

# UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTA MARÍA “ESCUELA DE POST GRADO”

## PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

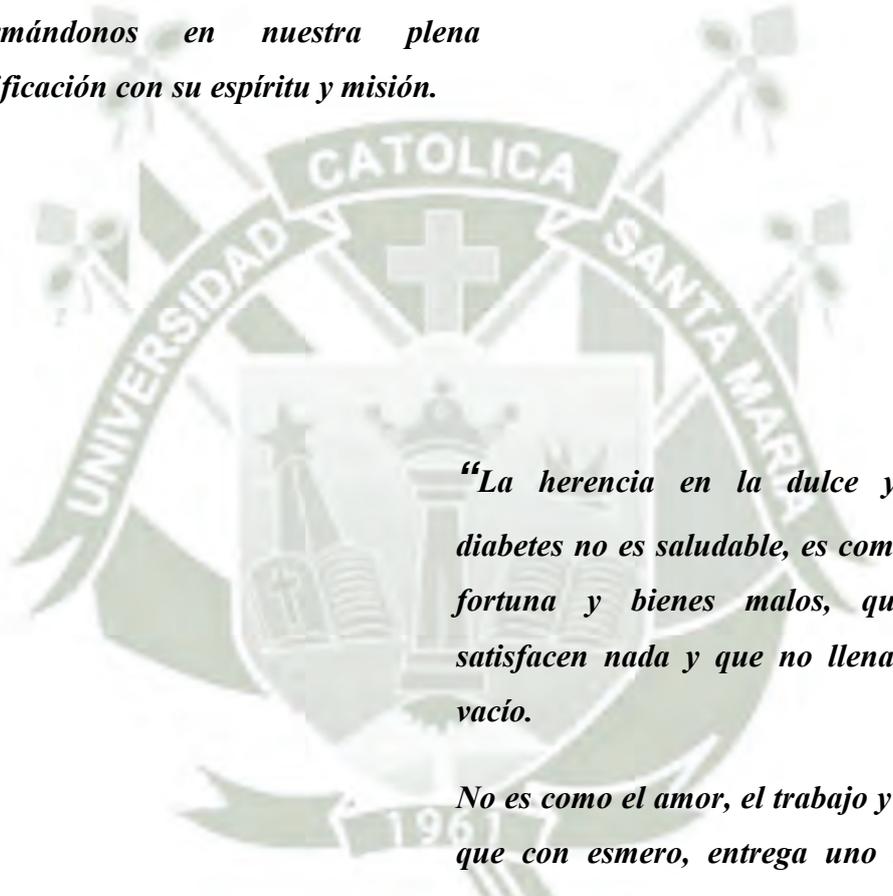


### “PREVALENCIA DE HIPERINSULINEMIA EN ADOLESCENTES OBESOS HIJOS DE PADRES CON DIABETES TIPO 2, DEL HOSPITAL III DE YANAHUARA ESSALUD, AREQUIPA 2001 - 2003”

**Tesis presentada por el Magíster:  
Filiberto Guillén Camargo  
para optar el Grado Académico de  
Doctor en Medicina.**

**AREQUIPA – PERÚ  
2003**

*Nuestro autentico reconocimiento que gracias a este trabajo que nos permite lograr la aspiración Académica y el Grado Doctoral, cuya consecuencia ha sido posible en el espacio brindado por la Escuela de Postgrado de la UCSM vaya para ellas mi sincera y leal gratitud reafirmandonos en nuestra plena identificación con su espíritu y misión.*

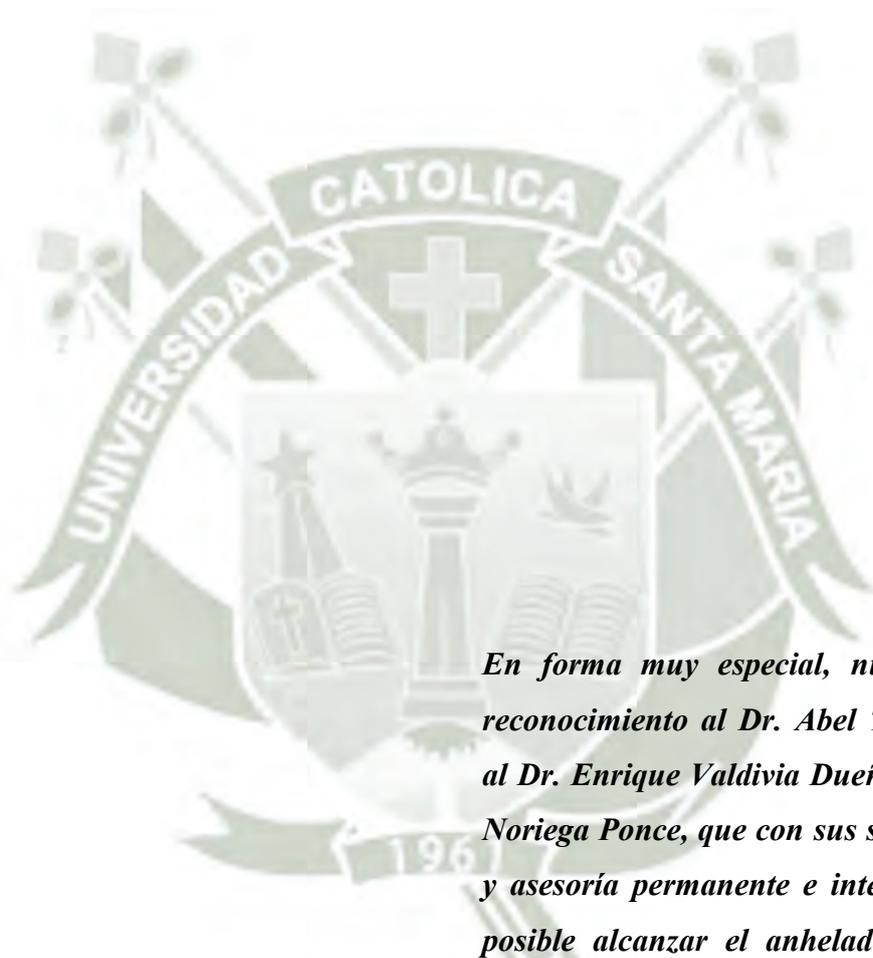


*“La herencia en la dulce y amarga diabetes no es saludable, es como heredar fortuna y bienes malos, que nunca satisfacen nada y que no llenan ningún vacío.*

*No es como el amor, el trabajo y el anhelo que con esmero, entrega uno mismo lo procesa, lo labora y lo logra con inmensa satisfacción y que llena nuestra conciencia y no deja ningún vacío ”.*

**Gregorio Marañón**

*Nuestro sincero reconocimiento a todos nuestros profesores del doctorado, a la familia diabética del hospital III de Yanahuara y a todas las personas en general que han contribuido a la finalización de este apasionante trabajo.*



*En forma muy especial, nuestra gratitud y reconocimiento al Dr. Abel Tapia Fernández, al Dr. Enrique Valdivia Dueñas y al Dr. Percy Noriega Ponce, que con sus sabias enseñanzas y asesoría permanente e intensiva han hecho posible alcanzar el anhelado y más elevado Grado Académico de Doctor a ellos con toda sinceridad amistad y lealtad, nuestro profundo agradecimiento.*

*A la memoria de mi recordada y honorable madre  
María Jesús, que partió en plena finalización de mi  
doctorado, “mami” has partido a la eternidad, pero  
has dejado una escuela de humanidad, trabajo,  
honestidad y que dignamente te sigue la familia.  
“Que Dios te tenga en el cielo mamá María Jesús”*

*A mi querida esposa Violeta que con su comprensión y  
tolerancia ha fortalecido el espíritu de trabajo y  
constancia en la familia, “Eta” te amo y te admiro.*

*A mis realizados hijos Richard y Gricel, Fernando y  
Mapi con su ejemplo de sacrificio y trabajo intensivo  
han nutrido mis esfuerzos.*

*A mis engreídos 5 nietos que con su alegría y apoyo  
emocional han constituido la razón de mi esfuerzo para  
lograr la realización y felicidad del Doctorado del  
“Grand father”.*

## ÍNDICE GENERAL

	<b>Pag.</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO I: RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>50</b>
<b>RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS.....</b>	<b>52</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>55</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>65</b>
<b>1. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>66</b>

<b>1.1.- PLANTEAMIENTO Y MARCO TEORICO .....</b>	<b>69</b>
<b>1.2.- PLANTEAMIENTO OPERACIONAL Y TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>121</b>
<b>1.3.- MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>122</b>
<b>1.4.- ESTRATEGIA DE RECOLECCION Y PROCESAMIENTO DE DATOS.....</b>	<b>126</b>
<b>1.5.- CRONOGRAMA DE TRABAJO.....</b>	<b>130</b>
<b>1.6.- ANEXOS COMPLEMENTARIOS .....</b>	<b>132</b>

## Resumen

El hallazgo en nuestro medio de una elevada prevalencia de resistencia a la insulina (88%) en adultos familiares de diabéticos (estudio que realizamos el año 2000), conjuntamente con el hecho de que la diabetes mellitus tipo 2 presenta una fase previa de hiperinsulinemia y que la obesidad, que es frecuente en este tipo de diabetes, constituye un factor importante en su desarrollo, nos han motivado a indagar, en una etapa más temprana de la vida, en familiares de primer grado de diabéticos que además presenten obesidad, sobre los niveles sanguíneos de insulina.

El objetivo principal del presente estudio es conocer en nuestro medio la prevalencia de hiperinsulinemia en adolescentes obesos hijos de padres (padre o madre) que padecen de diabetes tipo 2.

El estudio se llevó a cabo en un primer grupo de 50 adolescentes obesos hijos de diabéticos y en un segundo grupo también de 50 adolescentes obesos hijos de no diabéticos, del programa de diabetes del hospital III de Yanahuara ESSALUD. Los integrantes de ambos grupos de estudio fueron seleccionados al azar e involucraron a adolescentes de ambos sexos y de edades entre los 12 a 20 años. En todos ellos se dosó insulina 2 horas después de un desayuno simple estandarizado. Además, en una ficha clínica se consignó datos de cada uno de los adolescentes de los grupos de estudio, referentes a edad, sexo y otros datos antropométricos: peso, talla, IMC, y medida de la presión arterial. Datos personales, hijo(a) de diabético, tipo de carbohidratos (CHO) de la alimentación. Antecedentes personales clínicos: macrosomía fetal (neonatal), hipertensión arterial, presencia de acantosis nigricans, y antecedentes paternos o maternos de: Obesidad, HTA, ACV y otros.

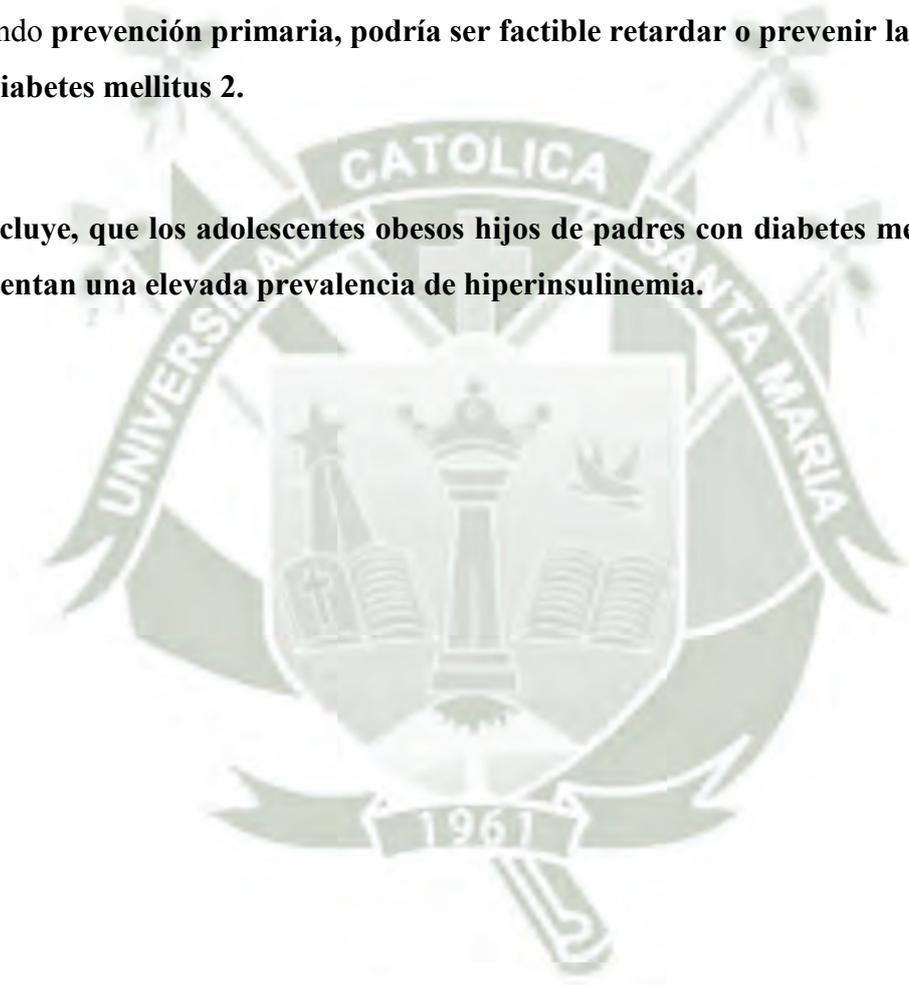
Los resultados evidenciaron una prevalencia de hiperinsulinemia en los adolescentes obesos hijos de diabéticos de 76% y en los adolescentes obesos hijos de no diabéticos de sólo 24%, también se evidenció en los casos de los grupos de estudio la ingesta de alimentos a predominio de carbohidratos simples (CHO) (60%), HTA

**(12%) presencia de acantosis nigricans (28%),** y el antecedente de macrosomía fetal (neonatal) **(44%)**

También se encontró en ambos grupos de estudio una mayor hiperinsulinemia en los estadios **Tanner III y IV.**

En los antecedentes de los padres con diabetes mellitus tipo 2 se evidenció, **la existencia de obesidad (74%), e HTA (70%).** La importancia de nuestros hallazgos, en una etapa relativamente temprana de la vida, radica en la posibilidad de que realizando **prevención primaria, podría ser factible retardar o prevenir la aparición de la diabetes mellitus 2.**

**Se concluye, que los adolescentes obesos hijos de padres con diabetes mellitus tipo 2, presentan una elevada prevalencia de hiperinsulinemia.**



## ABSTRACT

**The findings in our environment of high prevalence of insulin resistance (88%) in adults, relatives of diabetic patients (study performed by us in the year 2000) in concert with the fact that diabetes mellitus type 2 has a previous stage of hiperinsulinemia and that obesity, frequent in this type of diabetes is a risk factor of risk in its development; that is why we are motivated to evaluate, early in life, bloody insulin levels in first grade relatives of diabetic patients who are obese.**

The main objective of this study is to determine the prevalence of hyperinsulinemia on obese adolescent sons of parents (father or mother) with type 2 diabetes mellitus,

We studied 50 obese adolescents whose parents were diagnosed of diabetes. A second group included 50 adolescents too. In this second group their parents were non diabetic we performed the study in the Yanahuara hospital belonging to the social security system ESSALUD. Ages were between 12 and 20 years, postprandial insulin values were assayed two hours after a standardized breakfast meal. Both demographic and clinical data were recorded such as: age, gender, anthropometry, feeding habits, clinical features of their parents (diabetes mellitus, arterial hypertension, strokes, etc.) Clinical data recorded included: age, gender, anthropometric data (weight, height, BMI), blood pressure levels. Personal data included: diabetic parents, feeding habits, carbohydrate intake, alcohol, tobacco, others. Clinical personal background included: fetal macrosomy, arterial hypertension, acanthosis nigricans, family history of obesity, strokes, AMI and others.

Results show that hyperinsulinemia in obese adolescents sons of diabetic parents was **76%** while in obese adolescents sons of non diabetic parents it was just **24%**, too evidences in the obese study's group of food ingestion predominantly based on simple carbohydrates (**60%**), HTA (12%), acanthosis nigricans (**28%**), antecedent of fetal macrosomy (**44%**)

Also we found in both study's group a major hyperinsulinemia in stages of development Tanner III and IV

In antecedents of the relatives with type 2 diabetes mellitus went evidenced the existence of obesity (**74%**), and HTA (**70%**). The importance of we findings, in early in

life, it is in the possibility of what making primary prevention, may be factible, in order to delay o prevent the type 2 diabetes mellitus.

**It is our conclusion that obese adolescents sons of parents with type 2 diabetes mellitus show a high prevalence of hiperinsulinemia.**



## INTRODUCCIÓN

**Por los resultados obtenidos en el anterior trabajo de investigación que realizamos en familiares adultos cercanos de diabéticos, en el que se encontró una prevalencia de resistencia a la insulina de un 88%, nos pareció de interés conocer en los adolescentes obesos hijos de diabéticos los niveles de insulina en sangre.**

La presente investigación tiene la finalidad de determinar la prevalencia de hiperinsulinemia en adolescentes obesos hijos de padres con diabetes mellitus tipo 2 del hospital III de Yanahuara.

**Además se investigó la presencia de factores de riesgo que podrían tener correlación con los niveles de insulina encontrados en los adolescentes del estudio.**

Para ello diseñamos un estudio en un grupo de 50 adolescentes obesos hijos de diabéticos (50% de padres y 50% de madres diabéticas) y un segundo grupo de 50 adolescentes obesos hijos de padres no diabéticos; en los integrantes de ambos grupos se determinó la **prevalencia de hiperinsulinemia**, demostrando que los **hijos obesos con el antecedente de padres diabéticos presentan una prevalencia significativamente aumentada de hiperinsulinismo**, a diferencia de los hijos obesos de padres no diabéticos. La referida resistencia a la insulina puede aumentar el riesgo de un inicio temprano de la diabetes mellitus si no se controla la obesidad en estos adolescentes.

La diabetes mellitus tipo 2 es considerada en el presente siglo como una “PANDEMIA MUNDIAL” y constituye un serio problema de “Salud Publica” generando un excesivo gasto económico en el paciente, en la familia, en la sociedad y en el Estado.

En el PERU, en el momento actual, la prevalencia de diabetes mellitus llega al 10%, existiendo el peligro de que este porcentaje se incremente ya que la mayoría de nuestra población es de origen mestizo y la herencia española tiene carga genética para la diabetes mellitus tipo 2. Sumado a esto tenemos en nuestro medio la presencia de una serie de factores desencadenantes de diabetes mellitus como: la Obesidad, estilos de vida, sedentarismo, contaminación ambiental, contaminación de alimentos, y bebidas, crisis sociocultural, económica y sobretodo política que generan mayor strees.

Consideramos que la presente investigación constituye un pequeño, pero **importante aporte en la preocupante y fascinante patología de la diabetes mellitus tipo 2, en la cual la prevención primaria precoz se debe iniciar en edades tempranas y**

especialmente en todos los hijos de los pacientes diabéticos, para retardar o prevenir la aparición de la diabetes; se debe tener presente asimismo que cuando **se debuta con diabetes mellitus tipo 2 existe ya la presencia de las conocidas complicaciones crónicas**: retinopatía, coronariopatía, nefropatía, neuropatía, etc. y que el compromiso de la **microangiopatía diabética** empieza mucho antes que el inicio de la diabetes. **El interés e importancia del presente estudio** radica en que es uno de los **primeros realizados en el país**.

**Los resultados obtenidos verifican la hipótesis planteada en el presente estudio**, la misma que fue relatada en los siguientes términos: “Dado que se ha encontrado en los familiares adultos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estados de hiperinsulinemia es posible también que exista hiperinsulinemia en adolescentes obesos hijos de diabéticos”, con lo que queda totalmente aceptada dicha hipótesis.

De igual manera este interesante trabajo que nos permite lograr la aspiración académica y el Grado Doctoral, cuya consecuencia ha sido posible en el espacio brindado por la Escuela de Postgrado de la UCSM, vaya para ellas mi sincera y leal gratitud reafirmandonos en nuestra plena identificación con su espíritu y misión.

**TABLA N° 1**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS ADOLESCENTES OBESOS**  
**SEGÚN EL RANGO DE EDAD EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

<i>Rango de Edad (años)</i>	<b>ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO</b>			
	<i>Casos</i>		<i>Controles</i>	
	<i>N°</i>	<i>%</i>	<i>N°</i>	<i>%</i>
<i>12 a 14</i>	<i>7</i>	<i>14</i>	<i>4</i>	<i>8</i>
<i>15 a 16</i>	<i>8</i>	<i>16</i>	<i>4</i>	<i>8</i>
<i>17 a 18</i>	<i>20</i>	<i>40</i>	<i>12</i>	<i>24</i>
<i>19 a 20</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>30</i>	<i>60</i>
<b><i>TOTAL</i></b>	<b><i>50</i></b>	<b><i>100</i></b>	<b><i>50</i></b>	<b><i>100</i></b>
<i>P&gt;0.05</i>			<i>t = -1.98</i>	

*Promedio de edad 17.4 ( $\pm 1.762$ años) para los casos y*

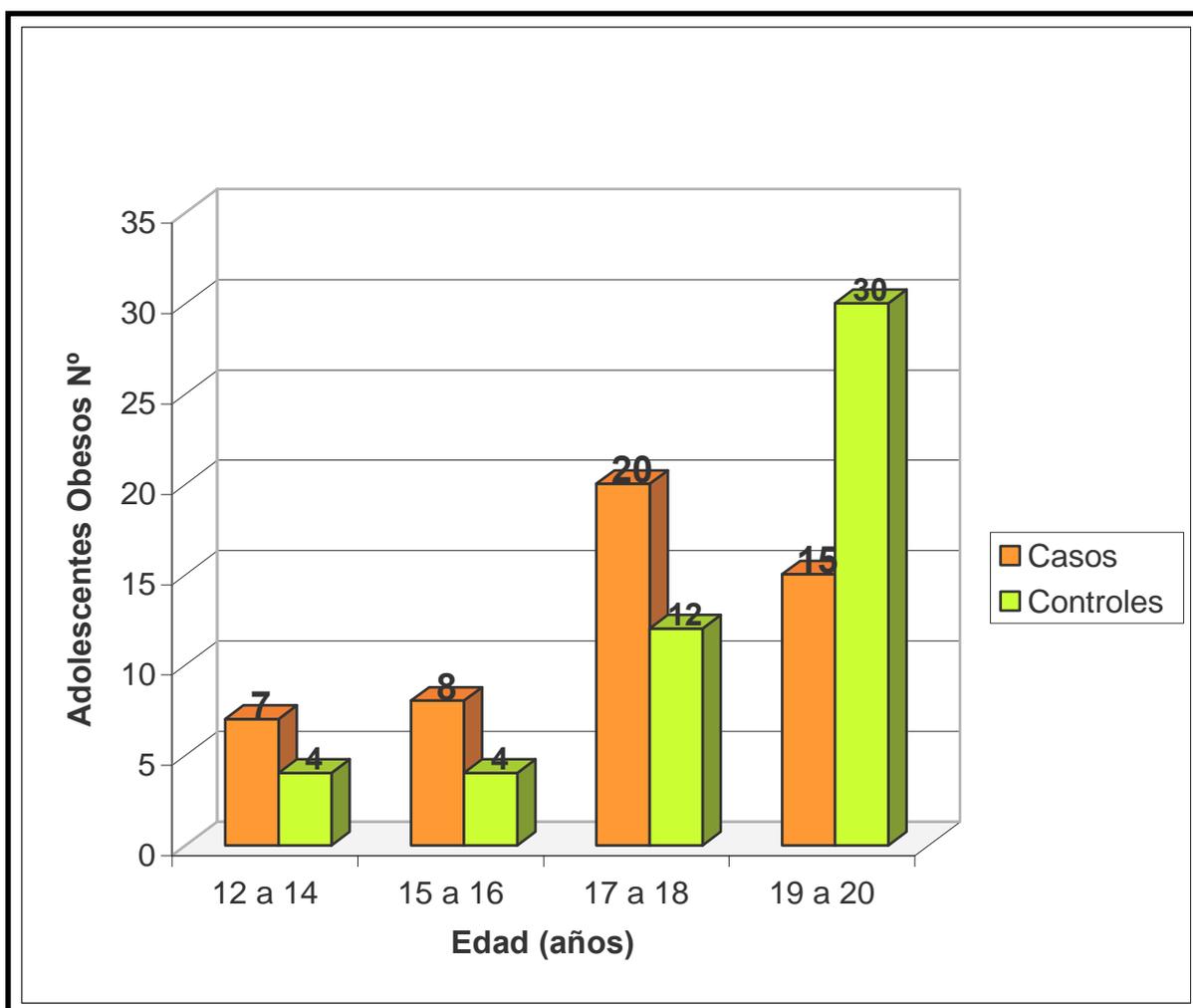
*Promedio de edad 17.7 ( $\pm 2.061$ años) para los controles*

*La edad fue sometida a la prueba estadística t-student's no encontrándose diferencias significativas entre los grupos casos y controles ( $p>0.05$ ) (anexo N° 9)*

*En el rango de edades de los 17 a 20 años existe mayor número de obesos en ambos grupos.*

**FIGURA N° 1**

**DISTRIBUCIÓN DE LOS ADOLESCENTES OBESOS  
SEGÚN EL RANGO DE EDAD EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO**



*Esta figura muestra en forma gráfica los rangos de edad de los integrantes de los grupos de estudio.*

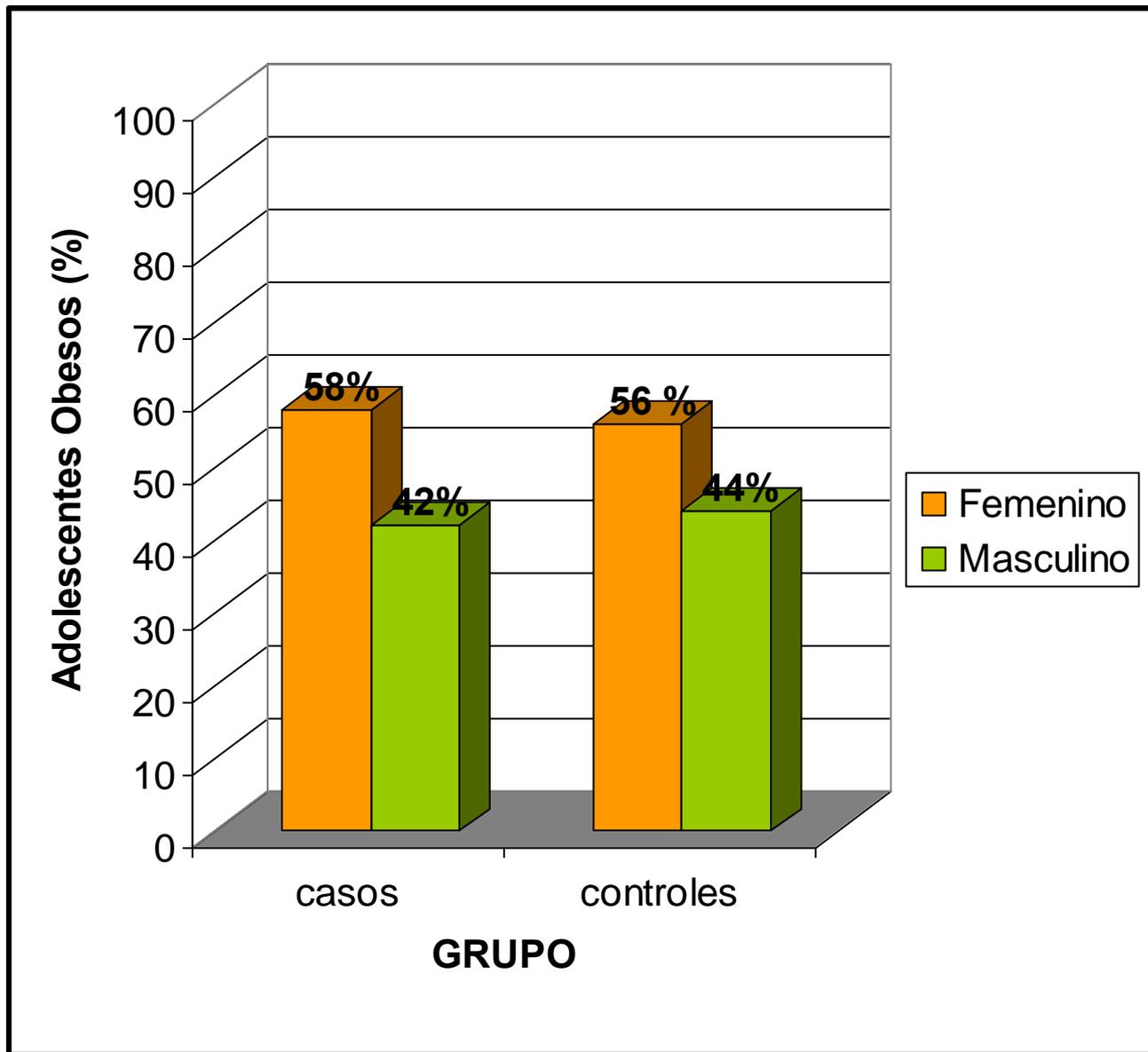
**TABLA N° 2****DISTRIBUCIÓN DE LOS ADOLESCENTES OBESOS  
SEGÚN EL GENERO EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

GENERO	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
Femenino	29	58	28	56
Masculino	21	42	22	44
TOTAL	50	100	50	100

 $p > 0.9$  $X^2 = 0.4$ 

*Los resultados resumidos en esta tabla muestran que en ambos grupos de estudio predominan los adolescentes de género femenino, pero no existe diferencia estadística significativa entre ambos grupos en cuanto al género.*

**FIGURA N°2**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS ADOLESCENTES OBESOS**  
**SEGÚN EL GENERO EN LOS GRUPOS ESTUDIO**



*En esta figura se puede apreciar que en ambos grupos de estudio (casos y controles) predominan los adolescentes de género femenino*

