

S U M A R I O



REVISIÓN

Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo «Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular» de la Sociedad Española de Diabetes

Grupo de trabajo «Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular» (pág. 13)

ORIGINALES

Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución

F. Carral San Laureano, M. Aguilar Diosdado, I. Torres Barea, J.A. Tocino Muñoz, J. Ortego Rojo (pág. 23)

Polimorfismos genéticos en TNF α y PPAR γ 2 y síndrome de resistencia a insulina

L. Forga, A. Marti, M. Corbalán, A. Martínez, A. Patiño, M.J. Goñi (pág. 33)

Resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos

E. García-García, J. Ramos-Lao, M.R. Jiménez-Liria, J. Aguirre, M.Á. Llamas, M. Layva (pág. 43)

Avances en Diabetología

ÓRGANO DE EXPRESIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 20 Núm. 1

Enero-Marzo 2004

EDITOR JEFE

Eduardo Faure Nogueras, Zaragoza

COMITÉ EDITORIAL

Federico Casimiro-Soriger Escofet, Málaga
Sonia Gaztambide Alonso, Madrid

Ramón Gomis de Bárbara, Barcelona
Wilfredo Ricart Engel, Gerona

Bernat Soria Escoms, Alicante
Isabel Valverde Alonso, Madrid

COMITÉ ASESOR

Jaime Antona, Madrid
Pablo Aschner Montoya, Bogotá
José J. Barbosa, Minneapolis
Michael Berger, Düsseldorf
Enrique Blázquez Fernández, Madrid
José Cabezas, Santiago de Compostela
Rolando H. Calderón, Lima
Consuelo Calle, Madrid
José Caro, Greenville
Hermenegildo de la Calle, Madrid
Alberto de Leiva, Barcelona

Francisco Díaz Cadórniga, Oviedo
Santiago Durán, Sevilla
Arturo Fernández Cruz, Madrid
Julio Freijanes, Santander
Frederic Goetz, Minneapolis
Ira D. Goldfine, San Francisco
Ricardo Güel, La Habana
Juan José Gagliardino, La Plata
José Luis Herrera Pombo, Madrid
Pierre J. Lefebvre, Lieja
José Luis Medina, Oporto

José Moreiro, Palma de Mallorca
Ingrid Mühlhauser, Düsseldorf
Luciano Muñoz Barragán, Salamanca
Neus Potau, Barcelona
José María Pou, Barcelona
José Luis Rodríguez-Miñón, Madrid
Enrique Rojas Hidalgo, Madrid
Maximino Ruiz, Buenos Aires
Manuel Serrano Ríos, Madrid
Isabel Valverde, Madrid
José Antonio Vázquez, Bilbao

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Presidente

Bernat Soria, Alicante

Vicepresidente 1º

Ricardo V. García-Mayor, Vigo

Vicepresidente 2º

Hermenegildo Calle, Madrid

Secretaria

Pilar Manzano, Madrid

Vicesecretario

Ignacio Conget, Barcelona

Tesorero

Dídac Mauricio, Badalona

Bibliotecario

Elías Delgado, Oviedo

Vocales

Francisco Javier Novoa, Las Palmas

Miguel Catalá, Valencia

Teresa Iglesias, La Coruña

José Ortego, Cádiz

Internet: <http://www.nhcg.es.com/sed>

ergon C/ Arboleda, 1
28220 Majadahonda (Madrid)
Tel. 91 636 29 30 - Fax 91 636 29 31
erg@ergon.es

Publicación trimestral
Depósito Legal: M-17915-1988
ISSN: 1134-3230

Copyright 2004
Sociedad Española de Diabetes
Ergon S.A.

Impreso en papel libre de ácido

Avances en Diabetología

ORGANO DE EXPRESION DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES

Vol. 20 Núm. 1

Enero-Marzo 2004

SUMARIO

REVISIÓN

- Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo «Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular» de la Sociedad Española de Diabetes
Grupo de trabajo «Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular» 13

ORIGINALES

- Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución
F. Carral San Laureano, M. Aguilar Diosdado, I. Torres Barea, J.A. Tocino Muñoz, J. Ortego Rojo 23
- Polimorfismos genéticos en TNF α y PPAR γ 2 y síndrome de resistencia a insulina
L. Forga, A. Martí, M. Corbalán, A. Martínez, A. Patiño, M.J. Goñi 33
- Resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos
E. García-García, J. Ramos-Lao, M.R. Jiménez-Liria, J. Aguirre, M.Á. Llamas, M. Layva 43

Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes

Grupo de trabajo «Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular» de la Sociedad Española de Diabetes*

Correspondencia: Juan F. Ascaso, Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Blasco Ibañez 15, 46010 Valencia. E-mail: ascaso@uv.es

Aceptado: ??? 2003

*Juan F. Ascaso, Esperanza Aguillo, Antonio Becerra, Fernando L. Calvo, I. Candel, Rafael Carmena, Francisco Carramiñana, Nieves Carretero, Daniel Cepero, Fernando Escobar-Jiménez, Alberto Goday, José M. González, Cristina Hernández Herrero, Antonio Hernández-Mijares, Emilio Herrera, José M^a Ibarra, Juan A. García-Arnes, Angel Merchante, Juan Pedro-Botet, Antonio Picó, Gonzalo Piédrola, José T. Real, Juan Rubiés-Prat, Manuel Serrano-Ríos, José Soriano, Antonio Vicente-Casanova.

RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes diabéticos tienen un riesgo cardiovascular 2 a 4 veces superior al observado en la población general⁽¹⁾, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular⁽²⁾. En este sentido, las complicaciones cardiovasculares atribuibles a la arteriosclerosis son responsables del 70-80% de todas las causas de muerte en los pacientes diabéticos⁽³⁾ y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por complicaciones diabéticas.

Las características de las lesiones arteriosclerosas en los pacientes diabéticos son: desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor frecuencia de placas inestables e incidencia similar en ambos sexos y mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica⁽⁴⁾. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales, la arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores y la afectación renal y aórtica.

El riesgo a presentar lesiones arteriosclerosas está también aumentado en los pacientes con síndrome metabólico y tolerancia anormal a la glucosa, en quienes las lesiones macrovasculares, especialmente en el árbol coronario, suelen preceder al diagnóstico de la diabetes tipo 2⁽⁵⁾. Las evidencias clínicas actuales^(2, 6, 7) y las recomendaciones de consenso^(8, 9), indican que la diabetes sea considerada un equivalente coronario de riesgo cardiovascular o situación similar a la prevención secundaria.

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ATEROGÉNICO EN LA DIABETES (TABLA I)

Dislipemia

La dislipemia diabética se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia por aumento de las VLDL, disminución de los niveles de cHDL, aumento leve-moderado de la concentración de cLDL, aumento del índice CT/cHDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, aumento de la apoproteína B, aumento de los ácidos grasos libres, y aumento de partículas residuales⁽¹⁰⁾. Si bien el cLDL es el principal factor predictor de riesgo en la diabetes, y por tanto el objetivo terapéutico primario a conseguir, el cHDL y los triglicéridos son factores de riesgo cardiovascular que contribuyen de forma decisiva al elevado riesgo cardiovascular de la diabetes. La prevalencia de dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población diabética que en la no diabética⁽¹¹⁾, aproximadamente 40-60%.

El tratamiento hipolipemiente ha demostrado en los subanálisis de los principales estudios de prevención cardiovascular una reducción del riesgo cardiovascular del 25-55%, con además favorable relación coste-beneficio⁽¹²⁻¹⁴⁾. Recientemente, el pasado 30 de mayo el Comité de Seguimiento de Seguridad de los Datos del *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*, en el Reino Unido e Irlanda, realizó un análisis intermedio y propuso la finalización del estudio al Comité Ejecutivo debido a una reducción altamente significativa del riesgo de aparición del criterio de valoración principal definido por la reducción de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares gra-

TABLA I PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS CON LA DIABETES

Generales	Propios y más frecuentes de la diabetes
Dislipemia	Hiper glucemia
↑ cLDL (↑ de c-no-HDL)	Glicosilación de lipoproteínas
↑ TG	Aumento del estrés oxidativo
↓ cHDL	Insulinorresistencia
↑ CT/cHDL	Alteraciones de la coagulación
↑ Apo B	Disfunción endotelial
Predominio de LDL pequeñas y densas	Inflamación crónica
Acúmulo de partículas residuales	Microalbuminuria
Hipertensión arterial	
Tabaquismo	

ves (infarto de miocardio fatal y no fatal, ictus fatal y no fatal, necesidad de revascularización coronaria, angina inestable o parada cardíaca con reanimación) tras la administración de atorvastatina. Este resultado superó claramente el umbral de significación establecido para la finalización del estudio (valor de *p* unilateral, < 0,0005). Por ello el Comité Ejecutivo del estudio CARDS reunido el 9 de junio para revisar los datos, decidió la suspensión del estudio al haberse cumplido los objetivos especificados en el mismo, dos años antes de su finalización. El estudio CARDS es un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el que se evalúa la administración de atorvastatina 10 mg/día frente a placebo en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en 2.838 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y al menos otro factor de riesgo cardiovascular. Los resultados definitivos del estudio estarán disponibles a principios del 2004.

Hipertensión arterial

La HTA en la población diabética es muy frecuente, alcanzando una pre-

valencia del 40-55%. Los estudios de intervención sobre la hipertensión en sujetos diabéticos han evidenciado una importante reducción (32-44%) de la morbi-mortalidad cardiovascular, tanto para las manifestaciones coronarias como las vasculares cerebrales⁽¹⁵⁾. Cifras de TA sistólica ≥ 130 mmHg o ≥ 80 mmHg de diastólica se consideran de riesgo en la diabetes⁽⁹⁾. En aquellos diabéticos con proteinuria, las cifras recomendadas son aún menores: sistólica <120 mmHg y diastólica <80 mmHg.

El descenso de la presión arterial ha evidenciado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de nefropatía diabética. Los IECA y ARAII han demostrado que junto al efecto hipotensor, reducen la excreción de proteínas, disminuyendo por ambos mecanismos estos riesgos⁽¹⁶⁾ y se han mostrado más eficaces en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular que los betabloqueantes a igualdad de descenso de las cifras de tensión arterial⁽¹⁷⁾.

Hiper glucemia

La hiper glucemia, *per se*, es un factor de riesgo de enfermedad micro y

macrovascular. La hiper glucemia, tanto en situación de ayuno como post-prandial, es responsable de modificaciones lipoproteicas que resultan en un mayor riesgo aterogénico. La glicosilación de las apoproteínas es proporcional a la concentración de glucosa en plasma, existiendo una buena correlación entre glucemia y LDL glicosilada⁽¹⁸⁾.

La HbA1c es un buen marcador de riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos y un marcador continuo de riesgo de enfermedad cardiovascular. Existe una relación directa entre el descenso de la HbA1c y la incidencia y evolución de las complicaciones vasculares⁽¹⁹⁾.

Síndrome metabólico

Definido por los criterios del ATP III⁽⁸⁾ (Tabla II), consiste en una amplia constelación de alteraciones entre las que se incluyen la asociación de intolerancia hidrocarbonada o diabetes mellitus tipo 2, obesidad viscerro-abdominal, dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL y presencia de LDL pequeñas y densas), hipertensión arterial, hiperuricemia, microalbuminuria (≥ 30 μ g de albúmina / mg de creatinina urinaria), inflamación crónica y otras alteraciones, lo que lo convierte en un marcador de riesgo para la enfermedad cardiovascular prematura, y muy especialmente en los pacientes con diabetes mellitus⁽²⁰⁾.

Hipercoagulabilidad

La diabetes comporta un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de fibrinógeno y haptoglobina, entre otros factores. También se han descrito alteraciones de la función plaquetar, con

TABLA II DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO. (NCEP-ATPIII 2001)

Obesidad abdominal	Perímetro de cintura >102 cm en hombre o >88 cm en mujeres
HTA	≥ 130/85 o en tratamiento hipotensor
Glucosa en plasma	≥110 mg/dl
Hipertrigliceridemia	TG ≥ 150 mg/dl
Disminución cHDL	cHDL <40 mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres
Diagnóstico: ≥ 3 de estos criterios	

aumento de la agregabilidad y adhesividad relacionada con factores plasmáticos, como el aumento del tromboxano A2. Diversos estudios han mostrado que la administración de dosis bajas de AAS contribuye a disminuir los episodios cardiovasculares hasta un 15%, estableciendo que en los sujetos diabéticos, sobretudo en aquellos con un factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo es adecuado, superando los beneficios a los posibles riesgos del tratamiento⁽²¹⁾.

