 \pm 0,87	0,07
Insulina (UI/kg/día)	0,95 \pm 0,22	0,86 \pm 0,23	0,31
Insulina (UI/m 2 /día)	34,80 \pm 8,78	29,01 \pm 9,35	0,10

3 b. Niñas			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p97) n = 13	Peso normal (IMC < p97) n = 33	P
TEDG (mg kg $^{-1}$ min $^{-1}$)	9,71 \pm 1,81	10,29 \pm 0,84	0,14
Insulina (UI/kg/día)	1,02 \pm 0,23	1,01 \pm 0,27	0,87
Insulina (UI/m 2 /día)	39,51 \pm 10,09	32,72 \pm 10,13	0,04

Tabla 3. Marcadores de insulinorresistencia por sexo (grupo de obesidad)

RESULTADOS:

Descripción de la muestra:

Se recogen 115 pacientes con una distribución por sexos en la que existe un claro predominio masculino: 69 individuos fueron hombres (60 %) y 46 mujeres (40 %). La edad media de la muestra fue de 12,63 años (5-16,9 años), presentando 23 pacientes (20 %) una edad menor de 11 años y 92 pacientes (80 %) una edad mayor o igual a 11 años. Por su parte, el tiempo de evolución medio desde el diagnóstico de diabetes mellitus al momento de la recogida de los datos es de 5,03 años, presentándose

una gran variabilidad en su distribución (1-16,02 años). En cuanto a las insulinas de acción lenta, la glargina es la más utilizada (72,17 %), mientras que la insulina aspart lo es entre las de acción rápida (78,26%). La HbA1c media es de 7,40 (5,1-10,8), presentando 46 (40 %) una HbA1c igual o inferior al 7 %.

Prevalencia de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico:

Teniendo en cuenta la definición de sobrepeso y de obesidad del estudio semilongitudinal de Hernán-

4 a. Niños ≥ 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ p90) n = 7	Peso normal (IMC < p90) n = 16	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	10,02 ± 0,45	9,52 ± 0,93	0,12
Insulina (UI/kg/día)	0,99 ± 0,15	0,83 ± 0,20	0,03
Insulina (UI/m ² /día)	31,33 ± 4,53	24,00 ± 6,64	0,003

4 b. Niñas ≥ 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ p90) n = 26	Peso normal (IMC < p90) n = 66	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,65 ± 1,61	10,18 ± 0,84	0,05
Insulina (UI/kg/día)	1,01 ± 0,30	0,92 ± 0,25	0,17
Insulina (UI/m ² /día)	39,67 ± 11,48	31,59 ± 9,06	0,001

Tabla 4. Marcadores de insulinorresistencia por edad (grupo de sobrepeso-obesidad)

5 a. Niños < 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ p97) n = 4	Peso normal (IMC < p97) n = 19	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,86 ± 0,30	9,63 ± 0,92	0,55
Insulina (UI/kg/día)	0,99 ± 0,68	0,85 ± 0,21	0,13
Insulina (UI/m ² /día)	32,41 ± 3,73	24,85 ± 6,73	0,01

5 b. Niñas ≥ 11 años			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ p97) n = 17	Peso normal (IMC < p97) n = 75	P
TEDG (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	9,39 ± 1,92	10,18 ± 0,82	0,01
Insulina (UI/kg/día)	0,99 ± 0,27	0,93 ± 0,27	0,43
Insulina (UI/m ² /día)	39,84 ± 10,58	32,52 ± 9,94	0,01

Tabla 5. Marcadores de insulinorresistencia por edad (grupo de obesidad)

dez *et al*8, el grupo de pacientes con un IMC mayor o igual al P90 constituye el 28,69 % del total de la muestra, mientras que aquellos con un IMC mayor o igual al P97 (obesidad) suponen el 18,26 % de la población estudiada.

