



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ

**DIFERENTES PUNTOS DE CORTE DE HOMA Y SU
ASOCIACIÓN CON SINDROME METABOLICO EN
PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD DEL
SERIVICIO DE ENDOCRINOLOGIA EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO

EN LA ESPECIALIDAD DE:

P E D I A T R I A

PRESENTA

DRA JEANNETTE MENDIOLA MARIN

TUTOR DE TESIS
DRA LETICIA GARCIA MORALES

ASESORES DE TESIS:
DRA CONSTANZA LEAÑOS PEREZ
DR ARTURO AYALA ESTRADA



MEXICO D. F.

MARZO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos:

Porque sin ellos esto no hubiera sido posible

A ellos debo todo lo que soy y todo lo que tengo

Gracias por su apoyo incondicional.

INDICE

| | |
|---|----|
| I. Introducción | 3 |
| II. Marco teórico | 4 |
| 2.1 Insulina | |
| 2.2 Síndrome de resistencia a la insulina | |
| 2.2.1. Métodos para medir resistencia a la insulina | |
| 2.3 Síndrome metabólico | |
| III. Antecedentes | 10 |
| IV. Justificación. | 10 |
| V. Planteamiento del problema. | 10 |
| VI. Objetivos. | 11 |
| VII. Metodología: | 11 |
| 7.1 Tipo de estudio | |
| 7.2 Criterios de inclusión | |
| 7.3 Criterios de exclusión | |
| 7.4 Definición de variables | |
| 7.5 Definición de Síndrome Metabólico | |
| 7.6 Puntos de Corte del HOMA | |
| 7.7 Metodología | |
| VIII. Resultados. | 14 |
| IX. Discusión y Conclusiones. | 17 |
| X. Bibliografía. | 18 |

DIFERENTES PUNTOS DE CORTE DEL HOMA Y SU ASOCIACIÓN CON LA CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

I. INTRODUCCION

La epidemia de obesidad en niños ha incrementado a tal grado que hoy en día los niños sufren de complicaciones crónicas, que antes sólo se veían en la edad adulta.

El índice de masa corporal (IMC) se utiliza para clasificar el sobrepeso y obesidad, y se define sobrepeso como un IMC entre la percentila 85 y 95% para la edad y sexo, y obesidad cuando el IMC se encuentra por arriba de la percentila 95%. (1)

Durante los últimos 30 años se ha visto un incremento del sobrepeso de niños hasta en un 100%. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006) se reporta que la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en niños entre 5 y 11 años fue de 26%, cuando en 1999 fue de 18.6%. La prevalencia de sobrepeso aumentó en ese mismo rango de edad de 12.9% a 21.2% y de obesidad de 4.8 a 11.3% en niños y de 7.0 a 10.3% en niñas.

La prevalencia de sobrepeso en niños entre 2 y 5 años es del 8.6% en niños de raza blanca no hispánicos, 8.8% en niños de raza negra no hispánicos y del 13.1% en niños mexicano-americanos. Entre los 12 y 19 años fue menor la prevalencia de niños con sobrepeso en niños blancos no hispánicos (12.7%), que en niños de raza negra y mexicanos-americanos no hispánicos, siendo de 23.6% y 23.4% respectivamente.

El sobrepeso y la obesidad se asocian a serios problemas médicos, psicológicos y sociales. Estos problemas pueden afectar al sistema cardiovascular (hipercolesterolemia, dislipidemia e hipertensión), sistema endócrino (hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos, DM2 y alteraciones menstruales), además de tener repercusión psicológica importante (depresión y baja autoestima). (2)

Asociado a esta epidemia de obesidad, se encuentra el Síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, a veces utilizado como sinónimo de resistencia a la insulina. Existen múltiples definiciones para dicho síndrome, pero en realidad hay pocos estudios realizados en niños, por lo que resulta indispensable establecer el diagnóstico de este síndrome en la edad pediátrica y así establecer medidas terapéuticas, ya que las alteraciones metabólicas encontradas, como lo son la intolerancia a la glucosa, aparición de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina (RI), obesidad central, dislipidemia e hipertensión, se consideran factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. (3)

II. MARCO TEORICO

Las patologías asociadas a alteraciones metabólicas crónicas, como la obesidad, la diabetes y las dislipidemias constituyen una fuente de enfermedad, muerte y discapacidad que cobra cada vez mayor relevancia en el mundo. Varios de estos problemas son consecuencia directa o indirecta de una acción insuficiente de la insulina, lo cual origina una constelación de factores de riesgo que potencian la aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a largo plazo.

2.1 Insulina.

La insulina está formada por cadenas polipeptídicas ligadas covalentemente por enlaces disulfuro y formada por 2 cadenas (A y B). Ambas cadenas son sintetizadas como una cadena polipeptídica única, la proinsulina, que después de su síntesis tiene un proceso proteolítico para formar la insulina. (4)

La insulina posee efectos en múltiples órganos blanco que se podrían clasificar en agudos, intermedios y a largo plazo. Los principales efectos agudos de la insulina sobre los tejidos blanco son aquellos que afectan principalmente el metabolismo de carbohidratos:

- 1) Favorece la translocación de los glucotransportadores GLUT-4 a la membrana plasmática en músculo y tejido adiposo, para la captación de glucosa a nivel celular.
- 2) Estímulo de la síntesis de glucógeno e inhibición de su degradación en hígado y músculo.
- 3) Estímulo del metabolismo oxidativo de la glucosa (glucólisis).
- 4) Inhibición de la gluconeogénesis hepática.
- 5) Estímulo de la captación y almacenamiento de grasas por el tejido adiposo (estímulo a la LPL-1 y triglicérido sintasa).
- 6) Inhibición de la lipólisis en tejido adiposo (por inhibición de la lipasa adipolítica u hormonosensible).