CONTROL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SUJETO DIABÉTICO

La diabetes debe ser considerada como un factor mayor e independiente de riesgo cardiovascular. La alta prevalencia de otros factores mayores de riesgo cardiovascular asociados a la diabetes comportan una situación de alto riesgo y elevada mortalidad, por lo que deben ser abordados de forma global, como situación de riesgo equivalente a la de la prevención secundaria.

Prevención y tratamiento de la IR, SM y riesgo cardiovascular

La situación de IR debe sospecharse en sujetos pertenecientes a grupos de riesgo: sobrepeso y sobre todo

con obesidad abdominal, en mujeres con síndrome de ovario poliquístico o antecedentes de diabetes gestacional y en cualquier individuo con hiperglucemia, hipertrigliceridemia o hipertensión.

La IR y el SM son frecuentes y representan una importante causa de morbi-mortalidad por enfermedad macrovascular, y además se relacionan con un elevado riesgo de diabetes tipo 2. La obesidad, la inactividad física, y la dieta rica en grasa son factores modificables que desarrollan y agravan la IR y el SM, por lo que la prevención y el tratamiento deben basarse en la corrección de estos factores, siendo necesario en ocasiones añadir tratamiento farmacológico⁽²²⁾.

La «dieta mediterránea» que será hipocalórica cuando se requiera perder peso y baja en grasas y el ejercicio físico aeróbico han demostrado ser importantes factores para actuar en la prevención de la aparición de diabetes y complicaciones cardiovasculares en sujetos con intolerancia a la glucosa⁽²³⁻²⁶⁾.

Tratamiento del riesgo cardiovascular en la diabetes

Debe llevarse a cabo una actuación global y enérgica sobre todos los factores de riesgo en el paciente diabético.

Control glucémico

Objetivo: HbA1c <7% e idealmente <6%.

Datos actuales⁽²⁷⁾, de seguimiento de población entre 12-16 años, sugieren que el SM y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad entre un 42-77% y la mortalidad cardiovascular un 15-54%. Asimismo, los pacientes con SM tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular aumentado respecto de los sujetos sin SM, manteniéndose para sujetos con tolerancia normal a la glucosa, intolerancia a la glucosa e incluso en diabéticos, que oscila entre 1,2 y 1,7⁽²⁸⁾. En un metaanálisis reciente⁽²⁹⁾, se objetiva que los pacientes con SM tienen un riesgo relativo para episodios coronarios entre 1,3-3,4 y para ictus de 1,5-2,6.

Medidas no farmacológicas: pérdida de peso mediante ejercicio físico aeróbico y dieta hipocalórica equilibrada con el objetivo de conseguir al menos un IMC <27.

Farmacológicas: los antidiabéticos orales, fundamentalmente insulinosensibilizadores como metformina y glitazonas, en monoterapia o en combinación con insulinosectores e inhibidores de las glucosidasas, facilitan el control de la diabetes tipo 2. La insulino-terapia es necesaria en la diabetes tipo 2 cuando no se consiga control con las medidas anteriores y en situaciones especiales, así como obviamente en la diabetes tipo 1.

Dislipemia

El objetivo primario es mantener el cLDL <100 mg/dl, o cuando los TG sean ≥200 mg/dl el c-no-HDL <130 mg/dl. El tratamiento se centrará en conseguir el objetivo primario. Si tras

TABLA III ALTERACIONES LIPÍDICAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES (CIFRAS EN mg/dl)

cLDL \geq 100 + cHDL $<$ 40 + TG $>$ 150
cLDL \geq 100 + cHDL $<$ 40 + TG $<$ 150
 cLDL $<$ 100 + cHDL $<$ 40 + TG $>$ 150
 cLDL $<$ 100 + cHDL $>$ 40 + TG $>$ 150 + Apo
B \geq 120

En negrilla las principales alteraciones y de arriba abajo la gradación de riesgo cardiovascular

cambios en el estilo de vida y control de la glucemia no se consiguiera dicho objetivo, se iniciará tratamiento con estatinas a las dosis requeridas. En caso necesario puede asociarse un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol.

Los objetivos secundarios: cHDL $>$ 40 mg/dl y triglicéridos $<$ 150 mg/dl. El uso de fibratos se considerará cuando los triglicéridos sean superiores a 200 mg/dl o cHDL $<$ 40 mg/dl y será imperativo con TG \geq 400 mg/dl. Las hipertrigliceridemias con aumento de apo B \geq 120 mg/dl, representa un alto riesgo cardiovascular (Tabla III).

La dislipemia mixta puede requerir la asociación de estatinas y fibratos, con las debidas cautelas, controlando las posibles complicaciones hepáticas y musculares (Tabla IV).

La hipertensión arterial

Objetivo: TA $<$ 130/80 mmHg. Junto a las medidas no farmacológicas, los fármacos más adecuados en el diabético hipertenso son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (ARAI) especialmente por su efecto

TABLA IV VALORES LIPÍDICOS PARA INICIAR LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA EN LA DIABETES MELLITUS

	Objetivo	Intervención
cLDL	$<$ 100 mg/dl	Con ECV \geq 100 mg/dl Sin ECV \geq 130 mg/dl 100-130 mg/dl con otro FRCV
TG	$<$ 150 mg/dl	Si TG $<$ 400 mg/dl Objetivo cLDL Fármacos: estatinas o fibratos Tras conseguir objetivo cLDL, si TG $>$ 200 puede ser necesario tratamiento combinado Si TG \geq 400 mg/dl Inicial Fibratos Si diabético, considerar insulina Determinar los objetivos c-noHDL

ECV = enfermedad cardiovascular. FRCV = factor de riesgo cardiovascular

TABLA V OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA DIABETES

Control metabólico (normoglucemia),
 Aceptable: glucemia $<$ 140 mg/dl y HbA1c $<$ 7%
 Ideal: glucemia basal $<$ 110 mg/dl y HbA1c $<$ 6%
 Normalización lipídica:
 CT $<$ 170 mg/dl y TG $<$ 150 mg/dl.
 cLDL $<$ 100 mg/dl (o c-no-HDL $<$ 130 mg/dl)
 cHDL $>$ 40 mg/dl
 Control de la presión arterial (TA $<$ 130/80 mmHg)
 Abandono del hábito de fumar
 Pérdida de peso (normopeso)
 Aceptable IMC $<$ 27 kg/m²
 Ideal: IMC $<$ 25 kg/m²
 Ejercicio físico aeróbico frecuente
 Otras medidas: antiagregantes están en estudio para demostrar su utilidad en la diabetes (se aconseja el uso de AAS a dosis bajas en sujetos con alto riesgo cardiovascular)

protector renal. Otros fármacos como diuréticos, betabloqueantes y calcio-antagonistas han demostrado también su eficacia en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular.

En diabéticos con nefropatía el objetivo es TA $<$ 120/80 mmHg, para evitar la progresión de la enfermedad renal y reducir el mayor riesgo cardiovascular.

Corregir otros factores de riesgo cardiovascular como el consumo de tabaco

Así mismo, el uso en prevención primaria de dosis bajas de aspirina se recomienda en pacientes diabéticos >40 años y opcionalmente en mayores de 30 años.

Conclusión: Los pacientes diabéticos o con SM deben ser considerados como sujetos de alto riesgo cardiovascular y en consecuencia tributarios de una intervención energética para la prevención de la enfermedad cardiovascular (Tabla V).

BIBLIOGRAFÍA

- Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centers: the World Health Organization multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetología* 1985;**28** (suppl 1): 615-640.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;**6**:434-444.
- Stern MP. Glycemia and cardiovascular risk. *Diabetes Care* 1997;**20**:1501-1502.
- Henry P, Makowski S, Richard P, Beverelli F, Casanova S, Louali A, et al. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: substrate for myocardial infarction? *Am Heart J* 1997;**134**:1037-1043.
- Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988;**31**:737-740.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;**339**:229-234.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;**102**:1014-1049.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;**106**:3143-3421.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendation. *Diabetes Care* 2003; **26** (suppl 1):S1-S156.
- Carmena R. Dislipemia diabética. En: Carmena R, Ordovas JM (eds). *Hiperlipemias. Clínica y Tratamiento*. Ediciones Doyma SA, Barcelona 1999; 139-153.
- Wilson PWF, Kannel WB, Anderson KM. Lipids, glucose intolerance and vascular disease: the Framingham study. *Monographs on Atherosclerosis*. D Kritchevski, OJ Pollak (eds.), Karger, Basilea 1985; 13: 1-11.
- Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;**20**:614-620.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutheford JD, Cole TG: The cholesterol and recurrent events trial investigation: the effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996;**335**: 1001-1009.
- The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Eng J Med* 1998;**339**:1349-1357.
- Laakso M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK Prospective Diabetes Study. *Circulation* 1999;**99**:461-462.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systemic overview of the literature. *Arch Intern Med*1997;**157**: 1413-1418.
- Dahlöf B, Devereux RD, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U and LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;**359**:995-1003.
- Lyons TJ, Jemkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Op Lipidol* 1997;**8**:174-180.
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;**43**:960-967.
- Serrano Ríos M, Ascaso JF, Blázquez-Fernández, Cabezas Cerrato J, Carmena R, Escobar F, et al. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002;**119**: 458-463.
- Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81-106.
- Pfohl M, Schatz H. Strategies for the prevention of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;**109**(Suppl 2): S240-S249
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and

- Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;**20**:537-44.
24. Borghouts H, Keizer A. Exercise and insulin sensitivity: A review. *Int J Sports Med* 2000;**21**:1-12.
25. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England* 2002;**346**:393-403.
26. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;**344**:1343-1350.
27. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;**24**:447-453.
28. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;**24**:683-689.
29. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Horwitz RI. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002;**59**:809-815.

Microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución

F. Carral San Laureano, M. Aguilar Diosdado, I. Torres Barea, J.A. Tocino Muñoz, J. Ortego Rojo

Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario «Puerta del Mar», Cádiz

Correspondencia: F. Carral San Laureano, Hospital «Puerta del Mar», Sección de Endocrinología (8ª planta), Ana de Viya 21, 11009 Cádiz. E-mail: florencarral@hotmail.com

Aceptado: ??? 2003

RESUMEN: El objetivo del estudio fue describir la prevalencia de microalbuminuria y los factores clínicos relacionados con su aparición en una muestra de pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución (menos de 5 años). Se diseñó un estudio observacional prospectivo durante los años 2001-2002 que incluyó a 59 pacientes con diabetes tipo 1 de $25,04 \pm 7,93$ años de edad media y $3,37 \pm 1,51$ años de evolución de diabetes (60% varones) atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Puerta del Mar de Cádiz. En todos los casos se rellenó un cuestionario, se recogieron variables clínicas, antropométricas y analíticas, incluyendo medición de excreción urinaria de albúmina (EUA) en orina de 24 horas. Siete pacientes (11,8% del total) presentaban EUA superior a 30 mg/24 horas (rango de 31 a 786 mg/24 horas), aunque la segunda determinación realizada a los 6 meses demostraba albuminuria persistente en sólo 5 de ellos (8,5%). Tras excluir del estudio a una paciente con Nefropatía IgA, observamos que 52 pacientes presentaban normoalbuminuria (89,7%), 2 pacientes microalbuminuria intermitente (3,4%) y 4 pacientes con microalbuminuria persistente (6,9%) que no se asoció significativamente a ninguna de las variables analizadas. En conclusión, nuestros resultados confirman la baja, aunque no despreciable, prevalencia de microalbuminuria persistente en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución, no identificándose ningún factor predictor de la aparición de microalbuminuria en probable relación con la pequeña muestra analizada.

PALABRAS CLAVE: Diabetes tipo 1; Microalbuminuria; Proteinuria; Complicaciones microvasculares; Hemoglobina glicosilada.