Al estratificar por sexos se obtiene un aumento en la prevalencia de sobrepeso en el grupo de mujeres, que casi duplica la frecuencia de los hombres (39,13 % por 21,73 %), acentuándose cuando se examina la prevalencia de obesidad, que supone aproximadamente el triple en el sexo femenino respecto al masculino (28,26 % por 11,59 %). Por su

parte, cuando se estratifica por grupos de edad no se observan diferencias apreciables entre los de edad mayor o igual a 11 años y los de edad inferior.

El 6,4 % de los pacientes de entre 10 y 16 años cumple criterios de SM, con un claro predominio femenino (83,3 % del total).

Sobrepeso, obesidad y TEDG:

De forma global, no se observa en la muestra estudiada una correlación entre el IMC y el valor de la TEDG (coeficiente de correlación de -0,158).

6 a. Grupo de sobrepeso / obesidad			
	Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq p90) n = 33	Peso normal (IMC < p90) n = 82	P
Colesterol total (mg/dl)	173,33 \pm 38,08	169,02 \pm 41,13	0,42
HDL-colesterol (mg/dl)	58,66 \pm 14,89	64,58 \pm 15,99	0,08
LDL-colesterol (mg/dl)	101,13 \pm 27,46	91,53 \pm 22,01	0,02
Triglicéridos (mg/dl)	65,06 \pm 18,85	62,76 \pm 15,76	0,72

6 b. Grupo de obesidad			
	Obesidad (IMC \geq p97) n = 21	Peso normal (IMC < p97) n = 94	P
Colesterol total (mg/dl)	176,95 \pm 42,66	168,56 \pm 33,49	0,28
HDL-colesterol (mg/dl)	55,66 \pm 13,05	64,50 \pm 17,22	0,02
LDL-colesterol (mg/dl)	106,51 \pm 28,25	91,56 \pm 19,53	0,003
Triglicéridos (mg/dl)	71,09 \pm 20,02	61,71 \pm 19,57	0,22

Tabla 6. Resultados del perfil lipoproteico en los distintos grupos

Al analizar si el grupo de pacientes con DM1 y sobrepeso-obesidad presenta valores de TEDG inferiores a aquellos otros con normopeso, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. Lo mismo sucede cuando se compara la TEDG entre la población obesa y no obesa. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste bilateral, con 94 sujetos en el primer grupo y 21 en el segundo, la potencia de contraste de hipótesis es de 83 para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre una media de 10,02 del primer grupo y de 9,53 del segundo.

Cuando se estratifica por sexo tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas ni en el grupo de sobrepeso-obesidad (tabla 2) ni en el de obesidad exclusivamente (tabla 3). Sin embargo, al estratificar por grupos de edad se observa que en los menores de 11 años el valor de la TEDG es mayor, tanto en el grupo de sobrepeso-obesidad (tabla 4) como en el grupo de obesidad (tabla 5), frente a los pacientes con normopeso (hay que recordar que el valor de la TEDG se correlaciona inversamente con la adiposidad abdominal, y por tanto sería esperable que fuera menor en aquellos pacientes con sobrepeso). Por el contrario, en el grupo de pacientes con DM1, obesidad y edad igual o superior a 11 años, existe una diferencia estadísticamente significativa en el valor de la TEDG respecto a aquellos otros pacientes con DM1 sin obesidad (tabla 5).

Sobrepeso, obesidad y dosis de insulina:

De forma global no se observa correlación entre el

IMC y la dosis de insulina mostrando un coeficiente de correlación de 0,075 para la dosis en UI/kg/día y de 0,290 para la dosis en UI/m²/día.

Al cuantificar la dosis diaria de insulina en UI/kg/día se observa que, de forma general, tanto los pacientes con sobrepeso-obesidad como con obesidad precisan dosis mayores de insulina respecto al resto (tablas 2-5), si bien las diferencias no son estadísticamente significativas a excepción del grupo de menores de 11 años con sobrepeso-obesidad (tabla 4).

