

Indices de insulinosensibilidad e insulinoresistencia en niños y adolescentes normales[§]

María G. Ballerini,^{**,} Horacio Domené,⁺ Paula Scaglia,⁺ Sonia V. Bengolea,^{**} Viviana Pipman,^{***} Alicia Martínez,⁺ Ana Keselman,⁺ Juan J. Heinrich,⁺ Héctor G. Jasper,^{+#} María G. Ropelato^{+##}

Resumen

El aumento de la obesidad durante la infancia puede asociarse a un incremento en la incidencia de patologías emergentes, como la insulinoresistencia y la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. De allí la importancia de una correcta interpretación de marcadores de insulinosensibilidad. Las técnicas de "clamp" insulinémico euglicémico e hiperglicémico se consideran de referencia para evaluar la homeostasis de la glucosa, aunque resultan invasivas y poco prácticas para implementar de rutina en Pediatría. Alternativamente, se utilizan diferentes estimadores de insulinosensibilidad y resistencia que surgen de cálculos matemáticos que utilizan la concentración de insulina y glucosa en ayunas. Sin embargo, la falta de valores de referencia que tengan en cuenta los diferentes factores que pueden afectar la concentración de insulina en suero, como el método usado para su determinación y su variación con el desarrollo puberal y factores nutricionales o étnicos, limitan su correcta utilización. En este trabajo, se estudió la variación de los niveles de insulina con parámetros auxológicos y bioquímicos en un grupo de niños y adolescentes normales a fin de establecer los intervalos de referencia de la concentración de insulina e índices de insulinosensibilidad e insulinoresistencia.

Palabras clave: Intervalos de referencia, insulina, insulinosensibilidad, HOMA-IR

Introducción

En los últimos años, se ha observado una mayor incidencia de insulinoresistencia (IR) y diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) en niños y adolescentes.¹ En los adultos, la obesidad se asocia a hiperinsulinismo e IR que pueden conducir al estado de intolerancia oral a la gluco-

Summary

The increase in obesity during childhood compromises the health of the pediatric population by promoting premature development of insulin resistance and type 2 diabetes. Therefore, assessment of insulin resistance and insulin sensitivity is extremely important in this period. The insulinemic eu- and hyperglycemic clamp techniques are considered the gold standard methods to evaluate insulin sensitivity and resistance. However, they are not applicable to routine clinical practice. Recently, many estimates of insulin resistance and insulin sensitivity that derive from a mathematical modeling of fasting plasma insulin and glucose have been validated in childhood. Nevertheless, the lack of reliable reference confidence intervals for fasting insulin in pediatric population limits the use of these estimates. In addition, the high variability of insulin concentration depending on the method used for its measurement and the known pubertal, nutritional and ethnic influences on insulin sensitivity limit the use of these biomarkers. In the present study, we aimed to evaluate insulin variation with auxological and biochemical parameters to further establish reliable reference intervals for insulin and estimates of insulin sensitivity and insulin resistance in a population of normal children and adolescents.

Key words: Reference intervals, insulin, insulin sensitivity, HOMA-IR

sa y, eventualmente, al desarrollo de DBT2.²⁻⁴ Sin embargo, como los estados de intolerancia oral a la glucosa y DBT2 son entidades recientemente emergentes en Pediatría, la información acerca de los factores que predisponen al desarrollo de estas patologías es escasa.^{5,6} El incremento de la grasa visceral y de la resistencia a la acción de la insulina, su-

- ⁺ División de Endocrinología, Centro de Investigaciones Endocrinológicas Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" Gallo 1330 (1425) Buenos Aires, Argentina
- ^{*} Especialista en Bioquímica Clínica, Area Endocrinología de la Universidad de Buenos Aires
- ^{**} Servicio de Pediatría, Hospital Fernández
- ^{***} Servicio de Pediatría, Hospital Tornú Buenos Aires, Argentina
- [#] Miembro de la Carrera de Investigador del CONICET
- ^{##} Miembro de la Carrera de Investigador del Consejo de Investigación en Salud, Gobierno de la CABA

El presente trabajo fue realizado con subsidios otorgados por el Laboratorio Pfizer Global Pharmaceutical y el PICT/2003 N° 05-14354, CONICET.

[§] Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en las XXVIII Jornadas del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", octubre de 2007.

mado al aumento transitorio y fisiológico de la insulina durante la pubertad, constituyen algunos de los factores asociados a la aparición de estas patologías a edades tempranas.^{5,7} En general, se observa una fuerte asociación del incremento del índice de masa corporal (IMC) y el estadio puberal con una disminución en la insulinosensibilidad (IS) en niños y adolescentes,^{8,9} mientras que la influencia del sexo es controvertida.^{1,9,10} Por otro lado, la IR se asocia a dislipemias, especialmente al aumento de lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos (TG).^{11,12} Teniendo en cuenta que la IR puede estar presente aun antes de instaurarse el estado de hiperglucemia, la evaluación de la IS y la IR con adecuados valores de referencia en la etapa pediátrica es sumamente importante, sobre todo en aquellos niños con factores de riesgo relacionados a DBT2.²