**TABLA N° 3****HIPERINSULINEMIA DE ADOLESCENTES OBESOS**  
**DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

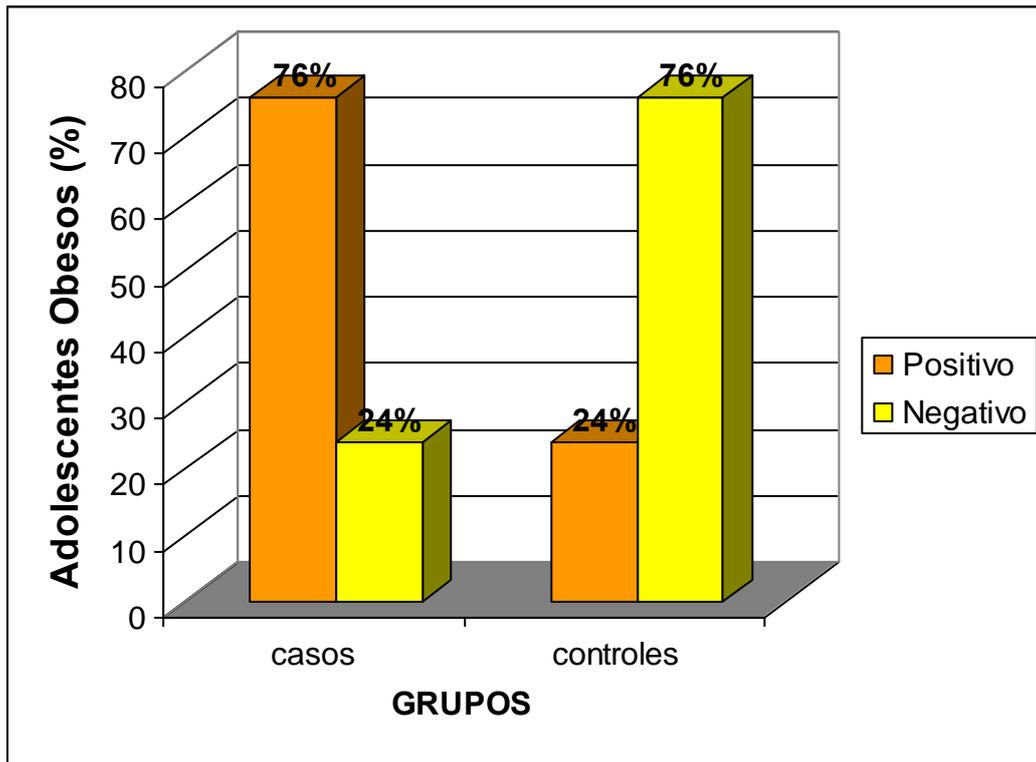
HIPERINSULINEMIA (NIVELES INSULINA > 25 uU/ml)	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
SI	38	76	12	24
NO	12	24	38	76
TOTAL	50	100	50	100

 $P < 0.001$  $X^2 = 4.6$ 

Los resultados de la presente tabla evidencian una **prevalencia** de hiperinsulinemia en los casos de **76%** y en los controles del **24%** con una **diferencia estadística muy significativa**. La **prevalencia relativa** fue de **3.1**

**FIGURA N° 3**

**HIPERINSULINEMIA DE ADOLESCENTES OBESOS DE LOS  
GRUPOS DE ESTUDIO.**



*La representación gráfica pone en evidencia la mayor hiperinsulinemia en el grupo de casos.*

**TABLA N° 4**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS ADOLESCENTES OBESOS CON**  
**HIPERINSULINEMIA SEGÚN EL GÉNERO EN LOS GRUPOS DE**  
**ESTUDIO**

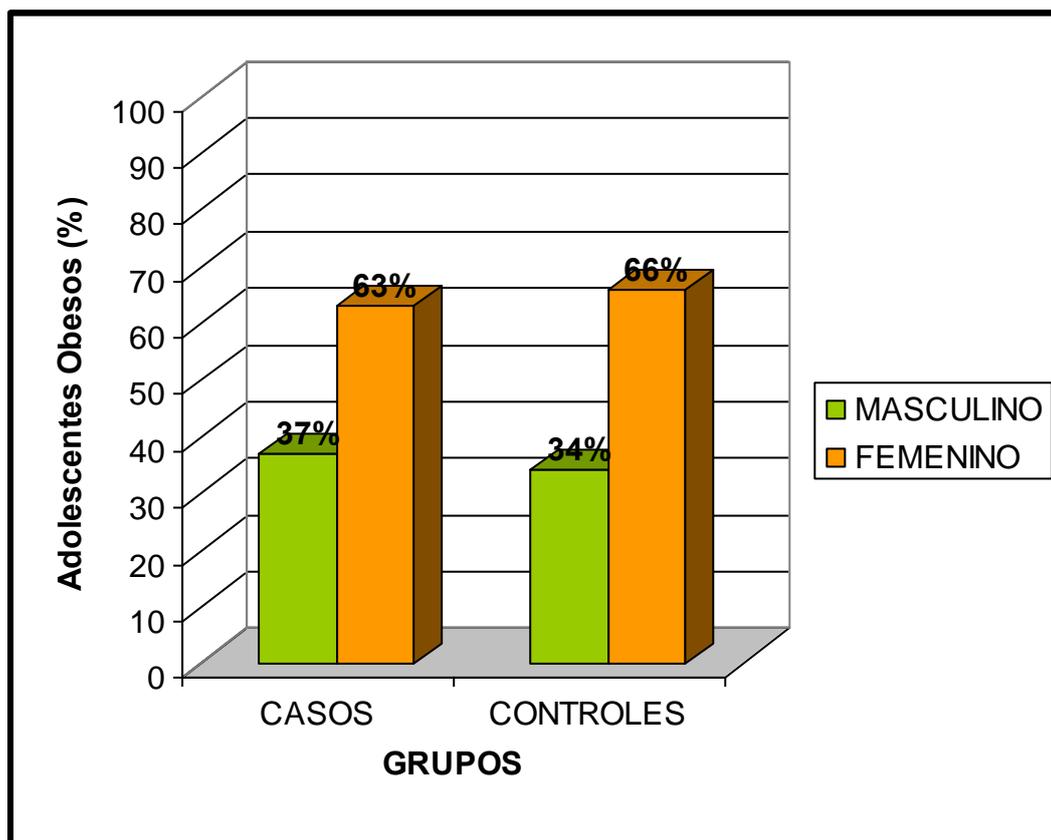
GÉNERO	ADOLESCENTES OBESOS CON HIPERINSULINEMIA: GRUPOS			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
MASCULINO	14	37	4	34
FEMENINO	24	63	8	66
TOTAL	38 (+)	100	12(+)	100

$p > 0.10$

$X^2 = 0.4$

*En la presente tabla apreciamos que en ambos grupos de estudio (casos y controles) la hiperinsulinemia predomina en el género femenino no encontrándose diferencia significativa entre ellos.*

**FIGURA N° 4**  
**DISTRIBUCIÓN DE LOS ADOLESCENTES OBESOS CON**  
**HIPERINSULINEMIA SEGÚN EL GÉNERO EN LOS GRUPOS DE**  
**ESTUDIO**



*En esta figura se puede apreciar que en cuanto a la hiperinsulinemia, el **género femenino** es el que presenta mayor cantidad de individuos tanto en el grupo Casos como en el grupo controles.*

**TABLA N° 5**

**GRADOS DE OBESIDAD (INDICE DE MASA CORPORAL –IMC-) DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

GRADOS DE OBESIDAD (IMC:Kg/m <sup>2</sup> )	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
Leve o grado I (27 -29.9Kg/ m <sup>2</sup> )	14	28	10	20
Moderada o grado II ( 30 – 39.9kg/m <sup>2</sup> )	28	56	34	68
Severa o grado III ( > 40 kg/m <sup>2</sup> )	8	16	6	12
<b>TOTAL</b>	50	100	50	100

$P > 0.05$

$X^2 = 0.4$

*En esta tabla se aprecia que no hay diferencia estadística entre los dos grupos (**P >0.05**) en cuanto a los grados de obesidad.*

**TABLA N° 6**

**GRADOS DE OBESIDAD E HIPERINSULINEMIA EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO.**

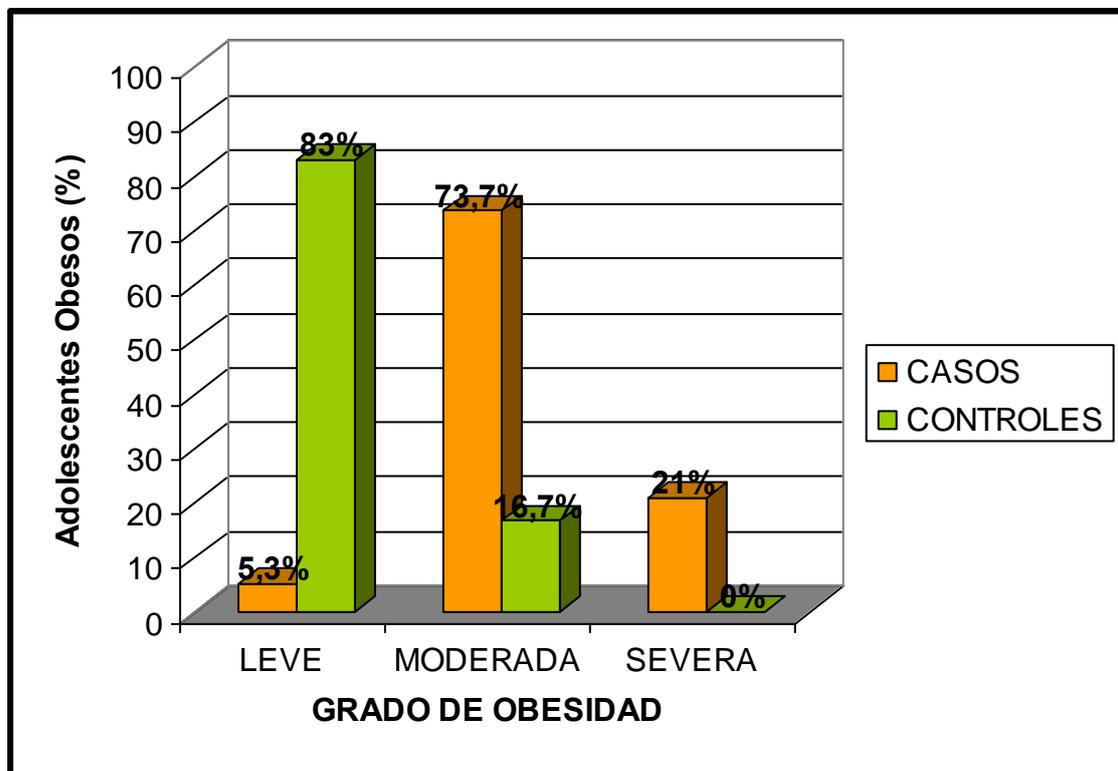
Grados de obesidad	ADOLESCENTES OBESOS CON HIPERINSULINEMIA: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
Leve ó I°	2	5.3	10	83
Moderada ó II°	28	73.7	2	16.7
Severa ó III°	8	21	0	0
Total	38	100	12	100

*P* < 0.004

$X^2 = 3.2$

*Esta tabla pone en evidencia una diferencia altamente significativa entre los grupos casos y controles cuando los sujetos con hiperinsulinemia de ambos grupos son clasificados según sus grados de obesidad. Como se observa en la tabla, la suma de los sujetos con obesidad moderada (73.7%) y severa (21%) representan el 94.7%; por otra parte el 83% de los sujetos hiperinsulinémicos del grupo controles presentan obesidad leve.*

**FIGURA N° 5**  
**GRADOS DE OBESIDAD E HIPERINSULINEMIA EN LOS**  
**GRUPOS DE ESTUDIO.**



*En esta figura se puede apreciar en forma gráfica lo ya comentado en la tabla N°6*

**TABLA N° 7**  
**ANTECEDENTE DE MACROSOMÍA FETAL**  
**EN ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

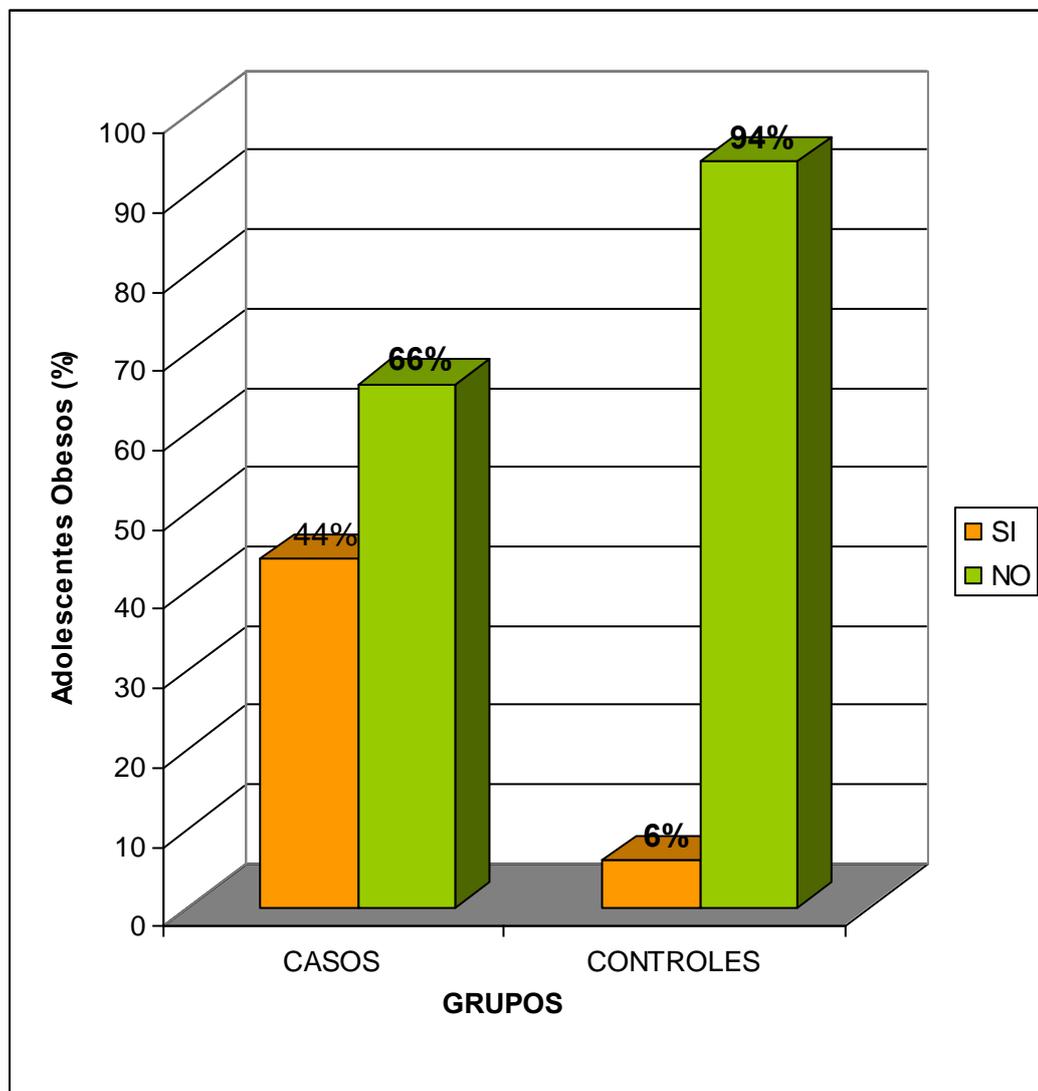
MACROSOMÍA FETAL (Peso recién nacido > 4Kg).	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
SI	22	44	3	6
NO	28	66	47	94
TOTAL	50	100	50	100

$p < 0.05$

$X^2 = 4.1$

*Los datos de esta tabla ponen en evidencia una diferencia significativa entre ambos grupos en los antecedentes de macrosomía fetal (siendo mayor en el grupo de casos), presentando una prevalencia relativa de 7.3*

**FIGURA N° 6**  
**ANTECEDENTE DE MACROSOMÍA FETAL**  
**EN ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS ESTUDIO**



*En esta Fig. se aprecia en forma grafica la significativa mayor presencia de macrosomía fetal en el grupo de casos.*

**TABLA N° 8**  
**DIETA A PREDOMINIO DE CARBOHIDRATOS**  
**SIMPLES EN ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE**  
**ESTUDIO**

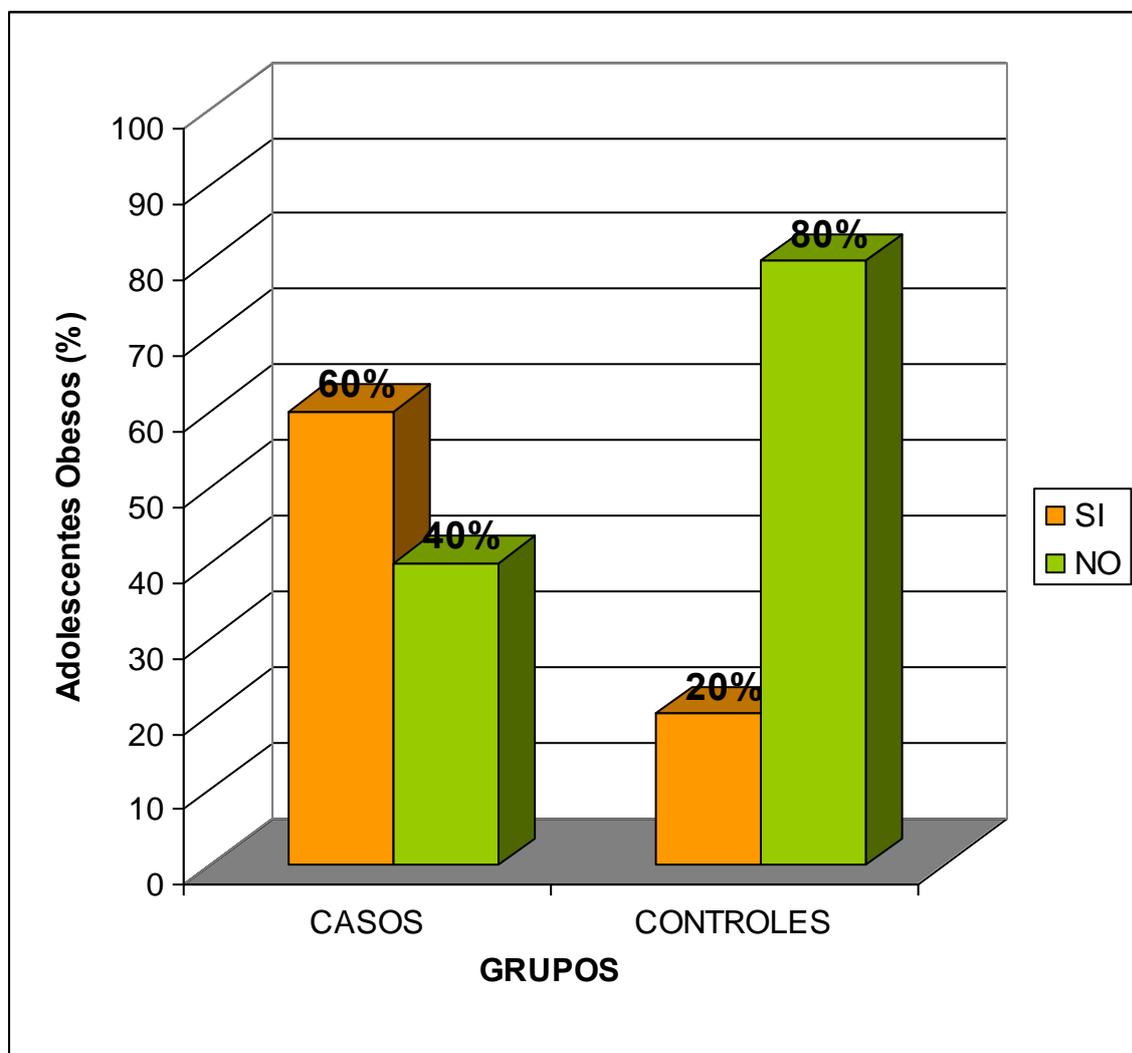
DIETA > 60% CHO SIMPLES	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPOS			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
SI	30	60	10	20
NO	20	40	40	80
TOTAL	50	100	50	100

$p < 0.003$

$X^2 = 3.8$

*Los datos anteriores muestran que la dieta a predominio de carbohidratos simples constituye el tipo de alimentación de un significativo mayor porcentaje de adolescentes obesos del grupo casos (**60%**) en relación al grupo controles (**20%**) , lo que se muestra en forma grafica en la **fig N° 7**.*

**FIGURA N° 7**  
**DIETA A PREDOMINIO DE CARBOHIDRATOS**  
**SIMPLES DE ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE**  
**ESTUDIO**



**TABLA N° 9**

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN ADOLESCENTES OBESOS DE  
LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

HTA	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
SI	6	12	2	4
NO	44	88	48	96
TOTAL	50	100	50	100

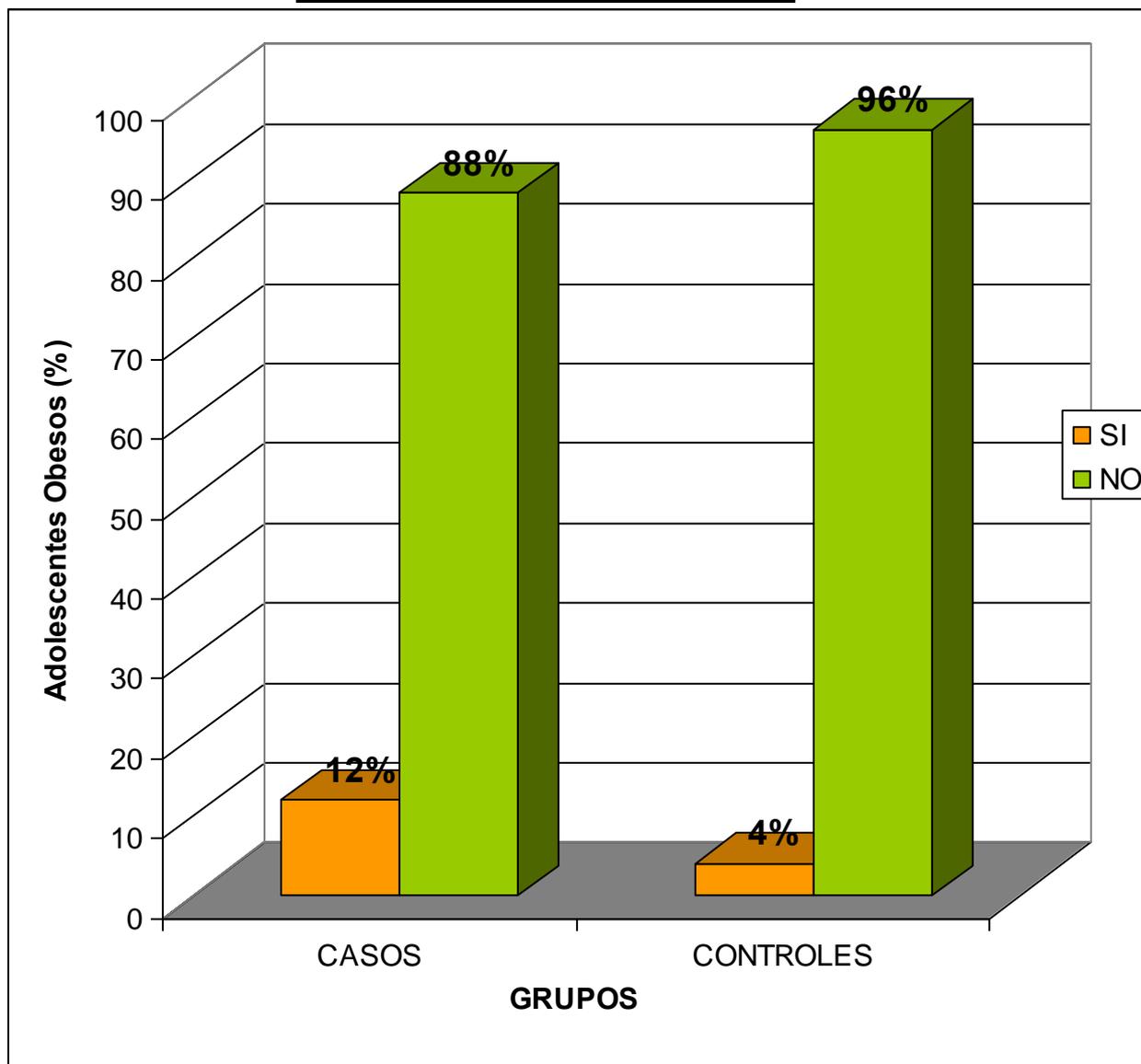
$p < 0.05$

$X^2 = 2.8$

*Esta tabla pone en evidencia una significativa mayor presencia de HTA en adolescentes de grupo casos (12%), en relación a los del grupo controles (4%), con una prevalencia relativa de 3. Se usaron los criterios de Albert P. Rocchini para identificar los individuos con hipertensión arterial .(ver anexo N° 4)*

**FIGURA N° 8**

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LOS ADOLESCENTES OBESOS  
DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**



*Esta Fig. muestra en forma gráfica la diferencia en el porcentaje de adolescentes con hipertensión arterial en los grupos de estudio.*

**TABLA N° 10**

**ACANTOSIS NIGRICANS EN LOS ADOLESCENTES OBESOS EN ESTUDIO**

ACANTOSIS NIGRICANS	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
SI	14	28	4	8
NO	36	72	46	92
TOTAL	50	100	50	100

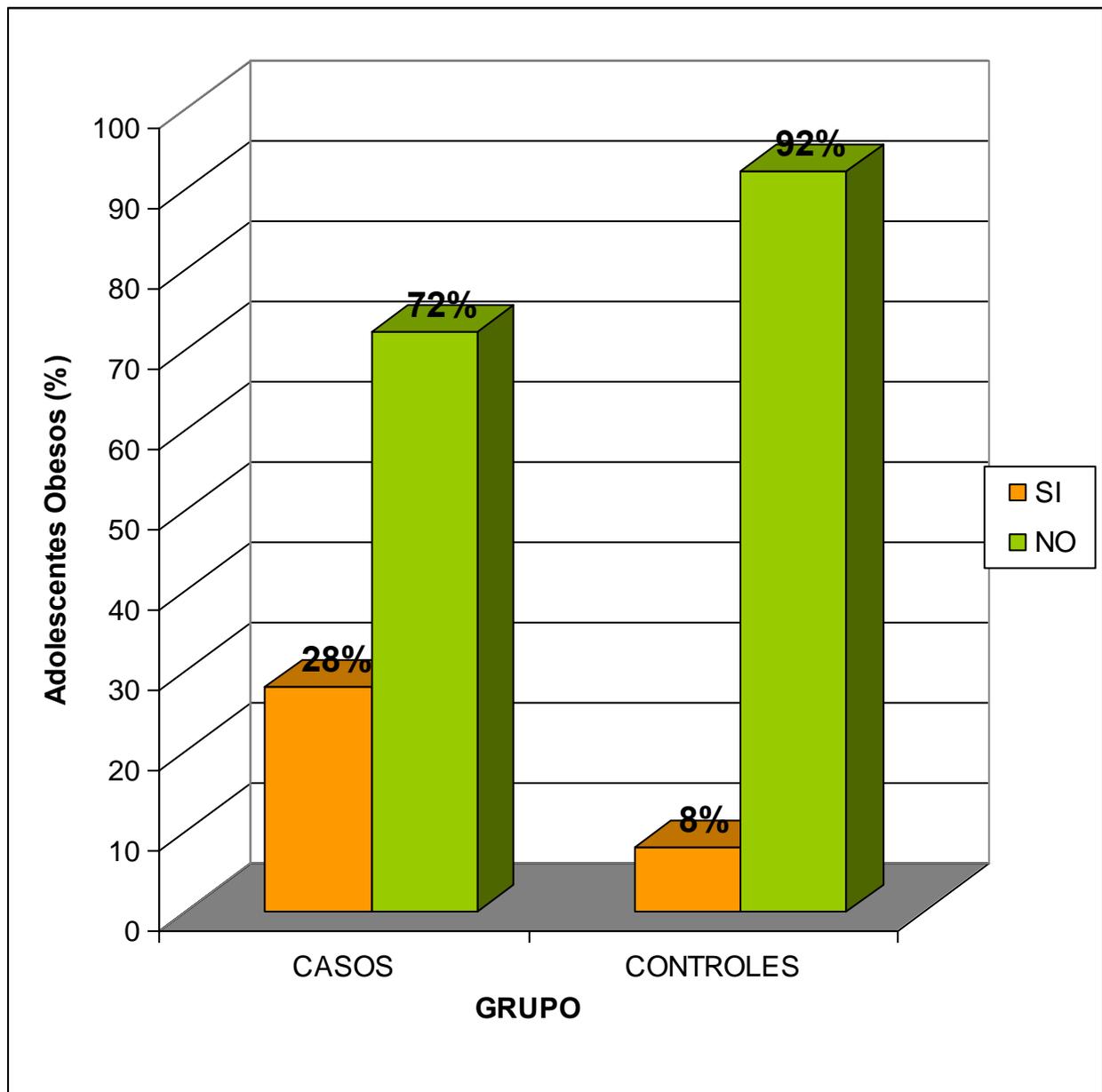
$p < 0.003$

$X^2 = 4.9$

Los datos de esta tabla ponen en evidencia **una significativa mayor presencia de Acantosis Nigricans** en los adolescentes del grupo casos (28%) en relación a los del grupo controles (8%), lo que se muestra en forma gráfica en la fig N° 9.