Cuando la dosis de insulina se cuantifica por m² de superficie corporal, se obtienen diferencias significativas tanto en el grupo de sobrepeso-obesidad como en el de obesidad, observándose asimismo tanto en la estratificación por sexos como por grupos de edad (tablas 2-5).

Perímetro abdominal, TEDG y dosis de insulina:

En la muestra analizada no se evidencia una correlación entre el perímetro abdominal (PA) (como parámetro antropométrico indicador de la grasa visceral) y los parámetros de insulinoresistencia estudiados: la TEDG y la dosis de insulina. Así, se obtienen coeficientes de correlación de -0,271 en el caso de la TEDG, de 0,092 en el caso de la dosis de insulina expresada en UI/kg/día y de 0,312 cuando se expresa en UI/m²/día. Del mismo modo, tampoco se observa una correlación entre el perímetro abdominal y los indicadores de insulinoresistencia anteriormente citados cuando se estratifica por sexos y por grupos de edad.

Perfil lipoproteico, TEDG y dosis de insulina:

Se estudia la existencia de correlación entre los valores de la TEDG y las cifras plasmáticas de CT, HDL-c, LDL-c y TG como marcadores de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular. No se encuentra correlación con ninguno de dichos parámetros, obteniéndose unos coeficientes de correlación de -0,168 para el CT; -0,014 para el HDL-c; -0,132 para el LDL-c y -0,278 para los TG.

Sobrepeso, obesidad y perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular:

Respecto a la presencia de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular y su relación con la presencia de sobrepeso u obesidad, se encuentra un descenso significativo en los valores del HDL-c en el grupo de obesos frente al resto de individuos, así como un aumento en las cifras de LDL-c, tanto en el grupo de sobrepeso-obesidad, como en el de obesidad (tabla 6). En cuanto al CT y a los TG, no se encuentran diferencias significativas entre los distintos grupos.

Por su parte, no se encuentra correlación entre el aumento del perímetro abdominal y la presencia de un perfil lipoproteico de riesgo cardiovascular (aumento de CT, LDL-c y TG y descenso del HDL-c). Así, se obtienen unos coeficientes de correlación de -0,017 para el CT; -0,304 para el HDL-c; 0,143 para el LDL-c y 0,206 para los TG.

DISCUSIÓN:

Como se ha señalado anteriormente, la TEDG es un marcador de RI que muestra una buena correlación con el clamp euglucémico hiperinsulinémico y cuyos valores son significativamente menores en aquellos pacientes que cumplen criterios diagnósticos de SM^(1,3-6), habiendo demostrado ser un factor predictor del riesgo de complicaciones micro y macrovasculares superior a otros marcadores de RI, como la cuantificación de la dosis de insulina^(1,5). No obstante, conviene reseñar que todos los estudios realizados al respecto corresponden a pacientes con DM1 en edad adulta (mayores de 18 años); y por tanto, con un tiempo mayor de evolución de la enfermedad así como con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular que en nuestro caso (realizado en pacientes de 5 a 17 años). Recientemente se ha observado una diferencia de la TEDG entre distintos grupos raciales, de forma que aquellos individuos con DM1 de origen afroamericano, hispano o de otras minorías étnicas no caucasicas, presentan valores de TEDG inferiores (y por tanto mayor RI) que aquellos otros con DM1 de raza caucásica⁽¹²⁾, lo que podría explicar la mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la DM1 en estos grupos⁽¹³⁾. Aun así, este aspecto no es relevante en nuestro trabajo, ya que la práctica

totalidad de los sujetos incluidos son originarios de España.