Los métodos considerados de referencia (*gold standard*) para evaluar la IS y la IR son los *clamps* insulinémico euglucémico e hiperglucémico, respectivamente, y el modelo de análisis mínimo de Bergman.^{1,13,14} Sin embargo, como son metodologías invasivas, sumado a su alto costo y laboriosidad, estas pruebas de referencia constituyen métodos poco prácticos para implementar en la clínica pediátrica y en estudios epidemiológicos. Alternativamente, Gungor et al en un grupo de sujetos normales con diferente origen étnico¹, y Conwell et al en niños y adolescentes obesos,⁷ validaron estimadores simples de IS e IR en Pediatría, utilizando la concentración de insulina y glucemia en ayunas (Ins y G, respectivamente). Estos estimadores son utilizados como indicadores del estado de IS, como la relación de G/Ins y QUICKI, o bien, de IR, como el cálculo de HOMA-IR. Los trabajos de Gungor¹ y Conwell,⁷ en situaciones fisiológicas y patológicas, demostraron que estos estimadores de la acción de la insulina aportan información altamente similar a la obtenida con los métodos considerados referentes, con coeficientes de correlación estadísticamente significativos y buena concordancia metodológica. No obstante, debido a la alta variabilidad metodológica en la medición de la insulina,^{15,16} y a la influencia del desarrollo puberal, el sexo^{1,8,9} y de otros factores, como la etnia¹ y el estado nutricional^{7,8} que afectan los niveles séricos de esta hormona, es necesario que cada laboratorio establezca intervalos de referencia propios de insulina basal y de los estimadores de IS e IR para su población, teniendo en cuenta los posibles factores metodológicos y no metodológicos condicionantes.

En este trabajo, se determinaron intervalos de referencia de la concentración de insulina en ayunas y de los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI, y se estudió su relación con la edad cronológica, el IMC y el desarrollo puberal durante la etapa pediátrica.

Material y métodos

Se incluyeron 188 niños clínica y bioquímicamente normales (103 niñas y 85 varones) con edades comprendidas entre 4,9-16,6 años. Los criterios de inclusión fueron: talla entre percentilo 3 y 97, adecuación del peso para la talla $\pm 10\%$, examen físico normal, sin enfermedad clínica conocida en el momento del estudio, con desarrollo físico madurativo acorde a la edad. Se descartaron patologías renales, hepáticas o hematológicas mediante pruebas de laboratorio de rutina. Ningún niño tomaba medicación que pudiese alterar los resultados obtenidos en el estudio. Todos tenían talla, peso e IMC adecuados, según las tablas de Cole et al.¹⁷

Los niños fueron estudiados dividiéndolos según el sexo y el estadio puberal (EP) en: prepuberal (EP I) y puberal (EP II-III, EP IV y EP V). El grupo prepuberal fue subdividido de acuerdo con el valor de la mediana de edad cronológica del grupo EP I para cada sexo en: prepuberal temprano (EP I-1) y prepuberal tardío (EP I-2).

La concentración de insulina se determinó en la Sección Laboratorio de la División de Endocrinología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Se utilizó un inmunoensayo de tipo inmunométrico con señal quimioluminiscente (QML) de SIEMENS (Siemens Medical Solutions Diagnostic, Los Angeles, CA, EE.UU.) en autoanalizador IMMULITE-1. Los coeficientes de variación porcentual (CV%) interensayo fueron calculados con controles comerciales de BIO-RAD (Lymphochek Immunoassay Plus Control, EE.UU., BioRad Laboratories, Irvine, CA) y fueron de 8,9% y 10,3% para un nivel de dosis media de insulina de 12,3 y 27,8 $\mu\text{UI/ml}$, respectivamente. El error total (ET%) de la medición de insulina por el método QML utilizado para ambos niveles de concentración analizados fue de 17,6% y 22,9%. Estos porcentajes son inferiores a los requerimientos de calidad estipulados por Variabilidad Biológica (ETa = 32,9%) y por el Colegio Australiano de Patólogos (ETa = 25%).

El rango analítico indicado por el fabricante es de 2-300 $\mu\text{UI/ml}$, con un grado de interferencia por proinsulina del 8,5%. El valor de referencia de insulina sugerido en el inserto del

equipo es de hasta 28,4 $\mu\text{UI/ml}$, sin especificar rango de edades, desarrollo puberal ni sexo.

Las concentraciones de glucosa y TG se midieron en el equipo HITACHI 912-ROCHE. Las determinaciones de estos analitos se realizaron en el Laboratorio Central de los Hospitales Fernández y Tornú del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, con CV% interensayos inferiores al 5%. Todas las determinaciones se efectuaron en muestras de sangre obtenidas por punción venosa luego de un ayuno de 10 horas.

Con los datos de la concentración de glucosa e insulina en ayunas de las muestras basales, se calcularon los siguientes índices: G/Ins (G en mg/dl/Ins en $\mu\text{UI/ml}$); HOMA-IR: $[(\text{Ins en } \mu\text{UI/ml} \times \text{G en mmoles/l})/22,5]$ y QUICKI $1/(\log \text{Ins en } \mu\text{UI/ml} + \log \text{G en mg/dl})$.

Se consideró sólo el percentilo 2,5 como nivel de corte para el índice G/Ins. Para el resto de los estimadores se utilizó el percentilo 97,5 como valor máximo deseable.

Para ajustar las variables Ins, e índices de IS e IR se calculó el *score* DE (DE) para cada EP y sexo como: $(\text{Xi-Media})/\text{SDE}$. Se estudiaron los SDE de la concentración de insulina e índices en los cuartiles inferior (percentilo 25) y superior (percentilo 75) de la concentración de TG.

En el análisis estadístico, se utilizó análisis de varianza de Kruskal-Wallis para evaluar las variaciones de IMC, insulina y estimadores de IS e IR, según el EP dentro de un mismo sexo. Las diferencias por sexo y la evaluación de los SDE de la concentración de insulina e índices según los niveles de TG, se compararon mediante la prueba de Mann-Whitney. Se utilizó el estudio de correlación múltiple y, en todos los casos, se consideró una diferencia estadísticamente significativa a un valor $p < 0,05$.