ABSTRACT: The objective of our study was to describe the microalbuminuria prevalence and clinic factors related to microalbuminuria development in a group of patients with short duration of type 1 diabetes (less than five years). We designed a prospective observational study during 2001-2002 years that included 59 type 1 diabetic patients with $25,04 \pm 7,93$ mean age and $3,37 \pm 1,51$ years of diabetes evolution (60% men) attended in Endocrinology Service of Puerta del Mar Hospital in Cádiz. All patients filled an specific questionnaire and clinical and analytical variables were evaluated, including urinary albumin excretion (UAE) in a 24-hours urine collection. Seven patients (11,8% of total) had UAE greater than 30 mg/24 hours (range from 31 to 786 mg/24 hours), although second 24-hours urine collection in 6 months confirmed persistent microalbuminuria in only 5 patients (8,5%). A patient with IgA Nephropathy was excluded of the study, 52 patients were normoalbuminuric, 2 patients presented intermitent microalbuminuria (3,4%) and 4 patients persistent microalbuminuria (6,9%) which was not associated to differents studied variables. We concluded that our results confirm the low, but not despreciated, prevalence of persistent microalbuminuria in short duration type 1 diabetic patients. We did not identify predictor factors of microalbuminuria development, probably related to small sample of evaluated group.

KEY WORDS: Type 1 diabetes; Microalbuminuria; Proteinuria; Microvascular complications; Glycosylated hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda, en su Consenso sobre la Nefropatía Diabética del año 2003⁽¹⁾, la realización de cribado de albuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 a partir del quinto año de evolución de la enfermedad, justificando este posicionamiento en que la microalbuminuria raramente aparece en pacientes con diabetes tipo 1 de corta

evolución. No obstante, la ADA plantea la posibilidad de realizar precozmente el cribado de nefropatía en algunos pacientes con diabetes tipo 1 de comienzo prepuberal, en base a recientes evidencias que sugieren que la duración prepuberal de la enfermedad pudiera ser importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares⁽¹⁾. El posicionamiento de la ADA no parece ser compartido por diversos autores⁽³⁻⁸⁾ que consideran que un por-

centaje no despreciable de pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución presentan microalbuminuria, sugiriéndose la necesidad de adelantar el cribado de nefropatía en pacientes con diabetes de comienzo prepuberal⁽²⁾ o que presentan mal control metabólico^(3-6, 9).

En nuestro país, son escasos los estudios que analizan la prevalencia de nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1⁽¹⁰⁻¹³⁾. Además, estos trabajos aportan poca información respecto de la prevalencia de albuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución. Por este motivo, el objetivo de nuestro trabajo fue describir la prevalencia de microalbuminuria y los factores clínicos relacionados con su aparición en una muestra de pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución.

PACIENTES Y MÉTODOS

El Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Puerta del Mar de Cádiz inició en el año 2001 un estudio observacional prospectivo con el objetivo de evaluar la prevalencia de complicaciones microvasculares y el grado de control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución. Se definió la *diabetes tipo 1* como aquella diabetes diagnosticada antes de los 36 años y con necesidad de tratamiento con insulina desde el primer año del diagnóstico.

En los años 2001 y 2002 se incluyeron en el estudio a 59 pacientes con diabetes tipo 1 atendidos en la consulta, hospital de día o planta de hospitalización del Servicio de Endocrinología. En la visita inicial se rellenó un cuestionario clínico-epidemiológico

que incluyó: a) Datos personales: fecha de nacimiento, edad, sexo, edad de la menarquia, número de embarazos, consumo actual o pasado de tabaco y presencia de enfermedades asociadas; b) Datos familiares: antecedentes de diabetes tipo 1 o hipertensión arterial en padres o hermanos; c) Datos relacionados con la diabetes: fecha de comienzo y duración de la diabetes, frecuencia habitual de inyecciones diarias, dosis actual de insulina al día, antecedente y frecuencia de episodios previos de hipoglucemias graves, antecedente y frecuencia de episodios previos de cetoacidosis severa. La hipoglucemia grave se definió como aquel episodio de hipoglucemia que precisa para su recuperación de una ayuda externa al propio afectado, o que supone una pérdida de conocimiento, estupor, convulsiones parciales o generalizadas. La cetoacidosis severa se define como aquel episodio de cetoacidosis diabética que requiera de hospitalización.

Tras rellenar el cuestionario, a todos los pacientes se les registraron los siguientes parámetros: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, perímetro de cadera, relación perímetro cintura/cadera y tensión arterial medida dos veces en el brazo derecho con un esfigmomanómetro de mercurio, en reposo y por la mañana, calculándose los valores medios de la presión arterial sistólica y diastólica. La presión diastólica se consideró en el momento de desaparición del sonido (fase V) y la hipertensión arterial (HTA), como tal, se definió como la presencia de presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg o de presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg.

Tras la exploración clínica se extrajo sangre venosa para medición de niveles de glucosa, colesterol total, HDL colesterol (HDLc), LDL colesterol (LDLc), triglicéridos, urea, creatinina y hemoglobina glicosilada (HbA1c). El nivel de HbA1c se determinó con el sistema Cobas Integra 700[®] mediante ensayo colorimétrico para sangre completa hemolizada. El intervalo de referencia para personas sanas queda comprendido entre 4,5 y 5,7%. La sensibilidad analítica del test (límite de detección) es del 3%. Adicionalmente, se anotaron todos los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) disponibles desde el momento del diagnóstico de la enfermedad.

En todos los casos se midió excreción urinaria de albúmina (EUA) en orina de 24 horas utilizando el método Elisa. Se consideró normoalbuminuria cuando la EUA fue menor de 30 mg/24 horas, microalbuminuria si se encontraba entre 30-300 mg/24 horas y macroalbuminuria si fue igual o superior a 300 mg/24 horas. En aquellos pacientes con presencia de micro o macroalbuminuria se realizó una segunda determinación de EUA en orina de 24 horas, para confirmación del diagnóstico, dentro de los siguientes 6 meses de la primera medición.

Análisis estadístico

La tabulación y el análisis de los datos se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 8.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), utilizándose para las comparaciones entre grupos la prueba de la t de Student o la ANOVA (análisis de la varianza). Las variables cualitativas se

TABLA I CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES EVALUADOS

Parámetro	Valor
Edad media (años)	25,04 ± 7,93
Varones (%)	36 (61)
Antecedentes familiares DM-1 (%) *	12 (20)
Antecedentes familiares de HTA (%) *	16 (26,7)
Fumadores (%)	13 (22)
Edad media al diagnóstico de diabetes (años)	21,74 ± 8,52
Tiempo de evolución diabetes (años)	3,37 ± 1,51
Episodios de cetoacidosis (%)	15 (25)
Episodios de hipoglucemias graves (%)	10 (16,7)
Insulina (UI)/Peso (Kg)	0,73 ± 0,32
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	23,07 ± 3,49
Índice cintura/cadera	0,87 ± 0,7
TAs/TAd	115,78 ± 14,44 / 69,71 ± 10,59

*Padres o hermanos; TAs: Tensión arterial sistólica; TAd: Tensión arterial diastólica

TABLA II VALORES DE ALBUMINURIA EN LOS PACIENTES CON ALBUMINURIA POSITIVA

Paciente	Albuminuria 1	Albuminuria 2	Albuminuria 3
1	164	126	108
2	98	42	-
3	41	23	-
4	326	824	158
5	136	125	116
6 *	787	705	-
7	31	4	-

Todos los valores de albuminuria se expresan en mg/24 horas; * Paciente con Nefropatía IgA

expresaron mediante sus frecuencias (absoluta y relativa), realizándose las comparaciones entre grupos mediante la prueba de Chi cuadrado. La significación estadística se consideró en todos los casos para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el período 2001-2002 han sido estudiados 59 pacientes con dia-

betes tipo 1 atendidos de forma consecutiva por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Puerta del Mar de Cádiz. En el momento del estudio, la edad media de los pacientes era de $25,04 \pm 7,93$ años con un tiempo medio de evolución de diabetes de $3,37 \pm 1,51$ años, siendo el 60% varones (36 pacientes). Como se puede observar en la tabla I, el 20% y el 26% de los pacientes presenta antecedentes familiares de diabetes tipo 1 e hipertensión

arterial, respectivamente (en ambos casos se consideran padres o hermanos). Ninguno de los pacientes evaluados presentaba antecedente de HTA.

La determinación de albuminuria en orina de 24 horas mostró que 7 pacientes (11,8% del total) presentaban excreción urinaria de albúmina superior a 30 mg/24 horas (rango de 31 a 786 mg/24 horas), aunque la segunda determinación realizada a los 6 meses demostraba albuminuria persistente en sólo 5 de ellos (8,5%) (Tabla II). Dos pacientes (pacientes 4 y 6) presentaron macroalbuminuria persistente, motivo por el cual fueron evaluados por la Sección de Nefrología diagnosticándose en un caso de probable nefropatía diabética con evolución a microalbuminuria en su última determinación (al año de la primera) y en otro de nefropatía IgA (biopsia renal), excluyéndose este último caso de los posteriores estudios estadísticos realizados (Tabla III). Por tanto, al excluir del análisis a la paciente con Nefropatía IgA, obtenemos que 52 pacientes presentan normoalbuminuria (89,7%), 2 pacientes microalbuminuria intermitente (3,4%) y 4 pacientes con microalbuminuria persistente (6,9%).

Como podemos observar en la tabla III, los pacientes con albuminuria son mayoritariamente varones (5 de 6) y presentan notables antecedentes familiares de diabetes tipo 1 y de tabaquismo activo (40% en ambos casos). Aunque los pacientes con albuminuria presentan niveles más elevados de colesterol total, LDLc y triglicéridos, con respecto al grupo de normoalbuminuria, las diferencias no son significativas (Tabla III). El control metabólico de la diabetes, valorado mediante el

TABLA III CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA

	Microalbuminuria (n= 5)	Normoalbuminuria (n= 53)	p
Edad (años)	24,7 ± 9,6	25,2 ± 7,9	0,9
Varones (%)	83	59	0,2
Tabaquismo (%)	40	20	0,2
Antecedentes familiares HTA (%)	0	31	0,1
Antecedentes familiares DM-1 (%)	40	18	0,2
Edad de comienzo de DM (años)	21,3 ± 10,1	21,9 ± 8,5	0,8
Evolución de DM (años)	3,1 ± 1,5	3,3 ± 1,5	0,7
Promedio de HbA1c (%)	8,5 ± 1,2	8,4 ± 1,8	0,8
Hipoglucemias severas (n)	0,33 ± 0,816	0,21 ± 0,577	0,7
Cetoacidosis severas (n)	0,16 ± 0,4	0,4 ± 0,7	0,3
Presión arterial sistólica (mmHg)	112,6 ± 10,6	115,9 ± 14,9	0,5
Presión arterial diastólica (mmHg)	69,2 ± 9,09	69,5 ± 10,9	0,9
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	24,7 ± 6,2	23 ± 3,1	0,6
Ratio cintura/cadera	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,7	0,4
Dosis diaria de insulina (U/kg)	0,69 ± 0,6	0,74 ± 0,29	0,8
Valor de HbA1c (%)	8,7 ± 1,8	8,4 ± 2,1	0,7
Colesterol total (mg/dl)	197 ± 24,5	177 ± 34,5	0,1
Triglicéridos (mmHg)	156,3 ± 145	73 ± 36,7	0,2
HDLc (mg/dl)	62,8 ± 25,4	60,3 ± 14,8	0,8
LDLc (mg/dl)	114,6 ± 31,9	102,9 ± 30,4	0,4
Albuminuria (mg/24 horas)	132,3 ± 108,4	9,1 ± 5,7	0,03

promedio de los valores de HbA1c obtenidos durante el seguimiento, fue similar en ambos grupos (8,5 ± 1,2% en el grupo de microalbuminuria y 8,4 ± 1,8% en el grupo con normoalbuminuria), no existiendo diferencias tampoco en el valor de HbA1c observado el día de la evaluación (8,7 ± 1,8% en el grupo de microalbuminuria y 8,4 ± 2,1% en el grupo con normoalbuminuria).

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo confirma la baja prevalencia de microalbuminuria en

pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución (menos de 6 años), al obtener una prevalencia de microalbuminuria persistente del 8,5% (6,9% sin contabilizar la paciente con nefropatía IgA). Este dato contrasta con el porcentaje del 0% de microalbuminuria comunicado por Ramírez et al.⁽¹²⁾ en un grupo de pacientes con diabetes tipo 1 de menos de 5 años de evolución seguidos en un hospital comarcal valenciano. Aunque no hace referencia específicamente a pacientes con diabetes de corta evolución, el estudio multicéntrico español «Diamante»⁽¹⁰⁾ describe la prevalencia de nefropatía diabética en un grupo de 1.225 pacientes con dia-

betes tipo 1 de 15 centros especializados de nuestro país. Los pacientes estudiados (edad media de 30,7 ± 9,3 años y 14,1 ± 9,1 años de evolución de diabetes) presentaban una prevalencia de microalbuminuria del 14,2% (IC 95%: 12,3-16,3), macroalbuminuria del 5,1% (IC 95%: 3,9-6,4%) e insuficiencia renal del 3,4% (IC 95%: 2,5-4,6), describiéndose una incidencia anual de microalbuminuria durante el seguimiento del 2,7% (IC 95%: 2,2-3,2%). En este trabajo se identificaron como factores predictores de progresión a microalbuminuria la excreción urinaria de albúmina inicial, valor de HbA1c, duración de diabetes, tabaquismo y niveles de HDLc inferiores a 0,9 mmol/l.