**FIGURA N° 9**

**ACANTOSIS NIGRICANS EN LOS ADOLESCENTES OBESOS EN ESTUDIO.**



**TABLA N° 11**

**ANTECEDENTES DE OBESIDAD EN PADRES**  
**DE LOS ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE**  
**ESTUDIO**

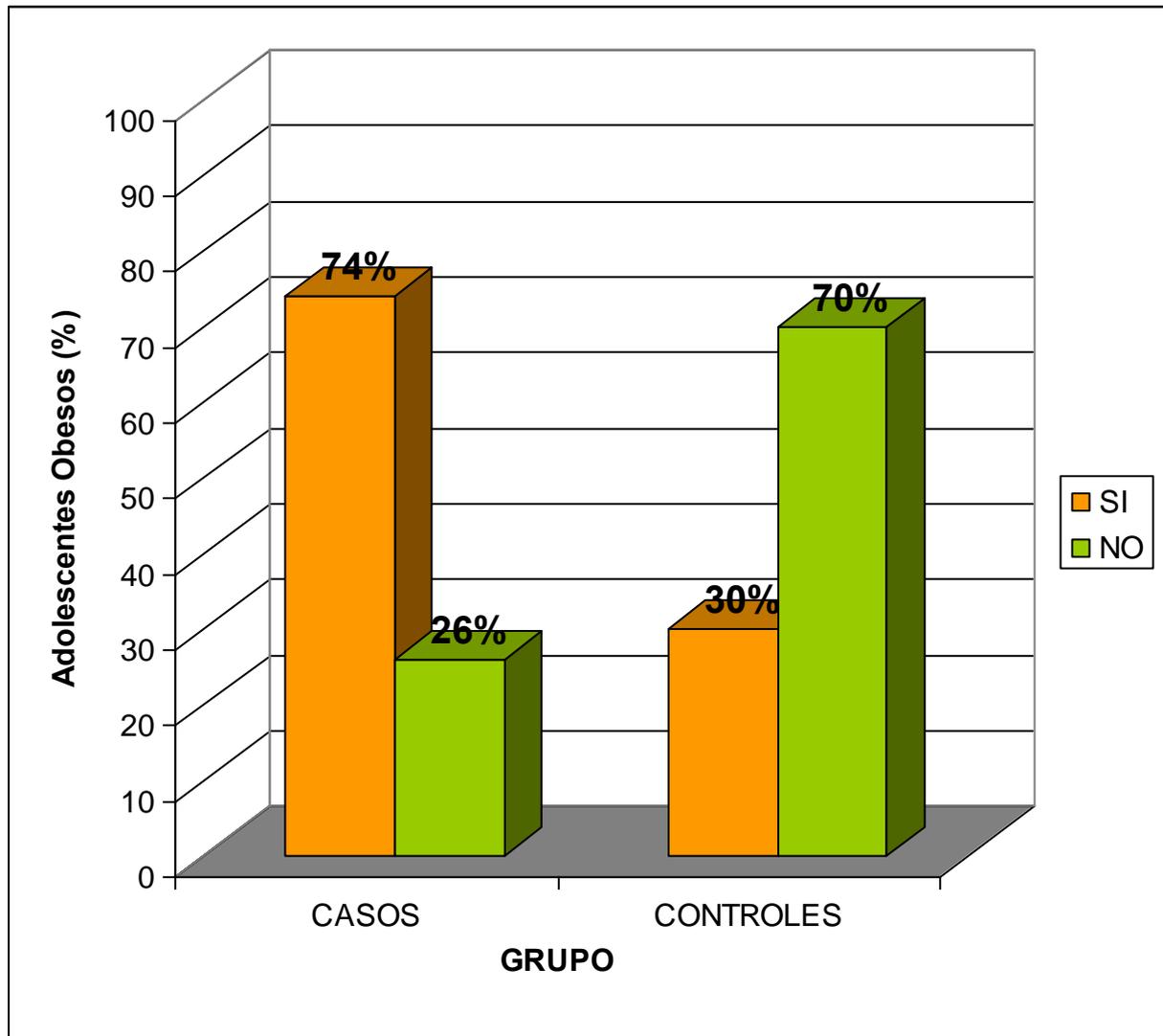
PADRE O MADRE OBESOS	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPOS			
	Casos		Controles	
	N°	%	N°	%
SI	37	74	15	30
NO	13	26	35	70
TOTAL	50	100	50	100

 $P < 0.001$  $X^2 = 4.0$ 

Los datos de esta tabla muestran que un significativo mayor porcentaje de adolescentes del grupo casos tienen padres obesos (**74%**) en relación a los del grupo controles (**30%**) lo que también se observa en forma gráfica en la fig N° 10. En cuanto a este antecedente hay una prevalencia relativa de **2.4**.

**FIGURA N° 10**

**ANTECEDENTES DE OBESIDAD EN PADRES  
DE LOS ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE  
ESTUDIO**



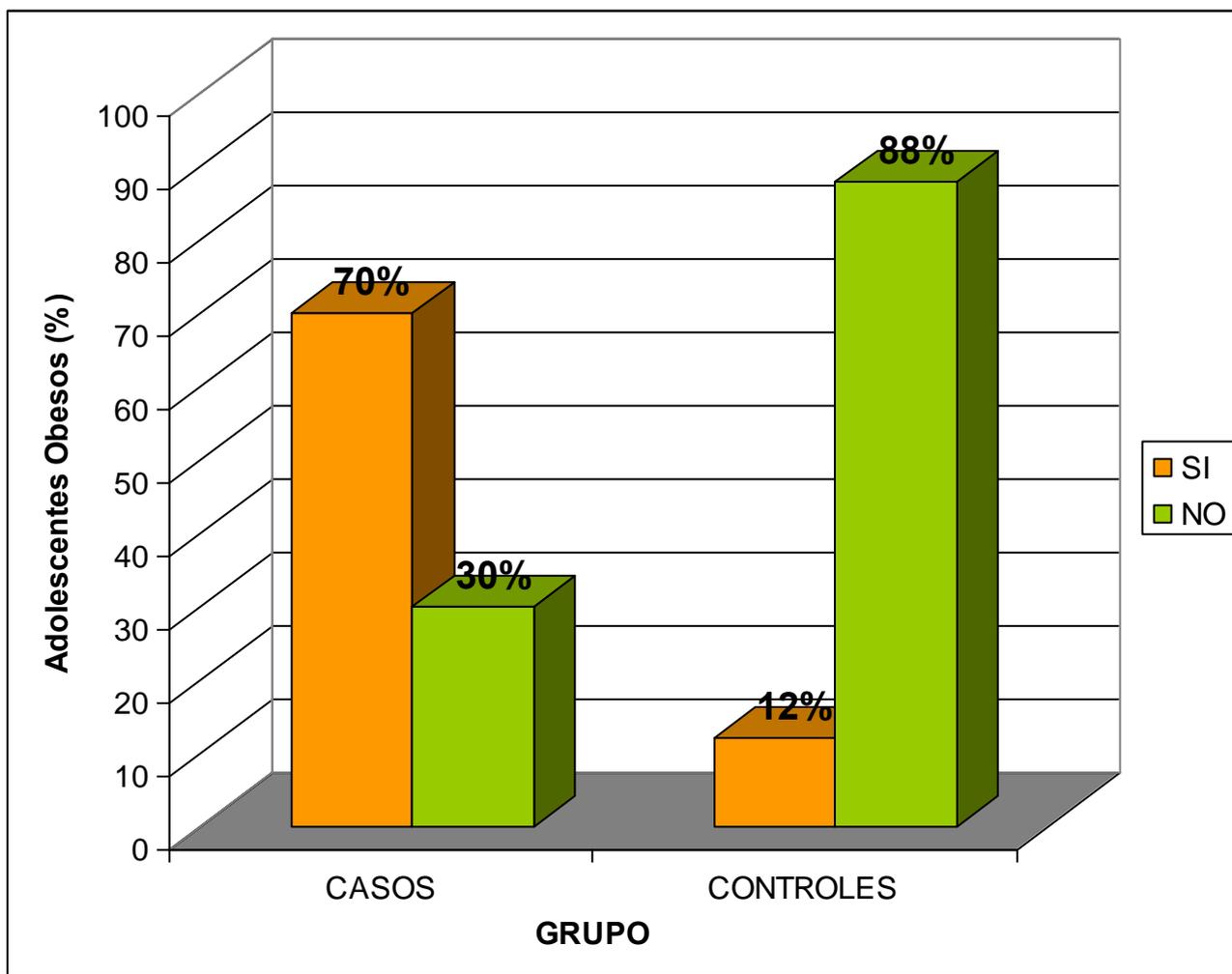
**TABLA N° 12**  
**HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN PADRES (PADRE O MADRE)**  
**DE LOS ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE**  
**ESTUDIO**

HIPERTENSION ARTERIAL DE PADRE O MADRE	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
SI	35	70	6	12
NO	15	30	44	88
TOTAL	50	100	50	100

p < 0.05 X<sup>2</sup>=1.3

*Esta tabla pone en evidencia que un significativo mayor porcentaje de adolescentes del grupo casos tienen padres hipertensos (70%) , en relación a los del grupo controles (12%) , lo que se observa en forma grafica en le fig N° 11.*

**FIGURA N° 11**  
**HIPERTENSIÓN ARTERIAL DE PADRES (PADRE O MADRE)**  
**DE LOS ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE**  
**ESTUDIO**



**TABLA N° 13**

**ANTECEDENTE DE ACCIDENTES CEREBRO VASCULARES  
(ACV) DE PADRES (PADRE O MADRE) DE LOS  
ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

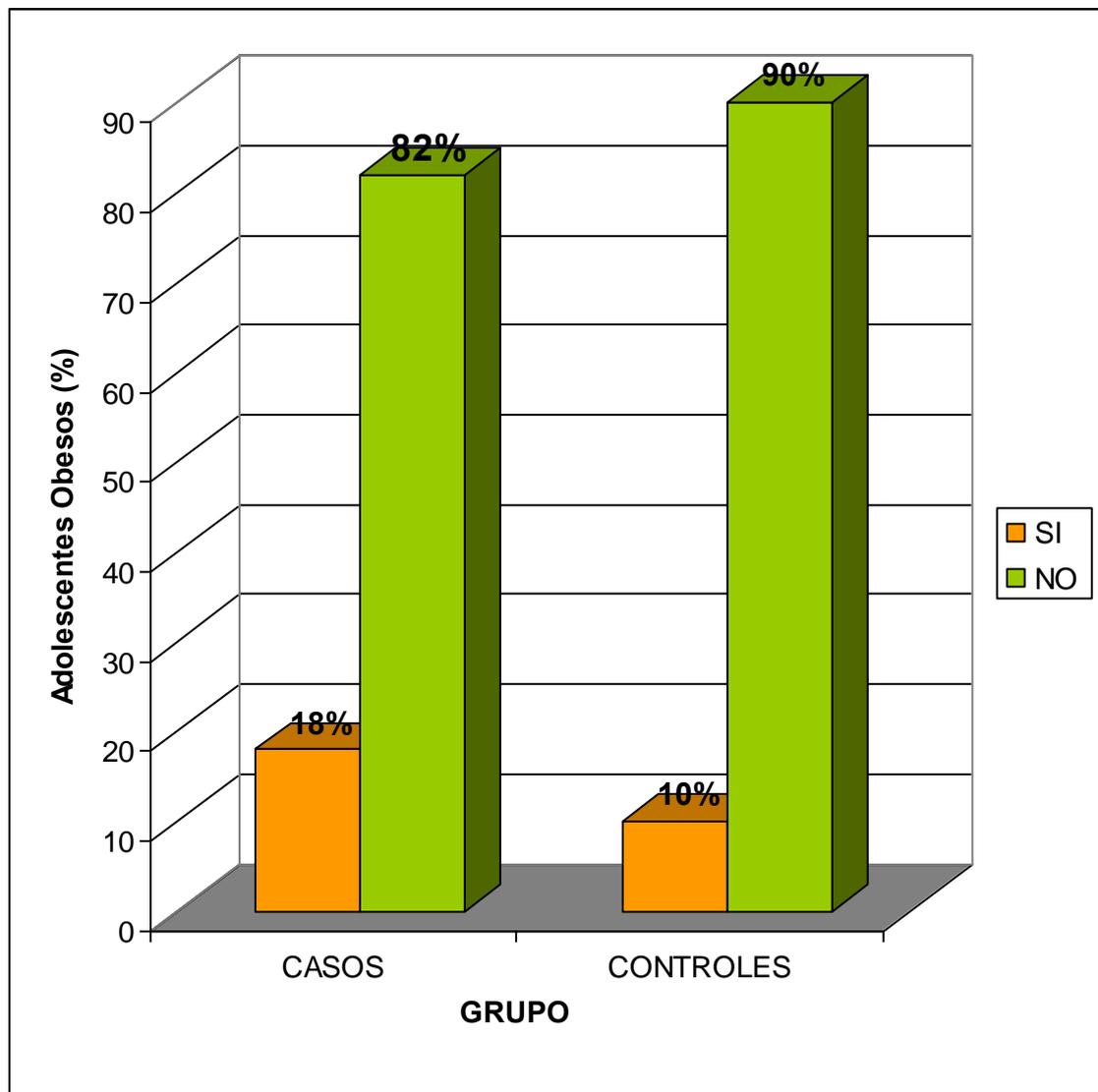
ACV EN PADRES (PADRE O MADRE)	ADOLESCENTES OBESOS: GRUPO			
	CASOS		CONTROLES	
	N°	%	N°	%
SI	9	18	5	10
NO	41	82	45	90
TOTAL	50	100	50	100

p= 0.08 X<sup>2</sup>=0. 22

*En el presente cuadro se puede apreciar que no hay diferencia significativa en el antecedente de ACV de padres de los adolescentes obesos de ambos grupos de estudio , lo que también se aprecia en forma gráfica en el fig N°12.*

**FIGURA N° 12**

**ANTECEDENTE DE ACV DE PADRES EN LOS ADOLESCENTES  
OBESOS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**



**TABLA N° 14**  
**HIPERINSULINEMIA Y ESTADÍO TANNER**  
**EN LOS ADOLESCENTES OBESOS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO**

GRUPO DE ESTUDIO		TANNER					TOTAL
		I	II	III	IV	V	
<b>CASOS</b>	<b>Número</b>	3	4	<b>14</b>	<b>16</b>	1	38
	<b>PORCENTAJE</b>	8	11	<b>37</b>	<b>42</b>	2	100
<b>CONTROLES</b>	<b>Numero</b>	1	1	<b>4</b>	<b>5</b>	1	12
	<b>PORCENTAJE</b>	8	8	<b>33</b>	<b>43</b>	8	100

*En esta tabla se puede apreciar que de los adolescentes obesos con hiperinsulinemia, el mayor porcentaje corresponde a los estadios **Tanner IV** de ambos grupos de estudio.*



# DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

1.- La edad promedio en adolescentes obesos hijos de diabéticos fue de 17.4 ( $\pm 1.762$  años) años mientras que la edad promedio de los adolescentes obesos hijos de no diabéticos fue de 17.7 ( $\pm 2.061$  años) (Tabla N° 1) como podemos apreciar no existe diferencia significativa en cuanto a la edad en ambos grupos de estudio; en un estudio similar realizado por Ramón Nalvarte (48) se encontró una edad promedio de  $15.08 \pm 1.29$  en adolescentes obesos a nivel del mar, dicho grupo de adolescentes del estudio, fueron similares a los nuestros con edades de 12 a 18 años, este trabajo lo realizó en una población en Camaná - Arequipa, el año 2002.

De igual manera cabe mencionar un trabajo similar realizado en el país vecino de Chile siendo presentado últimamente en el XIV Congreso Chileno de Endocrinología y Metabolismo de noviembre del 2003 sobre prevalencia de insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos: identificando un punto de corte para la insulina de  $28,5 \mu\text{U/ml}$  (microUnidades por mililitro) post carga de glucosa; es oportuno señalar **el punto de corte para la insulina en nuestro trabajo fue de  $25 \mu\text{U/ml}$  (microUnidades por mililitro)**, teniendo en cuenta que el dosaje de insulina a las dos horas después de un desayuno simple contiene mucho menos cantidad de glucosa (60 g. de carbohidratos) que la que emplearon en dicho trabajo en el test de la tolerancia a la glucosa. (80-90 g.) En el referido trabajo chileno llegaron a las siguientes conclusiones: 1) El grado de obesidad se correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina expresada como HOMA e Ipc independientemente del desarrollo puberal. 2) Más del 50 % de los niños y adolescentes presentaron insulinoresistencia definida por estos parámetros. 3) Los puntos de corte del Ipc para prepúberes y púberes calculados con curvas ROC son más bajos que los utilizados hasta ahora lo que sugiere que la práctica clínica esta condición se subdiagnostica. Como observamos las edades que han incluido el trabajo chileno fueron muy similares a la de los prepúberes y púberes de nuestro trabajo.

2.- En cuanto al género y estado de hiperinsulinemia se encontró una prevalencia relativa (1.7) de hiperinsulinismo en las mujeres (**63%**) respecto a los varones (**37%**) en el grupo conformado por adolescentes obesos hijos de pacientes diabéticos (Tabla N° 4), lo que concuerda con estudios realizados en EEUU que indican una prevalencia mayor de 6:1 hasta 3:1. Así mismo, Eyzaguirre (21) manifiesta que las mujeres tienen un riesgo mayor de insulinoresistencia que los varones en una relación de 1.7 a 1.1

Se identificaron 50 pacientes obesos hijos de diabéticos (Tabla N° 4) con hiperinsulinemia encontrándose en mayor proporción en mujeres que en varones. Aunque la diferencia no fue significativa esto parece estar de acuerdo con los reportes de la literatura donde las mujeres tienden a tener mayor sobrepeso que los varones (6-14-30), para el presente estudio mayormente no tiene valor significativo por ser relativamente pequeña la muestra.

3.- Analizando y comentando **el resultado más importante** del presente estudio encontramos un hallazgo significativo de una **prevalencia elevada de hiperinsulinismo (76%)** en adolescentes obesos hijos de diabéticos (Tabla N° 3). **En el momento actual, en el país no se dispone de estudio alguno** de esta naturaleza, que haya comprendido a este grupo juvenil de hijos de diabéticos, **de ahí el interés y la importancia** del presente trabajo **que demuestra que el antecedente de padres** (padre o madre) con **diabetes mellitus tipo 2, aumenta el riesgo** de tener un estado de hiperinsulinemia, este hallazgo estadísticamente altamente significativo, de que estos hijos de diabéticos tienen una prevalencia relativa elevada (**3.1**) de hiperinsulinismo con la probabilidad de haber desarrollado mayor resistencia a la insulina y que produce la progresión a diabetes mellitus tipo 2.

**Otra herramienta útil para retardar o evitar** la aparición de la diabetes tipo 2 es aplicar en nuestro medio el **consejo genético** para evitar el matrimonio entre personas con antecedente de padres diabéticos, consejo muy práctico, ya que estudios recientes apuntan a que **la herencia genética es más decisiva que el factor ambiental** en el desarrollo de la historia natural de la diabetes tipo 2. (80). Weiss y col (81) realizaron un estudio en la Universidad de Yale en la clínica de obesidad pediátrica, sobre prediabetes en la juventud obesa, donde concluyeron que estos adolescentes con obesidad abdominal estaría asociada con el desarrollo de resistencia a la insulina.

Asimismo la **prevención primaria precoz** en estas edades, permitiría evitar o retardar las **complicaciones crónicas** de la diabetes ya conocidas: retinopatía, coronariopatía, neuropatía, pie diabético, etc.; ya que **cuando se debuta con diabetes ya se tiene porcentaje de angiopatía diabética**. Es decir que las complicaciones de diabetes tipo 2 se presume que **comienzan cuando se inicia el estado de resistencia a la insulina en la adolescencia es decir de 12 a 20 años antes que aparezca la Diabetes Mellitus tipo 2 (64)** .

Por lo tanto **prevenir y controlar** estos estados de hiperinsulinemia, es disminuir el riesgo de generar resistencia a la insulina y de los otros componentes de dicho síndrome plurimetabólico.

Los estudios realizados por Bao (8) encontraron que los adolescentes obesos con hiperinsulinemia presentaban con más frecuencia (**3.3 veces**) el antecedente familiar de padres con diabetes mellitus tipo 2 que los adolescentes obesos con niveles normales de insulina. Se encontró asimismo que el **38%** de hijos de padres diabéticos tienen la tolerancia a la glucosa alterada e insulina-resistencia. En el presente estudio se verifica la relación del estudio de Bao (8). Nosotros encontramos una relación de **3.1**, con una hiperinsulinemia del **76 %** de los casos y **24%** de los controles está última prevalencia encontrada en nuestro estudio en los adolescentes obesos hijos de no diabéticos, es similar a lo encontrado en el estudio realizado por Sinha (65) y colaboradores en la Universidad de Yale USA donde se demostró que el **21%** de los adolescentes estudiados presentó resistencia a la insulina. Asimismo los resultados los resultados obtenidos verifican la hipótesis planteada en el presente estudio, la misma que fue relatada en los siguientes términos: “Dado que se ha encontrado en los familiares adultos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estados de hiperinsulinemia es posible también que exista hiperinsulinemia en adolescentes obesos hijos de diabéticos”, con lo que queda totalmente aceptada dicha hipótesis.

4.- En cuanto al índice masa corporal IMC (Tabla N° 5) no se observa una diferencia significativa entre ambos grupos (grupo casos y grupo controles).

En la Tabla N° 6 se aprecia el grado de obesidad que presentan los sujetos hiperinsulinemicos (tanto del grupo casos como del grupo controles); se puede observar que existe una **diferencia altamente significativa entre el grupo casos, con un 94.7% de hiperinsulinemicos obesos que presentan obesidad moderada y severa , 73.7% y 21% respectivamente**; frente a un 83% de hiperinsulinemicos obesos hijos de padres no diabéticos (grupo controles) que presentan obesidad leve; **evidenciando que la obesidad significativa es un factor de riesgo para desarrollar hiperinsulinemia en los hijos de diabéticos y que esta hiperinsulinemia es independiente del grado de obesidad como se observa en la tabla N°6. Con este hallazgo se fortalece la idea de que el factor genético (cromosomas 7-12 y 20) es que el prima y que decide el mayor porcentaje de hiperinsulinemia y consecuentemente mayor probabilidad de**

**debutar con diabetes mellitus tipo 2 (8-14)..** De esta manera es otro **hecho importante del estudio evidenciar** que la diabetes tipo 2, en la que se consideraba que el factor ambiental contribuía con el **50%** en la presentación de la diabetes y que el otro **50%** dependía del factor genético, con los hallazgos del presente estudio se esta reforzando la idea **que si no hay herencia (factor genético), la presencia de obesidad y otros factores ambientales negativos, difícilmente llevaran a dichas personas a debutar con diabetes y que simplemente el factor ambiental es el “desencadenante o gatillo” del factor hereditario “predisponente” para poder debutar con diabetes tipo 2.**

Dado que la obesidad también ocasiona hiperinsulinemia (32) consideramos de utilidad aplicar medidas preventivas destinadas a evitar o controlar la obesidad en etapas tempranas de la vida de hijos de diabéticos mediante apropiadas medidas dietéticas ( 10-51-53 ), ejercicios ( 1-11-37-52) y terapia farmacológica (47) **(los tres pilares)** que constituyen el manejo del **control de la obesidad.**

Para la selección de los adolescentes obesos del presente estudio, se considero el **índice de masa corporal** de cada edad y sexo con un punto de corte en el **percentil 85 para sobrepeso y 95 para obesidad**, de acuerdo a la OMS (65). Además se aplicaron estándares internacionales, que fijan valores equiparables a los 25 y 27 Kg/m<sup>2</sup> utilizados en adultos, precisando así si se trata de sobrepeso u obesidad, respectivamente.

Un IMC igual o mayor de 27 kg de peso x m<sup>2</sup> en nuestro estudio, similar a trabajos de adolescentes obesos en Cuba , constituye ya un grado de obesidad y por ende el riesgo de desarrollar hiperinsulinemia, siendo estos grados de obesidad independientes de desarrollar resistencia a la insulina ( 23-41-67)

La obesidad es uno de los grandes problemas actuales en el mundo y se está presentando cada vez con más frecuencia en niños y adolescentes. En el adulto la obesidad afecta a un **33 %** de la población, mientras que en niños y adolescentes, la obesidad se ha incrementado casi en un **50%** en los últimos años 20 años y su prevalencia ha sido estimada al menos en **25% a 30%** en nuestro país (85); del mismo modo la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 ha venido incrementándose llegando a porcentajes del **10 a 12%** (85). Cabe recordar asimismo que la mayoría de nuestra

población es de origen mestizo y debido a la herencia española, la cual tiene carga genética para la diabetes mellitus tipo 2, es de esperar que los porcentajes de diabetes se sigan incrementando lo que convierte a la diabetes mellitus tipo 2 en un **problema de Salud Pública para el estado peruano** y es por eso necesario **fortalecer la prevención primaria** en las personas jóvenes obesas especialmente que tenga el antecedente familiar de diabetes tipo 2.

Las mayores complicaciones y riesgos asociados a la obesidad juvenil incluyen principalmente trastornos sicosociales, HTA, hipertensión arterial e hiperinsulinemia que condicionaría a generar diabetes mellitus tipo 2 ( 22-29-43).

5.- El antecedente de macrosomía fetal (neo natal) > de 4 kg., estuvo presente en el **(44%)** de los hijos de diabéticos lo que indica que el antecedente personal referido aumenta **12 veces el riesgo** de desarrollar macrosomía fetal en hijos de diabéticos (Tabla N° 7), todo esto está de acuerdo a lo revisado en la literatura mundial (5–41) similares resultados encontraron Nalvarte (48) (antecedente de **26%** de macrosomía fetal); motivados por estos resultados en adolescentes, se nos ha creado el interés de investigar en un tercer trabajo científico la prevalencia de insulinoresistencia (hiperinsulinemia) en hijos macrosómicos neo natales > de 4 kg. de madres diabéticas tipo 2.

6.- En relación a la dieta a predominio de carbohidratos simples se encontró que de un total de 50 adolescentes obesos hijos de diabéticos, **60%** tuvieron una dieta a base de carbohidratos (CHO) simples, (Tabla N°8) de lo que se deduce que todos los individuos del grupo casos **tienen 6 veces más probabilidades** de haber estado expuestos a una dieta a base de carbohidratos (CHO) simples, que los individuos del grupo controles y que concuerda con la presencia de hiperinsulinemia proporcionalmente mayor que en los controles; todo lo cual concuerda con lo revisado en la literatura ( 22-23-51 ). Weiss y col (11) en su artículo: “Prediabetes en la juventud obesa” habla sobre el riesgo de generar mayor obesidad y por ende mayor hiperinsulinemia. Así mismo es oportuno un comentario sobre el control de la obesidad con sus 3 pilares que son: a) la dieta en general b) actividad física y c) terapia farmacológica:

a) Dieta.- En cuanto a la dieta esta debe ser balanceada y adecuada regulando cuidadosamente el uso de hidratos de carbono simples (azúcares y almidones), uso de

grasas insaturadas (vegetales), en cuanto ha proteínas debe administrarse un porcentaje adecuado de proteínas que contengan aminoácidos esenciales.

b) Actividad Física.- El ejercicio es otro **pilar importante** de la terapia y control de la obesidad que permite mantener el peso adecuado; **pero es aun más importante por que mejora del sistema circulatorio**. Así mismo Anh y col (1). En su art.

“Sensibilidad a la insulina en niños físicamente delgados y no delgados con diabetes tipo 2”, trabajo realizado en Seul-Corea el año 2003 (1) demostró que la resistencia a la insulina disminuye con el ejercicio y que posiblemente es independiente de la obesidad (24). De igual manera en el primer congreso mundial sobre Resistencia a la Insulina en adolescentes realizado en la Universidad Stanfor en USA en el año 2003 se demostró que el estilo de vida sedentario y la obesidad aumenta la probabilidad de generar insulina-resistencia (11).

c) Terapia Farmacológica.- En general la terapia medicamentosa (**si es necesaria**) debe usarse para la reducción de peso, se puede administrar oralmente medicamentos que inhiben la absorción de azúcares en el intestino en un alto porcentaje como la ascarbosa, menformina etc. De igual manera el prediabético, si tiene lípidos y ácido úrico elevado o hipertensión arterial, debe complementarse su terapia con la farmacológica correspondiente (30-49).

7.- En cuanto a hipertensión arterial se encontró en un **12% en los casos** y en un **4% en los controles**; el riesgo de presentar HTA aumenta más de **3 veces** en el grupo de hijos de diabéticos (Tabla N° 9), algo estadísticamente significativo. Van Hale (74) examinó la relación entre hiperinsulinemia y factores de riesgo cardiovasculares en hipertensos finlandeses, el grupo de hipertensos tenía un promedio de 40 años encontrándose dos veces más el riesgo de sufrir de enfermedades asociadas a la insulinoresistencia (48). En el estudio similar realizado en Camaná, Ramón Nalvarte (48) encontró un riesgo mayor de **3.07** veces de desarrollar HTA cuando el sujeto es insulinoresistente.

Es oportuno señalar que la determinación de la medición de la hipertensión arterial (HTA) se llevó a cabo de acuerdo a las percentiles de tablas pediátricas para niños y adolescentes de Albert P. Rocchini.

Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes diabéticos indican que en éstos, la hipertensión arterial es dos o tres veces más frecuente que en la población general (22-83) por otra parte, Facchini (22) y Grandy (29), independientemente, reportaron una notoria relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión arterial esencial. De aceptarse este hecho, queda por establecerse si esta relación es simplemente producto de una asociación o una relación de causa a efecto; en el último caso y por información disponible hasta el momento, es más lógico suponer que la causa radique en el defecto de la acción de la insulina y que **la correspondiente hiperinsulinemia sea la causa que ocasione la hipertensión arterial.**

8.- Respecto a la **acantosis nigricans**, este signo es **un indicador importante por su frecuencia asociada a la resistencia a la insulina**, se encontró en el **(28%)** de los hijos de diabéticos y sólo en el **(7%)** de los hijos de no diabéticos (Tabla N° 10); **el riesgo de presentar acantosis nigricans aumenta cinco veces** en los hijos obesos de diabéticos, resultados similares encontrados en el trabajo que realizamos en el año 2000 en adultos familiares cercanos de diabéticos en el que se encontró un **28%** de acantosis nigricans, asociados con hiperinsulinemia. Todos estos resultados están de acuerdo con lo que señala Eyzaguirre y Fagot. (20-23) que manifiesta que existe una relación directa entre la severidad de la acantosis nigricans, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria. Saad y col (61) encontraron un posible defecto en el gen receptor de la insulina el cual causaba una pronunciada resistencia a la insulina en individuos con acantosis nigricans. Incluso en el trabajo de Ramón Nalvarte (48) se encontraron cifras mayores de acantosis nigricans que llegaron al 59% de adolescentes obesos.

- **ANTECEDENTES EN LOS PADRES:** En cuanto a los antecedentes de los padres comentamos lo siguiente:

9.- Antecedentes de obesidad en los padres.