Luego de recibir la información adecuada en forma verbal y escrita, los padres, tutores o representantes legales otorgaron su consentimiento informado y los niños, cuando fue posible, dieron su asentimiento, firmando el formulario correspondiente.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" y de los respectivos Hospitales Fernández y Tornú.

Resultados

En la Tabla I, se detallan las características axológicas, la concentración de insulina y glu-

cosa en ayunas, y los niveles de los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI para cada estadio puberal y sexo. El análisis de Mann-Whitney no reveló diferencias por sexo respecto del IMC. En cuanto a la concentración de insulina, el único grupo que mostró dimorfismo sexual fue el EP IV ($p < 0,05$). Esta diferencia se acentuaba si para el análisis estadístico se consideraban los EP IV y V como un único grupo (EP IV-V: $p < 0,01$). En la Figura 1, se muestra la variación del IMC (1A) y de la concentración de insulina (1B) con el progreso del desarrollo puberal en las niñas y los niños. El análisis de ANOVA indicó un incremento estadísticamente significativo para el IMC (niñas, $p < 0,0001$; niños, $p < 0,0001$) y la concentración de insulina (niñas, $p < 0,0001$; niños, $p < 0,001$) con el desarrollo puberal. El IMC

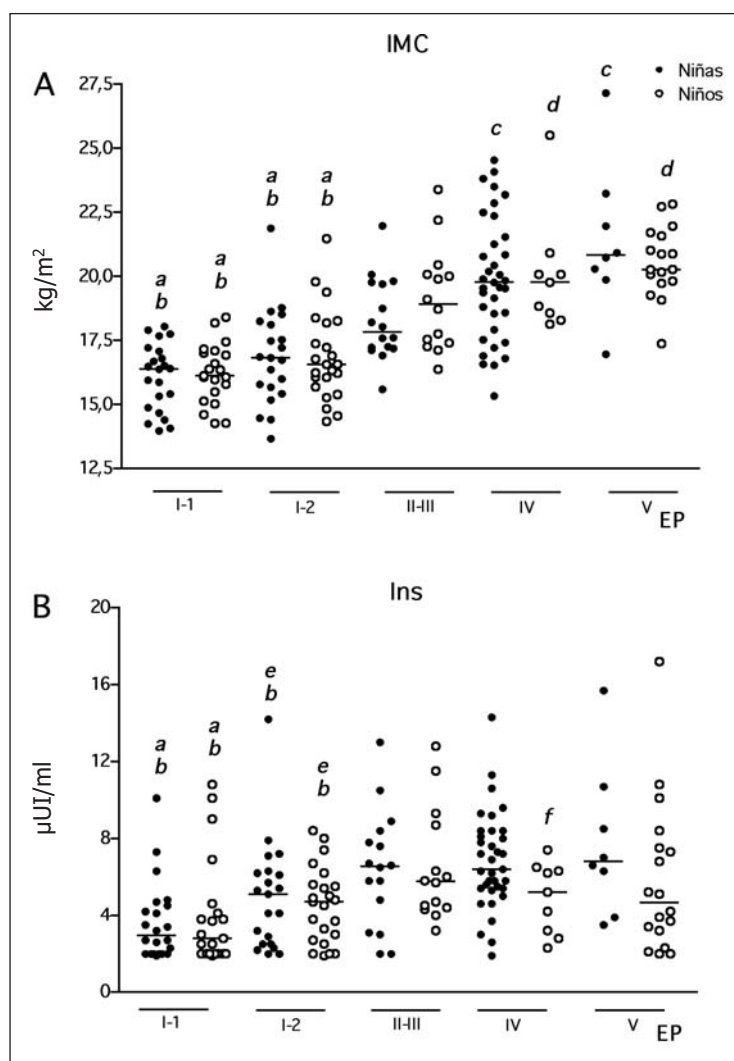


Figura 1. Variaciones del índice de masa corporal (IMC) (A) y la concentración de insulina (Ins) en ayunas (B) con el estadio puberal (EP) y el sexo. Los puntos indican los datos individuales de cada niño estudiado y la línea horizontal señala la mediana del grupo. (a: $p < 0,001$ vs EP II-III; b: $p < 0,001$ vs EP IV y V; c: $p < 0,01$ vs EP II-III; d: $p < 0,05$ vs EP II-III; e: $p < 0,05$ vs EP II-III; f: $p < 0,05$ vs EP I-1).

Tabla I. Características auxológicas y bioquímicas de las niñas y niños estudiados. Los datos se presentan como mediana y rango de percentilo 2,5 y 97,5