De forma general, se puede afirmar que en los pacientes con sobrepeso u obesidad se encuentran valores de TEDG inferiores respecto al resto; si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas. Aun así, cabe destacar que en los estudios realizados en población adulta se observan valores medios sensiblemente inferiores al de nuestro estudio. Sin embargo, para interpretar estos resultados conviene tener en cuenta que tan solo el 6,4 % de nuestra población de entre 10 y 16 años cumple criterios de SM, empleando los criterios de la International Diabetes Federation (IDF) para la edad pediátrica⁽¹³⁾, frente a la prevalencia de SM más elevada de las publicaciones de Kilpatrick *et al*⁽¹⁾, Chillarón *et al*⁽⁵⁾, Pambianco *et al*⁽⁶⁾ y Thorn *et al*⁽¹⁴⁾. En relación con las complicaciones vasculares de la DM1 y el papel predictor que ofrece la determinación de la RI mediante la TEDG, se ha observado que en aquellos pacientes que a lo largo de su evolución presentan alguna de estas complicaciones, el valor de la TEDG es considerablemente inferior al del resto de individuos. Así, Chillarón *et al*⁽⁵⁾ observan que, de su grupo de 91 pacientes con DM1, todos aquellos diagnosticados de alguna complicación microvascular presentan un valor de la TEDG inferior a 8,16 mg/kg min. Más concretamente, los pacientes con retinopatía diabética tienen una TEDG de $5,97 \pm 1,2$ mg/kg min frente a $9,38 \pm 2$ mg/kg min de los que no la presentan, aquellos con neuropatía diabética de $5,06 \pm 0,4$ mg/kg min por $9,26 \pm 2$ mg/kg min del resto, y los diagnosticados de nefropatía diabética de $5,79 \pm 1,5$ mg/kg min frente al $9,19 \pm 2,2$ mg/kg min de los demás sujetos del estudio. En la misma línea, Thorn *et al*⁽¹⁴⁾ han observado que aquellos pacientes con DM1 y una tasa de excreción urinaria de albúmina dentro de la normalidad pero con una microalbuminuria elevada, no presentan diferencias en el aclaramiento de creatinina, pero sí que se observa una diferencia significativa en los valores de la TEDG ($5 \pm 0,1$ mg/kg min de los que presentan microalbuminuria frente al $7,3 \pm 0,1$ mg/kg min de los que no la presentan), disminuyendo aún más en aquellos con albuminuria franca (TEDG de $4,1 \pm 0,1$ mg/kg min). Respecto a las complicaciones cardiovasculares, Orchard *et al*⁽¹⁵⁾ han obtenido valores de la TEDG significativamente distintos en función de la alteración coronaria de que se trate: 7 ± 2 mg/kg min en los que presentan enfermedad coronaria ($7,3 \pm 2$ mg/kg min en los casos de angina y $6,4 \pm 1,9$ mg/kg min en aquellos con enfermedad cardiovascular grave) frente a $8,1 \pm 1,8$ mg/kg min de los que no la presentan. Si bien en nuestra población de estudio ningún paciente está diagnosticado en la actualidad de complicaciones vasculares relacionadas con la DM1, y los valores globales de la TEDG son superiores a los referidos en pacientes con dichas complicaciones,

puede observarse que en los 6 sujetos con criterios de SM la TEDG media es de 8,15 mg/kg min (similar al valor de 8,16 mg/kg min que Chillarón *et al*⁽⁵⁾ observan para todos los pacientes con complicaciones microvasculares); valor a su vez muy inferior al obtenido en el conjunto de pacientes con sobrepeso y obesidad. Asimismo, cabe resaltar que los valores más bajos de la TEDG en el grupo de pacientes analizado, corresponden a aquellos que cumplen los criterios de la IDF para la definición de SM en la edad pediátrica, lo que a pesar de la baja prevalencia de SM de nuestra población, sugeriría una buena correlación entre la existencia de valores bajos de la TEDG y la presencia de RI y SM. De este modo, la TEDG sería un marcador de RI en pacientes con DM1 independiente del tiempo de evolución de la enfermedad, del sexo y del IMC; y que a diferencia de la cuantificación de la dosis de insulina, podría predecir el riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