En relación a el antecedente de obesidad en los padres se encontró un alto porcentaje que llegó al **74%** en los padres de los adolescentes obesos hijos de diabéticos (Tabla N° 11), diferencia muy significativa en relación a lo que halló en los controles de los adolescentes obesos hijo de los no diabéticos, donde se halla la cifra del **30%**; **diferencia estadísticamente muy significativa que evidencia que el antecedente de**

**la obesidad en los padres de los adolescentes del grupo casos tienen el riesgo de desarrollar hiperinsulinemia 6.6 veces más que en los adolescentes del grupo controles**, hecho **preocupante** que corrobora el gran riesgo que constituye el antecedente de obesidad en los padres y que genera insulinoresistencia y por ende el pronto debut de diabetes, especialmente cuando existe el antecedente de padres diabéticos.

De igual manera estos resultados concuerdan con los resultados obtenidos por el trabajo similar de Nalvarte (48) realizado en adolescentes obesos en la ciudad de Camaná donde detecto que un **72%** de adolescentes que tenían el antecedente de padres obesos. Así mismo Grandy ( 29 ) publicó una evaluación de cuatro estudios realizados en New York sobre 2002 adolescentes obesos mostrando que el **72%** de ellos tenían uno o ambos padres obesos lo que concuerda con nuestro hallazgo del **74%**, manifestando además que la obesidad materna es más influyente en la presentación de obesidad en los hijos que la obesidad paterna, en relación a nuestro estudio señalamos que el antecedente de obesidad paterna y materna fueron prácticamente iguales. La mejor evidencia de la influencia genética proviene de un estudio desarrollado en Suecia por Stunkard y Colab. ( 69 ) en niños obesos adoptados que demuestra que el IMC es similar al de los padres biológicos difiriendo significativamente en cambio de los padres adoptivos. En gemelos idénticos que fueron criados separados entre Méjico y Estados Unidos la correlación intrapar del IMC fue de 0.70 para varones y 0.66 para mujeres, siendo los varones los alejados de la familia.

10.- El antecedente paterno de hipertensión arterial (HTA) es una patología muy asociada a la diabetes mellitus tipo 2, incluso ambas patologías están muy ligadas y forman parte de los componentes del llamado “cuarteto de la muerte” junto con la obesidad, dislipidemia e hiperinsulinemia. En el presente estudio encontramos que el **(70%)** de padres diabéticos son hipertensos mientras que en el grupo de padres no diabéticos esto sólo llegó al **12%** (Tabla N° 12), el riesgo de presentar esta patología, **es más frecuente** en padres diabéticos que en los padres no diabéticos. Al respecto Hafner y col ( 31 ) señalaron que la HTA asociada a la diabetes mellitus se desarrollo de un estado prediabético asociado con hiperinsulinemia mucho mayor que en sujetos con insulina normal.

Es importante comentar y analizar el trabajo que a continuación presentamos sobre, **“INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS DE 7 A 16 AÑOS DE FAMILIAS CON HIPERTENSIÓN Y OBESIDAD”**

En el 16 Congreso Internacional en la Federación de Diabetes, se presentó el presente trabajo, en el cual se estudiaron 105 niños de 30 familias, donde los padres eran hipertensos y/o obesos y el 8.8% eran diabéticos.

Ningún niño tuvo DM o intolerancia a la glucosa, 36% fueron obesos, 45% tenían HDL bajo, 39% insulina basal mayor de 10  $\mu$ U/ml y 10% insulina mayor de 20  $\mu$ U/ml., 18% coexistencias de HDL bajo e hiperinsulina, 7.3% microalbuminuria mayor de 50  $\mu$ g/ml. Uno de cada 5 niños mostró algunos componentes del síndrome X (hiperinsulinemia).

Niños de familias hipertensos y obesos deben ser regulados de prevención para diabetes mellitus tipo 2.

11.- En cuanto al antecedente familiar de accidente cerebro vascular (ACV) secundario a hipertensión arterial, se encontró un ligero predominio (**18%**) de los padres diabéticos en relación con los padres no diabéticos (**10%**) (Tabla N° 13), lo que se presume que frente a un riesgo de hipertensión arterial en nuestro medio el riesgo de presentar complicaciones en el primer órgano de choque que es el cerebro resultando que los accidentes cerebrovasculares sean los más frecuentes que la patología coronaria que se da más en ciudadanos americanos y europeos con los correspondientes factores de riesgo de hiperinsulinemia revisado en la literatura ( 8-29-54).

12.- En cuanto a los estadios Tanner III y IV (Tabla N° 14) se encontró que en ambos grupos (casos y controles) dichos estadios incluían mayor número de adolescentes con hiperinsulinemia que los otros estadios con una diferencia estadística altamente significativa ( $p < 0.004$ ) en dichos estadios; resultados significativos que demuestran ya lo conocido, que la insulinoresistencia es un fenómeno natural en los púberes, esta insulino resistencia permitiría una adecuada maduración sexual( 21-25-47-50 ). De lo que se puede deducir que en el desarrollo psicosexual de los estadios III y IV de TANNER en general, se desarrollan estados de hiperinsulinemia.

De igual manera, en el estudio de Ramón Nalvarte (48) en adolescentes obesos en Camaná, encontró que los estadios Tanner III y IV ha sido similar de (**85%**) de prevalencia de dichos estadios, en nuestro estudio obtuvimos el (**80%**) de

hiperinsulinemia en los grupos estudiados, todo lo que concuerda con la literatura existente que considera la hormona de crecimiento y a los esteroides sexuales como factores condicionantes de la resistencia a la insulina durante la pubertad media ( 41-80).

Todos estos resultados confirman que la obesidad en la adolescencia se relaciona con resistencia a la insulina que puede finalmente desencadenar en diabetes con los múltiples riesgos que con lleva, por lo que es muy importante reconocer la insulinoresistencia como etapa primigenia en el desarrollo de diabetes tipo 2, para poder establecer medidas de prevención y control a través de cambios de estilos de vida en una población en riesgo como los adolescentes con antecedentes de padres hijos de diabéticos tipo 2, con obesidad concomitante y que son manejables porque se ha demostrado que puede retrasarse o evitarse la aparición de resistencia de insulina en adolescentes obesos hijos de diabéticos corrigiendo factores de riesgo modificables como dieta, ejercicio, y medidas farmacológicas si es necesario, todas encaminadas a bajar de peso y sumado al **consejo genético** de evitar el matrimonio entre estos familiares de diabéticos disminuyendo de **esta manera la penetrancia de la herencia de diabetes tipo 2** (30-47-80).



# CONCLUSIONES

**PRIMERA.-** La prevalencia de **hiperinsulinemia** en adolescentes obesos hijos de diabéticos tipo 2, es **considerablemente elevada (76%)**, comparada con adolescentes obesos hijos de no diabéticos. **(24%)**.

**SEGUNDA.-** Hay una antecedente de mayor **consumo de carbohidratos simples** en los obesos hijos de diabéticos comparados con los controles.

**TERCERA.-** Se evidencia mayor presencia de: **hipertensión arterial, macrosomía fetal** (neo natal). y la existencia de **acantosis nigricans** en los adolescentes obesos hijos de diabéticos.

**CUARTA.-** Los **padres diabéticos** presentan mayor **frecuencia de obesidad e hipertensión arterial** que en los padres no diabéticos.



# RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

1. Recomendar y recordar que lo **más importante de todo lo tratado, constituye el control de la obesidad** en la adolescencia, especialmente en los hijos de padres diabéticos tipo 2 (**Prevención Primaria Precoz**) a nivel de la adolescencia, hecho que es considerado **el más importante**. Los estudios que se vienen realizando en el mundo en jóvenes familiares de diabéticos concluyen como **objetivo fundamental el tratar de bajar de peso por cualquier vía (tres pilares)** en los adolescentes obesos hijos de diabéticos tipo 2, que fueron materia de nuestra investigación.
2. Asimismo nos permitimos **recomendar** de hacer un **seguimiento a este grupo u otros de adolescentes motivo de estudios hasta la adultez**.
3. Se debe difundir en los profesionales, estudiantes de la salud, en diabéticos, en el entorno familiar y Comunidad en general, la **importancia** que tiene la **prevención primaria precoz** y de esta manera **prevenir o retardar la aparición de la diabetes** y sus complicaciones, que se inician en la adolescencia .
4. Recomendar y sugerir cambios en los **estilos de vida** de estos jóvenes a fin de **controlar su peso** con los **tres pilares** básicos de la terapia para la obesidad en estos probables futuros diabéticos; **pilares** constituidos por: **dieta, actividad física y terapia farmacológica** (si es necesario).
  - a) **Dieta.-** En cuanto a la dieta esta debe ser balanceada y adecuada evitando cuidadosamente el uso de **hidratos de carbono simples** (azúcares y almidones), uso de **grasas insaturadas (vegetales)** especialmente y proteínas adecuadas.
    - Referente a la hidratos de carbono la dieta debe ser base y predominio de CHO complejos como son los **cereales**: arroz, quinua, trigo, centeno, sémola, cebada, maíz, quinua, kiwicha y otros que son muy **ricos en fibra** y así como frutas en general. **Debe evitarse** en consumir los **CHO simples** tales como: los pasteles, chocolates, tortas, bebidas, dulces, cerveza, etc. Todo lo demostrado en el presente trabajo que los jóvenes obesos que consumieron **CHO simples**

**desarrollaron más obesidad y resistencia a la insulina y con alto riesgo que tempranamente puedan debutar con diabetes.**

- **En cuanto a las grasas** se debe preferir el consumo de aceites vegetales de maíz de oliva, girasol, etc. que son muy ricos en **grasas insaturadas**.

- **En relación a proteínas** se debe consumir las proteínas que contengan **aminoácidos esenciales y menos cantidad de lípidos y ácido úrico** como son: leche en polvo, evaporada y descremada; huevos sin yema y carnes blancas como las de ave, pescado, y complementar con la de cordero una o dos veces a la semana; de igual manera la dieta debe ser complementada con **verduras, legumbres (ensaladas)** y frutas en general que como sabemos son muy saludables por tener **alto contenido en fibra**.

- b) **Actividad Física.-** El ejercicio es otro **pilar importante** de la terapia y control de la **obesidad** que permite mantener el peso adecuado; **pero es más importante en mejorar del sistema circulatorio**.
- c) **Terapia Farmacológica.-** En general la terapia medicamentosa (**si es necesario**) debe usarse en cuanto la obesidad para la reducción de peso, la administración oral de la **ascarbosa, menformina** etc. que inhiben en la absorción de azúcares en el intestino en un alto porcentaje. De igual manera el **prediabético** si tiene lípidos y ácido úrico elevados o hipertensión arterial se debe complementar la terapia farmacológica correspondiente.
5. Recomendamos asimismo **realizar trabajos científicos similares al presente en nuestro medio**, es decir, comprendiendo a los hijos obesos de padres diabéticos tipo 2 en las diferentes **instituciones de salud y de investigación sumado a ello que no hemos encontrado en el país trabajos específicos realizados en hijos de padres diabéticos tipo 2**.



# **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## **VII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:**

1. **Ahn, C; Soung, Y; Nam, Jieltad.** Insulin sensitivity in physically fit and unfit children of parents with type 2 diabetes, Vol 21 pag 59-63, 2003.
2. **Arboix A, Sola E, Castillo M, Baena JM.** Related Articles, Links [Comparison of vascular risk factors profiles for transient ischemic attacks and ischemic stroke]. Med Clin (Barc). Sep 13;121(8):292-4. Spanish. PMID: 14499083 [PubMed - in process], 2003.
3. **American Diabetes Association:** Nutrition recommendation and principles for People with diabetes mellitud. Diabetes Care 23:S43-s46,2000
4. **American Diabetes Association:** Diabetes mellitus and exercise. Diabetes Care 23 s50 - s54, 2000
5. **American Diabetes Association:** Tipe 2 Diabetes in children and adolescents.- Paediatrics 105 (3), march 2000.
6. **Anne Fagot-Campagna.** Type 2 diabetes in children, British Medical Journal; London; Feb 17, 2001
7. **Ashcroft FM, Gribble FM:** ATP-sintetive K channels and insulin secretion: their role in the health and disease. Diabetología ; 42:903-919, 1999
8. **Bao W, Srinvasen Sr et al.** Persistent elevation of plasma insulin levels is assiated with incerased cardiovascular risk in children and yopung adults. The Balagusa heart astudy. Circulation 93(1):54-59.1996
9. **Baena-Diez JM, Tomas-Pelegrina J, Merino-Audi M, Arboix A, Ellacuria-Torres A, Garcia-Lareo M, Liste-Salvador V.** Related Articles, Links [Modifiable risk factors for non-cardioembolic transient ischemic attacks. Case control studies in the general population]. Rev Neurol. 1-15;37(3):206-10. Spanish. PMID: 12938050 [PubMed - in process] August. 2003
10. **Barlow S, Dietz W. Clish W. Trowbridge F.** Medical evaluation of Overweight children and adolescentes: Reports from pediatricians, pediatric Nurse Practitioners and registered dietitians pediatrics 110(1), Jul 2002
11. **Bloomgarden Zachary.** The ist world. Congress on the Insulin Resistance Syndrome, Vol. 27. N° 2 pag 602-609, febrero 2004.

12. **Cabezas Leon MM, Garcia Montero MR, Morente Matas P.** Related Articles, Links [Hyperhomocysteinemia as a risk factor for central retinal vein thrombosis in a young patient]. *Rev Neurol.* 1-15;37(5):441-3. Spanish. PMID: 14533093 [PubMed - in process] Set. 2003
13. **Calzada Leon R., Ruiz Reyes Ma. Altamirano Bustamante N.-** Etiología de la Diabetes mellitus tipo 2, en pediatría. Evidencia a favor de la falla primaria de la Célula beta. *Acta Pediátrica Mex.* 23 (3) 154 -9. 2002
14. **Chen W.** Age-related patterns of the clustering of acrdiovascular risk variables of syndrome X form childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: The Bogalusa Heart Study Diabetes (NLM - Medline); June 2000
15. **Codner E, Mericq V, Garcia H, Lopez C, Caceres J, Gaete X, Avila A.** Related Articles, Links [In Process Citation]. *Rev Med Chil.* ;131(8):857-64. Spanish. PMID: 14558239 [PubMed - in process. Aug, 2003
16. **Chandalia M, Garg A, Lutjohann D et al:** Beneficila effect of high diatery fiber intake in patients whit type 2 diabetic mellitus. *New Engl J Med* ; 342:1392-1398. 2000
17. **Danadian K.** Insulin sensivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes *Diabetes Care* (NLM- Medline); Aug 1999
18. **Després J-P, Lamarche P. Mouriege P, Cantín B. Aduenáis G. Moorjani S. Lupien P-J.** Hyprerinsulinemías as an independent risk factor ischemic Herat disease *N Engl. J Med* ; 334:952-7. 1996
19. **Diaz V, Diaz I, Rojas G, Novogrodsky D.** Related Articles, Links [In Process Citation]. *Rev Med Chil.* ;131(8):895-901. Spanish. PMID: 14558244 [PubMed - in process], Aug, 2003
20. **Eyzaguirre F, García H.** Insulinoreistencia.- *Rev. Per. Ped.* 55 (1): 58-60 . 2002.
21. **Eyzaguirre F, y col.** Prevalencia de la Insulinoreistencia en niños y adolescentes: identificando un punto de corte para insulina a a 220 en el test de tolerancia a la glucosa. 14vo Congreso chileno de endocrinología y metabolismo, 236. Nov. 2003

22. **Facchini F, Chen Y-DI, Clinkingbeard C, Jeppensen J, Reaven GM.** Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese with a family history of hypertension. *An J Hypertens* 5:694-9. 1992
23. **Fagot Compagna A, Saadine J, Fiegall Km, Beckles Gl.-** Diabetes, Impaired fasting glucose and elevate Hba1c in US adolescents: The third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 24: Suppl 5: S134-S137. 2001.
24. **Frank B Hu, Md., JoAnn E.Manson, M.D.** Diet, Lifestyle, and the Risk of type 2 Diabetes Mellitus in women .-*The New England Journal of medicine* volume 345:790-797 September 13, 2001
25. **Garcia H, y col.** Insulinresistencia: correlación entre perímetro de cintura, TTGO y HOMA en adolescentes obesas.- Congreso chileno de endocrinología y metabolismo.- 2001.
26. **Ghione p. Alfredo.** La Patogénesis del Síndrome Metabólico. Universidad de Gotemburgo Suecia. 2000
27. **Gomez De La Camara A, Gomez Mateos MA, Ferrando Vivas P, Barianca Oyague MT, Abiatua Borda I, Posada De La Paz M.** Related Articles, Links [Prevalence of cardiovascular risk factors in a cohort of affected by the toxic oil syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 4;121(11):405-7. Spanish. PMID: 14563269 [PubMed-in process] Oct. 2003
28. **Goran MI.** Longitudinal study on pubertal insulin resistance Diabetes (NLM – Medline); Nov 2001
29. **Grandy A y col.** Influence of family history of hypertension on insulin sensitivity in lean and obese hypertensive subjects. *Eur J Clin invest* ;27(9)774-779. 1997
30. **Guillén F,** Resumen del congreso Internacional de Endocrinología: Prevalencia de resistencia a la insulina en una población con alto riesgo de desarrollar Síndrome X. Hospital yanahuara 2000
31. **Hafner Sm, et al.-** Prospective analysis of the insulin resistant syndrome (síndrome x) *Diabetes* ;41 :715-722. 1992

32. **Harrison** : Principios de medicina Interna 15 edición año 2001; capítulo 77 (obesidad)
33. **Jacober SJ , Sowers JR:** An update on Perioperative Management of diabetes Arch intern Med ; 159:2405-2411. 1999
34. **Jung RT**, Shetty S. Barrand M. Allingham BA, James WPT. Role of catecholamines in hypotensive response to dieting BMJ ;1:12-3. 1979
35. **Koivisto V, Touminen JA, Ebeling P:** Lispro mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients. Diab Care ; 22:459-462. 1999
36. **Koberling J.** Studies on the genetic heterogeneity of diabetes mellitus . Diabetology ;7:46-49. 1971
37. **Krokiewski M. Mandroukas K. Sjostrom L. Wetterqvist H. Bjorntorp P.** Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity, Metabolism ; 28:650-8. 1979
38. **Kuller LH.**Related Articles, Links [Risk factors for dementia in the Cardiovascular Health Study cognition study]. Rev Neurol. 16-31;37(2):122-6. Spanish. PMID: 12938070 [PubMed - indexed for MEDLINE] Jul 2003
39. **Lillioja S. Molt DM, Sraul M, et al.** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of noninsulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians. N Engl J. Med :324:733-9. 1991
40. **Llor Vila C.**Related Articles, Links [Tackling lipaemia in diabetes mellitus in primary care] .Aten Primaria. 15;32(4):240-52. Spanish. No abstract available. PMID: 12975088 [PubMed - in process] sep, 2003
41. **Lopez-Carmona JM, Ariza-Andraca CR, Rodriguez-Moctezuma JR, Munguia-Miranda C.**Related Articles, Links [In Process Citation]. Salud Publica Mex. 45(4):259-68. Spanish. PMID: 12974043 [PubMed - in process] Jul 2003
42. **Lopez-Minguez JR, Fuentes ME, Doblado M, Merchan A, Martinez A, Gonzalez R, Alonso R, Alonso F.**Related Articles, Links Prognostic role of systemic hypertension and diabetes mellitus in patients with unstable angina

- undergoing coronary stenting. Rev Esp Cardiol. ;56(10):987-94. English, Spanish. PMID: 14563293 [PubMed-in process] Oct. 2003
43. **Mardarowicz G. y col.** Incidencia del síndrome de resistencia a la insulina en niños de 7 a 16 años de edad con antecedentes familiar de hipertensión arterial y obesidad 16° Congreso Internacional de la Federación de Diabetes, Diabetología. Suplemento 1997.
  44. **Modan M. Holkin, Alnog S, et al.** Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance, J Clin Invest ; 75:809-17. 1985
  45. **Morales JJ, Sanchez B, Verdejo J, Ponce de Leon S, Mutchinick OM.** Related Articles, Links [In Process Citation]. Arch Cardiol Mex. ;73 Suppl 1:S103-5. Spanish. PMID: 12966656 [PubMed - in process] Apr 2003
  46. **Morales ME, Rico G, Bravo C, Tapia R, Alvarez C, Mendez JD.** Related Articles, Links [In Process Citation]. Ginecol Obstet Mex. ;71:297-303. Spanish. PMID: 14515660 [PubMed-in process]. Jun 2003
  47. **Moran A.** Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. Diabetes (NLM - Mediline); Oct. 1999.
  48. **Nalvarte R,** Resistencia a la insulina en adolescentes obesos a nivel del mar medida a través del índice glucosa-insulina. Tesis para optar la especialidad Camaná 2002
  49. **Nolan J. Luduik B. Beerdsen P, Joyce M, olefsky J.** Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone, N Engl J Med ;331;1188-93. 1994
  50. Nuevo panorama para el entendimiento de los vínculos moleculares entre la obesidad y la Diabetes Tipo 2. Revista de Investigación clínica 53 (3): 209-211. 2001.
  51. **Parker DR, Weiss ST, Troisi R, assano PA, Vokonas PS, Landsberg L.** Relationship of dietary saturated fatty acids body habitus to serum insulin concentrations; the Normative Aging Study. Am J clin Nutr ;58:129:36. 1993
  52. **Perseghin G, Prince T, Petersen, Roden M, Cline G, Gerow, Rothaman D, Shulma G.** Increased transport – phosphorylation and muscle glycogen

- synthesis after exercise training in insulin resistant subjects *N Engl Med* ;335:1357-62. 1996
53. **Pollare T, Littell H, Berne C.** Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity, *Metabolism* ;39:167-74. 1990
  54. **Pyörälä K.** Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease; result of two population studies in Finland. *Diabetes Care* ;2:131-41. 1979
  55. **Quiroz Martínez A.** Related Articles, Links [In Process Citation]. *Arch Cardiol Mex.* ;73 Suppl 1:S125-7. Spanish. PMID: 12966662 [PubMed - in process] Apr 2003
  56. **Quon Michael J.-** Editorial : Limitations of the fasting glucose to Insulin Ratio as an Index of Insulin Sensitivity.- *J. Clin. Endocri.* 886 :4616-4617.2001
  57. **Ravaja N.** Perceived Difficult Temperament, Hostile Maternal Child-Rearing Attitudes and Insulin Resistance Syndrome Precursors among Children; A 3-year Follow-Up Study. *Psychotherapy and Psychosomatics (NLM - Medline)*; Mar – Apr 2000.
  58. **Reaven GM.** Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension; parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* ;14:195-202. 1991
  59. **Reaven, G. et al.** Mechanisms of disease : Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *NEJM* :334:374-381. 1996
  60. **Reaven G.** Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* ; 37: 1495-607. 1988
  61. **Saad M y col.** Association of specific histocompatibility antigens and acanthosis nigricans with insulin resistance. *Braz j Med Biol Res* ; 23 (10):959-964. 1990
  62. **Sambola A, Fuster V, Badimon JJ.** Related Articles, Links Role of coronary risk factors in blood thrombogenicity and acute coronary syndromes. *Rev Esp*

- Cardiol. ;56(10):1001-9. English, Spanish. PMID: 14563295 [PubMed- in process] Oct, 2003
63. **Sanchis J, Bodi V V, Llacer A, Facila L, Pellicer M, Bertomeu V, Nunez J, Ruiz V, Chorro FJ.** Related Articles, Links Emergency Room Risk Stratification of Patients With Chest Pain Without ST Segment Elevation. Rev Esp Cardiol. ;56(10):955-962. English, Spanish. PMID: 14563289 [PubMed- as supplied by publisher] Oct. 2003
64. **Shen D-C, Shieh S-M, Fuh MMT, Wu D-A, Chen Y-DI, Reaven GM.** Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension, J Clin Endocrinol Metab ;66;580-3. 1988
65. **Sinha R, Fish G, Teague B., Anborlana WW, et al.** Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med. 346:802-10. 2002
66. **Spel-Hillen, MD, et. al.** Management of type 2 Diabetes Mellitus. Institute for Clinical Systems Integration. Mar 1999
67. **Stamler R, Stamler J, Grimm R, et al,** Nutritional therapy for high blood pressure; final report of a four-year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program. JAMA ;257:1484-91. 1987
68. **Stuler SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B. Olefsky JM.** Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS045 in NIDDM Subject, Diabetes Care ;15:193-203. 1992
69. **Stunkard Aj, et al.** An adoption study of human obesity. New Engl J. Med, 314;193-198. 1986
70. **Tappy L, Bovet P, equier E, Shanloye C, Darioli R, Burnard B.** Relationship of fasting serum insulin concentrations with blood pressure in representative sample of the adult population of the Seychelles. Int J Obesity ;15;669-75.1991
71. **The AACE** medical guidelines for the management of diabetes mellitus the AACE system of intensive diabetes self management 2000 update. Endocrine Practice ; 6: 42-84. Jan 2000

72. **Torrecilla Rojas MA, Rios Bonin C, Fernandez Fernandez I.** Related Articles, Links [Prevalence of diabetes treated with drugs in Andalusia. Evolution of the oral antidiabetics and insulin prescription between 1994 and 2000]. Rev Clin Esp. ;203(9):426-9. Spanish. PMID: 14563255 [PubMed - in process] sep 2003
73. **Travers F. Jeffers B. and Eckel R.** Insulin Resistance during puberty and future fat accumulation. J. Clin. Endocrin Metab 87 : 3814-3818. 2002.
74. **Van Minh H, et al.** Insulinaemia and lighth overweig; The case of vietnamese hipertensives. Int J. Obes. Relat Metab Disord :21(10);897-902. 1997
75. **Vázquez Ch. Cuauhtémoc.** Experiencia Clínica en pacientes con resistencia a la insulina.2000.
76. **Velásquez E.** Síndrome plurimetabólico o de resistencia a la insulina . /MED.P htm. Oct. 2001
77. **Wallace J.** Management of Diabetes in the Elderly Clinical Diabetes, 1999
78. **Warran JH, Martín C, Krolewski AS, Soeldnor JS, Kahn CR.** Slow glucose removak rate and hyperinsulinemia. The development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. Ann Intern Med ; 113:909-15. 1990
79. **Waugh NR, Robertson AM:** Protein restriction in diabetic renal disease. The Cochrane Library .4. 1999
80. **Weiss PA.** Long-term follw-up of infants of mothers with type 1 diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. Diabetes Care (NLM - Mediline); Jul 2000.
81. **Weiss Ram; Dufour, Sylvie; Taksali, Sara; Tamboriana, William.** Prediabetes in obese youth: a Syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. Ritioning, Vol 362 pag 951-957, septiembre 20, 2003.
82. **Word D. Sparrow D, Vokonas PS, Willet WC, Ansberg L, Weis ST.** The relationship of abdominal obesity, hyperinsulinemia and saturated fat intake to serum lipid levels: The Normative Aging Study, Int Obes Relat Metab Disord 18:137-44. 1994

83. **Young-Hyman D.** Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5 to 10 – year-old overweight/obese african children, Diabetes Care (NLM – mediline); aug 2001.
84. **Zavaroni I, Mazza S, Dall’ Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM,** Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. J Intern Med ;231:235-40. 1992
85. **Zubiate M y col.** Resumen del congreso de Endocrinología, prevalencia de obesidad juvenil y diabetes en el Perú, Lima 2000.



## ***ANEXOS***

- 1. PROYECTO DE TESIS***
- 2. OBESIDAD E HIPERSULINEMIA EN HIJOS DE DIABÉTICOS.***
- 3 OBESIDAD HIPERSULINEMIA EN HIJOS DE NO DIABÉTICOS***
- 4. PRESIÓN ARTERIAL EN CASOS Y CONTROLES***
- 5. ESTADIOS TANNER***
- 6. ANTECEDENTES PERSONALES***
- 7. OBESIDAD EN LOS PADRES (PADRE O MADRE)***
- 8. PRESIÓN ARTERIAL Y ACV EN PADRES***
- 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS***
- 10. FICHA CLINICA***
- 11. GUIA-CARTILLA***
- 12. LAMINAS***



**“PREVALENCIA DE HIPERINSULINEMIA EN  
ADOLESCENTES OBESOS HIJOS DE PADRES CON  
DIABETES TIPO 2, DEL HOSPITAL III DE  
YANAHUARA ESSALUD, AREQUIPA 2001 - 2003”**

*Proyecto de Tesis presentada por el  
Magíster Filiberto Guillén Camargo  
para optar el Grado Académico de  
Doctor en Medicina*

***AREQUIPA - 2001***

## PREÁMBULO

El diagnóstico de la diabetes en el momento actual es simple y sencillo por lo que resulta más importante su prevención en los familiares de diabéticos y en especial en los hijos en quienes se está llevando a cabo estudios para detectar precozmente ser portadores del síndrome x, demostrado con el dosaje de insulina especialmente postprandial y cuyos resultados muestran un estado de insulinoresistencia mayores del 80% en diferentes partes del mundo incluido el nuestro. (88%), todo ello llevado a cabo en familiares adultos de diabéticos.

Motivados por estos resultados tenemos el interés que esto que podría suceder en adolescentes obesos hijos de diabéticos para ello hemos programado el estudio de 50 adolescentes obesos hijos de diabéticos y comparar con 50 adolescentes hijos de no diabéticos y de esta manera aumentar el interés e importancia.

Evitar la aparición de la diabetes, patología que se tornan cada vez más apasionante. Se conoce que la resistencia a la insulina se produce por factores genéticos (diabetes tipo 2) y ambientales (obesidad, sedentarismo, estrés y que teóricamente son modificables), siendo el factor genético controlable por el consejo genético de la pareja que vaya al matrimonio ver el grado de carga genética que tengan los novios y si este factor genético es considerable, evitar dicho matrimonio, en cuanto a los factores ambientales lo más importante es controlar la suba de peso y con ello se conseguirá bajar los demás factores, es decir, bajar la presión arterial, bajar los lípidos y consecuentemente disminuye el estado de hiperinsulinemia que al final es el responsable de potenciar el círculo cerrado vicioso de este síndrome plurimetabólico interrelacionados y generan con más fuerza la resistencia a la insulina, sino se rompe este estado cerrado pernicioso, tendremos más arterioesclerosis que equivale a un estado de vejez acelerada y sus altos riesgos ya conocidos y a esto se agrega el debut de la diabetes, momento en que deja de llamarse síndrome x y la situación se torna más complicada por todas las consecuencias crónicas de la diabetes ya conocidas, retinopatía, cardiopatía isquémica, y accidentes cerebrales o trombosis de miembros, especialmente los inferiores, nefropatía diabética, neuropatía y pié diabético que muchas veces terminan con la amputación de las piernas,

que calidad de vida se ofrece a estos pacientes que terminan ciegos, hemipléjicos, presos” por una máquina de hemodiálisis prácticamente sin alimento y “cojos”., constituyendo una carga a la familia y a la sociedad.