Los principales efectos a mediano y largo plazo de la insulina son:

- 1) Efectos sobre la captación/retención de iones y el metabolismo hidroelectrolítico.
- 2) Estímulo a la síntesis e inhibición de la degradación de proteínas.
- 3) Efectos sobre la expresión génica (transcripción).
- 4) Efectos sobre el recambio del mRNA.
- 5) Estímulo del crecimiento, proliferación y diferenciación celulares.

2.2. Síndrome de resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (RI) se define como una alteración en la habilidad de la insulina plasmática, a concentraciones usuales, para promover la disposición de la glucosa periférica, y así suprimir la producción de glucosa hepática. La RI es un hallazgo constante en pacientes con DM2 y es considerado el factor de riesgo más importante para desarrollarla.

La prevalencia de obesidad se ha duplicado en los últimos 15 años en muchas regiones del mundo. Este marcado incremento de la obesidad en la edad pediátrica en la última década, ha dado como resultado un alza sin precedente en la incidencia de DM2 en niños y adolescentes. En los niños obesos, existen alteraciones en la secreción de insulina las cuales contribuyen al incremento en los niveles de glucosa, relacionado con factores de riesgo cardiovascular en la edad adulta. (5)

La patogénesis de la resistencia a la insulina es multifactorial. Incluye varias vías moleculares en la homeostasis energética, metabolismo de los lípidos, vías de señalización de los receptores de insulina, citocinas, y otros reguladores, que son responsables del desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad o lipodistrofia. (6)

En el paciente con obesidad, el trastorno inicial de resistencia a la insulina parece tener su origen en el adipocito. En el paciente obeso, el tejido adiposo secreta sustancias y hormonas que participan en la génesis de la resistencia a la insulina, muchos de estos son de tipo inflamatorio. Entre estos factores se ha descrito el aumento de: Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α), Resistina, Leptina, Proteína C reactiva (PCR) e Interleucina 6 (IL-6). También se ha descrito que la disminución de Adiponectina, relacionada directamente con el IMC y el hiperinsulinismo. (7)

En todas las formas de obesidad y diabetes, el mayor factor que contribuye a la alteración en el transporte de glucosa en los adipocitos, es la subregulación del GLUT 4. Sin embargo, en el músculo esquelético de las personas obesas y con DM la expresión de GLUT 4 es normal y el defecto en el transporte de la glucosa parece ser debido a una translocación alterada, unión o fusión de las vesículas contenedoras de GLUT 4 con la membrana plasmática.

Tanto en el músculo como en los adipocitos, la actividad del receptor de insulina está disminuida, incluyendo la unión de la insulina a su receptor y la actividad de la tirosin cinasa, la fosforilación del receptor y de los sustratos del receptor. (8)