EP (n)	EC años	SDE-Talla	IMC kg/m ²	SDE-IMC	Ins μ UI/ml	G/Ins mg/dl/ μ UI/ml	HOMA-IR μ UI/ml*mM	QUICKI 1/(mg/dl+ μ UI/ml)	TG mg/dl	G mg/dl
NINAS										
I-1 (22)	6,90 4,98-7,69	0,14 -1,62-1,99	16,39 14,03-17,98	0,34 -1,06 - 1,04	3,0 2,0-8,63	28,59 11,82-48,83	0,65 0,39-2,14	4,10 3,08-5,42	70,5 43-122	90,5 79-104
I-2 (22)	9,08 8,01-11,42	0,03 -0,87-1,33	16,74 14,05-20,26	-0,01 -1,38-1,4	4,1 2,0-11,1	22,20 8,7-44,25	0,92 0,38-2,83	3,59 2,96-5,36	63,0 39-119	87,0 67-103
II-III (16)	10,85 9,98-12,69	0,78 1,13-2,21	17,83 16,09-21,26	0,33 -1,02-1,44	6,6 2,0-12,4	14,16 7,4-37,0	1,45 0,36-2,9	3,20 2,88-5,19	59,0 32-104	87,0 71-100
IV (35)	13,67 11,30-16,29	0,23 -1,56-2,55	19,77 16,35-24,16	0,4 1,42-1,62	6,4 2,5-11,8	12,10 7,02-32,07	1,33 0,49-2,36	3,13 2,86-4,48	70 49-162	81 71-100
V (8)	15,50 13,99-16,41	0,035 -1,66-2,13	20,835 17,47-26,47	0,35 -0,98-1,77	6,8 3,6-14,8	11,22 5,42-21,87	1,41 0,69-2,83	3,09 2,75-3,70	72,0 41-104	78,0 74-91
IV-V (43)	14,50 12,5-16,46	0,49 -0,82-1,73	20,17 17,86-23,76	1,09 -1,47-2,36	5,2 2-13,4	17,41 6,83-44,68	1,06 0,32-2,98	3,31 2,88-5,19	60,0 31-128	86,0 65-113
NINOS										
I-1 (21)	6,25 5,22-7,95	0,64 -1,35-1,91	16,12 14,27-18,29	0,50 -1,07-1,74	2,8 2,0-10,5	29,33 8,9-45	0,65 0,31-2,41	4,21 2,95-5,38	56,0 32-101	89,0 64-116
I-2 (23)	10,05 8,66-12,74	-0,08 -1,95-1,68	16,56 14,50-20,55	0,01 -1,4-1,63	4,7 2,0-8,2	20,18 10,53-38,31	0,99 0,33-1,72	3,45 3,0-5,30	51,0 22-142	85,0 69-109
II-III (14)	12,27 10,48-14,24	0,54 -1,91-1,358	18,72 16,60-23,03	0,39 -0,79-2,02	5,8 3,5-12,4	14,63 7,60-26,26	1,13 0,73-3,01	3,23 2,89-3,81	64,0 32-86	85,0 74-104
IV (9)	13,76 12,17-15,17	0,365 -0,51-1,73	19,30 17,70-24,47	1,18 -1,51-2,24	5,3 2,4-7,2	17,10 12,28-33,12	0,98 0,47-1,93	3,29 3,13-4,55	80,0 60-119	83,0 76-109
V (18)	15,00 12,98-16,51	0,755 -0,81-1,46	20,57 18,10-22,78	1,215 -1,31-2,29	4,7 2,0-14,5	17,03 6,85-39,54	0,88 0,37-3,44	3,40 2,85-5,20	49,0 28-127	90,00 72-98
IV-V (27)	13,90 11,35-16,39	0,4 -1,41-1,84	19,90 16,54-24,52	0,16 -1,63-2,52	6,6 2,6-14,1	12,08 6,41-30,49	1,33 0,52-2,91	3,11 2,81-4,30	70,0 42-156	80,0 71-100

EP = estadio puberal; EC = edad cronológica; SDE = score de desviación estándar; IMC - índice de masa corporal; Ins = insulina; G = glucemia; TG = triglicéridos

Tabla II. Estudio de regresión múltiple de la concentración de insulina en ayunas e índices de insulinosensibilidad e insulinoresistencia

Indice		Todos	Niñas	Niños
Ia	r	0,49	0,58	0,39
	IMC	<0,0001	<0,0001	<0,01
	EC	<0,05	<0,01	NS
G/I	r	0,53	0,62	0,45
	IMC	<0,0001	<0,0001	<0,01
	EC	<0,01	<0,01	NS
HOMA-IR	r	0,52	0,43	0,35
	IMC	<0,0001	<0,0001	<0,01
	EC	NS	NS	NS
QUICKI	r	0,50	0,60	0,39
	IMC	<0,0001	<0,0001	<0,01
	EC	<0,05	<0,01	NS

r = coeficiente de correlación; IMC = índice de masa corporal; EC = edad cronológica; NS = no significativo.

varía con la pubertad, y logra el aumento más acentuado en el EP IV-V, en las niñas y en el EP II-III, en los niños. En forma similar, los niveles más elevados de insulina en las niñas se observaron en los EP IV-V, mientras que, en los varones, esto sucede en el inicio de la pubertad clínica (EP II-III). Los cambios sutiles del IMC con la edad cronológica durante la prepubertad (Figura 1A) se acompañaron de mayores niveles de insulina para el EP I-2 respecto del EP I-1, si bien este aumento estuvo casi al límite de la significación estadística (niñas, $p = 0,06$; niños, $p = 0,07$; Figura 1B). Aunque ambos grupos del EP I mostraron diferencias significativas de la concentración de insulina en ayunas respecto de los grupos puberales, las diferencias más acentuadas se obtuvieron con el grupo prepuberal de menor edad (EP I-1). Si bien el IMC en nuestra población

de estudio se incrementó desde la pubertad temprana hacia los EP IV-V, en ningún caso, la concentración de insulina mostró diferencias significativas durante la etapa puberal (EP II-III vs EP IV y V). Dos niñas, una en el EP I-2 y otra en el EP V, tenían IMC que se encontraba a +1,72 y +1,93 SDE del IMC y valores más elevados de la concentración de insulina (14,2 y 15,7 μ UI/ml, respectivamente). Sin embargo, el niño del grupo EP V con un nivel de insulina basal de 17,2 μ UI/ml se encontraba a +1,03 SDE del IMC.

El análisis de regresión múltiple mostró que el IMC y la edad cronológica fueron factores determinantes importantes en la variación de la concentración de insulina cuando se analizaron los niños y niñas en forma conjunta (Tabla II). En el análisis de cada sexo por separado, solamente el IMC se correlacionó con los niveles de Ins en los varones (Tabla II). El ajuste del IMC según sexo, edad cronológica y desarrollo puberal mediante el cálculo del SDE del IMC, también conservó la relación estadísticamente significativa con la concentración de Ins e índices (r Ins: 0,33; $p < 0,0001$; r G/Ins: 0,32; $p < 0,0001$; r HOMA-IR: 0,32; $p < 0,0001$ y r QUICKI: 0,32; $p < 0,0001$).