## 2. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 2.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA

Prevalencia de resistencia a la insulina en adolescentes obesos hijos de diabéticos con alto riesgo de desarrollar hiperinsulinemia.

### 2.2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

#### 2.2.1. Área del Conocimiento al que pertenece

El presente proyecto de investigación pertenece a la especialidad de Medicina Interna y subespecialidad de Endocrinología.

#### 2.2.2. Análisis de las Variables

	VARIABLES	INDICADORES	SUB-INDICADORES
Otras variables estudiadas	<b>a.- INDEPENDIENTE</b>		
	<b>Factores de riesgo:</b>		
	<b>Obesidad</b>	Índice masa corporal	Normal, leve, moderada y severa
	<b>Dieta a predominio de CHO simples</b>	Cantidad de calorías al día	Porcentaje de carbohidratos consumidos al día
	<b>Acantosis Nígricans</b>	Tipo de distribución	Porcentaje corporal
	<b>Macrosomía Fetal &gt; de 4 kg.</b>	Más de cuatro kilos	Más de 4 kilos al nacer
	<b>b.- DEPENDIENTE</b>		
	<b>Hiperinsulinemia</b>	Niveles de insulina posprandial (Mayor de 25 $\mu$ U/ml)	Hiperinsulinismo, Normoinsulinismo

### 2.2.3. Tipo de Nivel de Investigación

El presente proyecto de investigación es de tipo transversal descriptivo y comparativo.

### 2.2.4. Interrogantes Básicas:

- ¿ La variable de obesidad en los hijos de diabéticos estará relacionada con los estados de hiperinsulinemia por encontrar ?.
- ¿ Otras variables independientes estarán relacionadas con los adolescentes obesos hijos de diabéticos y que no se comparan con los adolescentes obesos hijos de no diabéticos?
- ¿ Existirá una correlación de estas variables en los adolescentes obesos hijos de diabéticos y los niveles de hiperinsulinemia que se encuentren en el estudio?

### 2.2.5. Justificación

A pesar de la prevalencia de las entidades clínicas que conforma el síndrome X, en nuestro medio aun no se han hecho un estudio profundo que las unifique: por ello nos animamos a realizar el presente trabajo de investigación.

Reaven describió el síndrome X en la década de los 80, sin embargo recién hace pocos años ha sido y es reconocida la resistencia a la insulina como la primera alteración y el nexo que existe entre las entidades nosológicas que conforman dicho síndrome.

La resistencia a la insulina se produce por factores genéticos y ambientales siendo estos últimos teóricamente modificables, de allí la importancia de la **prevención primaria desde la adolescencia.**

En los últimos años hay reportes en la literatura mundial que nos deben llamar la atención, por ejemplo la Asociación Americana para la diabetes a alertado a la comunidad internacional que hay una tendencia al incremento de nuevos casos de diabetes y que podría llegar a convertirse en la “pandemia” del próximo milenio, la primera causa de muerte en los países desarrollados es el infarto agudo de miocardio. A la tetrada de: hipertensión, hiperinsulinemia, dislipidemia y la obesidad se le ha llamado la “tetrada de la muerte”.

Estas patologías son las que conforman el síndrome X. Nuestro país no escapa a esta tendencia. La prevalencia de Diabetes mellitus se ha duplicado en un 4% reportado por Zubiato en 1994 a un 7.6% reportado por Seclen. En 1997 la prevalencia de obesidad e hipertensión arterial fue de 32 y 20.5% respectivamente, por lo anteriormente expuesto, el presente estudio tiene relevancia pragmática y social, porque seguramente el síndrome X se convertirá en un problema de Salud pública.

Si bien existen estudios nacionales y locales sobre la prevalencia de las entidades que conforman el síndrome X no hemos encontrado ningún trabajo que realice un estudio profundo y unificado de todas ellas e inclusive detecte precozmente la alteración metabólica para así evitar la presencia de esta patología en personas aparentemente sanas, esto destacada

originalidad de esta investigación. Los de mayor interés e importancia a realizar el presente trabajo en la población juvenil. **Motivados por el anterior trabajo de investigación que realizamos en familiares adultos de diabéticos donde se encontró una Prevalencia de resistencia a la insulina de un 88%, nos despertó un interés y que podía suceder en adolescentes obesos hijos de diabéticos en relación del porcentaje de hiperinsulinemia.**

Teniendo presente que día a día en la práctica diaria se observa un aumento de esta patología, es de interés personal realizar un estudio en personas susceptibles para así poder realizar prevención primaria precoz.

Otra razón prevista es el análisis de factibilidad siendo el Hospital de Yanahuara el que cuenta con el mayor número de pacientes diabéticos atendidos en esta ciudad es posible y necesario iniciar la investigación sobre el síndrome X en los hijos obesos de 10 a 18 años de Diabéticos en este hospital. Así también gracias al avance tecnológico es que podremos realizar dosaje de glucosa, perfil lipídico, e inclusive determinación de insulina postprandial, esta última recién implementada en nuestro medio.

#### **2.2.5.1.-Terminología Básica:**

- 1.-Hiperinsulinemia
- 2..-Obesidad
- 3.-Dislipidemia
- 4.-Prediabético
- 5.-Resistencia a la Insulina
- 6.- Macrosomía

7.-Pandemia

8.-Índice Masa Corporal (IMC)

9.-Prevalencia

10.-Postprandial.

### **2.2.6. Marco Conceptual**

Una de las más interesantes patologías de los últimos tiempos es el Síndrome X, síndrome metabólico que se caracteriza por la interrelación existente entre obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2; cuya característica primordial es un estado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina; y cuyos índices de morbilidad y mortalidad cada vez que son más elevados debido a la asociación directa con cardiopatía isquémica y patológica vascular, periférica precoz (3-3).

La DM 2 en niños es un tema de carga emocional y un problema de salud pública emergente. Hasta hace poco la mayoría de niños con DM tenía la tipo 1, (cromosomas 6 brazo corto), una de las más comunes y una de las enfermedades crónicas crecientemente prevalentes en niños, sin embargo la DM 1 se esta informando en niños de EEUU. Canadá, Japón, Hong Kong, Australia, Nueva Zelanda, Lybia y Bangladesh.

La presencia de la diabetes 2 en niños va de 4.1 por 1000 en chicos de 12 a 19 años en los EEUU a 50.9 por 1000 en chicos de 15 a 19 en indios Pima de Arizona. Entre 8 y 45% de los casos recientemente diagnosticados de diabetes entre niños y adolescentes en los EEUU es de tipo 2, y la magnitud de esta enfermedad puede ser subestimada. La prevalencia de la enfermedad aumenta en Norteamérica y su incidencia casi se dobló en Japón entre los años 1976-1980 y 1991 y 1995 de 7.3 a 13.9 por 100.000 chicos de escuela

secundaria. Esta tendencia coincide con la creciente prevalencia de sobrepeso e inactividad física en el mundo.

Entre niños estadounidenses la edad promedio de diagnóstico de diabetes 2 es entre 12 y 14 años correspondiendo con la pubertad; la enfermedad afecta a niñas más que a niños, predominantemente gente de origen no europeo y se asocia con la obesidad, a la falta de actividad física, una historia familiar de diabetes 2, factor genético poligénico (cromosomas 7,12 y 20) exposición a diabetes in útero, y signos de resistencia a la insulina. Al diagnóstico el niño afectado puede presentar con baja de peso, cetosis y acidosis. Los niveles de insulina y el péptido C a menudo están elevados y faltan los anticuerpos, lo cual podría diferenciar la diabetes tipo 1 de la 2, pero la secreción de la insulina podría estar disminuida al momento del diagnóstico. Los niveles de hemoglobina glicosilada pueden variar de 10 a 13% y una proporción considerable de pacientes tiene hipertensión, hipertrigliceridemia, albuminuria, apnea del sueño y depresión, y estos factores pueden empeorar en el tiempo. Sin embargo, los protocolos de tratamiento varían considerablemente y muchas de las drogas usadas para glicemia, presión arterial y control de lípidos no son aprobadas para el uso en niños.

En respuesta a este problema emergente, la Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Diabetes y la Academia Americana de Pediatría, lanzaron una declaración de consenso sobre guías de tratamiento basadas en opinión de expertos. El Instituto Nacional de la Salud y el Centro de Control y Prevención de Enfermedad, han iniciado programas de investigación para mejorar el conocimiento. Así que, ¿qué es lo que sabemos y conocemos?

Primeramente, necesitamos desarrollar definición de casos, que diferencien los tipos de diabetes en niños, y sean adecuados para estimar la magnitud de la enfermedad en poblaciones y para el diagnóstico clínico deberían involucrar pruebas simples de bajo costo, tema de importancia para países y comunidades pobres.

En segundo lugar, los datos epidemiológicos sobre la magnitud del problema, sus tendencias seculares, y el seguimiento de la incidencia de casos, son necesarios para muchas poblaciones en riesgo. Datos limitados están disponibles en poblaciones seleccionadas tales como los indios americanos, pero pocos datos existen para muchas partes del mundo donde la enfermedad es prevalente.

En tercer lugar, estudios en adultos han mostrado eficacia de intervención en diabetes tipo 2, pero su seguridad y eficacia en niños no se conoce. También se requiere pruebas multicentricas bien coordinadas que prueben la factibilidad de la reducción de múltiples factores de riesgo en niños y su beneficio en riesgos prácticos de salud, tales como estadios tempranos de enfermedad vascular.

Cuarto, a pesar de tratamientos eficaces, la calidad de cuidado para adultos con DM 2 es subóptima. Esta situación probablemente empeoraría para niños y adolescentes porque este es un nuevo problema para los clínicos; adolescentes pueden particularmente reacios a hacer cambios conductuales, manejar su enfermedad y aceptar seguirlos; y acceder al cuidado de salud puede ser inadecuado. Estudios cuidadosamente conducidos de calidad de cuidado de salud puede ser inadecuado. Estudios

cuidadosamente conducidos de calidad de cuidado de intervenciones potencial entre niños es necesario.

Finalmente, la diabetes tipo 2 en niños ofrece algunas únicas oportunidades para entender las causas de la enfermedad y de resistencia a la insulina y planear la prevención primaria. El inicio precoz de la diabetes puede ser debido principalmente a factores genéticos, que significaría que la identificación de mecanismos genéticos podría ser beneficioso en niños. Por otro lado, todas las sociedades alrededor del mundo están sufriendo cambios, que están llevando a grandes modificaciones de comportamiento y ambientales. Entre los adultos con diabetes 2 esta altamente relacionado a factores ambientales y de comportamiento, el efecto de estos factores sobre niños necesita ser entendido. La emergencia de la enfermedad en jóvenes incluye el creciente problema de enfermedades crónicas y su extensión hacia los jóvenes. La creciente prevalencia de la obesidad y la diabetes 2 en niños es también la consecuencia imprevista de la industrialización mundial. Combatir la DM 2 como enfermedad pediátrica requiere el uso de vences médicos recientes pero también requerirá el entendimiento y cuestionar los cambios indeseados de la industrialización. Aún existen brechas en nuestro conocimiento de la clasificación, magnitud y tendencias, causas, calidad de cuidado y factores de comportamiento y ambientales. Así necesitamos la cooperación mundial y colaboración para desarrollar estudios en estas áreas usando protocolos estandarizados. Entre tanto los trabajadores de salud deben hacer estudios para ver el curso de DM 2 en niños (1).

La resistencia a la insulina se entiende como una situación en la cual la insulina no es capaz de garantizar una captación adecuada de glucosa en los

tejidos periféricos; lo cual desarrolla una hiperglicemia relativa que se acompaña de una secreción excesiva de insulina por el páncreas, lo que resulta en hiperinsulinemia (13).

Este estado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina se presenta con mayor frecuencia en poblaciones con hipertensión arterial (14), en el cual estaría implicada la activación del sistema simpático adrenérgico; otro trastorno asociado es la dislipidemia (15,18) con un estado de hipertrigliceridemia y disminución de las concentraciones de colesterol HDL lo cual condiciona mayor riesgo de arteriosclerosis, y mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica (3-18). Esta cardiopatía isquémica sería pues por aumento del tono vascular periférico y coronario con aumento de su resistencia y disminución del flujo de la irrigación cardíaca subsecuente a descarga adrenérgica asociado a una mayor incidencia de arterosclerosis. Así también es conocido que otros factores de riesgo relacionados como obesidad (8,9) predisponen al desarrollo de este trastorno metabólico, ya que las necesidades de insulina son mayores por la carga de tejido adiposo, y por último la diabetes mellitus tipo 2, ya sea como consecuencia del desequilibrio entre la resistencia a la insulina y el estado hiperglicémico que se produce por la no compensación de la hiperinsulinemia y/o como parte predisponente por su carácter hereditario; ya que se encuentra estados de resistencia a la insulina con hiperinsulinemia en familiares de diabéticos no obesos (13,15,16,18). Es importante considerar además que existe variación en la prevalencia de la enfermedad por grupos étnicos y probablemente por área geográfica (13,14), ya que el síndrome X es más frecuente en individuos hipertensos negros y en indio americanos.

De otro lado se ha demostrado que puede retrasarse o quizás evitarse la aparición de este síndrome identificando en forma temprana el estado hiperinsulinemia y de resistencia a la insulina; corrigiendo factores de riesgo modificables como dieta (15,16), peso corporal (17) y ejercicio físico (18,19); así como medidas farmacológicas oportunas (20-22)

Estudios de transversales previos muestran que la pubertad esta asociada con una reducción en la sensibilidad a la insulina (SI), pero ningún estudio longitudinal han examinado este cambio en detalle. Un estudio longitudinal de 60 niños (33 hombres y 27 mujeres; 32 caucásicos y 28 afro-americanos) examinados en el estadio I de Tanner y después de 2 años +/- 0.6 años de seguimiento, en los cuales 29 niños permanecieron en el estadio I de Tanner y 31 progresaron al estadio III ó IV de Tanner se evaluó por examen físico. Tanto SI como la respuesta aguda a la insulina (RAI) y el índice de eliminación (IE) se determinaron por la prueba de tolerancia a la glucosa modificada por tolbutamida, la masa grasa se evaluó por absorciometría, la masa visceral por tomografía, y la sangre en ayunas se realizó para niveles hormonales. En niños que progresaron a la etapa Tanner III, el SI disminuyó en 32%, RAI aumentó en 30% y IE disminuyó en 27% y hubo un aumento significativo en ayunas de glucosa e insulina. En los que permanecieron en etapa Tanner I hubo un ligero aumento en SI, sin cambio significativo en RAI o en glucosa o insulina en ayunas. La disminución puberal en SI fue mas constante en afroamericanos, permaneció significativa después de controlar edad, sexo y cambio en masa adiposa, grasa visceral y masa sin grasa y fue similar en niños con contenido graso bajo, medio en niveles hormonales en ayunas, pero el cambio en RAI se relacionó

significativamente con el cambio en androstenediona. La transición puberal de Tanner I a II, se asoció en una reducción del 32% en SI y un aumento de glucosa, insulina y RAI en ayunas, estos cambios fueron similares a través del sexo, la etnicidad y obesidad. La disminución significativa en IE sugiere la conservación en la función de células beta o una respuesta inadecuada de células beta a la disminución de SI. La disminución de Si no se asoció con cambios en grasa corporal, grasa visceral, IGF-I, andrógenos o estradiol. (6)

La resistencia a la insulina puede ser una importante causa de una constelación de factores de riesgo cardiovascular en adultos y el inicio de este síndrome puede ocurrir en la niñez. Sin embargo, los niños normalmente experimentan una resistencia transitoria en la pubertad. Hubo 357 niños normales (159 chicas y 198 chicos) de 10 a 14 años de edad que se sometieron al estudio de clamp euglicémico, para evaluar los efectos del estadio Tanner, el sexo, la etnicidad y el IMC sobre la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina se incrementa inmediatamente al inicio de la pubertad (TII), pero retorna a cerca de los niveles prepuberales al finalizar la pubertad (TV). Su pico ocurre en TIII en ambos sexos, y las chicas fueron más resistentes a la insulina que los niños en todos los estadios Tanner. Los chicos blancos parecieron ser más resistentes a la insulina que los chicos negros; no se vio diferencia entre chicas blancas y negras. La resistencia a la insulina se relacionó fuertemente al IMC, pliegue tricipital y circunferencia de cintura y su relación fue independiente del estadio Tanner o sexo. Las diferencias en IMC y adiposidad no fueron, sin embargo, enteramente explicadas por la resistencia a la insulina de la pubertad. Estos resultados demostraron que 1) las diferencias significativas

en la resistencia a la insulina están presentes en chicos y chicas; 2) la resistencia a la insulina aumenta significativamente en TII, TIII y TIV pero disminuye cerca de los niveles prepuberales en TV y III) mientras la resistencia a la insulina se relaciona con IMC y medidas antropométricas de adiposidad, estos factores no explican completamente la resistencia a la insulina que ocurre durante los estadios de Tanner de la pubertad. (11).

Las características raciales son determinantes en la presentación de resistencia a la insulina, por ejemplo en un estudio para evaluar el síndrome de resistencia a la insulina en niños afro-americanos de 5 a 10 años de edad con sobre peso, el objetivo fue caracterizar la sensibilidad a la insulina de afroamericanos con sobrepeso y obesos con 5 a 10 años de edad (etapa Tanner I a III) estudiados en un estudio de prevención de diabetes así como identificar la asociación de sensibilidad a la insulina con obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, la medición de resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina se calculó por una prueba de tolerancia oral a la glucosa en 2 horas en 137 niños afroamericanos obtenidos en un estudio de Young prevención de diabetes. La medición de lípidos, LDL, HDL, colesterol total y TGC, presión sanguínea y composición corporal se obtuvieron en un subgrupo de ellos. Los resultados fueron: en respuesta al reto de glucosa las chicas y los chicos más pesados y de más edad produjeron significativamente más insulina en la sensibilidad a la insulina especialmente en chicas. La sensibilidad a la insulina se correlacionó con LDL ni HDL. En conclusión la menor sensibilidad a la insulina y la agrupación de factores de riesgo conocidos como síndrome de resistencia a la insulina ya son evidentes en estos niños con sobrepeso afroamericanos.

Las chicas jóvenes afroamericanas en especial, muestran ya hiperinsulinemia en respuesta a una carga de glucosa, sugiriendo que las primeras etapas de descompensación metabólica que llevan a la DM 2 ya están presentes. El monitoreo de los factores de riesgo conocidos como parte del IRS debería ser parte del cuidado médico rutinario para los niños afroamericanos con sobrepeso u obesos (22).

Los patrones relacionados a la edad de la agrupación de variables de riesgo cardiovascular de síndrome X de la niñez a la adultez fueron examinados en una comunidad basada en una muestra de niños blancos y negros, adolescentes y adultos jóvenes. En el análisis de la agrupación, el índice de resistencia a la insulina, IMC, la relación TGC/HDL-C y la presión arterial promedio fue usada así como variables categóricas (edad, raza y sexo) para calcular relaciones de riesgo calculadas o como variables continuas para computar correlaciones intraclases. En el total de la muestra, la proporción de riesgo para la agrupación de niveles adversos de las cuatro variables fue 9.8 en blancos vs. 7.4 en negros, tanto la proporción de riesgo como la correlación fue significativamente mayor en todos los grupos de edad y de raza, además a diferencia de la proporción de riesgo, la correlación intercalase mostró aumento continuo de edad durante la adultez. Cuando se ajustó el IMC la correlación intraclase de las otras 3 variables se redujo al 50% y el patrón relacionado a edad no fue evidente. Este resultado sugiere que el grado de agrupación de variables de riesgo del síndrome X varía con la edad de la niñez a la adultez y probablemente se inflencie por los cambios relacionados a la edad, la obesidad y el síndrome de resistencia a la insulina. (2)

Asimismo la tendencia hereditaria de la diabetes y la resistencia a la insulina está demostrada con los siguientes estudios de seguimiento a largo plazo de los infantes de madres con DM 1, en donde se encontró evidencia de la transmisión hereditaria y no hereditaria de diabetes de diabetes y precursores. El objetivo fue estimar el impacto de la diabetes tipo 1 durante el embarazo sobre la cusa genética transgeneracional y la amplificación de la DM 1 y 2 y estimar el impacto de los niveles de insulina elevados en el líquido amniótico.

Diseño de investigación y métodos: Un total de 75 hijos blancos de madres diabéticas tipo 1 y 49 sujetos controles de similares edades y estadio puberal fueron examinados a los 5 y 15 años de edad. Todos los hijos tenían una prueba oral de tolerancia a la glucosa.

La glucosa insulina y péptido C fueron medidos a los 0, 30, 60 y 120 minutos después de la carga de glucosa. Los lípidos y anticuerpos autoinmunes se midieron en plasma en ayunas. Resultados: de los 75 hijos, 4 (5.3%) tuvieron diabetes evidente y 16 de 71 (22.5%) anticuerpos autoinmunes. Los hijos de madres diabéticas tuvieron mayor IMC, índice simétrico, colesterol, glucosa, insulina y péptido C, así como resistencia a la insulina más que los individuos control. Con excepción del colesterol estos valores se elevaron significativamente en los hijos quienes tuvieron niveles de insulina elevados en líquido amniótico durante el embarazo comparado con hijos normoinsulinémicos y sujetos control. Las conclusiones fueron: Los hijos de madres diabéticas tipo 1 tiene un riesgo incrementado de diabetes posterior en la vida. El riesgo relativo para diabetes tipo 1 y 2 es 71.6 y 3.2 respectivamente. Los factores de riesgo asociados a diabetes tipo

2, tales como elevados niveles de IMC, glucosa elevada, insulina y péptido C así como resistencia a insulina, se relacionan a las experiencia metabólica fetal in útero, reflejado en la concentración de insulina en el líquido amniótico. (25)

De igual forma los afroamericanos tienen mayor riesgo de diabetes tipo 2. Se demostró previamente que los niños afro-americanos son hipersulinémicos y resistencia a la insulina comparado con sus pares americanos blancos. Este estudio trató de evaluar el impacto de la historia familiar de diabetes tipo 2 en la sensibilidad a la insulina en niños afro-americanos. A un total de 13 niños sanos prepuberales con historia negativa familiar (FH-) y 9 con historia familiar positiva (FH+) de DM 2 sometidos a 3 horas de estudio para evaluar la sensibilidad a la insulina. Los grupos fueron similares en edad, estado puberal, adiposidad corporal total, evaluados por absorciometría de rayos X, la adiposidad abdominal evaluada por TAC a nivel de L4 y L5 y aptitud física por consumo máximo de oxígeno. El grupo FH+ en comparación al FH- tuvo menor eliminación de glucosa estimulada por insulina y menor eliminación de glucosa no oxidativa sin diferencias en la tasa de oxidación de glucosa, oxidación grasa o supresión de ácidos grasos libres mediados por insulina. La producción de glucosa hepática en ayunas y la tasa basal de glucosa y la oxidación grasa no fueron diferentes entre los dos grupos. En conclusión: Estos datos sugieren que los niños afroamericanos, la historia familiar de diabetes 2 es un factor de riesgo para resistencia a la insulina. Estos niños manifiestan importantes alteraciones metabólicas, incluyendo alteración de la eliminación de glucosa no oxidativa y total estimulada por insulina a inicios

se la primera década de vida. Proponemos que esta tendencia familiar junto con las influencias ambientales pudiera llevara la diabetes tipo 2 décadas después. (3).

Por último también se ha comprobado que factores externos de comportamiento y afectividad tiene relación con la presentación de la enfermedad, así se examinó prospectivamente la relación entre percepción del temperamento difícil, la actitud hostil de la madre al niño por un lado y la asociación de múltiples factores de riesgo cardiovascular que comprende el síndrome de resistencia a la insulina (SRI) por otro lado. Se hizo un estudio de seguimiento de 3 años de 451 niños saludables seleccionados al azar. El temperamento de los niños y la actitud materna hacia la crianza de niños fue calificada por las propias madres. Los parámetros fisiológicos medidos fueron insulina en suero, HDL, TGC, presión sistólica, IMC y grosor de pliegue subescapular. Analizamos los datos usando modelos de ecuaciones estructurales que incluían rutas específicas que permitían separación. Entre los chicos encontramos un efecto cruzado entre la percepción de temperamento difícil y el SRI, así como un efecto específico de la actitud hostil en la crianza del niño hacia la madre con HDL-C. Entre las chicas hubo 6 efecto específicos, por dificultad de temperamento o actitud hostil hacia la crianza del niño y el temperamento contribuirían al desarrollo precoz del SRI en una forma específica del sexo entre los chicos, aumentando potencialmente el riesgo de enfermedad coronaria en etapas posteriores de la vida. (23)

Por lo tanto es de suma importancia la identificación subclínica del estado hiperinsulinémico y de resistencia a la insulina en los grupos poblacionales

de alto riesgo ya que con ello se podrá disminuir el riesgo de presentación del Síndrome X y cardiopatía isquémica asociada y con ello lograr una disminución en los índices de morbilidad y sobre todo de mortalidad; así mismo es importante considerar que debido a que nuestra población tiene características raciales y geográficas diferentes a las poblaciones anglosajonas, puede haber diferencias considerables en la presentación de la enfermedad. Son pues estas las razones que motivaron la presentación de este proyecto de investigación que intenta identificar las asociaciones más frecuentes entre el trastorno metabólico y los factores de riesgo de nuestra población juvenil.

Nuestro país no está lejos de esta realidad, a pesar de la desnutrición infantil existente en los últimos estudios como el de Seclen y Col, se reporta una prevalencia del 29% y en Arequipa un estudio realizado en el distrito de Yanahuara la prevalencia de obesidad fue 30% en una población juvenil.

La obesidad, como sabemos es producto de una compleja interacción entre genética y ambiente, está comprobado que si un niño es obeso entre 3 y 8 años de edad tendrá el 70% de probabilidades de ser obeso durante su vida adulta, si una niña es obesa a la menarquia tendrá el 85% de probabilidades de ser obesa en la edad adulta.

Es más difícil bajar de peso a una persona que es obesa desde la niñez porque el tipo de obesidad que tiene es hiperplásica, que a un sujeto que inicio su obesidad en una época adulta, ya que esta última es de tipo hipertrófico.

En los últimos artículos reportados en la literatura mundial se ha comprobado que el bajar de peso previene la Diabetes Mellitus Tipo 2 en

personas predispuestas con factores de riesgo para dicha patología, esta última ha sido denominada por la Federación Internacional de Diabetes y por la Asociación Americana de Diabetes como la “epidemia del siglo XXI”, la prevalencia de dicha entidad nosológica está en aumento en el Perú de 4.5% reportada por Zubiarte y Col. A 8.6% encontrada por Seclén y col en el año '97.

En nuestro país existen varios estudios realizados sobre obesidad en adultos, sin embargo no hemos encontrado investigaciones sobre niños y/o adolescentes, que como hemos visto es importante porque la obesidad tiene sus inicios justo en este grupo étnico, más aún en niños con factores de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2, recientemente se ha abierto un nuevo capítulo en los libros de Endocrinología como es DM tipo 2 en niños adolescentes que tiene factores de riesgo para desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 en niños y adolescentes, y que estamos viendo en nuestros hospitales.

Teniendo presente que la prevención primaria precoz es de suma importancia en la Diabetes tipo 2 es que deseamos evaluar los cambios metabólicos que presentan un grupo de niños y adolescentes obesos hijos de diabéticos y revisando la literatura mundial sería el primer estudio en el país y uno de los primeros en el mundo.

## **INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS DE 7 A 16 AÑOS DE FAMILIAS CON HIPERTENSIÓN Y OBESIDAD**

En el 16 Congreso Internacional en la Federación de Diabetes, se presentó el presente trabajo, en el cual se estudiaron 105 niños de 30 familias, donde los padres eran hipertensos y/o obesos y el 8.8% eran diabéticos.

Ningún niño tuvo DM o intolerancia a la glucosa, 36% fueron obesos, 45% tenían HDL bajo, 39% insulina basal mayor de 10  $\mu$ U/ml y 10% insulina mayor de 20  $\mu$ U/ml. 18% coexistencias de HDL bajo e hiperinsulina, 7.3% microalbuminuria mayor de 50  $\mu$ g/ml.

Uno de cada 5 niños mostraron algunos componentes de síndrome X.

Niños de familias hipertensos y obesos deben ser regulados de prevención para diabetes mellitus 2.

### **PRECURSORES METABOLICOS Y EFECTOS DE LA OBESIDAD EN NIÑOS UNA DECADA DE PROGRESO: 1990 – 1999**

La prevalencia de los datos sugiere que el 20% de niños estadounidenses tienen sobrepeso. Un análisis de dirección secular, sugiere un incremento de peso corporal en niños, de 0,2 kg/año entre 1973 y 1994.

La obesidad de temprano inicio en la vida, persiste hasta la adultez, e incrementa el riesgo de obesidad relacionada a las condiciones de vida.

La obesidad es ahora considerada como una enfermedad de proporción epidémica, no solo en USA sino en el resto del mundo.

Los objetivos de este artículo son:

1. Revisar las búsquedas más notables de obesidad de 1990 a 1999.
2. Reducirla búsqueda de los roles del gasto energético, actividad física y la capacidad aeróbica en la obesidad pediátrica, y un diferencia étnica en la relación de los factores de riesgo entre obesidad y diabetes tipo II.

3. Y discutir estudios futuros de áreas que requerían mayor énfasis en obesidad en niños búsqueda para los futuros años.

### **La mayor y más notable búsqueda en obesidad pediátrica, 1990 – 1999**

Esta muestra tiene un tremendo incremento en el número e estudios de obesidad en niños desde 1970.

Para identificar los estudios que tuvieron mejor efecto en el campo en el periodo 1990 – 1999, citaron un análisis que usa los términos “obesidad” y niños” o “adolescentes”.