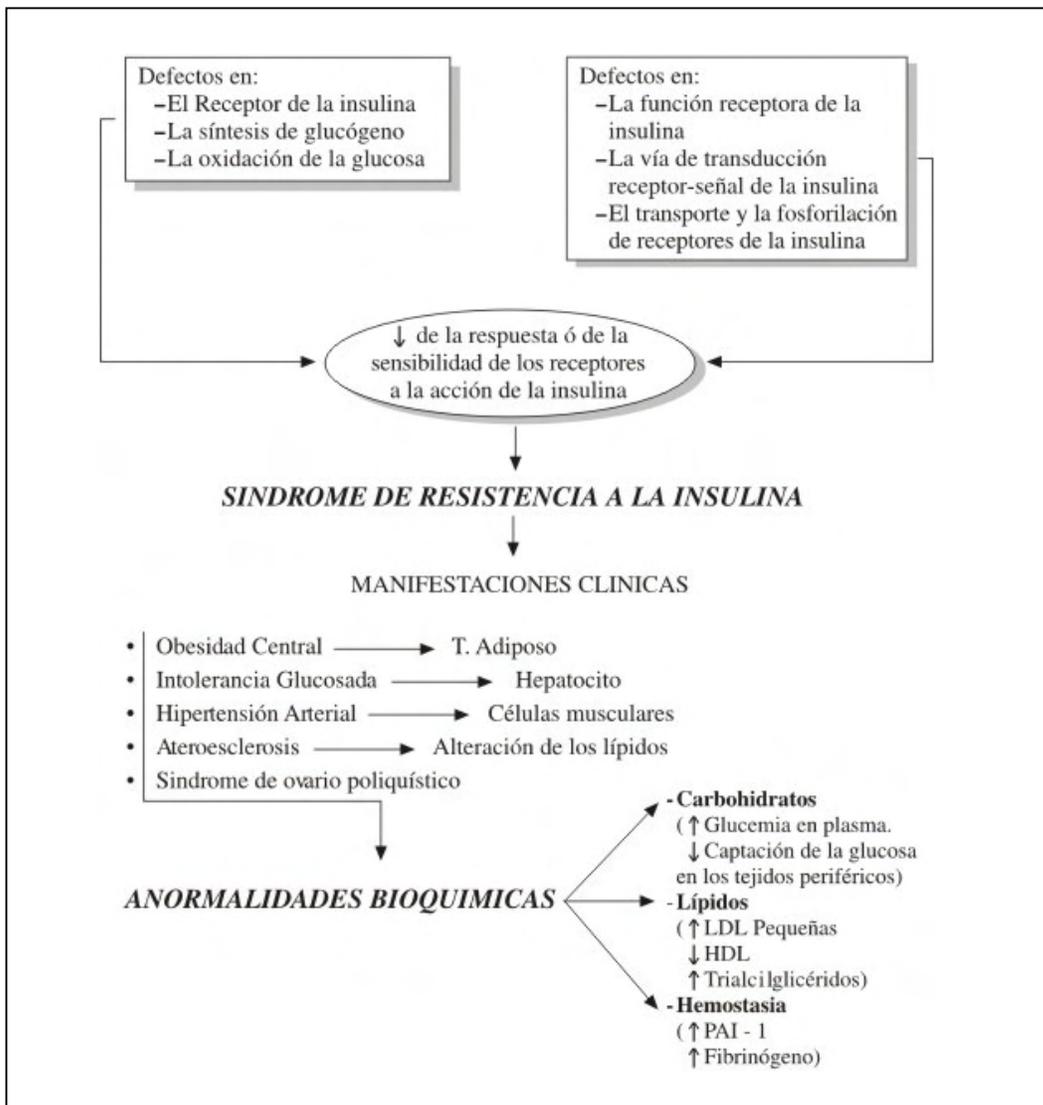
Un mecanismo para la alteración de la señalización en los obesos, podría ser el aumento en la expresión y actividad de varias proteínas tirosin fosfatasas, que al estar alteradas terminan con la propagación de la señal, lo que altera la homeostasis de la energía. En la obesidad mórbida, la expresión de varias moléculas de señalización de insulina están disminuidas en el músculo esquelético. (9)

Se reconoce actualmente la función del adipocito como célula endócrina y que contribuye en la producción de numerosas hormonas y citocinas, incluidas TNF α , adiponectina y leptina. El TNF α que tiene varios efectos en la función del adipocito, incluyendo la inhibición la lipogénesis e incremento de la lipólisis. Además altera la acción de la insulina y puede disminuir la expresión genética de GLUT 4, por lo que se considera puede ser un mediador de la resistencia a la insulina. Por otro lado, se sabe que la leptina tiene varios efectos: en la saciedad, gasto energético y función neuroendócrina, como se observa en ratones deficientes de leptina. (10)

La adiponectina es una hormona producida específicamente por el tejido adiposo, y a diferencia del TNF- α , la mayor parte de su producción llega a la circulación sistémica. Se expresa más en tejido adiposo subcutáneo que en tejido adiposo visceral, y su concentración se incrementa cuando la sensibilidad a la insulina mejora. Los niveles plasmáticos de adiponectina guardan una fuerte relación inversa con el peso corporal y una fuerte relación directa con la sensibilidad a la insulina, como se ha demostrado en estudios epidemiológicos y en estudios con intervención farmacológica para mejorar la sensibilidad a la insulina. Además la adiponectina se caracteriza por poseer efectos biológicos que se podrían llamar "protectores" o "antiaterogénicos":

- 1) Estimula la beta-oxidación de ácidos grasos en hígado.
- 2) Inhibe la adhesión de monocitos al endotelio vascular.
- 3) Inhibe la expresión de receptores basurero ("scavenger") de LDL en los macrófagos.
- 4) Inhibe la proliferación y migración de células musculares lisas en la pared arterial.
- 5) Incrementa la fosforilación del receptor de insulina, y por ende todos los demás efectos insulínicos

La resistencia a la insulina incluye una gama infinita de alteraciones metabólicas que se traducen clínicamente en alteraciones bioquímicas, que posteriormente favorecen la aparición de complicaciones cardiovasculares a largo plazo, como se observa en el cuadro siguiente.



Cuadro 1. Fisiopatología de la resistencia a la insulina y manifestaciones clínicas

2.2.1. Métodos para medir la Resistencia a la Insulina.

Existen múltiples métodos para valorar la resistencia a la insulina. El estándar de oro para definirla es el método del *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, conceptualmente es una prueba simple, aunque técnicamente, más bien es compleja. Se realiza mediante infusiones de insulina y glucosa, lo cual requiere 2 accesos venosos constantes, en medio hospitalario, lo cual es complejo en la edad pediátrica. (11)

En el intento de simplificar la evaluación de la resistencia a la insulina, se han propuesto diversos métodos en los que se incluyen tanto insulina como glucosa en ayuno, así como después de la administración de glucosa oral. Se puede inferir la resistencia a la insulina cuando encontramos niveles elevados de insulina (hiperinsulinismo), pero aún no se ha establecido los valores exactos para poder definirla. (12)

Uno de los métodos más conocidos es el modelo de evaluación homeostática *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-R)*, que se calcula mediante la determinación de la concentración de glucosa e insulina plasmáticas, en ayunas. La fórmula que se utiliza para este fin es:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Glucosa (mg/dL)} \times \text{Insulina (\mu UI/ml)}}{405}$$

El HOMA data de 1985 y permite estimar el grado de resistencia a la insulina y la función de la célula beta pancreática. Obviamente, se necesita de un ensayo de insulina confiable, lo cual es infrecuente en la clínica diaria. La técnica ha soportado el paso del tiempo y es sorprendente que siendo tan simple, permita una estimación razonable de la presencia y magnitud de la resistencia a la insulina, así como de la función beta insular.

