

La resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes

ebook.ecog-obesity.eu/es/consultas-clinicas-complicaciones/la-resistencia-a-la-insulina-y-el-riesgo-de-diabetes



Gianpaolo De Filippo

Unidad de medicina para adolescentes y de endocrinología pediátrica, Hospital Bicêtre, Universidad de París 11, Francia

Introducción

La resistencia a la insulina (IR) es una de las alteraciones metabólicas de la obesidad más comunes y un elemento clave del síndrome metabólico. Muchos mecanismos relacionan la obesidad con la IR y comparten varias bases genéticas y moleculares (1).

Tanto la obesidad como la diabetes de tipo 2 (DT2) están asociadas con la resistencia a la insulina (2), pero, afortunadamente, la mayoría de los individuos obesos con resistencia a la insulina no desarrollan hiperglicemia. En condiciones normales, las células β de los islotes pancreáticos incrementan la secreción de insulina lo suficiente como para compensar la eficacia disminuida de su acción, y permiten que se mantenga la tolerancia normal de la glucosa (3). La obesidad y la resistencia a la insulina se relacionan con la DT2 cuando las células β no son capaces de compensar completamente la disminución de la sensibilidad a la insulina. La disfunción de las células β existe en individuos que tienen un riesgo alto de desarrollar la enfermedad incluso cuando sus niveles de glucosa son todavía normales (4).

De este modo, los niños con predisposición a resistencia a la insulina están en riesgo de desarrollar DT2 (5). La incidencia real de la DT2 en niños y adolescentes es todavía objeto de debate. Estudios norteamericanos y europeos muestran resultados contradictorios: los primeros indican un gran incremento en la incidencia de diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes obesos (6,7), mientras que las cohortes europeas no comparten totalmente esa observación (8).

Fisiopatología

Durante el ciclo de vida normal se producen fluctuaciones en la sensibilidad a la insulina. La resistencia a la insulina se observa normalmente durante la pubertad (8) y la gestación (10).

Por otro lado, los cambios en el estilo de vida, tales como una mayor actividad física (11) y un aumento (pero no restricción) de la ingesta de carbohidratos, se asocian con el incremento de la sensibilidad a la insulina (12).

El tejido adiposo está considerado como un órgano endocrino: modula el metabolismo mediante la liberación de ácidos grasos no esterificados (NEFA), glicerol, hormonas (incluyendo la leptina y la adiponectina) y citocinas proinflamatorias (13).

Con la obesidad se incrementa la producción de muchas de estas sustancias, lo que provoca un equilibrio delicado entre unos factores que promueven y otros que protegen de la IR. Por ejemplo, la proteína fijadora de retinol de tipo 4 (RBP4) provoca la resistencia a la insulina en la masa muscular y aumenta la gluconeogénesis en el hígado mediante un mecanismo dependiente del retinol (14). Por el contrario, la adiponectina actúa como un sensibilizador a la insulina, lo que estimula la oxidación de ácidos grasos en un modo dependiente de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y el receptor α activado por los proliferadores peroxisomales (PPAR α). Este equilibrio delicado puede deteriorarse en niños y adolescentes con obesidad (17). Además de los factores derivados de los adipocitos, algunos estudios han señalado que la mayor liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el IL-6, la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y las sustancias adicionales de macrófagos y otras células que pueblan el tejido adiposo también podrían desempeñar un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina (18), así como todos los componentes del sistema biológico del IL-6, incluyendo el receptor IL-6 soluble y la sgp 130 (19).