Las variaciones en los índices G/Ins, HOMA-IR y QUICKI calculados para cada sexo y EP se muestran en la Figura 2. El grado de desarrollo puberal fue también un factor importante que modificó la sensibilidad a la acción de la insulina según el análisis de ANOVA: G/Ins (niñas, $p < 0,0001$; niños, $p < 0,01$), HOMA-IR (niñas, $p < 0,001$; niños, $p < 0,05$), QUICKI (niñas, $p < 0,001$; niños, $p < 0,01$). Los incrementos de la concentración de insulina observados en los grupos puberales respecto de los niños prepuberales del mismo sexo (Figura 1B), se acompañaron de una disminución estadísticamente significativa en la IS, reflejada en menores valores de los índices G/Ins y QUICKI, y mayores valores del índice HOMA-IR durante la pubertad. En la prepubertad, el índice G/Ins mostró diferencias estadísticas entre los grupos EP I-1 y EP I-2 dentro de un mismo sexo ($p < 0,05$). Por otro lado, solamente la relación G/Ins de los grupos EP IV y EP V evidenciaron diferencias por sexo; el grupo de niñas puberales tenía valores estadísticamente menores que los niños del mismo EP (EP IV niñas vs niños: $p < 0,01$ y EP V niñas vs niños: $p < 0,05$; Figura 3A). En forma similar a lo observado para la concentración de insulina, el análisis conjunto de ambos EP tardíos incrementó la diferencia estadística entre sexos (EP IV-V niñas vs niños: $p < 0,001$). Por otra parte, las significaciones más elevadas

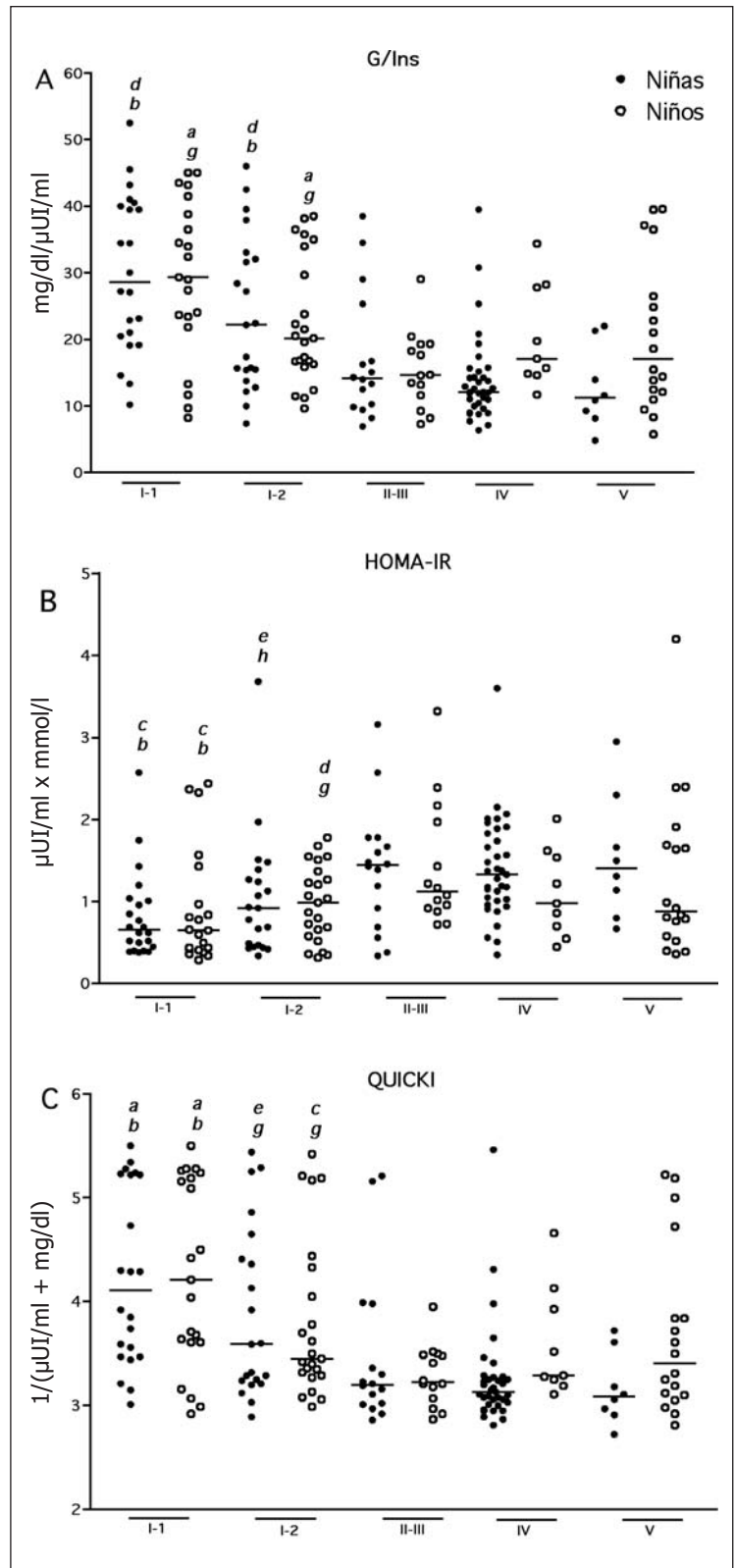
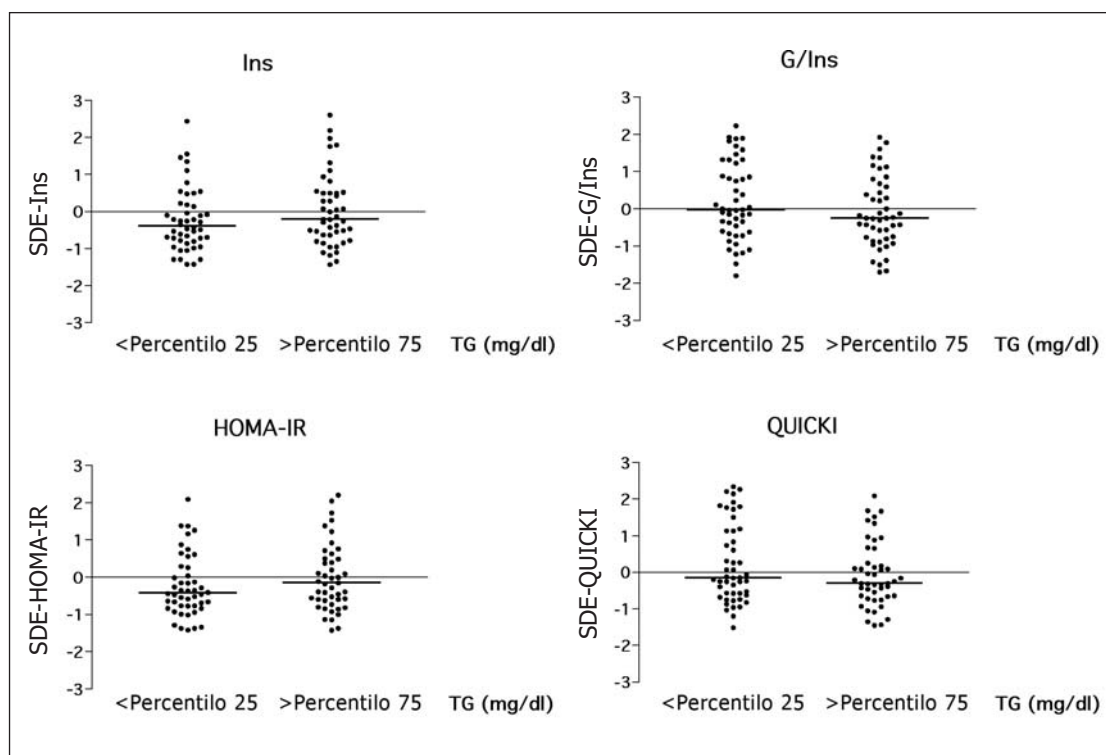