El HOMA ha sido el método que más sensibilidad ha presentado para definir resistencia a la insulina, cuando se compara al estándar de oro, pero existen algunos otros métodos utilizados en la investigación: (13-14)

- 1) QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), que mide principalmente la sensibilidad a la insulina, en lugar de resistencia a la insulina. Ocupa los mismos datos que HOMA, pero con una fórmula matemática distinta. Fue recientemente propuesto por el grupo del NIH12.
- 2) El índice de sensibilidad total a la insulina (*whole body insulin sensitivity index*) es aún más complejo y su objeto es obtener datos más precisos, también basado en la tolerancia a la glucosa, por lo que es fácil de realizar en la clínica. Se determina el área bajo la curva para la glucosa y el área bajo la curva para la insulina, con el fin de eliminar la influencia de la producción de glucosa hepática.

2.3. Síndrome Metabólico

La resistencia a la insulina juega un papel central en el desarrollo del Síndrome metabólico. El síndrome metabólico ha pasado a ser uno de los mayores problemas de salud pública de nuestros tiempos. La asociación de obesidad, dislipidemia, aterosclerosis, hipertensión arterial y DM tipo 2, resultan en una reducción en el pronóstico de vida, mientras que otras características asociadas al síndrome, como lo son hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, fertilidad y cambios en la imagen corporal afectan directamente la salud y la calidad de vida.

En la mayoría de los casos el síndrome metabólico se inicia con aumento de peso corporal, hiperinsulinismo y dislipidemia, progresando posteriormente a un estado de hiperglucemia postprandial (intolerancia a la glucosa) y finalmente hiperglucemia en ayunas, estableciéndose así DM tipo 2. Todo lo descrito anteriormente predispone a esteatosis hepática y complicaciones micro y macrovasculares.

El desarrollo del síndrome metabólico y posteriormente las complicaciones cardiovasculares y la diabetes tipo 2, están determinadas por una interrelación entre factores genéticos y ambientales, donde el tipo de nutrición juega un papel predominante y por ende, la obesidad infantil y la del adolescente es determinante en el desarrollo de esta enfermedad.

Hasta el momento, existen por lo menos 3 definiciones de Síndrome metabólico ampliamente utilizadas. La definición WHO fue la primera que se propuso en 1998, seguida por la propuesta por un grupo Europeo para el estudio de la resistencia a la insulina en 1999, ambas definiciones requieren de mediciones de resistencia a la insulina. En el 2001, el panel III del programa nacional para el tratamiento y educación de adultos con hipercolesterolemia (NCEP: ATP III) propuso una definición utilizando únicamente mediciones clínicas de circunferencia de la cintura, glucemia plasmática rápida, triglicéridos y niveles de lipoproteínas de alta densidad, así como medición de la presión sanguínea. (13)

Mientras existe una gran variedad de literatura que compara las 3 definiciones, emerge una fuerte evidencia del papel crítico de la obesidad central como detonante de este síndrome, probablemente a través de un doble mecanismo basado en aumento de los ácidos grasos libres y la producción de adipocitocina. Según lo anterior la Federación Internacional de Diabetes recientemente propuso revisar los criterios para síndrome metabólico subrayando la obesidad abdominal como elemento central y la necesidad de considerar dentro de esta definición al elemento étnico.

Entonces los criterios diagnósticos para Síndrome metabólico son los siguientes, comparados en la tabla: (15)

1. Criterios según la Federación Internacional de Diabetes:

- Circunferencia de la cintura de 80cm o más en mujeres y 90 o más en hombres + 2 o más de los siguientes:
 - a) relación de lipoproteínas de baja densidad/proteínas de alta densidad baja, de 1.23 en mujeres y 1.03 en hombres.
 - B) hipertrigliceridemia
 - c) hipertensión: T/A por arriba de 130/85
 - d) Hiperglucemia (glucosa plasmática rápida > 5.6 mmol/L o que se sepa diabético.

2) Criterios según NCEP (3 o más de las siguientes consideraciones)

- a) Obesidad (circunferencia cintura de > 80cm en mujeres o >90cm en hombres.
- b) hipertrigliceridemia (triglicéridos > 1.7mmol/L)
- c) relación baja de lipoproteínas de alta densidad menos de 1 en hombres y menos de 1.3 en mujeres.
- d) hipertensión: ya sea que se conocen hipertensos o T/A por arriba de 130/85mmHg.
- e) Hiperglucemia: glucosa plasmática rápida de 6.1mmol o que se sepa diabético.