A pesar de que en nuestro trabajo la mayor prevalencia de sobrepeso-obesidad se da en el sexo femenino, y de que 5 de los 6 casos de SM corresponden a mujeres, no se observan diferencias significativas en los valores de la TEDG en función del sexo. Sin embargo, al hacer la estratificación por grupos de edad hay que destacar en primer lugar que en los menores de 11 años el valor de la TEDG es mayor en el grupo con sobrepeso-obesidad respecto al grupo con peso normal, hecho que también sucede en el grupo de obesidad respecto al resto de pacientes; cuando lo esperable es que fuera menor. Este resultado paradójico podría explicarse por las características antropométricas peculiares de la población pediátrica, especialmente de los pacientes prepúberes o en estadios iniciales de la pubertad (como es mayoritariamente el grupo referido de menores de 11 años), en los que el patrón de distribución del tejido adiposo propio de la edad adulta aún no está definido, con lo que el aumento del perímetro abdominal no se correspondería con un incremento de la adiposidad intraabdominal, sino que se debería a la conformación macroesplánica de estos pacientes. De esta forma, podría afirmarse que un valor relativamente elevado del perímetro abdominal en los niños menores de 11 años no se acompaña necesariamente de un valor bajo de la TEDG; por lo que en estos pacientes la TEDG no parece tener utilidad para determinar la existencia de RI. Por otro lado, en el grupo con edad igual o superior a 11 años, puede observarse una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la TEDG, tanto en el grupo con sobrepeso-obesidad frente al que presenta peso normal como en el de obesidad frente al resto. En este caso, teniendo en cuenta la baja prevalencia de SM en nuestra población de estudio; sobre todo con una escasa influencia de la HTA en el resultado final de la TEDG, la relación perímetro abdominal /

perímetro de cadera tiene un papel preponderante en el valor final de la TEDG. Por eso en este grupo de pacientes, en los que el patrón adiposo se va asemejando al del adulto, un aumento del perímetro abdominal (y por tanto de la relación perímetro de cintura / perímetro de cadera) puede corresponderse con un aumento de la adiposidad intraabdominal que a su vez puede conllevar RI. Aunque la estratificación de los valores de la TEDG en función de los estadios de Tanner permitiría observar probablemente las variaciones de este parámetro en función del desarrollo puberal, en nuestro estudio no ha sido posible realizarla debido al tamaño muestral, por lo que la estratificación en pacientes con edad menor de 11 años y mayor o igual a 11 años pretende diferenciar aquellos pacientes prepúberes o con estadios iniciales de pubertad, de aquellos otros con desarrollo puberal en distintos grados.

En cuanto a la dosis de insulina expresada en UI/kg/día, en la población pediátrica con DM1 de este estudio se observan diferencias significativas cuando se compara el grupo de pacientes con el peso dentro de la normalidad frente a aquel que presenta sobrepeso-obesidad. De esta forma, puede apreciarse que este grupo presenta una dosis de insulina media ligeramente superior a 1 UI/kg/día, que es el límite que clásicamente ha servido de referencia para identificar a los pacientes con RI⁽¹⁶⁾. Sin embargo, no se encuentra una correlación entre la dosis de insulina expresada en UI/kg/día y el IMC. Por ello, se puede afirmar, que aunque de forma general aquellos pacientes con sobrepeso-obesidad presentan requerimientos de insulina mayores que aquellos otros con peso normal, un incremento de la ganancia ponderal no necesariamente se acompaña de un aumento lineal en las necesidades diarias de insulinoterapia; por lo que deben existir otros factores, al margen del aumento de peso, que influyan en la dosis de insulina que un paciente con DM1 precisa para un control metabólico adecuado. Entre los estudios que hacen referencia a este hecho, Shenoy *et al*⁽¹⁷⁾ no encuentran diferencias en la dosis diaria en el grupo de pacientes con sobrepeso-obesidad, Chillaron *et al*^(5,18) tampoco evidencian diferencias entre aquellos pacientes con SM respecto a aquellos sin él, y Ferrante *et al*⁽¹⁹⁾ observan, como en nuestro caso, un aumento en los requerimientos diarios, pero no evidencian una correlación positiva entre el peso y la dosis. Por último, si bien en los distintos trabajos publicados no se encuentran diferencias en las necesidades de insulina ni en función del sexo ni de la edad, en los resultados de nuestro estudio sí se observa una diferencia significativa en el grupo de menores de 11 años con sobrepeso-obesidad frente al resto.