Diversos trabajos a nivel internacional han constatado la presencia de microalbuminuria en diversas poblaciones de pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución. En este sentido, en un proyecto multicéntrico italiano, Bruno et al.⁽⁴⁾ estudian a 211 pacientes con diabetes tipo 1 de 3-9 años de evolución y encuentran un porcentaje de microalbuminuria del 7% (IC 95%: 4,0-11,0), siendo el porcentaje del 4% (IC 95%: 0,3-7,7) en el subgrupo de pacientes entre 3 y 5 años de evolución, similar al descrito en nuestro trabajo. El análisis de regresión logística realizado mostró que los pacientes con microalbuminuria presentaban mayor tiempo de evolución de diabetes y niveles más bajos de HDLc que los pacientes con normoalbuminuria. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los niveles medios de HbA1c entre ambos grupos. De forma similar, el *Oxford Regional Prospective Study Group*⁽⁵⁾ describe, en un amplio grupo

de niños y adolescentes con diabetes tipo 1 de corta duración (media 6 años), una prevalencia de microalbuminuria del 11%, aunque sólo en el 4,5% de los casos se demostró microalbuminuria persistente en el tiempo. A diferencia del estudio multicéntrico italiano, en este trabajo los pacientes con microalbuminuria persistente presentaban superiores niveles de HbA1c que los pacientes con normoalbuminuria. Finalmente, Harvey et al.⁽¹⁴⁾ comunican en Gales una prevalencia de microalbuminuria en pacientes con diabetes tipo 1 de menos de 5 años de evolución del 14%.

Los resultados de estos y otros trabajos^(3, 6-8) confirman la presencia de microalbuminuria persistente en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución y sugieren la posibilidad de adelantar el cribado de nefropatía, sobre todo considerando que la microalbuminuria detectada en fases precoces de la enfermedad persiste o progresa en la segunda década de la diabetes en al menos 2 tercios de los pacientes^(3, 6). Distintas investigaciones han identificado como factores predictores independientes de persistencia o progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución el mal control metabólico de la enfermedad (valorado a través de los niveles de HbA1c)^(3, 5, 6, 9, 14), valores elevados de presión arterial^(6, 15), mayor duración de la diabetes⁽⁹⁾ y niveles descendidos de HDLc⁽⁴⁾. Adicionalmente, en pacientes con diabetes tipo 1 de más de 5 años de evolución se han comunicado como posibles factores de riesgo independientes para el desarrollo o progresión de la nefropatía el nivel de EUA inicial^(10, 16), la presencia de insulinresistencia⁽¹⁷⁾ o alteraciones lipídicas^(10, 18, 19) y el hábito tabáqui-

co⁽¹⁰⁾, aunque en este último caso algunas investigaciones no encuentran relación entre el tabaquismo y la progresión de la nefropatía diabética⁽¹⁵⁾.

Además de los factores mencionados, algunos autores comunican que la duración prepuberal de la diabetes podría ser un factor importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares en la fase postpuberal. En este sentido, el *Oxford Regional Prospective Study Group*⁽²⁾ describe, en una amplia muestra de pacientes con diabetes tipo 1 de comienzo antes de los 16 años, una probabilidad del 40% de desarrollar microalbuminuria y del 18% de persistencia tras 11 años de evolución de la diabetes (incidencia de microalbuminuria de 2,4 por 100 personas/año de seguimiento). Los autores describen que el riesgo de desarrollo de microalbuminuria en la fase postpuberal fue superior en las pacientes del sexo femenino, pacientes con mayor duración prepuberal de la diabetes y pacientes con mayor grado de hiperglucemia prepuberal. Sin embargo, recientemente el *International Diabetic Nephropathy Study*⁽²⁰⁾ comunica los resultados de un estudio realizado a 243 niños y adolescentes con diabetes tipo 1 con EUA normal y describen que la presencia y progresión de lesiones características de la nefropatía diabética en la biopsia renal se relaciona de manera evidente con la duración total de la enfermedad, más que la duración antes o después de la pubertad. Este trabajo confirma la sospecha de que los pacientes con diabetes tipo 1 presentan lesiones morfológicas compatibles con nefropatía diabética incluso en estadios tempranos de la enfermedad a pesar de mantener normoalbuminuria⁽²¹⁻²³⁾, y que

estos cambios glomerulares son similares a los evidenciados en pacientes microalbuminúricos, aunque en éstos últimos de mayor gravedad. Recientemente Caramori et al.⁽²¹⁾ describen en una muestra de 105 pacientes con diabetes tipo 1 y normoalbuminuria que aquellos pacientes con filtrado glomerular reducido presentan anomalías glomerulares más evidentes en la biopsia renal que los pacientes normoalbuminúricos con filtrado glomerular normal, sugiriéndose la necesidad de medir el filtrado glomerular en pacientes con diabetes tipo 1 normoalbuminúricos.

En conclusión, nuestros resultados confirman la baja, aunque no despreciable, prevalencia de microalbuminuria persistente en pacientes con diabetes tipo 1 de corta evolución, no identificándose ningún factor predictor de la aparición de microalbuminuria en probable relación con la pequeña muestra analizada. Consideramos necesaria la realización de investigaciones que confirmen o descarten la utilidad de adelantar el cribado de nefropatía en pacientes con diabetes tipo 1, así como el posible beneficio, evidenciado en pacientes con diabetes tipo 1 de mayor evolución, de la optimización del control glucémico^(24, 25), tensional⁽²⁵⁻²⁷⁾ y lipídico⁽²⁵⁾ en pacientes con microalbuminuria persistente desde fases precoces de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1): S94-SP8.
2. Schultz CJ, Konopelska T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EAM. Microalbuminuria

- prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal Study. *Diabetes Care* 1999;**22**:495-502.
3. Gorman D, Sochett E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1999;**134**:333-7.
 4. Bruno G, Pagano G. Low prevalence of Microalbuminuria in young Italian insulin-dependent diabetic patients with short duration of disease: a population-based study. Piedmont Study Group for Diabetes Epidemiology. *Diabet Med* 1996;**13**:889-93.
 5. Schultz CJ, Neil HAW, Dalton RN, Dunger DB. Risk of nephropathy can be detected before the onset of microalbuminuria during the early years after diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1811-1815.
 6. Rudberg S, Dahlquist G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 1996;**19**:369-71.
 7. Dietrich W, Blumenstein M. Microalbuminuria as a warning sign of diabetic nephropathy. Test you diabetics early! *MMW Fortschr Med* 2003; **145**:40-2.
 8. Bayazit AK, Yuksel B, Noyan A, Onenli N, Gonlusen G, Ozer G, Anarat. Early onset of diabetic nephropathy in a child with type 1 diabetes mellitus. *Turk J Pediatr* 2003;**45**:55-8.
 9. Levy-Marchal C, Sahler C, Cahane M, Czernichow P. Gecer Study Group. Risk factors for microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;**13**:613-20.
 10. Esmatjes E, De Alvaro F for the «Estudio Diamante». Incidence of diabetic nephropathy of type 1 diabetes patients in Sapain: «Estudio Diamante». *Diabetes Res Clin Pract* 2002;**57**: 35-43.
 11. Estudio Diamante. Renal involvement in type 1 (IDDM) diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;**38**:129-137.
 12. Ramírez R, Martí J, Lorente P, Escartí M. Incidencia de complicaciones microangiopáticas en un grupo de diabéticos controlados en un Hospital Comarcal. *Av Diabetol* 2000;**16**(Supl. 1): 41-42.
 13. Cortázar A, Santamaría J, Vázquez F, Uriarte A. Prevalencia de microangiopatía y factores causantes de una población con diabetes mellitus. *Av Diabetol* 2002;**18**(Supl. 1):84-85.
 14. Harvey JN, Rizvi K, Craney L, Messenger J, Shah R, Meadows A. Population-based survey and analysis of trends in the prevalence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;**18**:998-1002.
 15. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:911-6.
 16. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. Predictors of development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. *Diabet Med* 1999;**16**:918-925.
 17. Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Kidney Int* 2002;**62**: 963-70.
 18. Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, Bunker CH, SF Kelsey. Predictors of microalbuminuria in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1993; **16**:1373-1383.
 19. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili, Penno G, Rottiers RE, Fuller JH. Microalbuminuria in type 1 diabetes: Rates, risk factors and glucemic threshold. *Kidney Int* 2001;**60**:219-227.
 20. Drummond KN, Kramer MS, Suissa S, Levy-Marchal, Dell'Aniello S. Effects of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy. *Diabetes* 2003; **52**:1818-1824.
 21. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; **52**:1036-1040.
 22. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in non-proteinuric insulin-dependent diabetic patients with various levels of albuminuria. *Diabetes* 1994;**43**:1358-1364.
 23. Ellis EN, Warady BA, Wood EG, Hassenein R, Richardson WP, Lane PH. Renal structural-functional relationships in early diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol* 1997;**11**:584-591.
 24. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;**122**:561-8.
 25. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH. Regresión of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;**348**: 2285-2293.
 26. The European Study of the Prevention of Renal Disease in Type 1 Diabetes (ESPRIT). Effect of 3 years of antihypertensive therapy on renal structure in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes* 2001;**50**:843-850.
 27. Ahmad J, Shafique S, Abbas SM, Parwez I. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular changes in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;**60**:131-138.

Polimorfismos genéticos en TNF α y PPAR γ 2 y síndrome de resistencia a insulina

L. Forga¹, A. Martí², M. Corbalán², A. Martínez², A. Patiño², M.J. Goñi¹

¹Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. ²Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona

Correspondencia: Dr. L. Forga, S. Endocrinología, Hospital de Navarra, C/ Irunlarrea nº 3, 31008 Pamplona. E-mail: lforagall@cfnavarra.es

Aceptado: ??? 2003

RESUMEN: El síndrome de resistencia insulínica aparece como consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales. Entre los primeros se ha descrito la influencia que ejercen determinados polimorfismos sobre la sensibilidad a la insulina. Con *objeto* de conocer el efecto que tienen ciertos polimorfismos en los genes de TNF α y PPAR γ 2 sobre los componentes del síndrome de insulínresistencia en nuestra población, hemos estudiado 313 personas, 159 obesos y 154 con peso normal, con un diseño casos-controles, a los que se ha practicado: valoración de medidas antropométricas y TA, analítica plasmática de: glucosa, perfil lipídico, insulina y leptina, índice HOMA y análisis genético para los polimorfismos -238 G/A y -308 G/A en la región promotora del gen de TNF α y el polimorfismo Pro12Ala en el gen de PPAR γ 2.

Resultados: La frecuencia alélica y prevalencia de los mencionados polimorfismos en nuestros pacientes fueron las esperadas. Los obesos, en su conjunto, mostraron valores significativamente más bajos de HDL colesterol y más elevados en todos los parámetros restantes. Los obesos que presentaban la mutación -308 A en el gen de TNF α tenían mayores IMC y % de grasa corporal que aquellos sin esa mutación. Los obesos que presentaban la mutación -238A en el gen de TNF α tenían menores: índice HOMA, TA diastólica y niveles de leptina. Los obesos que presentaban la mutación Ala 12 en el gen de PPAR γ 2 tenían menores niveles de insulina e índice HOMA.

Conclusión: El polimorfismo -308 A en el gen de TNF α se asocia con mayor obesidad aunque no con mayor resistencia a la insulina mientras que los polimorfismos -238 A en TNF α y Pro12Ala en PPAR γ 2 se acompañan de mayor sensibilidad a la insulina.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; Síndrome de resistencia a la insulina; Polimorfismos; Gen TNF α ; Gen PPAR γ 2.