3) Criterio según WHO:

- a) Hiperglucemia: conocido diabético intolerancia a la glucosa IGT o glucemia plasmática rápida > 6.1mmol y/o
- b) resistencia la inulina + 2 de los siguientes hallazgos:
 - (i) hipertensión (paciente que se conoce hipertenso o T/A por arriba de 160/90mmHg;
 - (ii) dislipidemia: triglicéridos > 1.7mmol/L y/o HDL > 0.9mmol/L en hombres o > 1.0mmol/L en mujeres;
 - (iii) obesidad (WHR) > 0.9 en hombres o más de 0.85 en mujeres o IMC por arriba de 25.
 - (iv) microalbuminuria: índice de excreción de albumina > 20mcg/min o índice albumina/creatinina mas de 20mg/g

4) Criterio según EGIR

- a) Resistencia a la insulina + 2 o más de los siguientes hallazgos:
 - hiperglucemia: conocido diabético o glucemia plasmática rápida> 6.1mmol/L;
 - hipertensión: paciente conocido hipertenso o T/A por arriba de 140/90mmHg;
 - dislipidemia: triglicéridos > de 2mmol y/o HDL <1.0mmol.
 - obesidad: circunferencia de cintura >90cm en hombres y >80cm en mujeres.

| ADA | NCEP | WHO | AACE |
|--|---|---|--|
| Intolerancia a la glucosa | Glucosa plasmática en ayuno 110-125 | Diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa | Glucosa plasmática en ayuno 110-125 o glucosa 72hrs postcarga de >140mg/dl |
| Obesidad central | Circunferencia de cintura >40 en mujeres y >50 en hombres | Resistencia a la insulina x HOMA | IMC >25 o circunferencia de cintura >40 en hombres y >35 de mujeres |
| Dislipidemia:Triglicéridos altos, HDL y LDL hipertensión | Triglicéridos >150 , | IMC >30 o índice cintura/cadera > 0.9 en hombres y más de > 0.85 en mujeres | Triglicéridos >150 o HDL <40 en hombres y <50 e3n mujeres. |
| Incremento de factores protrombóticos y antifibrinolíticos. | HDL < 50 en mujeres y < 50 en mujeres. | Dislipidemia con TG>150 HDL <35 en hombres y <39 en mujeres | Hipertensión arterial > 130/85 |
| Mayor riesgo de enfermedades vasculares ateroscleróticas | Presión arterial 130/85 | Hipertensión arterial con o sin tratamiento >160/90 o microalbuminuria | |

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico

Al enfrentarnos a la creciente de obesidad infantil, nos encontramos ante la problemática de definir en los niños los mejores criterios para síndrome metabólico. Aunque la literatura es amplia en la definición para adultos, los criterios en niños no se han definido completamente. (16-17)

III. ANTECEDENTES

Por la importancia que ha cobrado la correcta definición de síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, los trabajos de investigación en adultos han definido diversos puntos de corte de HOMA, estimando resistencia a la insulina si el valor de HOMA está por arriba del punto de corte establecido. Dentro de los más significativos son los siguientes: (18-21)

1. **4.5**----- Matheus Hosker Diabetologia vol 28 no 7, 1995
2. **4.0**-----W.D Wilcox Journal Pediatrics , Vol17,94,1997
3. **3.1**----- Mehmet Keskin Pediatrics Vol 115No 4 ,2005
4. **2.7**-----Cristoph H. Saely Clinical Endocrinol Vol 90 No 10 2005

En un trabajo para tesis, realizado por nuestro grupo, (22) encontramos una prevalencia de Síndrome metabólico en el 32% y una prevalencia de resistencia a la insulina (RI) medida por 3 diferentes índices de 35%, HOMA, QUICKI y la relación de glucosa e insulina en ayuno, sin embargo, si bien este trabajo se realizó en el 2004, hasta este momento no se ha establecido un punto de corte definitivo del índice de HOMA para establecer el diagnóstico de RI.

IV. JUSTIFICACION

La mayoría de los métodos para la medición de la resistencia a la insulina tienen poca sensibilidad y especificidad al compararlos con el estándar de oro (pinza euglicémica hiperinsulinémica). El HOMA ha mostrado ser un método sencillo y con una buena sensibilidad para detectar RI, sin embargo, los distintos grupos de investigación utilizan diferentes puntos de corte para establecer el diagnóstico.

La mayoría de los trabajos de investigación se centran en la población adulta, y los trabajos en niños no son concluyentes. Además el estudio de Resistencia a la Insulina puede variar según el grupo étnico, por lo cual es indispensable conocer el comportamiento de nuestra población, y así poder definir el punto de corte de HOMA que más se adecue a nuestra población.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El aumento en la prevalencia en la obesidad en niños y jóvenes ha ocasionado complicaciones metabólicas cada vez más tempranas, asociadas a resistencia a la insulina. Esto obliga a encontrar métodos sencillos que permitan detectar pacientes con resistencia a la insulina, y desarrollar alternativas terapéuticas de manera oportuna.

El diagnóstico de Síndrome metabólico incluye criterios clínicos, además de mediciones de laboratorio complementarias, lo cual en la población pediátrica dificulta el diagnóstico. La prevención de sobrepeso y obesidad en la edad pediátrica es el principal punto de ataque, para evitar complicaciones crónicas en el futuro.