Figura 2. Variaciones de los índices G/Ins (A), HOMA-IR (B) y QUICKI (C) con el desarrollo puberal según Tanner (EP) y sexo. Los puntos indican los datos individuales de cada niño estudiado y la línea horizontal señala la mediana del grupo. (a: $p < 0,001$ vs EP II-III; b: $p < 0,0001$ vs EP IV y V; c: $p < 0,01$ vs EP II-III; d: $p < 0,05$ vs EP II-III; e: $p < 0,05$ vs EP II-III; f: $p < 0,05$ vs EP I-1; g: $p < 0,05$ vs EP IV; h: $p < 0,01$ vs EP IV).

Figura 3. Comparación de los SDE de insulina (Ins) e índices de insulinosensibilidad (IS) e insulinoresistencia (IR) en relación con los cuartiles inferior (percentilo 25, $n = 48$) y superior (percentilo 75, $n = 47$) de la concentración de triglicéridos (TG), según el test de Mann-Whitney. (SDE-Ins: $p = 0,10$; SDE-G/Ins: $p = 0,07$; SDE-HOMA-IR: $p = 0,10$; SDE-QUICKI: $p = 0,13$).



en el análisis de ANOVA se obtuvieron para el índice G/Ins, lo que refleja mejor las diferencias en la IS con la pubertad en los niños estudiados (Figura 3A). Como se observó también en los niveles de insulina, el estudio de regresión múltiple permitió establecer que el IMC es el factor determinante más importante que influencia los índices de IS e IR para ambos sexos (Tabla II). Finalmente, todos los índices de IS e IR se correlacionaron significativamente ($p < 0,0001$) con la concentración de insulina, con coeficientes de correlación (r) de: $-0,59$ (G/Ins), $0,76$ (HOMA-IR) y $0,75$ (QUICKI).

Como resultado de la comparación de los SDE de insulina e índices en los cuartiles inferior y superior de los niveles de TG, se halló que sólo el índice G/Ins mostró estar al límite de la significación estadística (Figura 3). Solamente el SDE-HOMA-IR tuvo una correlación débilmente positiva y estadísticamente significativa con los TG ($r = 0,21$; $p = 0,018$).