ABSTRACT: Insulin resistance syndrome may occur as a consequence of the interaction between genetics and environmental factors. Some gene polymorphisms have been shown to influence insulin resistance. To evaluate the effect of TNF α and PPAR γ 2 polymorphisms on insulin resistance syndrome components, we have conducted a case-control study. 159 obese (cases) and 154 normoweight (control) subjects were included, anthropometric, physiological (systolic and diastolic blood pressure) and biochemical measurement (blood glucose, lipids, insulin and leptin) were performed. The population was genotyped for polymorphisms -238 G/A and -308 G/A in the promoter region of TNF α gene and Pro12Ala in PPAR γ 2 gene.

The allelic frequency and prevalence for the studied polymorphism were similar to those found in other Caucasian populations. Overall, obese subjects showed a statistically significant increase in most of the parameters examined compared to control subject, except a decrease in HDL cholesterol levels. Obese subjects carrying the -308 A mutation of TNF α had higher BMI and fat mass than non carriers subjects (-308 G). Moreover, obese carriers of the -238A mutation showed lower levels of HOMA, diastolic blood pressure and leptin, while carriers of the allele Ala 12 for PPAR γ 2 had decreased insulin levels and HOMA. Our result may suggest the -308A polymorphism in TNF α is not linked to insulin resistance meanwhile polymorphisms -238 A in TNF α and Pro12Ala in PPAR γ 2 are accompanied with higher insulin sensitivity.

KEY WORDS: Obesity; Insulin resistance syndrome; Polymorphism; TNF α ; PPAR α 2.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 y la insulínresistencia son patologías complejas en las que se combinan los efectos de múltiples genes con factores metabólicos y ambientales para dar

lugar al conjunto sindrómico que caracteriza a ambas condiciones⁽¹⁾.

El progresivo conocimiento del genoma humano ha potenciado la realización de estudios enfocados al descubrimiento de las bases genéticas que sustentan la sensibilidad (y la resisten-

cia) a la insulina, ya sea de forma directa o indirecta, a través de factores pre-disponentes como la obesidad^(2, 3).

Nuestro grupo del Departamento de Fisiología y Nutrición de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra y el Servicio de Endocrinología del Hospital de Navarra, viene trabajando en los últimos años en el campo de la asociación entre los polimorfismos en determinados genes relacionados con la obesidad y metabopatías asociadas y la expresión clínica de los componentes del síndrome metabólico⁽⁴⁻⁶⁾.

Entre estos genes candidatos destacan los polimorfismos -238 G → A y -308 G → A en la región promotora del gen del TNF α y el polimorfismo Pro12Ala en el gen del PPAR γ 2. Aunque, como es habitual, los resultados publicados sobre asociaciones entre estos polimorfismos y la sensibilidad a la insulina ofrecen resultados diversos e incluso contradictorios, la mayoría de los autores se inclinan a considerar que los mencionados polimorfismos en TNF- α no influyen en la sensibilidad a la insulina^(7, 8) aunque algunos asocian la mutación -308 G → A con obesidad y/o insulinresistencia⁽⁹⁾ y la mutación -238 G → A con disminución de la insulinresistencia⁽¹⁰⁾ y que el polimorfismo Pro12Ala del gen del PPAR γ 2 se relaciona con un aumento de la sensibilidad a la insulina y, con ello, con una dificultad para desarrollar diabetes mellitus tipo 2^(11, 12).

Este estudio analiza la relación entre la presencia de esos polimorfismos en los genes de TNF- α y PPAR γ 2 y los componentes clínicos del síndrome X en una muestra de población de Navarra, con un diseño de casos y con-

troles, a fin de aportar nuestros datos a este emergente campo de investigación metabólica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

Se estudiaron 313 personas con edades comprendidas entre 20 y 60 años. El estudio se basó en un diseño de casos y controles: Los casos (índice de masa corporal: IMC > 30 kg/m²) se reclutaron desde el Servicio de Endocrinología del Hospital de Navarra. Fueron criterios de exclusión: seguir cualquier tipo de tratamiento hormonal, obesidad secundaria a endocrinopatía y enfermedad intercurrente severa. Los sujetos afectados de Diabetes Mellitus tipo 2 que no llevaban tratamiento farmacológico hipoglucemizante entraron en el estudio, representando el 9% de los casos. Los controles se incluyeron desde el Servicio de Medicina Laboral del mismo Hospital y eran individuos sanos, con IMC < 25 kg/m² y TA < 130/90. En total 159 pacientes obesos (IMC: $x = 37,6 \pm 5,7$ kg/m²) y 154 individuos con peso normal (IMC: $x = 22,3 \pm 1,8$ kg/m²) fueron seleccionados.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Navarra y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito antes de su participación. La presente investigación se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Procedimientos

Las medidas antropométricas (peso, talla, IMC, índice cintura/cadera

-ICC-) y la TA sistólica y diastólica fueron realizadas por procedimientos validados y la masa grasa se midió por bioimpedancia. Siguiendo un ayuno de 12 horas, se extrajo sangre venosa para determinar: glucosa, colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos en plasma por métodos enzimáticos convencionales. El colesterol LDL se calculó a través de la fórmula de Friedewald. La insulina sérica se midió por radioinmunoanálisis y la leptina plasmática por enzimoimmunoensayo (EIA-1863). El índice HOMA⁽¹³⁾ se calculó en cada individuo mediante la fórmula insuliniemia (mU/ml) x glucemia (mmol/L)/ 22,5.

Se obtuvieron muestras de sangre para la extracción de ADN genómico de los leucocitos. El segmento de ADN conteniendo el gen de la TNF α y el segmento conteniendo el gen del PPAR γ 2 fueron amplificados por PCR.

TNF α

La PCR para la mutación de la posición -308 se realizó con los cebadores⁽¹⁴⁾ siguiendo las siguientes condiciones: desnaturalización inicial durante 5 minutos a 95°C, 30 ciclos que comprendieron desnaturalización (60 segundos a 95°C), emparejamiento (60 segundos a 57°C) y extensión (60 segundos a 72°C) finalizando con una extensión durante 7 minutos a 72°C. La digestión enzimática para generar los fragmentos de restricción se llevó a cabo con la enzima NcoI y se visualizaron los fragmentos de 20, 97 y 117 pb en un gel de poliacrilamida al 10-14% 29:1 en TBE.

Para la mutación -238 la enzima de restricción fue Nla IV. Se originan fragmentos de 47, 20, 50 y 70 pb que

se visualizaron en un gel de poliacrilamida al 7% 29:1 en TAE y con la adición de un reactivo (Spreadex Polymer NAM, Elchrom Scientific AG) que permite distinguir fragmentos de restricción de hasta 1 base de diferencia.

PPAR γ 2

La reacción de PCR se realizó con dos cebadores⁽¹⁵⁾ que generan un fragmento de 267 pb, siendo mutagénico el cebador antisentido. Se incubó en el termociclador siguiendo las siguientes condiciones: desnaturalización inicial durante 5 minutos a 95°C, 35 ciclos que comprendieron desnaturalización (30 segundos a 95°C), emparejamiento (30 segundos a 59°C) y extensión (30 segundos a 72°C) finalizando con una extensión durante 10 minutos a 72°C. La digestión enzimática para generar los fragmentos de restricción se realizó con BstUI. Si el individuo tiene la mutación, la diana se ha formado (CG/CG) y la enzima de restricción originará 3 fragmentos si es heterocigoto (267, 244 y 43 pb) o 2 fragmentos si es homocigoto (224 y 43 pb). Los fragmentos de restricción se visualizan mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2%.

Análisis estadístico

Los valores correspondientes a las variables analizadas se expresan como la media y su intervalo de confianza al 95%. Se consideran diferencias significativas cuando $p < 0,05$, altamente significativas cuando $p < 0,01$ y marginalmente significativas cuando p se halla entre 0,05 y 0,1 mediante el test de la t de Student, con las variables ajustadas por edad y sexo.

TABLA I FRECUENCIA ALÉLICA Y PREVALENCIA DE LA MUTACIÓN -308A EN EL GEN DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

	Casos (n= 159)	Controles (n= 154)
Frecuencia alélica -308A	0,14	0,13
Prevalencia (%)		
-308 G/G	75,5	77,3
-308 G/A	22,0	20,1
-308 A/A	2,5	2,6

TABLA II FRECUENCIA ALÉLICA Y PREVALENCIA DE LA MUTACIÓN -238A EN EL GEN DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

	Casos (n= 159)	Controles (n= 154)
Frecuencia alélica -238A	0,09	0,14
Prevalencia (%)		
-238 G/G	81,8	74,7
-238 G/A	17,6	22,7
-238 A/A	0,6	2,6

RESULTADOS

TNF α

La frecuencia alélica de la variante -308A en el grupo de los casos es 0,14 y en el grupo de controles 0,13, no existiendo diferencias significativas entre ambas (test χ^2 ; $p=0,708$). La prevalencia del genotipo normal entre la población obesa y con normopeso es similar y, en cuanto al genotipo heterocigoto u homocigoto, tampoco existen diferencias entre ambas poblaciones (Tabla I).

La frecuencia alélica de la variante -238A en el grupo de los casos es 0,09 y en el grupo de los controles 0,14, no existiendo diferencias significativas entre ambas (test χ^2 ; $p= 0,129$). La prevalencia del genotipo normal entre la población obesa y con normopeso es semejante y, en cuanto al genotipo hete-

rocigoto u homocigoto, tampoco existen diferencias entre ambas poblaciones (Tabla II).

PPAR γ 2

La frecuencia alélica de la variante Ala12 en el grupo de los casos es 0,11 y en el grupo de los controles 0,10, no existiendo diferencias significativas entre ambas (test χ^2 ; $p= 0,676$). La prevalencia del genotipo normal entre la población obesa y con normopeso es similar y, en cuanto al genotipo heterocigoto u homocigoto, tampoco existen diferencias entre ambas poblaciones (Tabla III).

Resultados comparativos

Los casos (obesos) mostraban valores significativamente más elevados no sólo de IMC, % de grasa corporal e ICC, sino también de TA sistólica y

TABLA III FRECUENCIA ALÉLICA Y PREVALENCIA DE LA MUTACIÓN ALA12 EN EL GEN DEL PPAR γ 2

	Casos (n= 159)	Controles (n= 154)
Frecuencia alélica 12Ala	0,11	0,10
Prevalencia (%)		
Pro12Pro	78,6	80,5
Pro12Ala	20,8	18,9
Ala12Ala	0,6	0,6

TABLA IV DIFERENCIAS ENTRE CASOS (OBESOS) Y CONTROLES (NORMOPESO)

	Casos (159)		Controles (154)		p
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
IMC	37,6	36,7-38,5	22,3	22-22,6	< 0,001
% grasa	43,4	42,3-44,6	27,5	26,7-28,3	< 0,001
ICC	0,89	0,88-0,9	0,8	0,79-0,80	< 0,001
TAS	138	135-141	111	109-113	< 0,001
TAD	88	86-90	69	68-70	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	101	97-106	92	90-95	0,001
Insulina (pmol/l)	148,5	126-171	54,3	49,3-59,2	< 0,001
Índice HOMA	6,44	5,40-7,49	2,09	1,86-2,32	< 0,001
Leptina ng/ml	34,4	29,5-39,3	7,9	6,7-9,1	< 0,001
Colesterol total (mmol/l)	5,4	5,2-5,5	5,1	4,9-5,2	0,057
HDL-colesterol (mmol/l)	1,4	1,3-1,4	1,6	1,6-1,7	< 0,001
LDL-colesterol (mmol/l)	3,4	3,3-3,6	3,1	3-3,2	< 0,05
Triglicéridos (mmol/l)	1,3	1,2-1,4	0,7	0,7-0,8	< 0,001

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura/cadera; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica.

diastólica, glucosa, insulina, índice HOMA, leptina, colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos que los controles (normopeso). Las cifras de HDL-colesterol fueron significativamente menores en casos que en controles (Tabla IV).

Los obesos que presentaban la mutación -308A en el gen del TNF α tenían mayor IMC y % grasa corporal que aquellos otros obesos sin dicha mutación. No hubo diferencias significativas en el resto de los índices evaluados (Tabla V).

Los obesos que presentaban la mutación -238A en el gen del TNF α tenían menor índice HOMA (P=0,06, marginalmente significativo) TA diastólica y niveles más bajos de leptina que aquellos otros obesos sin dicha mutación. No hubo diferencias significativas en el resto de los índices evaluados (Tabla VI).