Por otro lado sabemos que en México la prevalencia de resistencia a la insulina es aún más alta que en otras poblaciones, incluso con grados menores de sobrepeso, por lo que la detección de resistencia a la insulina en forma temprana es aun más relevante.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar qué punto de corte de HOMA describe mejor a los pacientes con sobrepeso y obesidad con criterios de síndrome metabólico del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar la prevalencia del síndrome metabólico por clínica, en niños con sobrepeso y obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

2. Comparar los diferentes puntos de corte del HOMA, con la clínica de síndrome metabólico en pacientes con sobrepeso y obesidad del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

VII. METODOLOGIA

7.1. Tipo de estudio

Es un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, donde se analizarán medidas de tendencia central y frecuencias simples.

7.2. Criterios de Inclusión

- 1) Niños y niñas entre 3 y 18 años
- 2) IMC \geq a la percentila 85 para la edad.
- 3) Expediente completo que contenga:
 - Peso
 - Talla
 - IMC
 - Circunferencia de cintura
 - Tensión arterial
 - Perfil de lípidos completos (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL)
 - Medición de glucosa e insulina en ayunas

7.3. Criterios de exclusión

- 1) Diabetes e hipotiroidismo
- 2) Tratamiento hipoglucemiante, hipolipemiente, esteroides , o cualquier tratamiento para reducción de peso en los últimos 6 meses.

7.4. Definición de variables

| Variable | Definición conceptual | Definición operativa | Tipo | Indicador |
|----------------------------------|--|---|-----------------------|---|
| EDAD | Tiempo de vida desde el nacimiento | Tiempo de vida desde el nacimiento hasta el estudio | Cuantitativa continua | Años |
| GENERO | Fenotipo caracterizado como masculino o femenino | Masculino o femenino | Nominal dicotómica | Masculino Femenino |
| CINTURA | Medida relacionada con el grado de adiposidad central en pacientes obesos con resistencia a la insulina | | Cuantitativa continua | >P 75 Fdz et al |
| IMC | Medida que se expresa como el peso en kg dividido entre el cuadrado de la talla en cm ,correlaciona el grado de grasa corporal | IMC > p 85 | Nominal dicotómica | 1=si sobrepeso u obesidad 2=no sobrepeso u obesidad |
| HTA | Nivel de T/A sistólica o diastólica >p90 ajustados a sexo, talla y peso | Según tabla del Task Force | Nominal dicotómica | 1= si HTA 2= no HTA |
| HDL | Niveles < p 5 | Según tabla NHANES III | Nominal dicotómica | 1= si 2 = no |
| GLUCOSA | Niveles >100 | Según ADA | Nominal dicotómica | |
| HIPERTRIGLICERIDEMIA | Niveles de triglicéridos en sangre >p90 | Según tabla NHANES III | Nominal dicotómica | 1=si 2=no |
| RESISTENCIA A LA INSULINA | Estado en el cual los tejidos son menos sensibles a la insulina | De acuerdo a los valores obtenidos por HOMA | Nominal dicotómica | 1=si De acuerdo a 2=no los diferentes puntos de corte. |
| SX METABOLICO | Grupo de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y DM2 | Presente >3 componentes Ausente <3 componentes | Nominal dicotómica | 1=si 2=no |

7.5. Definición de Síndrome metabólico

En base a una revisión exhaustiva de la literatura y a la mayor aproximación a la población mexicana en el presente trabajo se tomarán los siguientes criterios para definir síndrome metabólico, estableciendo diagnóstico de síndrome metabólico con 3 o más de los siguientes :

| | | |
|----------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Circunferencia de cintura | > P 75 | Fernández et al |
| Presión arterial | > P 90 | Task Force |
| HDL | < P 5 | NHANES III |
| Triglicéridos | > P 5 | NHANES III |
| Glucosa en ayuno | > 100 mg/dL | ADA |

7.6. Puntos de corte de HOMA

En el presente trabajo se utilizarán los siguientes puntos de corte referidos en diferentes estudios de investigación en la literatura. Se considera resistencia a la insulina cuando se obtiene un valor por arriba del punto de corte establecido. (18-21)

4.5----- Matheus Hosker

4.0-----W.D Wilcox

3.1----- Mehmet Keskin

2.7-----Cristoph H. Saely

7.7. Metodología

Una vez que los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, se definió por clínica los que cumplieron con criterios para Síndrome Metabólico. Estos fueron comparados con los diferentes puntos de corte establecidos por la literatura.