Por este año, los 10 mejores artículos fueron identificados, y la lista fue revisada por resultados temáticos, originalidad y significancia.

NHANES: 1963-1965, 1966-1970, 1971-1974, 1976-1980, y 1980-1991.

Muestra la tendencia en sobrepeso en niños y adolescentes.

Acepta la definición de índice de masa corporal (BM), entre el 85.95% indica riesgo de sobrepeso. Y más de 95% indican sobrepeso.

En el más reciente NHANES, la prevalencia de sobrepeso fue de 22% la prevalencia de obesidad fue de 10.9% para todos los grupos étnicos.

La mayor prevalencia de sobrepeso en mujeres fue encontrada entre no – blancas hispanas (15.30%) para chicas de edades 12-17 y 17-31% para 6-11 años.

Para hombres, la mayor proporción prevalece en Mexicanos Americanos (13-27%) para grupos de viejos y (18-33%) grupos de jóvenes).

Los percentiles NHANES II para niños, evalúa (por sujeto blanco, por edad y sexo) el BMI usándolo como referencia. El porcentaje y los percentiles aumentan con la edad, y con estos la probabilidad de sobrepeso.

El análisis de sensibilidad y especificidad que la predicción del peso del adulto fue más exacto para el BMI de 18 años y solo moderadamente exacto para el BMI de 13 años. La diferencia de sobrepeso en adultos y niños con BMI en el percentil 75 fueron más significativas que para BMI con 50 percentil.

Otro estudio frecuentemente citado examina la relación entre la obesidad del niño y del adulto y entre niños y sus padres obesos. Un estudio de cohorte retrospectivos fue conducido con uso de datos obtenidos del G.H.I. of P.S. Un promedio de BMI fue minuciosamente calculado entre las edades de 21 y 29 años, en 854 sujetos que habían nacido entre 1965 y 1970.

El riesgo de obesidad en el adulto de mayor de edad, en ambos niños obesos y no obesos, es mínimo si no tienen un padre obeso. Este efecto es más pronunciado en niños menores de 10 años. A esta edad, el efecto de la obesidad paternal fue traducido como sobrepeso. El estudio indica que los niños menores de 9 años y con padres obesos pueden beneficiar en la mejor atención preventiva porque los patrones pueden que no estén completamente establecidos para esa edad, con tal que se consideren los dos factores físicos y psicológicos.

### **Riesgos en la Salud**

Durante el periodo de 1990-1992, diversos estudios del *Bogalusa Herrat Study* son citados frecuentemente. El estudio Bogalusa es un estudio longitudinal de factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares, en un cohorte largo de niños blancos y africanos americanos en Lusiana.

Este estudio generó numerosos artículos que fueron revisados a mayor detalle. Uno de los estudios citados examinaron en la vía de los lípidos del

suero y lipoproteínas en 1586 niños negros y blancos de 3 años, en intervalos de periodos de 12 años (1973-1974 a 1984-1986).

El colesterol total entre muchachos fue relativamente constante entre 13-14 años de edad y fue decreciendo entre 18 años, sufriendo un incremento entre los 19-20 años y 25-26 años.

Los patrones del LDL colesterol son similares, con un gran incremento en muchachos blancos que en negros. Niños blancos muestran un riesgo progresivo en la concentración de triglicéridos. Las concentraciones de HDL colesterol disminuyen un poco para niños negros y niñas blancas, pero decrece dramáticamente en muchachos blancos de 13-14 años. Estos resultados, combinados con las concentraciones de LDL, muestran notablemente el incremento de la proporción LDL a HDL.

Cerca del 50% de los niños están por encima del percentil 75 (edad-raza y sexo específicamente) recordándolo la línea base en esta categoría del seguimiento. Las concentraciones de triglicéridos y VLDL, advierten el alto riesgo de alcanzar al 35-38% de la población, respectivamente.

El seguimiento de la HDL fue significativa para las pruebas de cohortes, particularmente para los muchachos blancos. La concentración total de colesterol en la línea base fue la mejor predicción de resultados en el seguimiento.

Resultados similares fueron obtenidos para varias lipoproteínas (concentraciones de HDL colesterol fueron inversamente relacionados para un incremento en la obesidad. Cuando las normas del National Cholesterol Education Program fueron usadas para evaluar el estado de riesgo, 91% de

los sujetos con muy elevado colesterol pudieron seguirlos y estar desde aparición de colesterol alto en infancia o a medida de la obesidad.

Un estudio de autopsia de un adulto joven quien fue asesinado accidentalmente fue la primera muestra que la progresión de placas ateromatosas el riesgo cardiovascular tienen sus inicios alrededor de la adultez.

Quizá uno de los más dramáticos y disturbios hallazgos en la pasada década de Pinhas-Hamiel en 1996, es el tremendo incremento de la incidencia de Diabetes tipo II en niños y adolescentes.

Antes de la publicación de este estudio era generalmente considerado que la diabetes tipo II se restringe a grupos de viejos, y no afectados a niños. Sin embargo, el incremento en la incidencia de la diabetes tipo II en la población pediátrica, fue una muestra clara para examinar los casos clínicos que diagnosticaron diabetes.

Por 1994, 16% de casos de diabetes clasificados como tipo II en 10-19 años, 33 años de todas las causas de Diabetes están identificadas como tipo II. Este estudio fue importante por que aleja nuestros pensamientos equivocados.

- Primero la diabetes tipo II no tiene necesariamente una lenta progresión que afecta en la adultez, en individuos susceptibles puede manifestarse temprano en la adolescencia.
- Segundo: el estudio aclara enfatizando que la obesidad es sustancialmente más que el peso corporal resultados en los niños.

En torno a este tiempo, estudios paralelos en adultos examinaron la relación dentro cuerpo grasoso y riesgo de diabetes, enfocando la grasa visceral con

el comportamiento (distribución) de la grasa en todo el cuerpo. Observando que hay más relación con el riesgo a la enfermedad.

El concepto de síndrome X fue establecido y resumido como una constelación de factores de riesgo, consistiendo en grasa visceral, hipertensión arterial, dislipidemia con el riesgo a la enfermedad.

El concepto de síndrome X fue establecido y resumido como una constelación de factores de riesgo, consistiendo en grasa visceral, hipertensión arterial, dislipidemia con el riesgo a la enfermedad.

El concepto de síndrome X fue establecido y resumido como una constelación de factores de riesgo, consistiendo en grasa visceral, hipertensión arterial, dislipidemia y resistencia a la insulina.

En 1990 distintos estudios empiezan a dar muestras de existencia de grasa visceral en niños y adolescentes, y estas muestras significativas correlacionan entre grasa visceral y factores de riesgo semejante a una rápida concentración de insulina y lípido. Esta concentración no está limitada a adolescentes obesos, pero está aparentemente cruzado el espectro de inclinación e individualidad en los obesos, y fue evidente así como en temperatura vida (6-7) años.

Una mayor revolución de búsqueda en el campo de la obesidad en 1990 fue el descubrimiento de LEPTIN, un ejido adiposo, derivado de una hormona.

Diversos estudios conducidos en niños, muestran positiva correlación entre cuerpo gordo y circulación de Letin.

Mutación del gen decodificador del Leptin, de una secreta proteína que es considerada a actuar como hipotálamo, afecta el apatito, gasto de energía y

excesos de secreción neuroendocrina, fue muestra del resultado en relación a obesidad extrema.

Se realizó un estudio en dos sujetos (niños) extremadamente obesos, sin consanguineidad familiar; se les examinó la mutación de el gen para el leptin y se encontró que esta es una mutación homocigota, que envuelve una deleción del nucleótico guanina que es normalmente presentada en el codón 133, resultados una franca mutación.

Las concentraciones de leptin en el suero de estos dos sujetos se encontró extremadamente bajo concluyeron que en la población en general, el leptin es altamente correlativo con la grada corporal.

**Metodología:**

El campo de la obesidad tuvo adicional propulsión para los distintos avances tecnológicos, hechos que es feasible para aplicar nuevas búsquedas en la población pediátrica.

Antes de 1990, muchos estudios detallaron la caracterización del metabolismo básico de energía en la composición de niños. Por 1980s, diversos avances metodológicos, fueron hechos en este campo incluyendo la validación del método de doble roturación con agua para asignar libremente el gasto energético en humanos. Otro importante desarrollo tecnológico relata la nueva técnica para asignar la composición corporal.

Antes de 1990s muchos estudios descubrieron la composición corporal en niños y aprovecharon técnicas incluyendo el engrosamiento del pliegues de la piel, la que fue muy limitada, pesando debajo del agua, la que fue muy dificultosa para realizada en niños, y otra técnica altamente especializada,

que busca el total de potasio en el organismo, la que estuvo disponible en muchos laboratorios.

**Tratamiento:**

Las normas de diagnóstico y tratamiento para adolescentes con sobrepeso, fue establecido por un comité experto. El BMI fue identificado como el instrumento más exacto para la asignación de obesidad. Sujetos con un BMI alrededor del percentil 95th o  $> 30$ , puede ser considerados como sobrepeso y con indicación medicamentosa.

Sujetos con BMI de percentil 85, son considerados como un riesgo para sobrepeso, y son referidos al segundo nivel, si se detecta que tienen más factores de riesgo, como historia familiar, colesterol total, presión arterial, un largo incremento del BMI en años previos.

**RESUMEN DEL TRABAJO DE NUESTRO GRUPO DURANTE EL PERIODO DE 1990-1999**

En las siguientes secciones, resumiré los hallazgos de nuestro estudio en el área de gasto energético, composición corporal, distribución de la grasa y el riesgo de diabetes en niños.

Nuestros estudios en gastos energéticos (EE) incorpora medidas para calcular el porcentaje del resto de metabolismos por calorimetría indirecta; y la técnica de la doble roturación acuosa para asignar el gasto libre energético (TEE). Una combinación de estas dos técnicas podrían estimar la actividad física relacionada al gasto energético (AEE).

**Rol del gasto energético en la etiología de la obesidad**

En promedio, los niños consumen  $> 2$  millones de kC por año. Nosotros examinamos el gasto libre de energía usando el método de agua doblemente

etiquetada metabolismo sedentario, cámara metabólica, y el porcentaje del resto del metabolismo en obesos y no obesos.

**En resumen:**

1. EE: gasto energético, y los requerimientos de energía son más bajos de los esperados.
2. EE, no está necesariamente relacionado a la obesidad en niños o a la obesidad familiar.
3. EE parece ser uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de la obesidad durante la etapa prepubertal.
4. Los mayores predictores en el incremento de grasa durante el crecimiento son la gordura inicial, gordura familiar, y el sexo.
5. El promedio de energía no balanceada es responsable de la ganancia de grasa y es generalmente muy pequeña.
6. La actividad física declina en las niñas inmediatamente antes de la pubertad.
7. Los factores ambientales y conductuales con la actividad física tal vez son más significativos que el metabolismo inherente en las características del desarrollo de la obesidad.

**ESTUDIOS EN AFRICANOS AMERICANOS COMPARADOS CON NIÑOS BLANCOS**

**Resumen:**

1. EE gasto energético no es significativamente diferente entre los prepúberes africanos americanos y los niños blancos.

2. Menos desgaste energético puede desarrollarse durante la pubertad y puede ser en función a la composición corporal, especialmente la calidad metabólica del libre gasto energético (TEE).
3. EE no predica el incremento de la ganancia de grasa en niños blancos n africanos americanos.
4. La capacidad aeróbica es más baja en niños africanos americanos que en blancos y puede ser más significativa que el gasto energético en el desarrollo de la obesidad.
5. La grasa visceral es mayor en africanos americanos que en niños blancos pero no necesariamente puede ser relacionada con las alternativas insulínicas.
6. La respuesta rápida de la insulina y la respuesta aguda a la insulina, son significativamente altas, y la sensibilidad a la insulina es significativamente más baja en africanos americanos que en niños blancos prepúberes. Estas diferencias no son explicables por las diferentes de grasas en los cuerpos, distribución de grasa corporal, dieta, o actividad física.

**Futuros retos:**

En la década pasada hubieron tremendos avances en el campo de la búsqueda de la obesidad pediátrica. Sin embargo, los retos que estén delante son probablemente más grandes que todos los anteriores.

En la presente década, los mayores retos en obesidad pediátrica buscan estar en las distintas áreas.

**Tratamiento:**

¿Cuál es el óptico régimen de tratamiento (farmacológico versus intervención conductiva versus prevención, para sobrepeso de niños y adolescentes?

¿Cuánto puede conocerse de un tratamiento para la necesidad individual?

¿Deben todos los niños obesos ser tratados, o sólo los que tiene algo riesgo?

¿Cómo tratar a un niño por obesidad relacionados a enfermedades como diabetes tipo II, que son normalmente semejantes con adultos?

¿En el futuro disminuirán los ataques en la enfermedad cardiaca de acuerdo a la edad? Si sucede, cuál será el destino del desarrollo?

#### **Fisiología:**

¿Cuál es la fisiología de la obesidad, y por qué afecta la salud?

¿Cuáles son los factores genéticos que influyen en la obesidad, y como interactúan los factores ambientales como riesgo?

¿Es el propósito diferenciar la fisiología en el desarrollo de los estados críticos?

¿Cuál es el rol del medioambiente in útero en la fisiología de la obesidad y el riesgo de la salud a largo plazo?

#### **Prevención:**

¿Cuál es el intercambio más efectivo para reducir el riesgo de obesidad y está asociada a riesgos de salud?

¿Cuál es el modelo conductual alrededor del que va a dar forma las estrategias preventivas?

¿Cómo pueden estimular los gobiernos, escuelas, industrias, academias y fundaciones el trabajo cooperativo para explicar la importancia al público lo que resulta de la obesidad pediátrica para la salud?.

**Epidemiología:**

¿Cuáles son las tendencias estimuladas de prevalencia en la población de los EEUU y alrededor del mundo?

¿Cuál será el efecto en nuestro desenvolvimiento rápido, el paso rápido de la sociedad sobre la tendencia relacionada a la actividad física, dieta y riesgo metabólico en niños?

¿Puede la obesidad en niños ser definida sobre las bases del índice del peso corporal o sobre los factores de riesgo.

**Disparidad étnica y cultural:**

¿Por qué algunos subgrupos de la población tienen gran riesgo de obesidad y está asociado al riesgo de la salud?

¿Cuales son los fundamentos fisiológicos o explicación ambiental para la disparidad étnica en la epidemiología de la obesidad y la relación a enfermedades?.

Metodología:

¿Cómo podemos obtener las más exactas y precisas medidas de actividad física habitual y dieta?.

¿Cómo podemos obtener simple y exactamente las medidas de la composición del cuerpo, distribución de la grasa y el gasto energético?

Modelamiento:

¿Cómo podemos idear más comprensivos sofisticados analíticos para descifrar los datos de crecimiento longitudinal para inferir más acerca de la causa?

La patogénesis del síndrome metabólico

En 1999 nos visitó el Profesor Per Borntorp, quien expusiera en Córdoba y en Buenos Aires los aportes de la escuela sueca a la comprensión del Síndrome Metabólico. En los proceedings del 8° International Congress on Obesity de París puede leerse su conferencia. Lo siguiente es una reseña de sus conceptos.

El Síndrome Metabólico tiene un origen psico-neuro-endocrino.

Existen 3 Subgrupos en el que es evidente:

- Si hay déficit de hormona del crecimiento (GH) y Testosterona (T) aunque el eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal (HHA) no está alterado.
- Con perturbación del eje HHA aunque no exista disminución de GH y T
- Hay un subgrupo similar Síndrome Metabólico con obesidad abdominal simple y sin perturbaciones endocrinas.
- El Síndrome Metabólico puede comenzar en cualquiera de los 3 puntos:
- Fallas de eje HHA.
- Caída en la secreción de Testosterona y/o GH
- Obesidad abdominal

Testosterona y GH se oponen a la grasa visceral y a la insulina resistencia.

Un déficit de aquellas lleva a éstas aunque no esté elevado el cortisol. Aquí, la terapia sustitutiva con GH y T (en varones) mejora:

- La acumulación de grasa visceral (disminuye 15% con GH y 30% con T).
- La insulina resistencia (disminuye desde 30-40% a un 10-20% medido por la técnica del clamp)
- Las dislipoproteínemias
- La TA

Y los AGL son dispareadores periféricos de la insulino resistencia.

Los depósitos centrales son

- Muy sensibles a los estímulos lipolíticos
- Muy poco sensibles al efecto antilipolítico de la insulina
- La alteración del eje HHA impacta sobre los sistemas
- Endocrino
- Metabólico
- Circulatorio
- Y las variables antropométricas

Mecanismo propuesto:

La actividad del eje HHA depende de

- a) Factores estimulatorios centrales
- b) La función de los Receptores Centrales de Glucocorticoides (GR)  
(control fino por feed-back)
- c) S

A) Estímulos centrales (inputs)

En los centros hipotalámicos que coordinan los impulsos hay neuronas adrenérgicas y serotoninérgicas.

Cuando las aferencias (inputs) son muy repetitivas y/o crónicas el sistema se hipersensibiliza y genera hiperrespuestas en particular ante situaciones desacostumbradas.

Los inputs más frecuentes son los stressores (productores de stress):

- Eventos Psicológicos

- Situaciones preocupantes
- Depresión y ansiedad
- Estimulantes como drogas, alcohol y tabaco.

Los stressores psicológicos asociados con más fuerza al deterioro del eje HHA fueron handicaps psicosociales y socioeconómicos que incluyen factores tales como:

- Vivir solo
- Divorcio
- Desempleo
- Dificultades en el trabajo
- Trabajo físico
- Pobreza

Factores que tienen mayor fuerza en los varones, y crean la base para situaciones de stress.

En primates no humanos, un stress psicosocial moderado (cambio de jerarquía dentro de la colonia) induce un síndrome idéntico-químico, vascular y abdominal que el que sufren los humanos sujetos a la presión adversa o amenazante de un entorno. Cuando la exposición al stress es lo suficientemente prolongada (más de 20 años) las disfunciones del eje HHA son manifiestas. En los humanos, quienes están en los estatus socioeconómico más alto tienen un eje menos reactivo ante el stress.

Perfil característico (varones)

Normal

Enfermo

- Actividad rítmica, con cortisol alto en la mañana y bajo al atardecer
- Actividad plana del eje, con cortisol bajo en la mañana y baja producción total
- Pico de respuesta ante el estímulo de un almuerzo standard
- Escasa respuesta a estímulos, sean fisiológicos (almuerzo) o stressores (físicos o psíquicos)
- Se inhibe por dexametasona
- Se pierde la supresión de la cortisolemia por la dexametasona
- Todos los parámetros bioquímicos y cardiovasculares son normales indicando buena salud total
- Aumento de insulina, triglicéridos, colesterol 1 y LDL, disminución de HDL
- Aumento de la presión arterial y gasto cardiaco
- IGF-1 y T son normales, e incluso algo mayores que la media
- GH y Testosterona disminuidas
- Circunferencia abdominal y Diámetro Sagital menores que el promedio
- Obesidad abdominal franca

#### B) Los Receptores Centrales de Glucocorticoides (GR)

Con la repetición de las situaciones stressores el eje sufre un proceso de deterioro cuya primera expresión es la falta de sensibilidad ante dosis bajas (1/2 de las convencionales) de dexametasona, pues deja de producirse la supresión normal de la secreción de cortisol. La sensibilidad y la respuesta del

receptor central de glucocorticoides se vuelven progresivamente anormales, lo que podría deberse a:

1. Que la proteína del gluco receptor (GR) sea defectuosa
2. Que la densidad de los GR sea menor que lo normal
3. o ambas

#### 1. Polimorfismo del gen del receptor

Estudiando el gen del receptor a glucocorticoides del tejido adiposo, que tiene una función estrechamente paralela al receptor central se encontró en un intrón dos alelos: uno, de 2.3 kb (wild type) y otro de 4.5 kb que se presenta en forma homocigota en el 13.7% de la población. La presentación de este alelo en forma homocigota correlacionada fuertemente con:

- Obesidad abdominal
- Insulinemia
- Presión sanguínea
- Elevación de cortisol (en particular post estímulo del almuerzo)
- Hiperleptinemia

Esto sugiere una función controlada del cortisol por sus receptores mediante un mecanismo inhibitorio de Fed. Back; e indirectamente una conexión potencial con el sistema de leptina.

#### 2. Densidad de los receptores

La región promotora del gen del receptor de glucocorticoides está muy próxima al intrón donde se halló el poliformismo. Si en esa región hubiera

también poliformismos, éstos podrían interferir en la transcripción normal del gen GR y afectar la densidad de los receptores a glucocorticoides.

Así:

- Defectos en la función del receptor de glucocorticoides (GR) pueden explicar las perturbaciones del eje HHA y las alteraciones endocrinas, antropométricas y metabólicas asociadas.
- Este defecto puede manifestarse como consecuencia de un bombardeo de inputs centrales repetitivos, que provoquen una down regulation de los GR de los centros reguladores del eje.
- Si ese bombardeo es lo suficientemente severo puede provocar pérdidas de sustancia irreversibles en la región del hipocampo donde los GR son particularmente densos.

Esto sería más dañino si en un paciente dado el sistema GR está afectado por deficiencias genéticas que regulen su densidad.

### **EL PROCESO DE PÉRDIDA DE LA NORMALIDAD PASA POR ESTADÍOS**

1. En un primer momento sólo se eleva la secreción de cortisol ante el stress. Se conserva la ritmicidad y la dexametasona produce inhibición de la secreción. Las demás hormonas se mantienen normales.
2. Comienza a disminuir la plasticidad de la respuesta = rigidez del eje:

La supresión ante dexametasona es muy pobre

- Se altera la secreción de hormona de crecimiento (GH) y de los esteroides sexuales.
- Aparecen elementos del Síndrome Metabólico

3. Cae la secreción total del cortisol a claramente los valores inferiores a los del rango normal
  - Status de eje hipotálamo- hipofiso-adrenal agotado
  - Se asocia a malfunción crónica de los centros reguladores cerebrales
  - En éstos puede haber una pérdida neuronal con probabilidad de ser irreversible

Por lo que, aún ante un aspecto visible de síndrome metabólico, la medición del cortisol puede dar alta, normal o baja según el estadio en que se encuentre el paciente.



## **SÍNDROME X EN ADULTOS**

Es bien reconocida la frecuente asociación de la Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente (tipo 2) con la obesidad, Hipertensión Arterial, Dislipidemia y Enfermedades Cardiovasculares Arterioescleróticas, constituyendo los cuatro primeros trastornos, factores de riesgo de la morbimortalidad de la enfermedad cardiaca coronaria.

Reaven (1). De Fronzon (2), en los últimos años, impulsados por encontrar un defecto común y primario que explique la asociación de los desórdenes listados previamente, han postulado la hipótesis de la Resistencia a la Insulina, como la causa directa del llamado SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA, SÍNDROME X O SÍNDROME DE LAS 5H, y que reiteramos engloba la Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad trocal, hipertensión arterial, dislipidemia y arteriosclerosis; para otros también incluiría hirsutismo e hiperuricemia (3)

## **SÍNDROME X PLURIBETABÓLICO**

- Concepto – importancia: Síndrome relacionado – Diabetes M. tipo 2, y arteriosclerosis producto de estado de hiperinsulinemia.
- Su importancia: Radica que se puede prevenir o retardar la aparición de la Diabetes Tipo 2 – Arteriosclerosis
- Base anatómo-patológica: (Microangiopatía) tanto en Diabetes como en Arteriosclerosis.

## **SÍNDROME X O SD. DEL LAS Hs**

1. Hipertensión arterial
2. Hiperinsulinismo
3. Hiperpeso: (Obesidad Central Androide)
4. Hiperlipemia, hipersolesterolemia

5. Hiperuricemia
6. Hiper corticismo
7. Hirsutismo
8. Hiperadrenalismo
9. Hiperaldosteronismo
10. Hiperandrogenismo

El significado fisiológico de la resistencia a la insulina se expresa por la pérdida de la acción biológica de esta hormona a nivel de las células efectoras, de manera completa o parcial. Tal pérdida de la actividad insulínica podría resultar de un producto secretorio anormal de las células beta, de alteraciones en el número y/o afinidad de los receptores de membrana para la insulina o de alguna interferencia antes o después del receptor, como por ejemplo, los antagonistas de la insulina circulante que impide la unión de la insulina a su receptor o trastornos en el proceso mismo post-receptor; como en el transporte de la glucosa del medio intravascular al intracelular (la acción más conocida y relevante de la insulina) estaría reducida, produciéndose incremento de la concentración de la glucosa sanguínea; siendo esta el mejor estímulo de la secreción de la insulina, aumentará la producción de la misma por las células beta del páncreas; por consiguiente la situación de resistencia a la insulina, que presumiblemente es genéticamente determinada y agravada por factores ambientales, en la mayoría de los casos, origina un estado de hiperinsulinemia compensatoria; una u otra resistencia a la insulina e hiperinsulinemia afectarán diversos mecanismos que, expresados clínicamente, originaría los desordenes asociados que conforman el Síndrome X (4,5,6), tal como lo ilustra la figura N° 1.

Cada uno de los componentes del Síndrome X, será analizado con la información disponible en el momento, básicamente de los mecanismos de interrelación de Resistencia a la insulina y trastornos correspondientes; Sin embargo, adelantos que, no obstante ser muy atractiva esta hipótesis integratoria en una etiología de diversas enfermedades, al presente existen cuestionamientos que requieren investigación experimental adicional para sustentar a esta entidad patológica del Síndrome X.

De acuerdo a la “Clasificación Terapéutica”, la Diabetes Mellitus tipo 1 insulino dependiente sería consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta, en tanto que la etiología de la Diabetes Mellitus tipo 1 o insulino dependiente sería consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta, en tanto que la etiología de la Diabetes Mellitus Tipo 2 o no insulino dependiente no esta completamente dilucidada; precisamente los propugnadores de la hipótesis de resistencia a la insulina sostienen que en este tipo de diabetes el hecho primario es un efecto de la acción insulínica a nivel de las células efectoras-resistencia a la insulina que conlleva a mayor producción de insulina por las células beta, generándose un estado de hipersulinemia supletorio o compensatorio temporal que no permite que se manifieste la hiperglicemia. En apoyo a este concepto están los hallazgos de resistencia insulínica-hiperinsulinemia, sin alteración de las células beta, encontrados en Indios Pima (7), Mejicanos (8) y otros, que precedieron en muchos años al desarrollo de la diabetes mellitus no insulina dependiente.

La resistencia insulínica puede ser genéticamente determinada o ser el resultado de factores adquiridos, como obesidad, envejecimiento, vida sedentaria u otros. El hecho de que los pacientes con resistencia insulínica compensan el control glucémico a través de la mayor secreción de insulina por un buen tiempo y luego se pierde esta compensación, dando lugar a hiperglicemia, revela que se ha

producido una menor capacidad de las células beta para secretar adecuadas cantidades de insulina; por un buen tiempo y luego se pierde esta compensación, dando lugar a la hiperglicemia, revela que se ha producido una menor capacidad de las células beta para secretar adecuadas cantidades de insulina; por consiguiente, según algunos autores, las manifestaciones de diabetes mellitus no insulino dependiente implicaría, aparte de la resistencia insulínica misma, un trastorno localizado en las propias células beta que puede ser también genéticamente determinado o adquirido. Este último caso, hay evidencias de que los depósitos de amiloide que se forma en los islotes, después de muchos años de hipersecreción de las células beta, limitan la capacidad secretoria de la hormona (9). De esta manera se explicaría el tránsito desde un estado de resistencia a la insulina normoglicémica (por el mecanismo compensatorio de hiperinsulinemia) al de resistencia a la insulina hiperglicémica (por falla del mecanismo compensatorio).

### **HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RESISTENCIA A LA INSULINA**

Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de hipertensión arterial en los pacientes diabéticos indican que en éstos, la hipertensión arterial es dos o tres veces más frecuente que en la población general (10,16) por otra parte, Ferranini (18) y Flodan (19), independientemente, reportaron una notoria relación entre la resistencia de la insulina hiperinsulina y la hipertensión arterial esencial. De aceptarse este hecho, queda por establecerse si esta relación es simplemente producto de una asociación o una relación de causa a efecto; en el último caso y por información disponible al momento, es más notable que la causa radique en el defecto de la acción de la insulina y la correspondiente hiperinsulinemia siendo la consecuencia la hipertensión arterial.

Los mecanismos potenciales por los cuales la secreción incrementada de insulina contribuiría, como un factor en la elevación de la presión arterial, serían los siguientes.

*Reabsorción de sodio renal incrementado*

Estudios en vivo usando “Clamp” euglicemia-hiperinsulinemia, han demostrado que la hiperinsulinemia sostenida incrementa la reabsorción de sodio en el túbulo renal en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (14)

- La activación adrenérgica. También está documentado que el estado de hiperinsulinemia estimule la liberación de norepinefrina, consecuentemente los niveles incrementados de esta catecolamina producen un efecto vasopresor importante, concordante con la elevación de la presión arterial inducida por la activación simpática sistémica (15).
- Densidad capilar muscular disminuida. Una observación común tanto en pacientes con resistencia a la insulina, sean diabéticos tipo 2 o normales obesos, como en aquellos que padecen de hipertensión únicamente, es el de presentar una disminución de la densidad capilar en el tejido muscular; esta característica compartida en ambas situaciones determinarían, simultáneamente, de un lado, disminución de la captación de la glucosa mediada por la insulina a las fibras musculares; de otro lado se induciría una elevación de la resistencia vascular (14)

Las siguientes observaciones de estudios experimentales y epidemiológicos 5 respaldan la relación entre hiperinsulinemia e hipertensión.

- Niveles de insulina plasmática en ayunas y post-prandiales están elevados en sujetos hipertensos en comparación con individuos normotensos.

- Medida de la sensibilidad a la insulina por medio de la pinza o “clamp” euglicémica demuestra que los hipertensos son más resistentes a la insulina que los controles normotensos.
- Niños normotensos con historia familiar de hipertensión tienen niveles de insulina más elevados y son más resistentes a la insulina que aquellas niñas sin historia familiar de hipertensión.
- En el “San Antonio Herat Study” (16), Mexicanos y americanos con índice de masa corporal normal y bajo, quienes desarrollaron hipertensión tuvieron niveles plasmáticos elevados de insulina en el estado pre-hipertensivo, a diferencia de aquellos que no hicieron hipertensión.
- Actualmente se estima que por lo menos la mitad de los sujetos hipertensos son resistentes a la insulina (17).
- En modelos animales, la hiperinsulinemia, ya sea endógenamente inducida por dieta o exógenamente por infusión, parece ser potencialmente importante determinar la presión arterial en ratas normales.