Discusión

La determinación de insulina en suero provee una estimación importante del nivel de secreción de insulina. En la actualidad, hay un aumento en la incidencia de IR y DBT2 a edades más tempranas,⁶ por lo que se han propuesto diferentes modelos matemáticos que utili-

zan la concentración de glucosa e insulina en ayunas para evaluar en forma sencilla el estado de IS y IR, en reemplazo de las metodologías consideradas de referencia.^{1,7} Sin embargo, y especialmente durante la infancia y adolescencia, aún hoy existe escasa información sobre valores de referencia confiables de la concentración de insulina en ayunas y de los estimadores que resultan de su combinación con los niveles de glucosa.¹³ Cabe destacar que, sumado a la alta variabilidad en la determinación de insulina por factores relacionados a la etnia, el estado nutricional, las diferencias de género, el desarrollo sexual, junto con las cuestiones metodológicas y los cuidados preanalíticos que evitan su degradación proteolítica y obtención de resultados falsamente disminuidos, los fabricantes de reactivos suelen sugerir un único rango de referencia sin especificar las edades comprendidas.^{1,15,16,18,19} Actualmente, los inmunoensayos usados para determinar la insulina utilizan anticuerpos monoclonales con baja reactividad cruzada con la molécula de pro-insulina.¹⁵ No obstante, las evaluaciones de los programas de control de calidad internacionales muestran una alta variabilidad metodológica en su determinación que probablemente se deba a la falta de una correcta estandarización de los inmunoensayos que determinan insulina. Esto obliga aún más a los laboratorios que realizan la determinación de in-

sulina a conocer el desempeño del método para este analito antes de su implementación en el laboratorio y la correcta obtención de valores de referencia para el método en uso.^{18,19}

La pubertad se caracteriza por cambios en la composición corporal y el entorno hormonal. En este trabajo, se pudo comprobar que la edad cronológica, el estadio puberal, el sexo y principalmente el IMC son factores que influyen la concentración de insulina y deberán ser considerados al momento de establecer intervalos de referencia para la población pediátrica. En el análisis según el EP, tanto en las niñas como en los varones, se observó un incremento en la concentración de insulina acompañado por la disminución de los índices de IS y el aumento del índice de IR. En la etapa prepuberal, la subdivisión en dos grupos mostró que, mientras el IMC casi no muestra variaciones significativas, la concentración de insulina aumenta en los niños y niñas del EP I-2; estos cambios se manifiestan antes del inicio de la pubertad clínica. Las variaciones en la concentración de insulina según el grado de desarrollo puberal fueron más acentuadas en el sexo femenino, aunque para ambos sexos se observa que en los estadios iniciales de la pubertad clínica, la concentración de insulina siempre es mayor que en el EP I-2. Así, los grupos de niñas y niños puberales resultaron menos insulinosensibles, o bien más insulinoresistentes (según se evalúen los valores de G/Ins y QUICKI o de HOMA-IR, respectivamente) que los niños del grupo prepuberal de su mismo sexo. Otros investigadores también detectaron diferencias según el grado de desarrollo puberal.^{1,20} La disminución en la IS con la pubertad se ha atribuido a variaciones en los niveles de factor insulino similar tipo I y la media de secreción de hormona de crecimiento en esta etapa y con cambios en la composición corporal.²⁰ En un estudio preliminar que incluyó 105 niños de la misma población de este trabajo, se halló que los niveles de insulina y el índice HOMA-IR se correlacionaron en forma directa y significativa con los niveles de factor insulino similar tipo I y, en forma inversa, con la relación G/Ins y QUICKI.²¹ Estos datos probablemente apoyen la hipótesis de que, además de la conocida influencia de modificaciones en el IMC como se demostró en este trabajo, las variaciones en la IS durante la pubertad obedezcan también a cambios en la secreción de hormona de crecimiento en esta etapa.

La medición de la concentración de insulina en ayunas brindó, en forma simple, la misma información estadística que los índices res-

pecto de las variaciones de la IS con el desarrollo puberal. Un trabajo reciente encuentra una modesta correlación de los índices de IS con las pruebas de referencia (*clamps*) en niños y adolescentes, y sugiere que no ofrecen una ventaja adicional respecto de la concentración de insulina en ayunas.²² Esta observación es sumamente importante, teniendo en cuenta la práctica invasiva y laboriosa que implica la implementación de estas técnicas. En este estudio, se demostró que únicamente el índice de G/Ins permitió evidenciar diferencias estadísticas durante la prepubertad dentro de un mismo sexo y diferencias por sexo en la etapa puberal. Con relación a estos resultados, consideramos necesario la evaluación de la IS teniendo en cuenta la edad durante la prepubertad y el análisis discriminado por sexo en la etapa puberal. Como los EP IV y V no presentaron diferencias dentro de un mismo sexo, sería conveniente en esta etapa considerar los estadios completos de la pubertad como un único grupo usando un mismo intervalo de referencia para insulina e índices. También Hoffman et al encontraron que las niñas puberales eran menos sensibles a la insulina que los varones del mismo EP, y compensaban con una mayor secreción de insulina que les permitía mantener niveles normales de glucosa en ayunas.⁹ Esta diferencia entre sexos probablemente se deba a la capacidad diferencial de las niñas de secretar mayores niveles de hormona de crecimiento en la etapa puberal.²³ En nuestro estudio preliminar con niños de esta misma población, se observó que las niñas de los EP II-III y IV tenían una concentración basal de hormona de crecimiento superior al compararla con la obtenida para los niños de los mismos estadios puberales.²¹ Sin embargo, algunos autores sugieren que estas diferencias probablemente se deban a una acción periférica diferencial de insulina en ambos sexos.⁹

La fuerte relación hallada entre la concentración de insulina y los índices de IS e IR calculados con la composición corporal, estaría indicando que además de la secreción de hormona de crecimiento, el IMC sería un factor adicional que podría explicar la menor IS observada durante la adolescencia. Estos resultados también fueron reportados por otros autores.²⁰ En consecuencia, el aumento transitorio y fisiológico de la insulina y el aumento en la IR durante la pubertad como demuestra el presente trabajo, podrían constituir factores de riesgo que, sumado a un posible aumento de la grasa visceral deberían ser controlados para evitar complicaciones como la hipertensión y el desarrollo de DBT2 durante la adolescencia.⁶