VIII. RESULTADOS

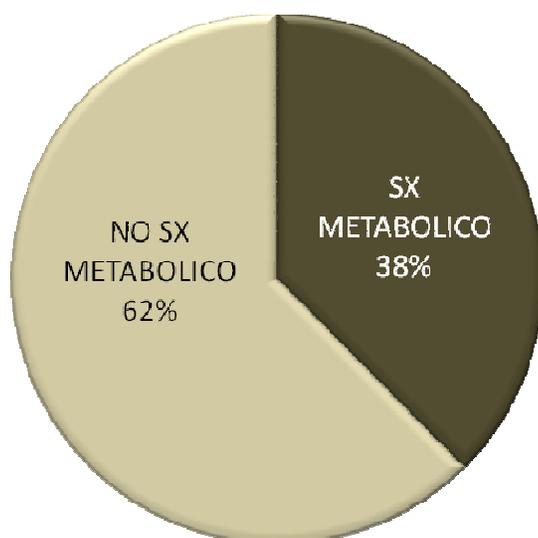
Se incluyeron 133 pacientes de la consulta de obesidad del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de sobrepeso y obesidad.

| | |
|---------|----|
| HOMBRES | 72 |
| MUJERES | 61 |



Gráfica 1. Distribución de la población por género

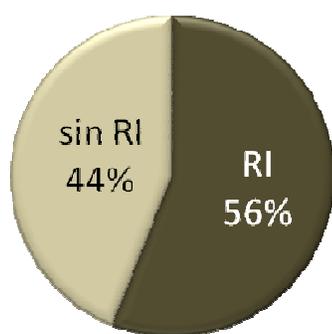
Al establecer el diagnóstico de Síndrome Metabólico, 50 pacientes cumplieron con los criterios clínicos para el diagnóstico:



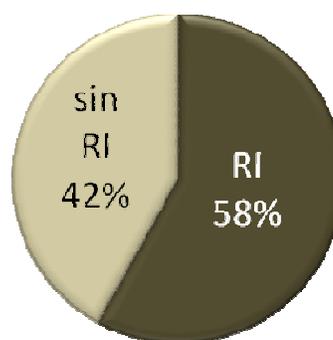
Gráfica 2. Diagnóstico de Síndrome Metabólico.

Los pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico fueron comparados con los diferentes puntos de corte del HOMA. El diagnóstico de Resistencia a la Insulina en dichos puntos se observa en las gráficas siguientes. Para el punto de corte de 4.5, (Matheus Hosker) el diagnóstico de Resistencia a la Insulina sólo se estableció en 28 / 50 pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico.

Para el punto de corte de HOMA de 4.0 (W.D Wilcox) , el diagnóstico de Resistencia a la Insulina fué positivo en 29 /50 pacientes.



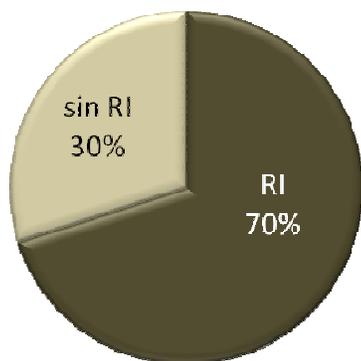
Gráfica 3. Diagnóstico de Resistencia a la Insulina con Índice de HOMA mayor a 4.5



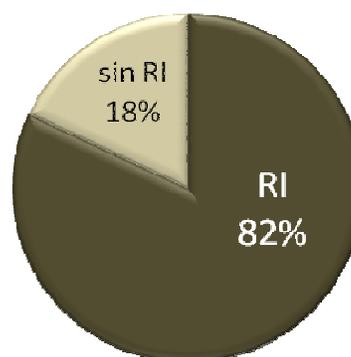
Gráfica 4. Diagnóstico de Resistencia a la Insulina con Índice de HOMA mayor a 4.0

Al utilizar el punto de corte de 3.1 (Mehmet Keskin), se diagnosticó a 35 pacientes.

Por último utilizando 2.7 (Cristoph H. Saely) como punto de corte, se incluye al mayor número de pacientes siendo un total de 41 pacientes de 50 con diagnóstico de síndrome metabólico.



Gráfica 5. Diagnóstico de Resistencia a la Insulina con Índice de HOMA mayor a 3.1



Gráfica 6. Diagnóstico de Resistencia a la Insulina con Índice de HOMA mayor a 2.7

Al establecer la sensibilidad y especificidad que cada punto de corte del Índice de HOMA, se obtuvo el siguiente resultado:

| PUNTO DE CORTE | SENSIBILIDAD | ESPECIFICIDAD |
|----------------|--------------|---------------|
| 4.5 | 56% | 26% |
| 4.0 | 58% | 34% |
| 3.1 | 70% | 50% |
| 2.7 | 82% | 59% |

Tabla 2. Sensibilidad y Especificidad de los diferentes puntos de Corte del HOMA

IX. DISCUSION Y CONCLUSIONES

El incremento en la prevalencia de obesidad y sobrepeso es alarmante en todas las edades. La obesidad es un problema de salud pública y su presencia se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y DM2.

El Síndrome Metabólico es un conjunto de factores que establecen el riesgo para el desarrollo de complicaciones crónicas, y éste aparentemente es secundario a una acción insuficiente de la insulina. Es por esto que se han hecho grandes esfuerzos por crear diversos métodos para medir resistencia a la insulina, así como para definir adecuadamente en la población pediátrica el Síndrome Metabólico.

En el presente trabajo se utilizaron como criterios para Síndrome Metabólico: hipertensión arterial, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, y obesidad central, y se estableció el diagnóstico con 3 o más de estos criterios. Para la definición de Resistencia a la Insulina, se utilizó el método de HOMA, que hasta el momento ha demostrado ser el método que muestra más sensibilidad al compararlo con el estándar de oro, la pinza euglucémica hiperinsulinémica. La pinza euglucémica hiperinsulinémica ha demostrado ser un método complicado de realizar, ya que requiere de infusiones de insulina y glucosa simultáneas convirtiéndolo en invasivo y poco útil en la práctica diaria, más aún en la edad pediátrica. Es por ello que solamente se utiliza para protocolos de investigación.