### **FUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA RESISTENCIA INSULÍNICA E HIPERTENSIÓN**

El rol del endotelio, a través de la producción de sustancias que modulan la respuesta vascular, contribuye a la acción insulínica y estado de resistencia a la misma.

La información procedente de experimentación animal, en vasos aislados de rata revelan diferencias regionales en la reactividad vascular de la insulina, Chan y Colb demostraron que tanto la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) inhibieron la vasoconstricción inducida por norepinefrina y arginina vasopresina en anillos aórticos de rata, y que esta acción es dependiente del

endotelio, pues, la denudación del mismo o la administración de un inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico anula la acción vasodilatadora de los factores de crecimiento; sugiriendo, por lo tanto, que la producción de óxido nítrico por el endotelio sería la substancia responsable del efecto vasodilatador inducido por insulina e IGF –I. Por otro lado, los mismos autores han observado que las arterias mesentéricas aisladas, la insulina y el IGF – I tienen un comportamiento diferente, una acción vasoconstrictora que, en este caso, estaría mediada por una prostaglandina dependiente del endotelio y no por la endotelina como se pensó inicialmente.

Existen evidencias que la actividad endotelial es defectuosa en sujetos con resistencia a la insulina. Los pacientes diabéticos tipo 2 responden inadecuadamente a la acción vasodilatadora de la acetilcolina que se ejerce por estimulación del factor relajante dependiente del endotelio (EDRF); por consiguiente en los estados de resistencia a la insulina, la producción deficiente del EDRF; potencialmente contribuye a la vasodilatación alterada provocada por la insulina en algunos lechos vasculares; análogamente, los pacientes con hipertensión esencial (con resistencia a la insulina) exhiben una relación vascular dependientes del endotelio disminuido, Hsueh y Buchanan (18) integran la relación del endotelio con la presión sanguínea y la respuesta de la utilización de la glucosa a la insulina.

Sin embargo, es necesario explicar que la insulina puede unirse al receptor IGF – I sobre el endotelio vascular, debido a la estrecha similitud estructural de ambos factores de crecimiento; que el factor de relajación dependiente del endotelio sería el óxido nítrico y finalmente, la presión sanguínea resultante es tarde determinada por el balance entre la vasoconstricción del territorio mesentérico y vasodilatación en los vasos periféricos. El factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 no

esta asociado con la aterosclerosis coronaria presente en algunos pacientes de síndrome X (36).

En aplicación de los conceptos dados es pertinente aceptar la presunción de que una respuesta vasoconstrictora relativa a la insulina puede prevalecer en sujetos con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Esta respuesta vasodilatadora alterada, en parte puede resultar de una producción defectuosa, del factor relajante dependiente del endotelio, como ha sido reportado en diabetes mellitus no insulino dependiente e hipertensión esencial.

### **ROL DEL CALCIO EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSIÓN**

Es posible que alteraciones en la dinámica de calcio intracelular influyan en la acción de la insulina. Se ha estimado que los niveles óptimos del calcio intracelular deben estar en el rango de 40 a 375nm/1 para asegurar el apropiado transporte de glucosa mediado por la insulina; por tanto si existen altas concentraciones de calcio se altera la captación de la glucosa por las células, originándose un estado de hiperglicemia asociada a hiperinsulinemia que induciría a resistencia vascular e hipertensión. El mecanismo subyacente que explicaría la elevación de los niveles de calcio intracelular, se debería a una disminución de la actividad de la adenosin trifosfato-calcio (ATPasa del calcio).

No obstante, los mecanismos propuestos que contribuyen a sostener la evidencia epidemiológica de la relación hipertensión y resistencia insulínica (hiperinsulinemia), hay interrogantes derivadas de estudios experimentales y observaciones clínicas que precisan mayor indagación futura, como el hecho de que no se observa un efecto hipertensivo tras hiperinsulinemia fisiológica o que la infusión aguda de insulina no produce cambios en la presión sanguínea de sujetos

normales; normalmente en situaciones de hiperinsulinemia sostenida, como el que se presenta en los pacientes portadores de insulinoma, no se registra elevación de la presión arterial y luego de la extirpación del tumor y consecuentemente normalización de los niveles de insulina, no se producen descensos de la presión arterial promedio, como se esperaría.

Estas contradicciones que disminuyen el apoyo de la posible relación hiperinsulinemia-hipertensión arterial, la causa a efecto, probablemente tenga una explicación en que las células necesitan estar expuestas por periodos prolongados a la hiperinsulinemia, de modo que esta supere los mecanismos homeostáticos de la economía humana que mantienen todavía la glucosa normal (a pesar de la resistencia insulínica) y también no permiten la elevación de la presión arterial.

### **OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA**

Hay evidencias que la hiperrinsulinemia, subsecuente a la resistencia a la insulina lleva a la obesidad central conocida también como ANDROIDE. Esta acción insulínica es posible que se lleve a cabo por estímulos del apetito, probablemente a través de influencias hipotalámica y favoreciendo el depósito de triglicéridos en el tejido graso (5).

Neder (19) en el análisis de la conexión andrógeno-insulina, sostiene que los andrógenos estimulan el reclutamiento y tamaño de los adipositos abdominales y median el depósito de la grasa dentro de las reservas abdomino viscerales.

La interrelación de hiperinsulinemia-hiperandrogenismo, está establecida, como se comentará en la última parte de esta revisión: mientras tanto señalaremos que en el ovario es un órgano efector de la insulina, en cuanto a que la hormona tiene la capacidad de estimular la síntesis de andrógenas tanto por la teca como el estroma, a través de los receptores de insulina y/o receptores del factor de crecimiento I similar

a la insulina. A su vez, los andrógenos ováricos favorecen el aumento del tamaño de los adipositos y modifican sus características metabólicas, dando lugar, recíprocamente a resistencias a la insulina a hiperinsulinemia, con lo que se cerrará el ciclo.

Si bien se ha aportado evidencia de que los niveles incrementados de insulina podría inducir obesidad es más aceptable y se tiene mayor información en favor del concepto de que la obesidad genere resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (20). La asociación obesidad-resistencia insulínica resulta fácil de mostrarse, tal como ocurre en voluntarios normales que al volverse obesos después de ser sometidos a una dieta hipercalórica, exhiben elevados niveles de insulina como consecuencia de la resistencia a la insulina y luego de recuperar el peso normal por restricción de la ingesta calórica, el nivel de insulina vuelve a la normal.

### **DISLIPIDEMIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA**

La insulina, además de su acción la utilización periférica de la glucosa, también regula el metabolismo de los lípidos, consecuentemente la resistencia a la insulina afecta la actividad antilipolítica y la actividad de la lipasa lipoproteica promovida por la insulina originaria aumento de triglicéridos y de lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD).

Estos cambios y la disminución del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (LAD), se ven frecuentemente como parte de 1 perfil lípido en los diabéticos no insulino dependientes (5).

El mecanismo causal del incremento de triglicéridos y LMBD en estos pacientes, parecen ser la sobreproducción y un defecto en la depuración de estas lipoproteínas en la periferia (21); explicando, tendríamos que la resistencia a la insulina con lleve a pérdida de la actividad antilipolítica, lo que se traduce en una mayor lipólisis en el

tejido graso, dando lugar a un incrementado flujo de ácidos grasos libres al hígado, en donde y en presencia de un medio adecuado de insulina portal que tendría un efecto permisivo y de la hiperglicemia se genere mayor síntesis de triglicéridos y a su vez mayor producción de lipoproteínas de muy baja densidad endógena. Por otra parte, la resistencia a la insulina altere la actividad enzimática de la lipasa lipoproteica localizada en el endotelio capilar; de modo que se retarde la degradación de los triglicéridos en la LMBD, ocasionando un aumento de los niveles de sangre; igualmente la deficiencia de la lipasa lipoproteica lentifica al catabolismo de los quilomicrones con menor extracción de triglicéridos de estas partículas. Parece que la hiperinsulinemia es la resistencia a la insulina, quien desempeña un rol principal en el aumento de la LMBD en los diabéticos tipo 2, pues la insulina por sí misma tiene un efecto inhibitorio directo sobre la producción de la LMBD en hepatocitos aislados; además estos pacientes cuando reciben insulina en dosis terapéuticas, corrigen el trastorno lipídico (hipertrigliceridemia) debido a su acción reductora de la lipólisis de hiperglicemia.

Hay otras anomalías en el metabolismo de las lipoproteínas que se presenta en las diabéticas no insulino dependientes, como niveles de LAD bajos, cuyo mecanismo probablemente compromete su menor producción y aumento de su catabolismo, aparte que había desplazamiento del colesterol de la LAD por el exceso de triglicéridos acumuladas en un ambiente de franca hipertrigliceridemia ya descrita. Se ha reportado también acumulación de remanentes de LMBD, explicado por la lenta conversión de LMBD a LBD.

Barakat (22), ha comunicado alteraciones de la estructura y composición de las partículas LBD (dependientes, entre otros factores, del aumento de los niveles de Apo B) que las hacen más aterogénicas. Falta determinar si todas estas últimas

anormalidades lipídicas son consecuencia directa de la resistencia a la acción insulínica y/o a hiperinsulinemia concurrente.

### **HIPERANDROGENISMO Y RESISTENCIA A LA INSULINA**

En el síndrome X o llamado también síndrome de las 5N precisamente, porque una “H” corresponde al hiperandrogenismo, se destaca nuevamente, la fuerte relación entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo en mujeres de edad reproductiva, existiendo múltiples observaciones clínicas y diversos estudios experimentales in vivo e in vitro que respaldan una posible relación de causa a efecto. Desde tiempo atrás, 1921, Achard y Thiers, describen un síndrome de hiperandrogenismo en mujeres con enfermedades de ovario poliquístico (EOP) (23).

Aceptando que el estado de hiperinsulinemia es consecuencia secundaria de la resistencia a la insulina periférica, no llama la atención que en el momento actual se haya acuñado en inglés el “SÍNDROME HAIR-AN” que son las siglas de los desordenes que involucra: hiperandrogenismo (HA), resistencia a la insulina (IR) y acantosis nigricans (AN), síndrome que explica la asociación de los tres componentes, en donde el desarreglo patológico primario sería la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria. La hiperinsulinemia junto con la LH estimularían la producción de andrógenos por la teca y estroma ováricas en tanto que la acantosis nigricans viene a ser una manifestación dermatológica de severa hiperinsulinemia e hiperandrogenismo (24)

Hay estudios in vivo que demuestran que el incremento agudo en la insulina circulante está asociado a un aumento también agudo en los andrógenos circulantes. Stuart y Colaboradores (25) observaron que la administración de grandes cantidades de insulina de EPO resultó de un incremento rápido de la Androstenediona circulante. Igualmente hay numerosas investigaciones que indican

que la función ovárica no solo esta bajo el control regulador de LH y FSH, sino que es modificado por un gran numero de proteínas, “factores de crecimiento” entre estos incluyen a la insulina y el factor de crecimiento I similar a la insulina, que aumenta la biosíntesis de progesterona basal y estimulado por la LH, FSH y AMP cíclico, así como en incubación de estroma de tejido ovárico estimulo significativamente la liberación de androstenediona y testosterona; además se han identificado receptores para la insulina y factores de crecimiento similares a la insulina I en el ovario humano; por ello se considera a la insulina como un elector del metabolismo esteroideo del ovario humano (26).

Se ha postulado, también que el hiperandrogenismo causa hiperinsulinemia, sin embargo hay cuestionamientos serios que invalidan tal hipótesis, siendo la principal, que en hombres a pesar de las elevadas concentraciones de testosterona no se observa hiperinsulinemia asociada como se esperaría de ser cierta la relación hiperandrogenismo-hiperinsulinemia (20).

Respecto a interrelaciones hiperinsulinemia- hiperandrogenismo, se han formulado algunas interrogantes con su explicación posible , así ¿como se compatibiliza en que tejidos responsables para el metabolismo de carbohidratos pueden ser resistentes a la insulina mientras que el ovario permanece sensible a la insulina?. Es posible que la insulina pueda ejercer sus efectos sobre el estroma ovárico por interrelación con los receptores del factor de crecimiento 1 similares a la insulina.

Otra interrogante importante es; ¿por que las mujeres con insulinomas no desarrollan hiperandrogenismo?. La respuesta seria según Barbieri (20), en que las mujeres con insulinomas, tienen concentraciones de insulina en la magnitud más baja que las mujeres con resistencia a la insulina; el mismo autor plantea la hipótesis que las concentraciones de insulina plasmática mayores de 300uU por ml. Son

requeridos para estimular la secreción de andrógenos por el estroma ovárico y que los pacientes con insulinomas nunca alcanzan este grado de hiperinsulinemia.

## **ENFERMEDADES VASCULARES ATEROESCLEROTICA Y RESISTENCIA A LA INSULINA**

Se acepta que la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es responsable por la mayoría de muertes en diabéticos no insulino dependientes, igualmente hay interrelación entre intolerancia a la glucosa y otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas; sin embargo recién en los últimos años se ha enfatizado sobre la relación entre hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina y aterosclerosis; al respecto diversos estudios epidemiológicos aportan hechos que apoyan dicha interrelación, así se ha investigado los efectos de tolerancia a la glucosa e insulina plasmática sobre la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria, al igual que la mortalidad de esta dolencia en relación con diabetes mellitus, glucosa sanguínea y niveles de insulina plasmática (6) Haffner (27), al estudiar el grado de asociación de hiperinsulinemia y el riesgo de enfermedad cardiovascular, refiere que los sujetos que están destinados a desarrollar diabetes mellitus no insulino dependientes se encuentran en riesgo incrementado de enfermedad coronaria, muchos años antes del inicio de la diabetes, lo que puede estar vinculado a la concentración de insulina basal.

Los hallazgos anteriores han llevado a apoyar la teoría referido por Karma (5) al proponer que las concentraciones de insulina alta contribuyen como un predictor de enfermedades coronarias futuras, particularmente en sujetos no diabéticos. En cuanto a los hallazgos de los últimos años en referencia a las consecuencias cardiovasculares del síndrome X las evidencias principales son las siguientes:

En pacientes con síndrome X hay un ritmo circadiano en el que se presenta depresión del segmento ST (1mm) (29)

La calcificación de las arterias coronarias es mayor en pacientes con síndrome X (30)

La captación de glucosa estimulada por insulina en el miocardio esta disminuida en pacientes con síndrome X (31)

La captación de MIBG es menor en síndrome X, esto indicaría una menor irrigación miocárdica. (31)

Atenolol reduce la dispersión de QT y el intervalo QT corregido en pacientes con síndrome X. Esto sugiere que la mayoría sintomática inducida por atenolol en pacientes con síndrome X se relacionaría en parte a la reducción en el tono simpático anormalmente aumentado (32).

Los pacientes con síndrome X tienen mayor concentración en ayunas de triglicéridos, lípidos totales y una disminución de HDL en relación a controles (33).

Por la prueba del torniquete y la inmersión en agua fría para inducir dolor se ve que el síndrome X el umbral doloroso esta disminuido. Ello sería por el rol algogénico de la endotelina (34).

La aminofilina mejora la resistencia al dolor en síndrome X y encasos comprobados de isquemia miocárdica (35).

La aminofilina en pacientes con síndrome X aumenta tiempo de ejercicio físico, disminuye fatiga, aumenta tracción de eyección ventricular izquierda, probablemente, disminuye el “robo coronario” debido a adenosina (35).

La adenosina aumenta el consumo de oxígeno en el Miocardio en el síndrome X.

Los receptores beta adrenergicos y la norepinefrina en el plasma de pacientes de síndrome X no difiere de la concentración en pacientes control (38).

Parece que el síndrome X no es tanto que haya predominio del sistema simpático sino que es un desbalance entre el sistema nervioso simpático y el parasimpático (39).

La insulina comprometida en el trastorno aterosclerótico tiene varios efectos biológicos sobre la pared arterial a saber. A) Estimule directamente la proliferación de células del músculo liso, b) Estimula la producción de tejido conectivo; ambos efectos determinan proliferación de la pared arterial por compromiso de la capa media e íntima y sería la consecuencia de la acción per se de la insulina sobre sus receptores arteriales; promoviendo el crecimiento y también a través de la activación de los receptores de otros factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina IGF-I, c) Incremente la actividad del receptor de las células musculares de la pared arterial, para las lipoproteínas de baja densidad (receptor LBD) y aumenta la síntesis de colesterol, d) Aumenta la formación de las placas lipídicas y disminuye la regresión de la misma. Además la insulina induce a un defecto de la fibrinólisis mediado por un incremento en el nivel de inhibidores del activador del plasminógeno (28). De lo anterior me infiere que existe información en apoyo de la concepción hiperinsulinémica y/o resistencia a la insulina, como el factor etiológico común de desordenes asociados, diabetes mellitus de tipo 2 y enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas; por consiguiente en la actualidad no se puede seguir aceptando que el incrementado riesgo de enfermedad coronaria observado en la NIDDM, sea considerado únicamente como secundaria a la d o intolerancia a la glucosa.

Sin embargo, faltan mayores evidencias que la asociación hiperinsulinemia y aterosclerosis; pues están pendientes algunas interrogantes que no encuentran contestación en la ecuación antes referida; así ¿cómo explicar que en los Indios

Pima Americanos, con alta prevalencia de hiperinsulinemia y diabetes tipo 2, exhiban bajas tasas de enfermedades cardíacas coronarias?. Es muy probable que, aparte de la hiperinsulinemia-resistencia a la insulina, otros factores podrían entrar en juego para modificar el trastorno básico, tales como el factor étnico nutricional, actividad física, entre otros. De hecho hay una influencia del estado hormonal, pues en mujeres postmenopáusicas los hallazgos respecto al síndrome X muestran alguna peculiaridades en relación a los hallazgos en mujeres premenopáusicas. Se ha observado que la deficiencia de estrógenos aumenta la incidencia de Síndrome X en mujeres posmenopáusicas. Así, el 17 beta estradiol reduce las manifestaciones de síndrome X en postmenopáusicas (37). En las postmenopáusicas se encuentra un perfil metabólico caracterizado por: Aumento de triglicéridos, disminución de HDL, aumento de ácido úrico, pero no muestran las otras características típicas del síndrome (40). Sin embargo al estudiar las características en cuanto a la afección cardiovascular en postmenopáusicas se encuentra que: en pacientes posmenopáusicas la prevalencia de síndrome X es mayor que en premenopáusicas, el dolor de pecho tipo anginoso es típico pero el tratamiento no es muy eficaz. Las anomalías de perfusión miocárdica ocurren en una proporción pequeña de pacientes. La supervivencia a largo plazo no se afecta adversamente. El deterioro de la función miocárdica es poco frecuente(40)

### **INTERRELACIONES**

- Hiperinsulinemia (resistencia a la insulina)
- Hipertensión arterial – Obesidad
- Diabetes Tipo 2 – Arterioesclerosis
- Dislipidemia, resistencia a la insulina
- Trastornos hormonales

- Hipercalcemia - HTA
- HTA – Función endotelial

### **SÍNDROME X (PLUS)**

- Obesidad androide
- Hiperinsulinemia
- Resistencia a la insulina y compromiso de la tolerancia a la glucosa o control inadecuado de la glucosa
- Hipertensión
- Baja concentración de colesterol HDL
- Elevada concentración de triglicéridos
- Alteraciones de las apolipoproteínas combinado con trastornos de: fibrinólisis, hemostasis que causan: aumento de las complicaciones de la diabetes, arterioesclerosis precoz

### **SÍNDROME X – NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS**

Una amplia información respalda el concepto de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, como el elemento unificador de la constelación de desordenes agrupados bajo la denominación SÍNDROME X, no obstante, todavía se requieren evidencias más convincentes que atraigan la aceptación de los especialistas y superen las contradicciones existentes.

Con todo, el solo hecho de integrar la diabetes mellitus no insulino dependiente, hipertensión arterial, obesidad central dislipidemia, hirsutismo y aterosclerosis bajo un común factor etiológico, obliga a considerar estos trastornos interrelacionados; de modo que las medidas terapéuticas de cada situación no repercutan desfavorablemente en otros componentes del síndrome; así cuando se emplean drogas antihipertensivas se debe evitar aquellas que puedan alterar los niveles

lipídicos o agravar la hiperglicemia, como es el caso de las tiazidas y de los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos. Por otra parte, de ser válida la hipótesis de resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia en el síndrome X, tendría que plantearse como objetivo terapéutico el evitar aumenten los niveles de insulinemia, por consiguiente el uso de insulina y de los hipoglicemiantes, orales merecería aplicación y cuidado especial, de ser posible emplear otros agentes hipoglicemiantes que tengan la capacidad de bajar la hiperglicemia, pero sin estimular las células beta pancreática; precisamente, es lo que denomina Karan (5) el uso de drogas antihiperglicemiantes, cuyo mecanismo de acción difiera radicalmente de las sulfonilúreas, en cuanto sean betacitotrópicas y consecuentemente, sean ahorradoras de insulina. Dentro de éstas drogas, aparece una variedad de compuestos, de diferente naturaleza química y con distintos mecanismos de acción; algunos solamente con efectos hipoglicemiantes otros con efectos adicionales sobre los lípidos y presión arterial. Entre los fármacos recomendados y que reúnen las características mencionadas no estimulan la secreción de insulina se encuentran.

Metformina: pertenece al grupo de las biguadinas y nuevamente se están usando en USA y Europa, debido a que no producen acidosis láctica. Su mecanismo de acción consistiría en que probablemente lentifique la absorción intestinal de la glucosa por los tejidos periféricos.

El segundo grupo lo constituye las tiazolidinedionas, que incluye a la pioglitazona, Ciglitazona y Troglitazona.

Pioglitazona y Troglitazona son agentes que aumentan la acción de la insulina en los tejidos periféricos y disminuyen los niveles de la insulina. También tiene efecto vasodilatador directo actuando sobre la musculatura lisa vascular, esto es

probablemente debido a la inhibición del movimiento del calcio dentro de las células.

La Ciglitazona se ha reportado, además que inhibe la captación de calcio inducido por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Aunque estos agentes actúan directamente sobre estas células para aumentar la acción insulínica, algún componente de su efecto sobre la presión arterial es probablemente debido a la vasodilatación del músculo esquelético.

Acarbose, droga que inhibe la alfa-glucosidasa en el intestino y por consiguiente mitiga la elevación de la glucosa post prandial al lentificar la digestión de sacarosa, maltosa y carbohidratos complejos.

Captopril, compuesto inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) que además de su conocido efecto hipotensor, tiene la acción de disminuir los niveles de glicemia. El mecanismo de acción sería la vasodilatación a nivel del músculo provocado por la acumulación de péptidos los que incrementarían el flujo sanguíneo capilar en el músculo esquelético, facilitando el acceso de insulina y glucosa a los receptores de insulina y transportadores de glucosa, respectivamente, aparentemente, otros inhibidores de ECA, tendrían efectos similares.

Derivados del ácido fibríco, entre ellos Clofibrato o benazfibrato, también baja los niveles sanguíneos de glucosa, efecto que estaría asociado a la reducción de ácidos grasos y triglicéridos que produce los derivados del ácido fibríco. La reducción de los ácidos grasos libres, de un lado mejora la sensibilidad resultado de la menor oxidación de estos compuestos, lo cual favorece la utilización periférica de la glucosa-Ciclo de Randle (29). Por otro lado, la reducida disponibilidad de ácidos grasos limita la magnitud de la gluconeogenesis, por consiguiente habrá entrega de

glucosa por el hígado; este efecto y la mayor sensibilidad a la insulina explicaría la acción hipoglicemiante de los clorifiratos.

Al presente, existen controversias sobre aceptación del Síndrome de resistencia a la insulina o Síndrome X, especialmente en tratar de explicar la diversidad de trastornos diabetes mellitus tipo II, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, hirtusismo y arteroesclerosis como hiperinsulinemia; por lo que es necesario mayores estudios que arrojen evidencias incuestionables que permitan solicitar el síndrome X y a la vez verificar los resultados en una magnífica muestra de pacientes del uso de drogas hipoglicemiantes “ahorradoras de insulina”.

#### **1.2.7. OBJETIVOS**

Determinar la prevalencia de hiperinsulinemia en adolescentes obesos hijos de diabéticos tipo 2 de 12 a 20 años.

Precisar los otros factores (dieta, obesidad, hipertensión arterial ) para establecer si hay correlación con los niveles elevados de insulina encontrados.

#### **1.2.8. HIPÓTESIS**

Dado que se ha encontrado en familiares adultos de pacientes con diabetes tipo 2 estados de hiperinsulinemia, es posible que exista también hiperinsulinemia en adolescentes obesos hijos de diabéticos.

### **3. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL Y TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN**

### 3.1. INSTRUMENTOS:

Se utiliza una ficha clínica que comprende datos de filiación y características clínicas, antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y medición de Presión Arterial.

Datos personales: hijo de diabético, a alimentación a predominio de carbohidratos CHO simples o complejos.

Antecedente personales de macrosomía fetal > de 4 kilos de peso y presencia de acantosis nigricans.

Antecedentes en los padres de: obesidad, hipertensión arterial (HTA), de accidente de cerebro vascular (ACV) y otros.

### 3.2. LABORATORIO

Dosaje de insulina post prandrial que constituyen 60 gramos de carbohidratos y que equivale a 240 calorías. a las 2 horas de un desayuno simple standarizado (un vaso de jugo de papaya, una taza de té con dos panes comunes con queso o mantequilla) 0.6 gr. de carbohidratos . De igual manera se realizará el dosaje de glucosa con el fin de excluir los jóvenes adolescentes obesos que puede tener diabetes.

A los pacientes seleccionados se les elaborara una ficha clínica.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. MATERIAL

**UNIVERSO:** El grupo de adolescentes obesos de hijos de diabéticos tipo 2 que acuden al Hospital de Yanahuara de 12 a 20 años de edad.

**MUESTRA:**

Los Criterios de Inclusión:

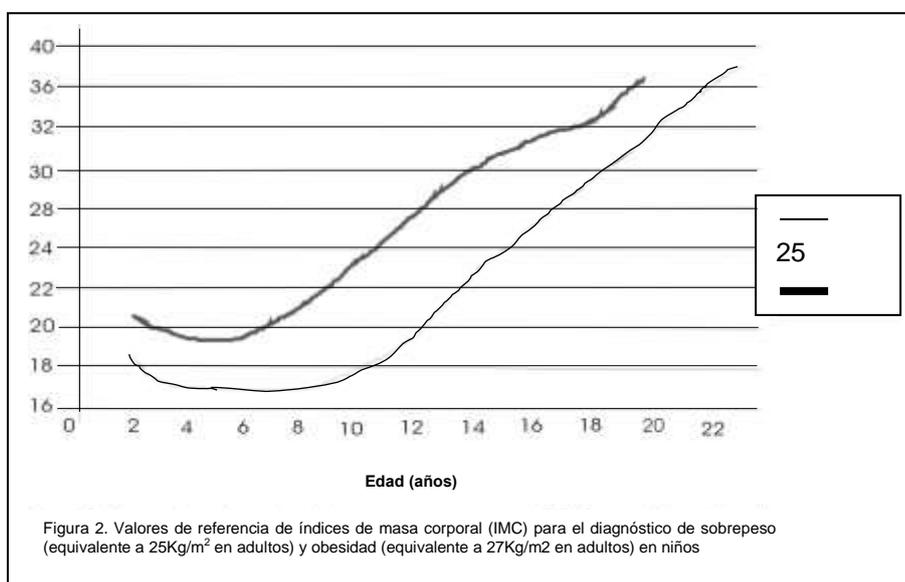
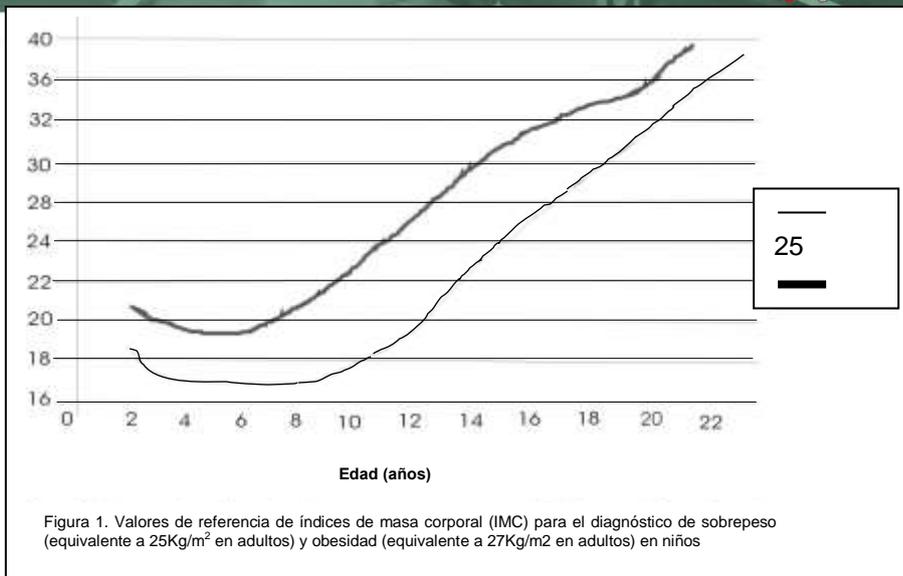
- a. Hijos obesos de diabéticos de 12 a 20 años
- b. Aceptación de participación en el presente trabajo de investigación
- c. Con glicemia normal .