Los obesos que presentaban la mutación Ala12 en el gen del PPAR γ 2 tenían menores niveles de insulina plasmática y de índice HOMA que aquellos otros obesos sin dicha mutación. No

hubo diferencias significativas en el resto de los índices evaluados (Tabla VII).

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina (IR) es un estado metabólico en el cual una concentración normal de insulina produce una respuesta insuficiente en las células diana. Tras la clásica descripción de Reaven, en 1998 la OMS consideró que los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa tenían el síndrome metabólico o síndrome de IR si cumplían, además, dos de los siguientes criterios: hipertensión, dislipemia, obesidad/obesidad abdominal y microalbuminuria. Individuos con tolerancia a la glucosa normal también podían ser insulínresistentes⁽¹⁶⁾. Posteriormente en el NCEP III⁽¹⁷⁾ se considera que existe síndrome metabólico si se cumplen 3 o más de los siguientes criterios: Obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, niveles disminuidos de HDL-colesterol, hipertensión arterial y glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl.

La IR surge de una interrelación entre diversos factores genéticos y ambientales. En nuestro estudio se demuestra claramente la relación existente entre obesidad y parámetros clínicos de resistencia insulínica al comparar los datos obtenidos entre toda la población obesa (casos) y los individuos normoponderales (controles).

En cuanto a los factores genéticos, la expresión del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) está elevado en individuos obesos y se correlaciona bien con la hiperinsulinemia, por lo que se le ha atribuido un papel importante

TABLA V DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBESOS SEGÚN PRESENTARAN O NO LA MUTACIÓN -308A EN EL GEN DEL TNF α

	Mutados (39)		No mutados (120)		p
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
IMC	39,5	37,6-41,5	37	36-37,9	< 0,01
% grasa	45,2	42,6-47,8	42,9	41,7-44,1	< 0,05
ICC	0,89	0,86-0,91	0,89	0,88-0,91	0,723
TAS	136,6	129,8-143,4	138,5	135-142	0,487
TAD	86,6	82,7-90,5	87,9	85,8-90	0,436
Glucemia (mg/dl)	97,2	91,8-102,6	102,6	97,2-108	0,265
Insulina (pmol/l)	155,8	100-211,5	146,2	121,7-170,6	0,708
Índice HOMA	6,2	4,3-8,1	6,5	5,2-7,7	0,803
Leptina (ng/ml)	37,1	25,7-48,6	33,6	28,2-38,9	0,477
Colesterol total (mmol/l)	5,4	5,1-5,6	5,4	5,2-5,6	0,984
HDL-colesterol (mmol/l)	1,4	1,3-1,5	1,4	1,3-1,4	0,891
LDL-colesterol (mmol/l)	3,5	3,2-3,7	3,4	3,3-3,6	0,634
Triglicéridos (mmol/l)	1,3	1,1-1,4	1,4	1,2-1,5	0,542

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura/cadera; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica.

TABLA VI DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBESOS SEGÚN PRESENTARAN O NO LA MUTACIÓN -238 A EN EL GEN DEL TNF α

	Mutados (29)		No mutados (130)		p
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
IMC	37,6	35,1-40	37,6	36,6-38,6	0,937
% grasa	44,4	42-46,8	43,3	42-44,5	0,27
ICC	0,89	0,86-0,91	0,89	0,88-0,91	0,262
TAS	135	129-142,5	139	135-142	0,275
TAD	84	80-89	88,5	86,5-90,5	< 0,05
Glucemia (mg/dl)	101	90-110	101	97-106	0,601
Insulina (pmol/l)	118	92,9-143	155,4	128,3-182,5	0,223
Índice HOMA	5,0	3,6-6,4	6,7	5,5-8	0,060
Leptina (ng/ml)	25,9	20,9-30,9	36,3	30,5-42,2	< 0,05
Colesterol total (mg/dl)	5,4	5-5,8	5,4	5,2-5,6	0,833
HDL-colesterol (mg/dl)	1,3	1,2-1,4	1,4	1,3-1,4	0,648
LDL-colesterol (mg/dl)	3,6	3,2-4	3,4	3,3-3,6	0,423
Triglicéridos (mg/dl)	1,4	1,3-1,5	1,2	1-1,4	0,141

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura/cadera; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica.

en la insulinresistencia⁽¹⁸⁾. Dos polimorfismos en el gen de TNF α afectando

la región del promotor: -308 A y -238 A, han atraído especialmente la

atención por su posible implicación en la sensibilidad a la acción de la insulina: el polimorfismo -308 A (conocido como TNF2) se ha demostrado que aumenta la transcripción del gen en adipocitos⁽¹⁹⁾ por lo que algunos autores lo han relacionado con obesidad acompañada⁽²⁰⁾ o no⁽²¹⁾ de resistencia a la insulina, aunque la mayoría de los trabajos no han observado ninguna relación con los parámetros del síndrome metabólico^(7,8,10,22). En nuestro estudio hemos hallado asociación entre este polimorfismo y la obesidad (IMC y % de masa grasa) aunque no con ningún otro parámetro constituyente del síndrome de IR, por lo que coincidimos con los resultados de Brand et al.⁽²¹⁾ y diferimos del resto.

Los niveles de leptina, triglicéridos y HDL-colesterol en nuestros pacientes obesos no fueron, por tanto, distintos según existiera o no la mutación -308 A, a diferencia, respectivamente, de los hallazgos del grupo de Girona⁽²⁰⁾, de Cracovia⁽²¹⁾ y de Sydney⁽²⁴⁾. Dado que nosotros no hemos obtenido diferencias en la sensibilidad a la insulina, es congruente no haberlas observado tampoco en los niveles de triglicéridos ni HDL-colesterol.

Más acuerdo concita el segundo polimorfismo objeto de estudio: la mutación -238 A en la región del promotor del gen del TNF α . Sólo un grupo⁽²⁵⁾ ha obtenido asociación entre esa mutación y una disminución en la IR medida por el índice HOMA que atribuye a una menor expresión del TNF α . El resto de publicaciones a las que hemos tenido acceso no han hallado ninguna influencia del polimorfismo -238A sobre la IR ni sobre sus componentes individualmente consi-

TABLA VII DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES OBESOS SEGÚN PRESENTARAN O NO LA MUTACIÓN PRO12ALA EN EL GEN DEL PPAR γ 2

	Mutados (34)		No mutados (125)		p
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
IMC	38,2	35,8-40,5	37,4	36,5-38,4	0,683
% grasa	42,1	38,9-45,3	43,8	42,7-45	0,171
ICC	0,9	0,87-0,93	0,89	0,88-0,90	0,862
TAS	137	131-143	138	135-142	0,678
TAD	88	84-92	88	85,5-90	0,907
Glucemia (mg/dl)	102	94-109	101	95-106	0,96
Insulina (pmol/l)	120,3	97,9-142,7	156,2	128,1-184,4	0,054
Índice HOMA	5,3	3,8-6,9	6,7	5,4-8	0,064
Leptina (ng/ml)	32	24,2-39,8	35,1	29,2-41	0,658
Colesterol total (mmol/l)	5,3	5-5,5	5,4	5,2-5,6	0,272
HDL-colesterol (mmol/l)	1,4	1,3-1,5	1,4	1,3-1,4	0,618
LDL-colesterol (mmol/l)	3,3	3,1-3,5	3,5	3,3-3,7	0,143
Triglicéridos (mmol/l)	1,3	1,1-1,6	1,3	1,2-1,4	0,831

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura/cadera; TAS: Tensión arterial sistólica; TAD: Tensión arterial diastólica.

derados^(7,8,10). Curiosamente nuestro estudio ha confirmado los hallazgos de Day et al.⁽²⁵⁾ en lo referente al índice HOMA y ha añadido diferencias significativas en otros dos de los parámetros evaluados: la TA diastólica y la leptina que eran menores en el grupo de obesos mutados. Estos datos pueden explicarse por los menores niveles de insulina también presentes en el grupo de pacientes portadores del polimorfismo -238 G → A (medias de 118 vs 155,4) aunque la elevada DS impedía obtener diferencias significativas.

Con respecto al polimorfismo Pro12Ala del gen del PPAR γ 2, se considera que conduce a un deterioro de la función del receptor consistente en una actividad transcripcional reducida debido a una menor afinidad para el elemento de respuesta y, por tanto, una menor capacidad para activar los genes diana⁽²⁶⁾. Se ha discutido si influye en

la aparición⁽²⁷⁾ o no⁽²⁸⁾ de obesidad, pero se acepta^(29,30) que contribuye a un aumento en la sensibilidad a la insulina y con ello reduce el riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 a través de una supresión de la lipólisis intraabdominal⁽³¹⁾ y de la producción de AGL y/o de un aumento en la extracción hepática de insulina⁽³²⁾. Los datos con respecto al perfil lipídico son contradictorios, con publicaciones que lo asocian a un perfil aterogénico⁽³³⁾ y otras, como un estudio realizado en población española, al contrario, debido a una distribución preferentemente periférica de la grasa⁽³⁴⁾. Por último, la mayor parte de los investigadores no hallan modificaciones en la tensión arterial⁽³³⁾.

En nuestro estudio hemos comprobado la mejor sensibilidad a la insulina pero no hemos hallado diferencias significativas en ninguno de los demás parámetros evaluados. Posiblemente

distinciones de carácter étnico o técnico, así como en la selección de pacientes (homocigotos o heterocigotos, hombres y/o mujeres, individuos en normopeso vs. obesos con o sin DM...) explican las diferencias entre los diversos grupos.

La prevalencia de los 3 polimorfismos en nuestra población no se diferenció de lo esperable en base a los datos publicados en los artículos que sustentan esta discusión.

En conclusión, de acuerdo con nuestros resultados, el polimorfismo -308 G/A en la región del promotor del TNF α se asocia con obesidad aunque no con mayor resistencia a la insulina. El polimorfismo -238 G/A, en cambio, se acompaña de una mejor sensibilidad a la insulina junto con niveles más bajos de leptina plasmática y menor tensión arterial diastólica. El polimorfismo Pro12Ala en PPAR γ 2 se acompaña también de incremento en la sensibilidad a la insulina aunque no observamos modificaciones en los lípidos ni en la TA. Dada la gran diversidad de aportaciones en este campo en la literatura médica, nuestros datos coinciden con los expuestos por algunos otros grupos y entendemos que pueden contribuir a un mejor conocimiento de la influencia que determinados polimorfismos ejercen sobre el síndrome de IR y sus componentes considerados individualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. McIntyre EA, Walker M. Genetics of type 2 diabetes and insulin resistance: knowledge from human studies. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2002;**57**:303-311,