Respecto a la cuantificación de la dosis de insulina en UI/m²/día, Reinehr *et al*⁽²⁰⁾ muestran mediante un modelo de regresión lineal que un aumento en el

IMC se asocia de forma significativa a un incremento de la dosis expresada por metro cuadrado de superficie corporal. Estos autores concluyen que la cuantificación de la dosis de insulina en UI/m²/día refleja mejor la influencia del sobrepeso sobre la RI en la DM1 en la edad pediátrica que cuando se expresa en UI/kg/día. Por su parte, en nuestro estudio puede observarse, de forma análoga a los resultados de Reinehr et al (20), que existen diferencias estadísticamente significativas tanto en el grupo con sobrepeso-obesidad como en el grupo con obesidad respecto al resto de pacientes, lo que refrendaría que este parámetro, a pesar de no utilizarse de forma rutinaria para estimar la RI, es más sensible que la dosis de insulina expresada en UI/kg/día para reflejar los cambios que el sobrepeso produce sobre la sensibilidad a la insulina en estos pacientes. Por ello, dada la facilidad de su obtención y la información que aporta, podría incluirse su determinación habitual en las revisiones periódicas. Por lo demás, al igual que en el caso de la TEDG, tampoco se encuentra en nuestra población de estudio una correlación entre la dosis de insulina (ya sea en UI/kg/día o en UI/m²/día) y el perímetro abdominal, lo que sugeriría que este parámetro, a pesar de que se ha relacionado en numerosos estudios en la edad pediátrica con el desarrollo de RI y de SM (21-26), no parece ser por sí solo un indicador de la sensibilidad a la insulina en los pacientes pediátricos con DM1.

Aunque las alteraciones de las lipoproteínas son frecuentes en la población adulta con DM1 (27), en nuestro estudio la frecuencia de alteraciones en el perfil lipoproteico es escasa, de forma que únicamente en 5 pacientes (4,3 % del total) se encuentra un HDL-c inferior a 40 mg/dL, y tan sólo en 3 (2,6 % del total) se determina una cifra de TG superior a 150 mg/dL, que son los valores establecidos por la IDF para la definición de SM en la población pediátrica (11). No obstante, cuando se analiza el perfil lipoproteico en los distintos grupos, hay que destacar que entre los pacientes con sobrepeso-obesidad se encuentran valores menores de HDL-c y mayores de LDL-c; lo que confiere a estos sujetos un mayor riesgo para el desarrollo futuro de enfermedades cardiovasculares. Se ha observado, que aunque los pacientes con DM1 presentan una prevalencia menor de dislipemia que otros grupos poblacionales, paradójicamente tienen un riesgo más alto de enfermedades cardiovasculares. En este sentido se ha evidenciado que aquellos pacientes con DM1 en los que se demuestra RI, ofrecen un perfil lipoproteico más aterogénico; de modo que los hombres presentan niveles de LDL-c mayores y las mujeres cifras de HDL-c inferiores (28), con lo que podría explicarse en parte la observación anterior. Estos datos se corresponden asimismo con los encontrados en la población obesa con marcadores de RI (29,30). Sin embargo, el hecho de que

en nuestro estudio no se encuentre una correlación entre los distintos marcadores de RI estudiados (TEDG, dosis de insulina en UI/kg/día y en UI/m²/día) y los valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c y TG, podría explicarse por la frecuencia tan baja de alteraciones en el perfil lipoproteico que presenta la población analizada. Del mismo modo que sucedía con los parámetros de RI, en nuestro grupo de estudio no se encuentra correlación entre los valores del PA y los de las distintas lipoproteínas, lo que contrasta con los resultados obtenidos en otros estudios en los que se señala al PA como un predictor de los factores de riesgo cardiovascular (31-33).