Anormalidades en el depósito de TG y el mecanismo de lipólisis en los tejidos insulinosensibles constituyen manifestaciones tempranas de IR que pueden detectarse incluso antes del establecimiento de la hiperglucemia posprandial o del ayuno.²⁴ En los niños normales, el índice HOMA-IR calculado se relacionó en forma débilmente positiva con la concentración plasmática de TG. El estado de IR conlleva defectos en los procesos de esterificación y reesterificación de los ácidos grasos libres en el tejido adiposo, así como también, de una reducción en la acción inhibitoria de la insulina sobre la enzima lipasa hormono-sensible, responsable de lipólisis de TG dentro del adipocito. La asociación directa hallada entre los niveles de TG y el índice HOMA-IR, sumada a mayores valores en SDE del índice G/Ins (cerca de la significancia estadística) en el cuartil que abarca los niveles más elevados de TG, podrían sugerir que, en la población de niños normales, la concentración de este lípido sería menor en aquellos niños más insulinosensibles. Probablemente en la patología se pueda evidenciar más firmemente este hallazgo.

Este trabajo permitió demostrar con medidas sencillas los cambios fisiológicos durante la pubertad en la IS y su asociación con uno de los componentes del metabolismo lipídico más afectados en la patogénesis de la IR, como la concentración de TG. También propone intervalos de referencia y valores de corte de la concentración de insulina en ayunas determinada por método quimioluminiscente y de diversos estimadores de IS e IR que utilizan la concentración de insulina y glucosa en ayunas. Los intervalos propuestos pueden ser utilizados con fines de orientación y son únicamente representativos de nuestra población. Por otro lado, destaca la importancia de una determinación confiable de la concentración de insulina, teniendo en cuenta procedimientos preanalíticos y analíticos convenientes.

En virtud de este trabajo, restaría evaluar la eficacia diagnóstica de los indicadores calculados en patologías endocrinológicas y no endocrinológicas que se relacionen con alteraciones en la homeostasis de la glucosa.

Conclusiones

La emergente aparición de patologías relacionadas con la homeostasis de la glucosa a edades tempranas desafía a los laboratorios que realizan determinaciones y pruebas funcionales endocrinológicas en la población pediátrica, como la concentración de insulina en con-

diciones basales y en curvas de tolerancia oral a la glucosa, a conocer las limitaciones y usos potenciales de la metodología utilizada para determinar la insulina, garantizando que el resultado que corresponde a un paciente pueda ser evaluado en forma confiable y comparado con valores de referencia para el mismo método usado para su determinación. En este sentido, nuestro trabajo muestra la conocida variación en la concentración de insulina con el desarrollo puberal, con lo cual se establece un estado de resistencia fisiológica a la acción de insulina propia de esta etapa. También ofrece valores de referencia de diferentes índices de IS e IR que surgen de cálculos matemáticos entre la concentración de insulina y glucosa en ayunas, y que han sido validados por diversos autores con pruebas de referencia. Resta evaluar la eficacia diagnóstica de la concentración basal de insulina y de los indicadores calculados en patologías endocrinológicas y no endocrinológicas que se relacionen con alteraciones en la tolerancia a la glucosa.

Agradecimientos

Al equipo de médicos, bioquímicos, técnicos y enfermeros de la División de Endocrinología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"; a las técnicas de laboratorio Ana María Montese, Mónica Campos, Silvina González del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires; a Perla Rossano del CONICET, y la colaboración de la actual Jefa de Residentes Bioquímicos de este Hospital, Bioq. María Julieta Gastaldi.

Bibliografía

1. Gungor N, Saad R, Janosky J, et al. Validation of surrogates estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144:47-55.
2. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787-794.
3. Conwell L, Trost S, Brown W et al. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2004;27:314-319.
4. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. 2007 IDF Consensus Group. *Paediatric Diabetes* 2007;8:299-306.
5. Reaven GM, Brand RJ, Chen Y-D, et al. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. *Diabetes* 1993;42:1324-1332.
6. Goran M, Bergman R, Avila Q, et al. Impaired glucose tolerance and β -cell function in overweight children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:207-212.
7. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance. *Diabetes* 2000;9:2094-2101.

8. Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:187-195.
9. Hoffman R, Vicini P, Sivitz W, et al. Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr Res* 2000;48:384-388.
10. Vistisen B, Hellgren LI, Vadset T, et al. Effect of gender on lipid-induced insulin resistance in obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;158:61-68.
11. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance. *Arteriosclerosis* 1990;10:223-231.
12. Silfen M, Manibo A, McMahon D, et al. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2863-2868.
13. Arslanian S. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res* 2005;64(Suppl. 13):16-24.
14. Bergman R. Minimal model perspective from 2005. *Horm Res* 2005;64(Suppl. 3):8-15.
15. Mansoub S, Chan M, Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2006;39:569-587.
16. Werner M, Tonjes A, Stumvoll M, et al. Assay-dependent variability of serum insulin levels during oral glucose tolerance test: influence on reference intervals for insulin and cut-off values for insulin sensitivity indices. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:240-246.
17. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25-29.
18. Marcavina SE, Bowsher RR, Miller WG, et al. Standardization of insulin immunoassays: report of the American Diabetes Association Workgroup. *Clin Chem* 2007;53:711-716.
19. Manley SD, Stratton IM, Clark PM, Luzio SD. Comparison of 11 human insulin assays: implications for clinical investigation and research. *Clin Chem* 2007;53:922-932.
20. Travers S, Jeffers B, Clifford A, et al. Gender and tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:172-178.
21. Ballerini MG, Ropelato MG, Domené H, et al. Effect of IGF-I-ternary complex formation (TCF) on estimates of insulin sensitivity (ISes) in normal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(Suppl. 3):1071.
22. Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, et al. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 2008;31:783-788.
23. Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescent with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:920-926.
24. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Rev* 2002;23:201-229.