2. Mauvais-Jarvis F, Kulkarni RN, Kahn CR. Knockout models are useful tools to dissect the pathophysiology and genetics of insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2002;**57**: 1-9.
3. Macho T, Marti A, Martínez JA. Genetic studies of obesity in humans. *Med Clin (Barc)* 2000; **115**:103-110.
4. Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martínez-González MA, Martínez JA. β_2 Adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: Effect modification by gender and HDL-cholesterol. *Eur J Nutr* 2002;**41**:114-118.
5. Forga L, Corbalan MS, Palacios M, Rivero A, Marti A, Martínez-González MA, Martínez JA. β_2 or β_3 receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk. *Proc Endocrinol Soc* 2002; 525-528.
6. Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martínez-González MA, Martínez JA. The 27 Glu polymorphism of the β_2 adrenergic receptor interacts with physical activity influencing obesity risk among female subjects. *Clinical Genetics* 2002;**61**:305-307.
7. Koch M, Rett K, Volk A, Maerker E, Haist K, Weisser M, Rettig A, Renn W, Haring HU. The tumour necrosis factor alpha -238 G \rightarrow A and -308 G \rightarrow A promoter polymorphism are not associated with insulin sensitivity and insulin secretion in young healthy relatives of type II diabetic patients. *Diabetologia* 2000; **43**:181-184.
8. Rasmussen SK, Urhammer SA, Jensen JN, Hansen T, Borch-Johnsen K, Pedersen O. The -238 and -308 G \rightarrow A polymorphisms of the tumor necrosis factor alpha gene promoter are not associated with features of the insulin resistance syndrome or altered birth weight in Danish Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:1731-1734.
9. Vendrell J, Fernández-Real JM, Gutierrez C, Zamora A, Simon I, Bardaji A, Ricart W, Richart C. A polymorphism in the promoter of tumor necrosis factor-alpha gene (-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2003;**167**: 257-264.
10. Walston J, Seibert M, Yen CJ, Cheskin LJ, Andersen RE. Tumor necrosis factor -alpha-238 and -308 polymorphisms do not associated with traits related to obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1999;**48**:2096-2098.
11. Tschritter O, Fritsche A, Stefan N, Haap M, Thamer C, Bachmann O, Dahl D, Maerker E, Teigeler A, Machicao F, Haring H, Stumvoll M. Increased insulin clearance in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala. *Metabolism* 2003;**52**:778-783.
12. Frederiksen L, Brodback K, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, Urhammer SA. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma2 gene in the Danish MONICA Cohort: Homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**: 3989-3992.
13. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;**23**:57-63.
14. Patiño-García A, Sotillo-Piñero E, Modesto C, Sierrasesúmaga L. Screening of the human tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene promoter polymorphism by PCR-DGGE analysis. *Mutation Research Genomics* 1999;**406**:121-125.
15. Mori Y, Kim-Motoyama H, Katakura T, Yasuda K, Kadowaki H, Beamer BA, Shldiner AR, Akanuma Y, Yazaki Y, Kadowaki T. Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene on adiposity, fat distribution and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;**251**:195-198.
16. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;**250**:105-120.
17. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;**285**: 2486-2497.
18. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;**95**:2409-2415.
19. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;**94**:3195-3199.
20. Fernández-Real JM, Gutierrez C, Ricart W, Casamitjana R, Fernández-Castañer M, Vendrell J, Richard C, Soler J. The TNF α gene Nco I polymorphism influences the relationship among insulin resistance, percent body fat and increased serum leptin levels. *Diabetes* 1997; **46**:1468-1472.
21. Brand E, Schorr U, Kunz I, Kertmen E, Ringel J, Distler A, Sharma AM. Tumor necrosis factor -alpha- -308 G/A polymorphism in obese Caucasians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;**25**:581-585.
22. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:3761-3667.
23. Wybranska I, Malczewska-Malec M, Niedbal S, Naskalski JW, Dembinska-Kiec A. The TNF-alpha gene NcoI polymorphism at position -308 of the promoter influences insulin resistance and increases serum triglycerides after postprandial lipaemia in familiar obesity. *Clin Chem Lab Med* 2003;**41**:501-510.
24. Dalziel B, Gosby AK, Richman RM, Bryson JM, Caterson ID. Association of the TNF-alpha -308 G/A promoter polymorphism with insulin resistance in obesity. *Obes Res* 2002;**10**:401-407.

25. Day CP, Grove J, Daly AK, Stewart MW, Avery PJ, Walker M. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism and decreased insulin resistance. *Diabetologia* 1998;**41**:430-434.
26. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J et al. Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nature Genetics* 1998;**20**:284-287.
27. Cole SA, Mitchell BD, Hsueh W-C, Pineda P, Beamer BA, Shuldiner AR et al. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPAR γ 2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *International Journal of Obesity* 2000;**24**:522-524.
28. Hamann A, Münzberg H, Buttron P, Büsing B, Himney A, Mayer H, Siegfried W, Hebebrand J, Greten H. Missense variants in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene in lean and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2002;**147**:495-501.
29. Stumvoll M, Haring H. Insulin resistance and insulin sensitizers. *Horm Res* 2001; **55**(Suppl 2):3-13.
30. Kao WH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Bray MS, Brancati FL, Atherosclerosis Risk in Communities Study. Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003;**52**:1568-1572.
31. Stumvoll M, Wahl HG, Löblein K, Becker R, Machicao F, Jacob S, Häring H. Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene is associated with increased antilipolytic insulin sensitivity. *Diabetes* 2001;**50**:876-881.
32. Tschritter O, Fritsche A, Stefan N, Haap M, Thamer C, Bachmann O, Dahl D, Maerker E, Teigeler A, Machicao F, Haring H, Stumvoll M. Increased insulin clearance in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala. *Metabolism* 2003;**52**:778-783.
33. Swarbrick MM, Chapman CML, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Beilby JP. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J Endocrinol* 2001;**144**:277-282.
34. González Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Pérez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol* 2002;**147**:495-501.

Resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos

E. García-García, J. Ramos-Lao, M.R. Jiménez-Liria, J. Aguirre, M.Á. Llamas, M. Leyva

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Correspondencia: E. García García, Calle Fray Luis de León 2, izquierda 1º D. 18004 Granada. E-mail: diabetesjuvenil@hotmail.com

Aceptado: ??? 2003

RESUMEN: Objetivos. Valorar la resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos, analizar las variables relacionadas con ella y comprobar si la acantosis nigricans es un buen marcador de la misma. **Pacientes y métodos.** Estudio prospectivo de los niños de 7 a 15 años que consultaron por sobrepeso y presentaban un índice de masa corporal (IMC) mayor del percentil 97 para su edad y sexo. Se excluyeron los que presentaban alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado. Se utilizó como control un grupo de 50 niños sanos con IMC normal. Se recogieron variables clínicas (antecedentes familiares de diabetes tipo 2, edad, sexo, situación puberal, IMC, presencia de acantosis nigricans (AN), presión arterial e índice cintura-cadera). Se determinaron en ayunas glucemia, insulinemia, triglicéridos, colesterol (total, HDL y LDL) y ácido úrico. Se calculó el índice «HOMA» y se definió Resistencia Insulínica cuando su valor era superior a 3,8. Los resultados se expresan como media (desviación estándar).

Resultados. Se incluyeron en el estudio 67 sujetos (32 varones) de 6,8 a 15,0 años de edad (media 11,6), 29 púberes y 38 prepúberes. Al comparar con el grupo control, los obesos presentaron niveles significativamente más altos de glucemia (94,5 (7,7) frente a 73,8 (3,1) mg/dl), insulinemia (26,7 (15,7) frente a 12,0 (1,7) mU/l), HOMA (6,1 (3,7) frente a 2,5 (1,6)) y triglicéridos (107,9 (47,4) frente a 65,2 (27,4) mg/dl) y más bajos de HDL-colesterol (47,0 (10,0) frente a 65,1 (15,9) mg/dl). 44/67 niños (65,7%) presentaban Resistencia Insulínica, siendo más frecuente en individuos púberes (26/29 insulín resistentes, frente a 18/38 en los prepúberes) ($p=0,01$). Los individuos insulín resistentes presentaban un colesterol HDL más bajo que los insulín sensibles (44 (12) frente a 53 (13) mg/dl) ($p=0,03$). De los 34 pacientes que presentaban AN, 9 eran insulín sensibles y 19 que no la presentaban eran insulín resistentes.

Conclusiones. En los niños y adolescentes obesos la Resistencia Insulínica es muy frecuente, incluso antes del inicio de la pubertad. Su frecuencia aumenta en individuos púberes y en aquellos con niveles bajos de colesterol HDL. La acantosis nigricans no es un buen marcador de Resistencia Insulínica.

PALABRAS CLAVE: Resistencia insulínica; Obesidad; Niños; Adolescentes; *Acanthosis nigricans*.

ABSTRACT: Objectives. To assess insulin resistance in obese children and adolescents, to analyse related variables and to prove if *acanthosis nigricans* is a good marker of insulin resistance.

Patients and methods. Prospective study of 7-15 year old overweight children with body mass index (BMI) above 97th percentile. Subjects with any glucose metabolism abnormality were excluded. Fifty healthy children with normal BMI were used as control group. Clinical variables were familial antecedents of type 2 diabetes, age, sex, pubertal situation, BMI, *acanthosis nigricans* (AN), arterial blood pressure and waist-hip ratio. Basal glycemia, insulinemia, triglycerides, cholesterol (total, HDL and LDL) and uric acid were determined. «HOMA» index was calculated and insulin resistance was defined when $> 3,8$. Results are given as mean (standard deviation).

Results. We included 67 subjects in the study (32 males) from 6,8 to 15,0 years of age (mean 11,6), 29 puberal y 38 prepuberal. Comparing to the control group, obese children showed significantly higher levels of glycemia (94,5 (7,7) vs 73,8 (3,1) mg/dl), insulinemia (26,7 (15,7) vs 12,0 (1,7) mU/l), HOMA (6,1 (3,7) vs 2,5 (1,6)) and triglycerides (107,9 (47,4) vs 65,2 (27,4) mg/dl) and lower levels of HDL-cholesterol (47,0 (10,0) vs 65,1 (15,9) mg/dl). 44/67 children (65,7%) were insulin resistant, 26/29 in puberty, vs 18/38 in prepuberty ($p=0,01$). Insulin resistant subjects showed lower HDL-cholesterol than insulin sensitive ones (44 (12) vs 53 (13) mg/dl) ($p=0,03$). 9/34 patients with AN were insulin sensitive and 19 without this finding were insulin resistant.

Conclusions. In obese children and adolescents insulin resistance is vary frequent, being present even before puberty. Puberal subjects and those with low HDL-cholesterol show higher rate of insulin resistance. *Acanthosis nigricans* is not a good marker of insulin resistance.

KEY WORDS: Insulin resistance; Obesity; Children; Adolescents; *Acanthosis nigricans*.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es, junto con la caries dental, el trastorno nutricional más fre-

cuente en los niños y jóvenes en las sociedades desarrolladas. Su prevalencia está aumentando progresivamente en las últimas décadas⁽¹⁾. En

Estados Unidos, donde la obesidad infantil es epidémica, el coste hospitalario derivado de ella ha alcanzado los 127 millones de dólares al año⁽²⁾. El problema se ve agravado si pensamos que se continúa en la edad adulta en aproximadamente la mitad de los casos^(3, 4).

El sobrepeso y la obesidad se asocian con resistencia insulínica, que es un predictor de enfermedades relacionadas con la edad (hipertensión, enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica, cáncer y diabetes tipo 2)⁽⁵⁻¹⁰⁾. Se ha demostrado una aparición más reciente de la diabetes tipo 2 en sujetos que han sido obesos desde la infancia^(11, 12).

En Estados Unidos la intolerancia hidrocarbonada es altamente prevalente en niños obesos (25% de prepúberes y 21% de púberes) y la diabetes tipo 2 aparece en el 4% de los adolescentes obesos⁽¹²⁾. En Europa la frecuencia de alteraciones del metabolismo glucídico en obesos de estas edades oscila desde el 35% en Alemania⁽¹³⁾ al 4,5% en Italia⁽¹⁴⁾.

Los objetivos de nuestro estudio han sido valorar la resistencia insulínica en un grupo de niños y adolescentes obesos, analizar las variables relacionadas con ella y, en particular, comprobar el significado de la presencia de *acantosis nigricans*.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de los niños de 7 a 15 años que consultaron por sobrepeso y presentaban un índice de masa corporal (IMC) mayor del percentil 97 para su edad y

sexo, según las «Curvas de Referencia para la Tipificación Ponderal» para la población infantil y juvenil⁽¹⁾. Se excluyeron los pacientes que presentaban alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado, según los criterios de 1997 de la Asociación Americana de Diabetes⁽¹⁵⁾.

Se contó con un grupo control de 50 niños sanos con IMC normal. Se recogieron las siguientes variables clínicas: antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (en primer o segundo grado), edad, sexo, peso al nacer, situación puberal (considerando al individuo púber si el estadio de Tanner era mayor de 1), talla, IMC, presencia de acantosis nigricans (AN) en cuello o axila, presión arterial sistólica y diastólica e índice cintura-cadera (cociente entre el perímetro de la cintura y el de la cadera). La talla se expresó en SDS (*standard deviation score*, escala de desviación estándar) según las referencias de Tanner. El IMC se calculó dividiendo el peso en kg por la talla en metros al cuadrado y se expresó en SDS según las curvas para la tipificación ponderal⁽¹⁾.

Se determinaron en ayunas glucemia, insulinemia, triglicéridos, colesterol (total, HDL y LDL) y ácido úrico. Se calculó el índice de resistencia insulínica «HOMA» (*Homeostasis model assessment*, modelo homeostático con datos basales)⁽¹⁶⁾, según la siguiente fórmula: $HOMA = \frac{\text{glucemia mmol/l}}{\text{Insulinemia mU/l}} \times 22,5$. Se definió resistencia insulínica cuando el valor de HOMA era superior a 3,8⁽¹⁷⁾.

Se definió dislipemia cuando se dio alguna de estas circunstancias: triglicéridos por encima de 150 mg/dl, LDL-colesterol por encima de 130 mg/dl o

HDL-colesterol por debajo de 35 mg/dl⁽¹⁸⁾.