***Los criterios de Exclusión son:***

- a. Hijos obesos de diabéticos menores de 12 y mayores de 20 años
- b. Que los referidos hijos tengan diagnóstico previo de diabetes

***Los parámetros a utilizar serán los siguientes:***

1. El estado nutricional para lo cual se clasificará según el Índice de Masa Corporal referidos a cada edad y sexo con un punto de corte en el percentil 85 para sobrepeso y 95 para obesidad, de acuerdo a la OMS (63), Parece importante utilizar los estándares internacionales publicados recientemente que fijan unos valores equiparables a los 25 y 27 Kg/m<sup>2</sup> utilizados en adultos, pudiendo así definir la presencia de sobrepeso u obesidad, respectivamente (46). Los valores de referencia se presentan en las figuras siguientes:

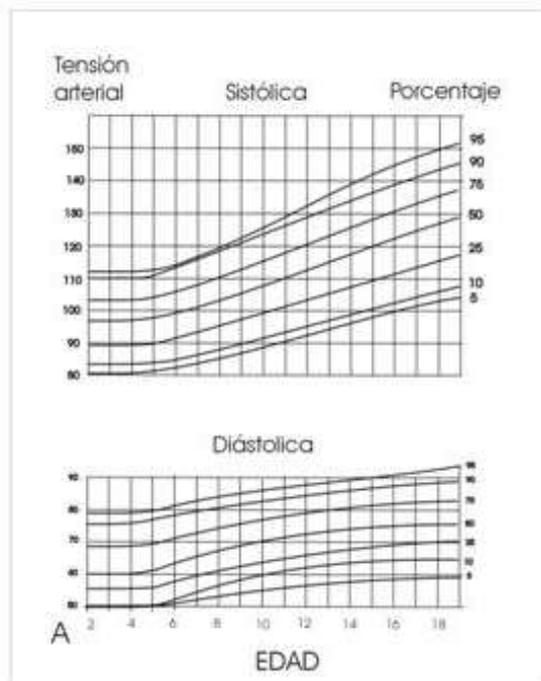


### GRADOS DE OBESIDAD

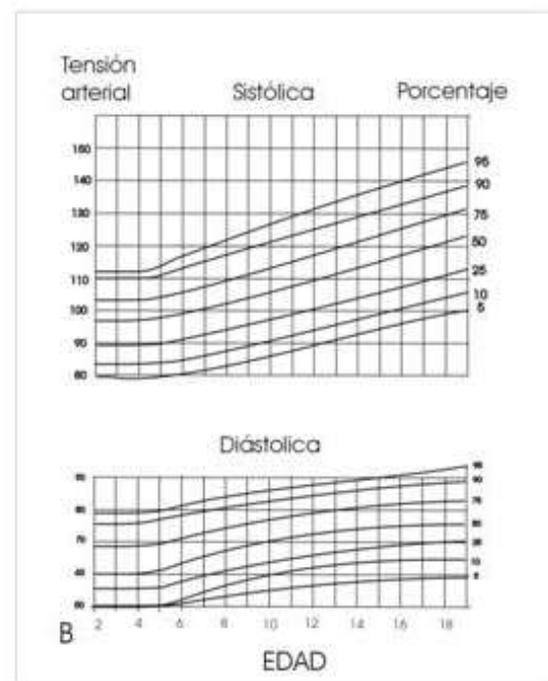
Grado I	:	$\geq 27 - 29,9 \text{ Kg/m}^2$	—————>	Leve
Grado II	:	$\geq 30 - 39,9 \text{ Kg/m}^2$	—————>	Moderada
Grado III	:	$\geq 40 \text{ Kg/m}^2$	—————>	Severa

- De igual manera se dosará la glucosa post desayuno standarizado con el fin de excluir los probables diabéticos.

3. La determinación de la hipertensión arterial se llevará a cabo de acuerdo a las percentiles de tablas pediátricas para niños y adolescentes de Albert P. Rocchini.



A. Percentiles de presión sanguínea en niños Albert P. Rocchini



B. Percentiles de presión sanguínea en adultos Albert P. Rocchini

1. Se realizará una determinación del nivel de resistencia a la insulina , a través del dosaje de insulina pos prandial por ello se tuvo la colaboración de un laboratorio particular de una seriedad y la confiabilidad de la población medica de Arequipa y que periódicamente recurrimos para realizar trabajos científicos . El presunto estudio se realizará con el método moderno de electroquimioluminiscencia de dotación alemana del laboratorio Roche que supera al anterior (IMX insulina) por tener mejor sensibilidad.

**Valores Normales:** El laboratorio Roche sugiere que los valores normales para el dosaje de la hormona Insulina, cuantificados con el reactivo Elecsys Insulin , esta entre los rangos (percentil 5 - 95) Estudio realizado en un centro clinico de Alemania en 57 individuos sanos se encontraron los rangos:

**2.6-24.2  $\mu$ U/ml** (Unidades Internacionales por Mililitro )

**Este** rango es el resultado de un estudio realizado en un Centro Clinico en Alemania con los reactivos Elecsys Insulin, por este motivo el laboratorio Roche recomienda que cada laboratorio establezca sus propios rangos de referencia normales y estos se ajusten más a la realidad regional. En este caso debido a la naturaleza eminentemente investigativa del presente trabajo se estableció como punto de corte **25  $\mu$ U/ml** , siendo considerados con Hiperinsulinemia aquellos sujetos que superaban dicha referencia

#### **4.1.1. UBICACIÓN ESPACIAL**

El presente estudio se realizará en el hospital III Yanahuara ESSALUD de Arequipa

#### 4.1.2. UBICACIÓN TEMPORAL:

El periodo de trabajo del estudio será aproximadamente de 2 años, a partir de julio del 2001 a julio del 2003.

#### 4.1.3. UNIDADES DE ESTUDIO

**POBLACIÓN BLANCO:** Adolescentes obesos hijos de diabéticos.

**POBLACIÓN ACCESIBLE:** Adolescentes obesos hijos de diabéticos y padres que acuden a la consulta al Programa de diabetes del Hospital III de Yanahuara.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Para ello se realizará el siguiente proceso.

VARIABLES	INDICADOR	TIPO
Independiente Factores de riesgo Obesidad y resistencia a la insulina	- Obeso hijo de Diabético - Obeso hijo de no Diabético	DICOTOMICA
Dependiente hiperinsulinemia	Niveles de Insulina	Continua

## 5. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE DATOS

### 5.1 PROCESAMIENTO DE DATOS

En cada caso seleccionado para realizar el presente estudio se procederá a elaborar una ficha de registro en la que figurarán las características

demográficas así como clínicas obtenidas en cada participante, de acuerdo a los parámetros que se evaluarán. Se utilizará una ficha clínica, la cual será llenada por el mismo observador en la entrevista especial y ampliada.

Los datos se registrarán en forma numérica y porcentual.

El registro de datos clínicos y laboratoriales se realizará por medio de fichas estandarizadas y valores propios del trabajo en estudio.

### ***Aproximación del Tamaño de la Muestra***

1. Hipótesis Nula (H<sub>0</sub>).- “No hay asociación o relación entre obesidad e hiperinsulinemia en hijos de diabéticos.
2. Hipótesis Alternativa (H<sub>A</sub>).- “Hay relación de riesgo de desarrollar hiperinsulinemia es mayor en hijos obesos diabéticos”
3. Prueba Estadística.- Para variable Dicotómica y variable continua Prueba C.
4. Tamaño del Efecto.- Ejemplo:  
Subonemia = 0.60  
“El riesgo de desarrollar el Síndrome X mayor en hijos de diabéticos”
5. Tamaño Estandarizado del Efecto  
Tamaño del efecto:  $0.60 = 0.2 - \text{Columna } 129 \text{ de la tabla } 13^\circ$   
1.01
6. Prob – tipo I: Prob de rechazar una H<sub>0</sub> verdadera 0.01\_0.10  
0.05
7. Prob – error tipo II: Prob. de no rechazar una H<sub>0</sub> falsa 0.05 – 0.20  
“Prev. Resistencia de Insulina “en una persona de hijos obesos de Diabéticos con alto riesgo de desarrollar hiperinsulinemia”

Tipo de Estudio

HOD-A

Transversal SX  
 Predictor HONoD-B  
 Y Al mismo tiempo  
 Desenlace

VARIABLES		INDICADOR	TIPO
<b>P</b>	<b>OBESIDAD</b>	- Obesidad hijo de diabético - Obeso no hijo diabético	DICOTOMÍA
<b>D</b>	<b>HIPERINSULINEMIA</b>	Niveles de insulina	CONTINUO

*Aproximación del Tamaño de la Muestra*

**1. HD (Hipótesis Nula)**

- a. No hay diferencia o
  - b. No hay asociación entre VI y VA
- “No hay relación entre Obesidad y síndrome X en hijos de Diabéticos”

**2. HA (Hipótesis alterna)**

1 Cola = HA Unilateral = direccional

$$VI > VD$$

2 Colas = HA Bilateral

Hay relación entre el D y el A

Una vez almacenados y ordenados en computadora se procederá a tabular los datos obtenidos con el programa EPIINFO VERSION 6.0 elaborando las tablas respectivas.

Se procederá posteriormente a realizar las pruebas estadísticas (Chi cuadrado pues la muestra es mayor de 30 así como la prueba exacta de Fisher cuando una de las celdas tenga un valor absoluto menor a 5) mediante las que se determinará la correlación entre los factores de riesgo y los datos de insulina por encontrar y se obtendrá a partir de los análisis, usando la correlación de Pearson.

Se calculará la prevalencia y prevalencia relativa, de igual manera se calculará el riesgo relativo indirecto para ver esta relación de prevalencia de la enfermedad de las personas expuestas (hijos de diabéticos) con la prevalencia de la enfermedad de las no expuestas (hijos de no diabéticos).

Estimador de riesgo relativo indirecto =  $\frac{a/b}{c/d} = \frac{a/d}{b/c}$  que nos dará la razón

de productos cruzados

## 5.2. RECURSOS

### 5.2.1. Humanos

Investigador principal

Asesor especializado

Colaboradores – Médico patólogo - clínico

- Personal de laboratorio

- Estadístico

- Personal de enfermería y auxilio de enfermería

### 5.2.2. Físicos

Consultorio externo de medicina del Hospital II Yanahuara  
ESSALUD

Laboratorio particular prestigiado con anteriores trabajos científicos  
similares

### 5.2.3. Económicos serán autofinanciados

Análisis laboratoriales	S/. 2000.00
Útiles de escritorio	S/. 500.00
Servicio de Informática	S/. 500.00
Asesoramiento estadístico	S/ 500.00
Gastos varios	S/. 500.00

## 6. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Elección del tema, recopilación y revisión bibliográfica: 2 meses

Diseño del proyecto: 2 meses

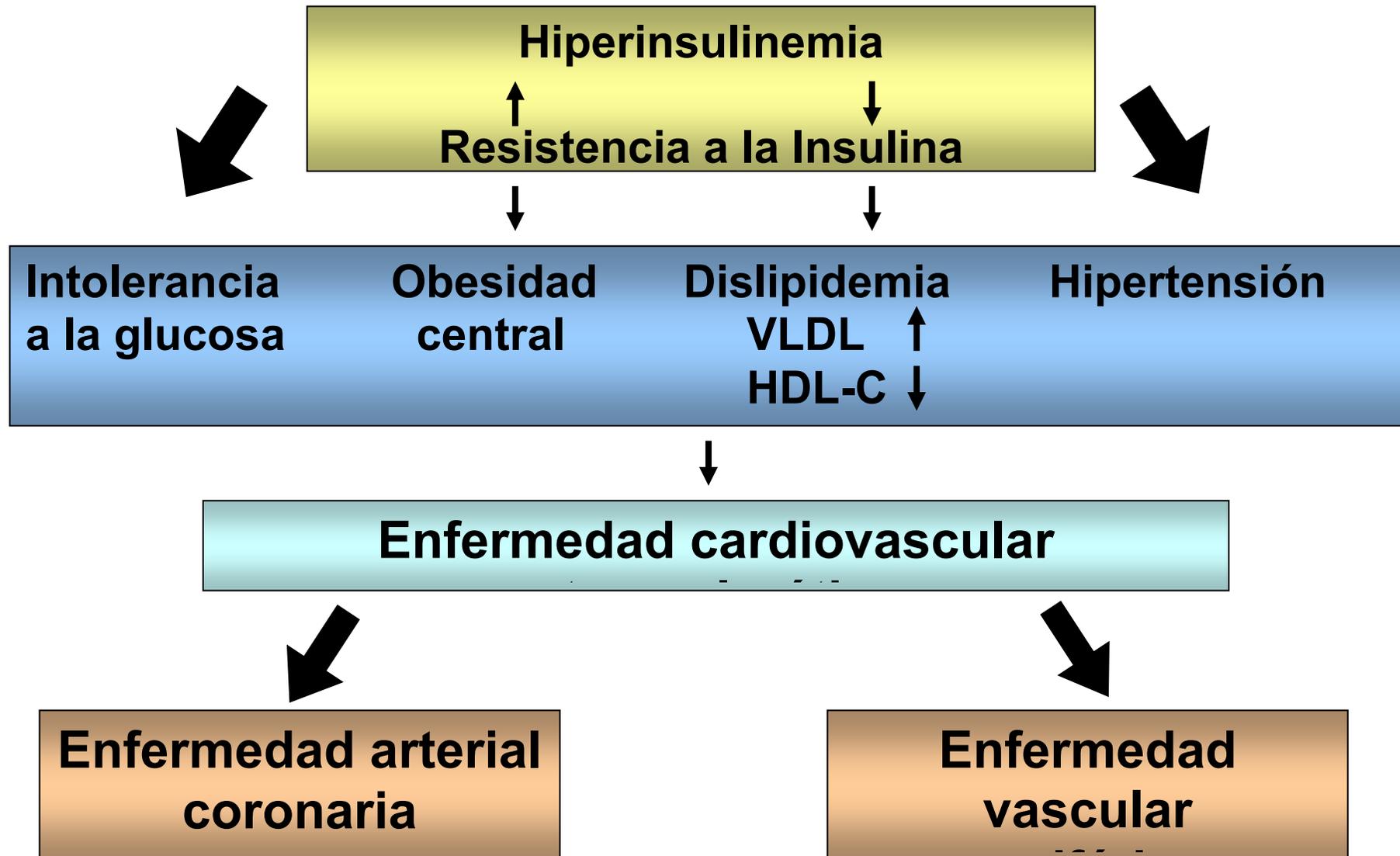
Ejecución (muestreo, implementación, prueba preliminar, recolección y registro de  
datos): 10 meses

Procesamiento de datos (codificación, tabulación, presentación, análisis e  
interpretación): 3 meses

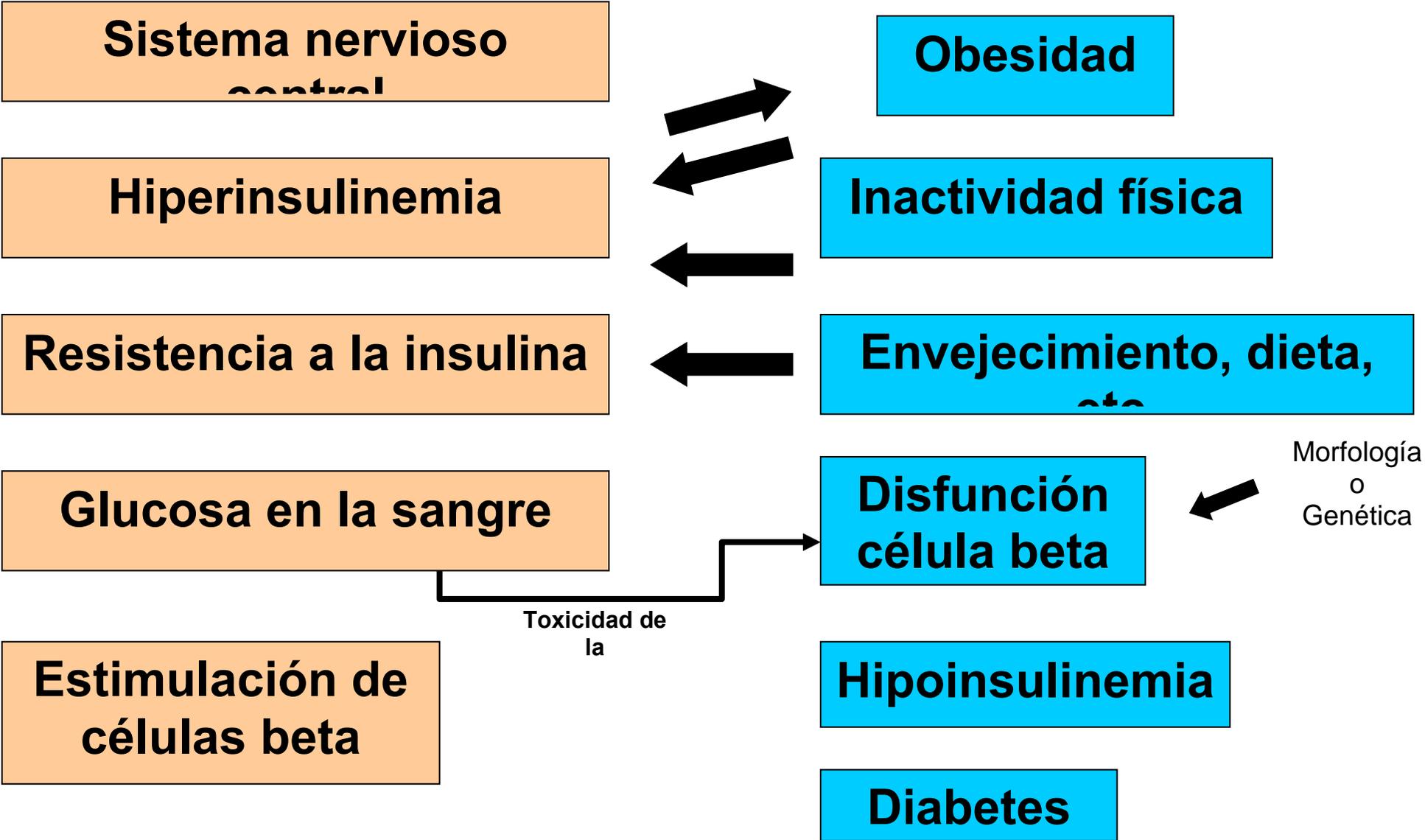
Elaboración del informe final: 3 meses

TOTAL: 20 meses

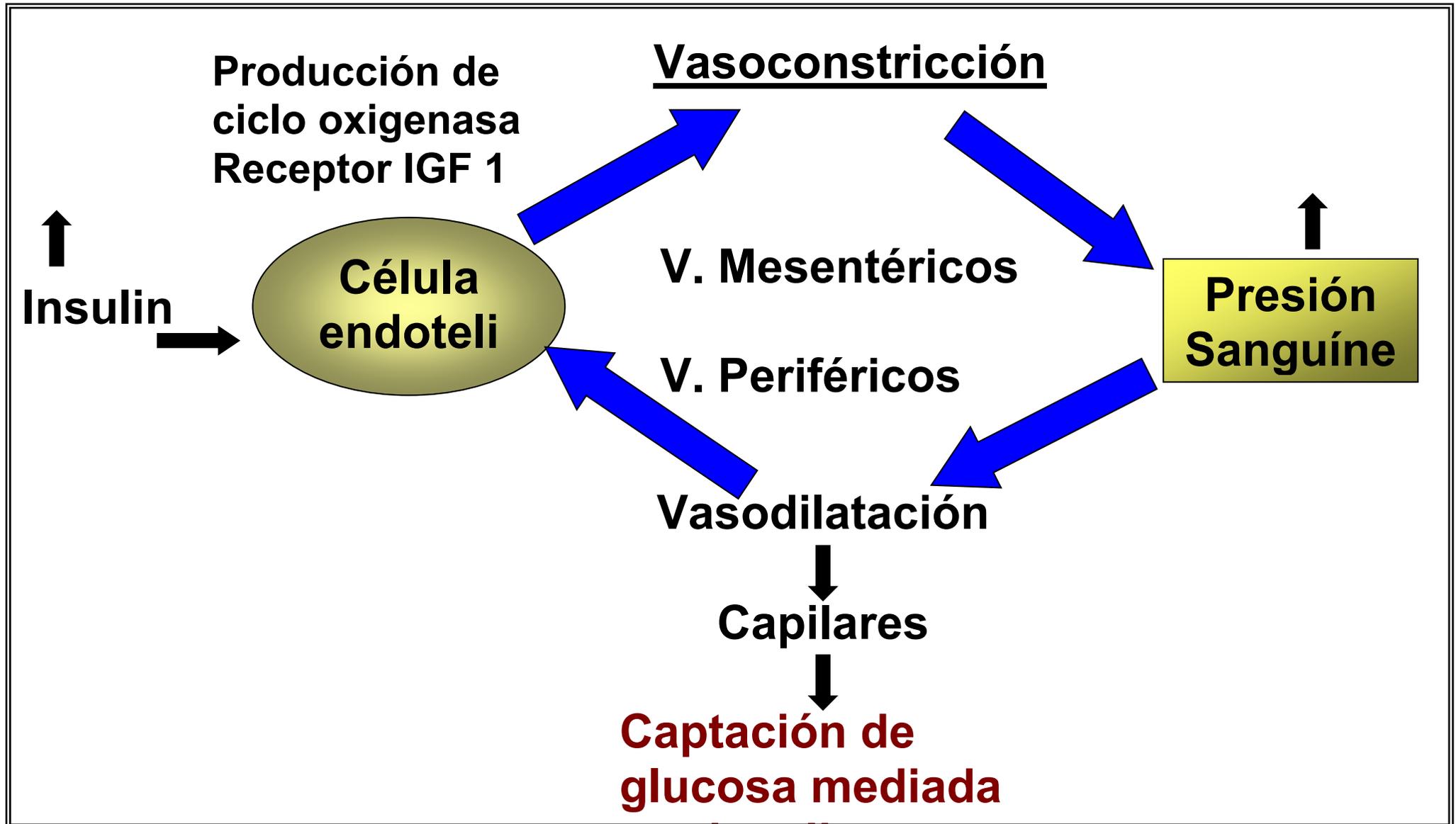
# COMPONENTES PROPUESTOS DEL SINDROME X



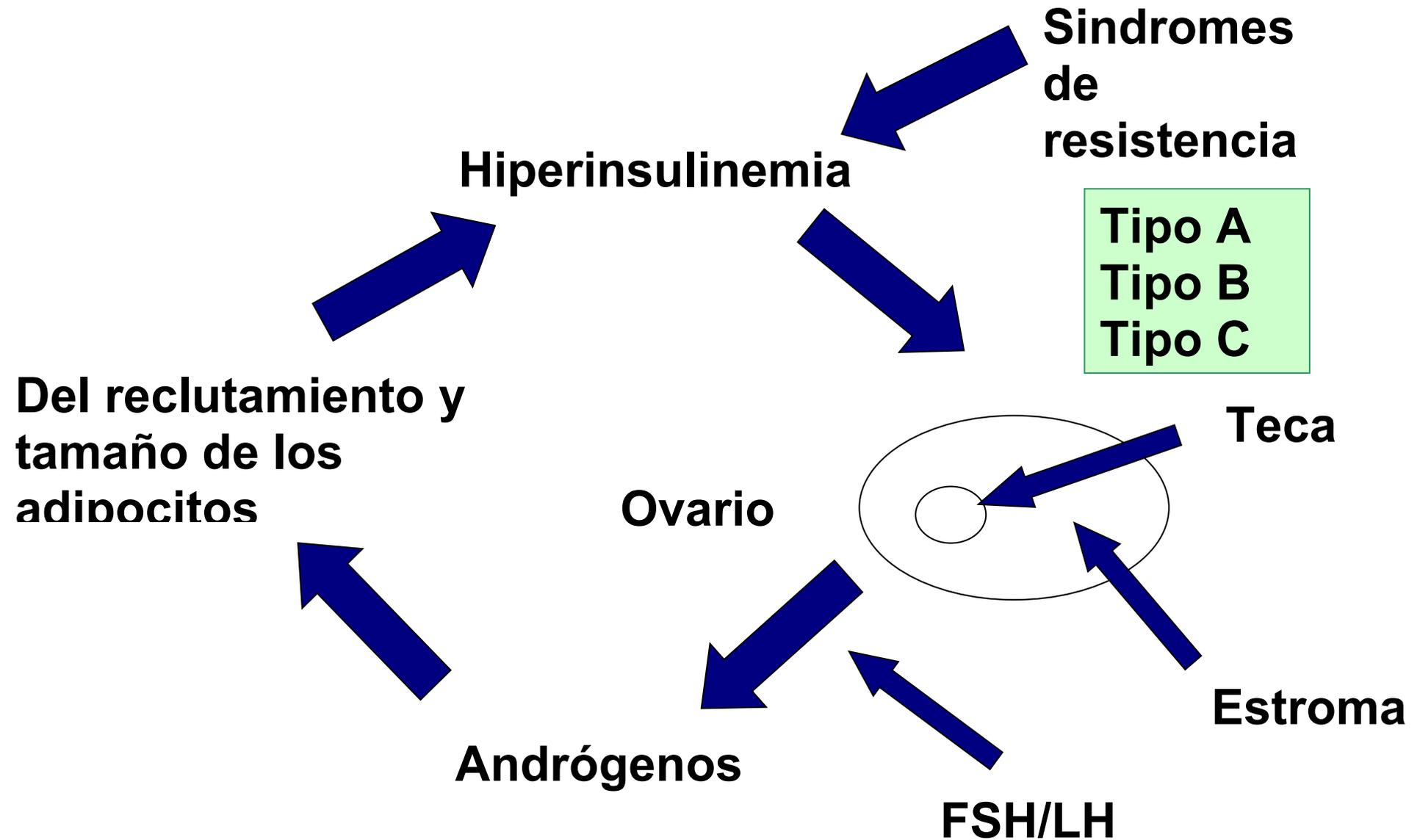
# FIG. 3 MECANISMO PROPUESTO PARA EL SINDROME X



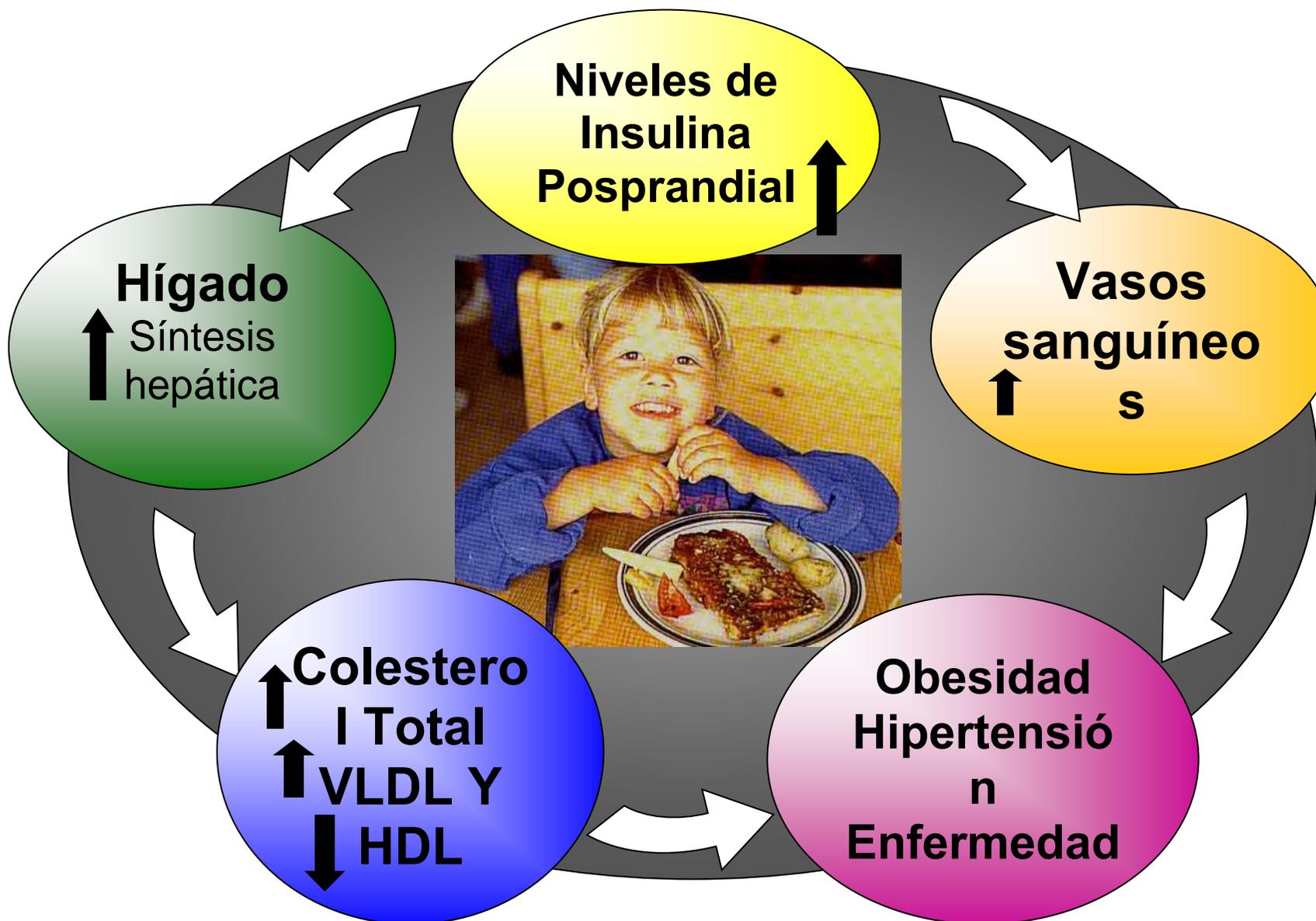
**PRODUCCIÓN DEFECTUOSA DE EDRF (Factor de Relajamiento Dependiente del Endotelio). Contribuye con la presión sanguínea en respuesta a insulina, IGF 1 y a resistencia a la insulina**



# CONEXION ANDROGENO INSULINA. CONCEPTO UNIFICADO



# SÍNDROME X EN ADOLESCENTES



En el presente diagrama se aprecia el síndrome X en los adolescentes, donde el factor inicial y esencial son los niveles de insulina elevados.

**OBESIDAD**

**DISLIPIDEMIAS**

**SINDROME X**



**CUARTETO DE LA MUERTE**

**HIPERTENSION  
ARTERIAL**

**HIPERINSULINEMIA**

En el presente diagrama se aprecia los cuatro componentes más importantes del síndrome X, siendo la hiperinsulinemia el factor esencial para conformar el síndrome de resistencia a la insulina.

# SECUENCIA DE SUCESOS PROPUESTA PARA LAS LLAMADAS ENFERMEDADES DE LA CIVILIZACIÓN