En conclusión, la TEDG parece ser una herramienta capaz de objetivar la presencia de RI así como de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en mayores de 11 años, con lo que podría incluirse su determinación habitual en las revisiones de estos pacientes para establecer así estrategias terapéuticas que permitan un control metabólico óptimo, y eviten o retrasen la aparición de complicaciones vasculares.

Financiación:

El presente trabajo ha recibido financiación en la IV Convocatoria de Ayudas FISCAM (Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla – La Mancha) para la creación de grupos novedosos de investigación en Ciencias de la Salud en la Comunidad Autónoma de Castilla – La Mancha (referencia AN-2010/49).

Referencias Bibliográficas

1. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:707-12.
2. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes*. 2006;55(5):1463-9.
3. Chillarón JJ, Goday A, Botet JP. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(12):466-71.
4. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*. 2000;49:626-32.
5. Chillaron JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benages D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2009;94(9):3530-4.
6. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12-year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate. *Diabetes Care.* 2007;30:1248-54.
 7. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009.
 8. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: editorial Garsi;1988.
 9. McCarthy KD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5,0-16,9 y. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55:902-7.
 10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-576.
 11. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Ped Diabetes.* 2007;8:299-306.
 12. Danielson KK, Drum ML, Estrada CL, Lipton RB. Racial and ethnic differences in an estimated measure of insulin resistance among individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(3):614-9.
 13. Roy MS, Affouf M, Roy A. Six-year incidence of proteinuria in type 1 diabetic African Americans. *Diabetes Care.* 2007;30:1807-12.
 14. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd G, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Sarasteimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care.* 2005;28:2019-24.
 15. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KYZ, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance related-factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10 year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetes Care.* 2003;26:1374-9.
 16. American Diabetes Association 2009. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:S13-61.
 17. Shenoy S, Waldron S, Cody D, Swift PGF. Ethnic group differences in overweight and obese children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Dis Child.* 2004;89:1076-7.
 18. Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Goday A, Benítez D, Carrera MJ, Puig J, et al. Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 1: prevalencia y factores relacionados. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(4):423-9.
 19. Ferrante E, Pitzalis G, Vania A, De Angelis P, Guidi R, Fontana L, et al. Nutritional status obesity and metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *Minerva Pediatr.* 1999;51(3):39-46.
 20. Reinehr T, Holl RW, Roth CL, Wiesel T, Stachow R, Wabitsch M, et al. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(1):5-12.
 21. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:308-17.
 22. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999;103:1175-82.
 23. Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:S149-56.
 24. Esmaillzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr.* 2006;86:36-46.
 25. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res.* 2001;9:179-87.
 26. Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:740-4.
 27. Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, Snell-Bergeon J, Hokanson JE, Garg SK, et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1051-6.
 28. Maahs DM, Hokanson JE, Wang H, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, East A, et al. Lipoprotein subfraction cholesterol distribution is proatherogenic in women with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes.* 2010;59(7):1771-9.
 29. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clin Biochem.* 2003;36:413-20.
 30. Murdock DK, Olson KJ, Juza RM, Hendricks BL. Effect of body mass index on insulin resistance and lipids and prepubertal and postpubertal children: SCHOOL observations. *J Cardiometab Syndr.* 2006;1(4):242-7.

31. Sibley SD, Palmer JD, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3379-84.
32. Cuestas Montañés E, Achával Geraud A, Garcés Sardiña N, Larraya Bustos C. Circunferencia de cintura, dislipidemia e hipertensión arterial en prepúberes de ambos sexos. *An Pediatr (Barc).* 2007;67(1):44-50.
33. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents: statistical, biological, and clinical significance. *Circulation.* 1995;92:3249-54.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.