En un trabajo del Hospital Infantil de México realizado por el servicio de endocrinología en el 2007, se compararon los diferentes índices clínicos para la medición de resistencia a la insulina (HOMA, Quicky, insulina en ayuno, insulina 2hrs), encontrando que HOMA mostró en la curva ROC la mayor área bajo la curva lo que la hace la prueba más sensible y con mayor especificidad.

En el presente trabajo se comparó el diagnóstico de Síndrome Metabólico de niños con sobrepeso y obesidad con diferentes puntos de corte del Índice de HOMA, los cuales fueron reportados en la literatura para el diagnóstico de Resistencia a la Insulina. El punto de corte que mayor número de pacientes incluyó fue el descrito por Christoph H. en el 2007, (HOMA de 2.7), por lo que es el índice clínico que mejor correlaciona con el Síndrome metabólico. A mayor punto de corte, se excluían más pacientes con diagnóstico de Síndrome metabólico, aún cuando estos tienen ya 3 o más datos que sugieren riesgo para complicaciones crónicas, como enfermedad cardiovascular, hipertensión y DM2, por lo que con este valor, el HOMA resulta una prueba poco útil como método de detección de pacientes de riesgo.

El punto de corte que se establezca tiene que resultar útil dentro de nuestra práctica diaria. El punto que se propone en este trabajo resulta el más sensible (82%) y específico (59%), lo que lo hace un instrumento clínicamente valioso. Es importante tomar en cuenta que aún con el punto de corte de 2.7, existe un número de pacientes que se podría asumir sin resistencia a la Insulina, aún cuando tienen criterios para Síndrome Metabólico, y por ende riesgo de complicaciones crónicas, por lo que creemos que la búsqueda intencionada de los criterios de síndrome metabólico en niños con sobrepeso y obesidad sigue teniendo un valor fundamental en la detección de pacientes con riesgo metabólico.

Actualmente los esfuerzos se deben encaminar a la prevención de sobrepeso y obesidad, con medidas dietéticas y de ejercicio, desde la edad pediátrica, pero además es importante realizar diagnóstico temprano de los riesgos que condicionan complicaciones crónicas.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Troiano , RP Flegal KM, Overweight prevalence among youth in the United States: why so many different numbers? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, 23: 522-527
2. Prevention of pediatric overweight and obesity *Pediatrics* 2003, 112: 424-430
3. Tamara S.,Hannon, Goutham Rao and Silva A. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arslanian Pediatrics* 2005;116;473-480
4. Bioquímica de Harper, 1998, Manual Moderno; 118-119
5. Homeostasis model assesment is more reliable than the fasting glucose insulin ratio and cuantitive insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*, 2005; 115: 500-503.
6. Ten, Svetlana; Maclaren , Noel. Insulin Resistance Syndrome in children. *J. CLin Endocrinology Metab* 2004; 89:2526-2539
7. BE Martinez de Moretón, Rodríguez MC, Martinez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr* 2003;50:324-33.
8. Kim, Nikoulia, Ciaraldi, Henry y Kahn. Normal insulin-dependent activation of Akt/proteína kinase B, with diminished activation of phosphoinositide 3 kinase in muscle in type 2 diabetes. *J. Clin Invest.* 1999; 104: 733-41
9. Goodyear L J , et al. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate- 1 Phosphorylation , and pnsophatidylinositol 3 kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest.* 1995, 95: 2195-2204
10. Kahn, Flier. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.*2000; 106:473-82
11. Jerry Radziuk, et at. Insulin sensitivity and its measurement: Structural commonalities among the methods The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2000; vol 85. No 12
12. Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sep WH, Ostrera D, Polonsky KS. Plasma insulin, C peptide and proinsulin concentration in obese and non obese individuals with varing degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinolo Metab* 1993; 76: 44-48.
13. Robert H Eckel, Scott M Grundy The metabolic syndrome. SEMINAR..The Lancet.com Vol 365 Abril16,2005

14. Insulin Sensitivity Indices Obtained from Oral Glucos Tolerance Testing. Diabetes care vol 22, no. 9 september 1999
15. Metabolic syndrome by the international diabetes federation definition in Hong Kong Chinese. C.S Cockram, C.C.Chow,et al. Diabetes Research and clinical practice XXX
16. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Obesidad Arch. Argent. Pediatr. vol.103 no.3 Buenos Aires May/June 2005
17. Phillippa J. Miranda, MD,b Ralph A. DeFronzo, MD,a Robert M. Califf, MD,John R. Guyton. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanism. American Heart Journal, Vol 149, no. 1 jan 2005
18. Matheus Hosker Diabetologia vol 28 no 7, 1995
19. W.D Wilcox Journal Pediatrics , Vol17,94,1997
20. Mehmet Keskin Homeostasis Model Assesment is more reliable than the Fasting Glucose/Insulin ratio and Quantity Insulin Sensitivity Check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics Vol 115No 4 ,2005
21. Cristoph H. Saely. The metabolic syndrome, Insulin resistance , and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. Clinical Endocrinol Vol 90 No 10 2005