Las variables cuantitativas se expresan como media (desviación estándar). Como métodos estadísticos se han utilizado test de Student y chi cuadrado, con apoyo de los programas informáticos «Excel» y «SPSS para Windows» versión 11,0. Se consideró significación estadística cuando *p* fue menor de 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 67 niños (32 varones) de 6,8 a 15,0 años de edad (media 11,6), 29 púberes y 38 prepúberes. Referían antecedentes familiares de diabetes 42 (62,7%). Fueron excluidas del estudio 3 mujeres púberes, por presentar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (glucemia alterada en ayunas en dos casos e intolerancia hidrocarbonada en el tercero).

La tabla I muestra las variables clínicas y bioquímicas del grupo de pacientes y del grupo control. Al compararlos, los obesos presentaron niveles significativamente más altos de presión arterial sistólica, glucemia, insulinemia, HOMA y triglicéridos, y más bajos de HDL-colesterol. En el grupo de niños obesos 18 presentaban dislipemia (26,9%) y 44 resistencia insulínica (65,7%).

La situación puberal y el nivel de colesterol HDL fueron las únicas variables significativamente diferentes entre los pacientes con y sin resistencia insulínica. El grado de obesidad fue similar entre los dos subgrupos de pacientes (Tabla II).

Del total de pacientes obesos, 34 mostraban AN en cuello y/o axila

TABLA I VARIABLES CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN LOS GRUPOS DE PACIENTES OBESOS Y CONTROLES. LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SE EXPRESAN COMO MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR)

Variable	Obesos N= 67	Controles N= 50	Significación
Edad (años)	11,6 (2,0)	10,9 (3,6)	No
Sexo varones / mujeres	32 / 35 (48/52%)	25 / 25 (50/50%)	No
Púberes / prepúberes	29 / 38 (43/57%)	23 / 27 (46/54%)	No
Anteced familiares diabetes	42 (62,7%)	28 (56,0%)	No
Peso al nacer (g)	3413 (663)	3411 (520)	No
Índice Masa Corporal (SDS)	2,91 (0,59)	0,84 (0,70)	P<0,001
Talla (SDS Tanner)	+1,42 (1,48)	+0,58 (1,17)	No
Pr arterial sistólica (mm Hg)	116,8 (15,6)	106,2 (16,0)	P<0,005
Pr arterial diastólica (mm Hg)	68,4 (12,0)	66,3 (8,3)	No
Acantosis nigricans	34 (50,7%)	0 (0%)	P<0,001
Glucosa (mg/dl)	94,5 (7,7)	73,8 (3,1)	P<0,001
Insulina (mU/l)	26,7 (15,7)	12,0 (1,7)	P<0,001
Índice HOMA	6,1 (3,7)	2,46 (0,60)	P<0,001
Insulín resistentes	44 (65,7%)	0 (0%)	P<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	107,9 (47,4)	65,2 (27,4)	P<0,001
Colesterol total (mg/dl)	165,9 (34,2)	174,7 (30,4)	No
Colesterol HDL (mg/dl)	47,0 (10,0)	65,1 (15,9)	P<0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	97,6 (25,7)	97,1 (23,1)	No
Ácido úrico (mg/dl)	5,5 (1,2)	5,4 (1,1)	No
Dislipémicos	18 (26,9%)	2 (4,0%)	P<0,001
Triglicéridos > 150 mg/dl	7	1	
HDL < 35 mg/dl	6	0	
LDL > 130 mg/dl	5	1	

(50,7%). Sin embargo, la presencia de esta alteración dermatológica no resultó ser un buen marcador de Resistencia Insulínica, puesto que 7 pacientes que la mostraban eran insulín sensibles y 19 que no la presentaban eran insulín resistentes (Tabla II).

DISCUSIÓN

La alta prevalencia de insulín resistencia entre los sujetos obesos es un dato corroborado en la bibliografía pediátrica y de adultos, tal y como hemos demostrado en nuestro trabajo.

En niños se sitúa alrededor del 50% en la mayoría de las series^(6, 13, 19-21), habiendo un amplio espectro que va desde el 39%⁽²²⁾, hasta el 91%⁽²³⁾. En una serie griega afecta al 80% de los púberes y al 54% de los prepúberes⁽²¹⁾. También es conocido que los niños y adolescentes obesos muestran valores más altos de triglicéridos y más bajos de colesterol HDL⁽²⁴⁾.

En nuestra serie, dentro del grupo de los obesos, la insulín resistencia no se asoció a mayor grado de obesidad, a diferencia de una publicación con 137 niños afroamericanos de 5 a 10 años⁽²⁵⁾. De la misma forma, una amplia serie

catalogana de 1.245 niños de 6 a 8 años obtiene valores significativamente superiores de insulinemia, colesterol total, LDL y triglicéridos y significativamente inferiores de HDL conforme aumenta el grado de obesidad⁽²⁶⁾.

Otras variables que se han relacionado en la literatura con insulín resistencia, pero no lo han hecho en nuestros datos, son las siguientes: el índice cintura-cadera^(2, 27), los antecedentes familiares de diabetes tipo 2⁽²²⁾ (aunque esta asociación otros autores la niegan)⁽¹²⁾, la etnia (mayor riesgo en estudios americanos en las minorías latina, africana y nativa⁽²⁾, menor en caucásicos⁽⁵⁾), la hipertrigliceridemia^(17, 22, 27-29), la tensión arterial^(20, 28, 30) y el bajo peso al nacer, dado que la malnutrición fetal podría originar un fenotipo «económico» o de supervivencia en condiciones de privación calórica que se convierte en diabético en condiciones de aporte calórico excesivo o incluso adecuado⁽³¹⁾. Como en nuestros resultados, un colesterol HDL disminuido se asocia a una mayor resistencia insulínica^(28, 30).

Aunque anteriormente se asoció la presencia de acantosis nigricans con resistencia insulínica⁽³²⁾ hoy en día se sabe que esto no siempre es así, tal y como hemos observado en nuestra serie de pacientes. En un trabajo norteamericano, sólo un 50% de niños con insulinemia mayor de 15 mcU/ml y un 65% con insulinemia mayor de 20 tienen esta lesión dermatológica y no se encontraron diferencias significativas de insulín resistencia entre aquellos niños con y sin ella⁽⁶⁾. En una serie de 1250 niños púberes argentinos, la presencia de *acantosis* se relacionó con la obesidad y no con la insulín resistencia⁽³³⁾.

TABLA II COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS VARIABLES EN LOS DOS SUBGRUPOS DE PACIENTES OBESOS: INSULÍN RESISTENTES Y NO INSULÍN RESISTENTES. LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SE EXPRESAN COMO MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR)

Variable	Insulín resistentes N=44	No insulín resistentes N=23	Significación
Edad (años)	11,8 (1,8)	11,0 (2,2)	No
Varones / mujeres	19 / 25	13 / 10	No
Prepúberes / púberes	18 / 26	20 / 3	P<0,05
Anteced familiares diabetes	28	14	No
Peso al nacer (g)	3417 (657)	3404 (698)	No
Índice Masa Corporal (SDS)	2,95 (0,57)	2,85 (0,61)	No
Índice Cintura-Cadera	0,90 (0,1)	0,86 (0,1)	No
Talla (SDS)	1,5 (1,4)	1,4 (1,5)	No
Pr arterial sistólica (mm Hg)	118 (19)	115 (13)	No
Pr arterial diastól (mm Hg)	69 (12)	68 (12)	No
Acantosis nigricans	25	9	No
Triglicéridos (mg/dl)	116 (46)	91 (49)	No
Colesterol total (mg/dl)	165 (32)	168 (39)	No
Colesterol HDL (mg/dl)	44 (12)	53 (13)	P<0,005
Colesterol LDL (mg/dl)	94 (24)	104 (29)	No
Dislipemia	14	4	No
Ácido úrico (mg/dl)	5,5 (1,1)	5,3 (1,2)	No

Según los resultados de nuestro trabajo podemos concluir que en niños y adolescentes obesos la resistencia insulínica es muy frecuente, incluso antes del inicio de la pubertad, aumentando su frecuencia en individuos púberes y en aquellos con niveles bajos de colesterol HDL. La *acantosis nigricans* no es un buen marcador de resistencia insulínica, por lo que la investigación de ésta no debe restringirse a los sujetos que presenten dicha lesión dérmica.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo colaborativo AEP-SENC-SEEDO. *Curvas de referencia para la tipificación ponderal*. Madrid: IMC, 2002.
- Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:1417-1427.
- Maffei C, Mogueiti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:71-76.
- Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993;**22**:1922-1935.
- Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:3574-3578.
- Nguyen TT, Keil MF, Russell DL, Pathomvanich A, Uwaifo GI, Sebring NG, et al. Relation of acanthosis nigricans to hyperinsulinemia and insulin sensitivity to overweight African American and white children. *J Pediatr* 2001;**138**:474-480.
- Ferrannini E. Insulin resistance is central to the burden of diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1997;**13**:81-86.
- Keen H. Insulin resistance and the prevention of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;**331**:1226-1227.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;**14**:173-194.
- Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001;**24**:1403-1410.
- Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2001;**133**:176-182.
- Sinha R, Fisch G, Teaghe B, Temborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;**346**:802-810.
- Wiegand S, Blankenstein O, Schnabel D, Krude H, Deiss D, Kordonouri O, et al. Obese children and adolescents of turkish and caucasian origin represent a high-risk group for type 2 diabetes in a western european environment. *Horm Res* 2002;**58**(suppl 2): 125 (abstract).
- Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003;**26**:118-124.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**:S33-S50.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and

- insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;**28**:412-419.
17. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de la insulin resistencia mediante insulinemia plasmática en ayunas e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001; **117**:530-533.
 18. NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol: levels in children and adolescents: National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;**89**:495-501.
 19. Adiyaman P, Ocal G, Berberoglu M, Aycan Z, Evliyaoglu O, Cetinkaya E. Hyperinsulinism and dyslipidemia in glucose tolerant and intolerant obese children. *Horm Res* 2002; **58**(suppl 2):123 (abstract).
 20. Averianov A, Bolotova N, Lazebnikova S. Metabolic syndrome in obese adolescents. *Horm Res* 2002;**58**(suppl 2):124 (abstract).
 21. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;**16**:555-560.
 22. Alonso M, Lecumberri B, Bobadilla B, Barrio R. Estudio de la insulino-resistencia en población obesa en edad pediátrica. *Endocrinol Nutr* 2002;**49**(Supl 1):56 (abstract).
 23. Silveira B, Durán M, Molina B, Peñalver D, Monereo S. Obesidad infantil: factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr* 2003;**50**(Supl 2):67 (abstract).
 24. Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakim A. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;**15**:1011-1016.
 25. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese african-american children. *Diabetes Care* 2001;**24**:1359-1364.
 26. Cabrinety N, Pisonero M, Armenteras A, Ajram J. Obesidad infantil: riesgo de futuro. *An Pediatr* 2003;**58**(Supl 2):175 (abstract).
 27. Kozarzewski M, Lara JI, Gonzalo MA, Rovira A, Sánchez-Vilar O, Herrera MT, et al. Resistencia a la insulina en varones y mujeres no diabéticos con normopeso, sobrepeso y distintos grados de la obesidad. *Endocrinol Nutr* 2002;**49**(Supl 1):59 (abstract).
 28. Colino E, Peña I, Saavedra P, Quintero S, Dominguez A, Ramos JC. Síndrome de insulinoresistencia en niños obesos. *An Pediatr* 2003;**58**(Supl 2):176 (abstract).
 29. Bueno G, Moreno LA, Tresaco B, Bueno M, Garagorri JM. Análisis clínico-metabólico de la insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos. *An Pediatr* 2003;**58**(Supl 2):177 (abstract).
 30. Chueca M, Oyarzábal M, Sola A, Martí A, Berrade A, Azanza MJ, et al. Obesidad en niños y adolescentes. Estudio de la sensibilidad a la insulina y otros factores de riesgo de síndrome metabólico. *An Pediatr* 2003;**58**(Supl 2):178 (abstract).
 31. Hales CN, Barker DJ. Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;**35**:595-601.
 32. Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, Gilkison CR, Shaheb S, Smith MM. Acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;**9**:407-418.
 33. Hirschler V, Aranda C, Oneto A, González C, Jadzinsky M. Is acanthosis nigricans a marker of insulin resistance in obese children? *Diabetes Care* 2002;**25**:2353.