Las vías que inducen la supresión de las proteínas de señalización de las citocinas (SOCS) (20) y el óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) (21) podrían estar involucrados en la mediación de la resistencia a la insulina inducida por las citocinas. La secreción de estas proteínas proinflamatorias, sobre todo la MCP 1 por los adipocitos, células endotelias y monocitos, incrementa el reclutamiento de macrófagos y contribuye, de ese modo, al automantenimiento del mecanismo inflamatorio (22). Mientras que algunas sustancias del tejido adiposo inducen la IR, otro factor disminuye la sensibilidad a la insulina. La liberación de NEFA podría ser el factor más crítico para la modulación de la sensibilidad a la insulina. El incremento de los niveles de NEFA está asociado con la resistencia a la insulina que se observa tanto en la obesidad como en la DT2 (23). También se ha planteado que una mayor liberación de NEFA o un metabolismo intracelular de ácidos grasos disminuido produce un aumento del contenido intracelular de los metabolitos de ácido graso, que a su vez activa una cascada serina/treonina quinasa, que lleva a una fosforilación serina/treonina de los receptores de la insulina (IRS-1, IRS-2) y una capacidad de activación reducida de la PI(3)K (24). Posteriormente, los eventos descendientes de la señalización del receptor de la insulina disminuyen. La distribución de la grasa corporal es en sí mismo un factor determinante fundamental de la sensibilidad a la insulina. Mientras que la obesidad está asociada habitualmente a la resistencia a la insulina, la sensibilidad a la insulina también varía significativamente en individuos delgados según la distribución de la grasa corporal (25). Los individuos delgados con una distribución más periférica de la grasa son menos sensibles a la insulina que los que tienen una distribución de la grasa principalmente central. Además, independientemente de la grasa en las vísceras, el contenido graso del hígado es un factor determinante de la resistencia a la insulina global, que abarca el hígado, los músculos y el tejido adiposo (26) (véase el capítulo sobre la enfermedad de hígado graso no alcohólico en niños).

Nuevas pruebas señalan que otros factores como la deficiencia de la vitamina D (27) y un exceso de ingesta de sal en la dieta (28) podrían desempeñar un papel muy importante en el desarrollo de IR. La deficiencia de la vitamina D se asocia con el riesgo futuro de diabetes de tipo 2 y el síndrome metabólico en individuos obesos. No se comprenden con claridad los mecanismos biológicos por los que la vitamina D influencia el control glicémico en la obesidad, pero parece que se produce por el aumento de la absorción hepática periférica de la glucosa, la atenuación y/o regulación de la secreción y síntesis de la insulina por las células β del páncreas. La ingesta excesiva de sal se asocia no solo con una mayor tensión arterial, sino también con una sensibilidad a la insulina y una homeostasis de la glucosa deficientes (29).

Progresión de la resistencia a la insulina a la diabetes de tipo 2

La aparición de la DT2 es progresiva, normalmente un proceso lento que dura muchos años. Uno de los factores principales de esta característica es la decadencia continuada de la función de las células β , como hemos señalado antes (4). Una menor liberación de insulina produce una regulación desordenada de los niveles de glucosa porque decrece la supresión de la producción hepática de la glucosa y se reduce la eficiencia de su absorción en los tejidos sensibles a la insulina. Debido a la disfunción de las células β y a la secreción inadecuada de insulina, aumenta el nivel de glucosa postprandial y, posteriormente, el nivel de glucosa en ayunas aumenta debido a una supresión incompleta de la producción hepática de la glucosa y una menor eficiencia de su absorción hepática y muscular. Una menor secreción de insulina podría también perjudicar el metabolismo de los adipocitos, lo que produciría una mayor lipólisis y un mayor nivel de NEFA. El aumento de los niveles de NEFA y glucosa puede suceder simultáneamente, amplificando los efectos perjudiciales (29, 30). Incluso una ligera deficiencia en la liberación de insulina podría tener efectos centrales en la homeostasis metabólica. La insulina actúa en el hipotálamo para regular el apetito y una señalización deficiente de la insulina se asocia con cambios en la ingesta de alimentos y el peso corporal (31).

La magnitud de la reducción de la función de las células β en la DT2 es coherente con la falta de una respuesta adecuada de las células a la estimulación secretagoga, que es una causa importante de la disminución de la liberación de insulina.

Esta conclusión se basa en diversas observaciones. Las células β pierden progresivamente la capacidad para liberar insulina rápidamente, en respuesta a la glucosa intravenosa (4). En segundo lugar, la liberación de segretagogos aparte de la glucosa incrementa en gran medida la secreción de insulina, pero no produce respuestas equivalentes a las observadas en individuos sanos con una estimulación similar (4). En tercer lugar, aunque el número de células β se reduce claramente en un 50 % aproximadamente en la DT2 (32, 33), este nivel de pérdida de células β no explica en su totalidad el cambio en la función secretora porque, para cuando la diabetes se puede diagnosticar, la célula opera al 25 % o menos de su capacidad funcional (34).

Los niveles extremos de hiperglucemia que se observan con frecuencia en la diabetes podrían contribuir a acelerar la evolución de la enfermedad mediante efectos glucotóxicos en las células β y efectos dañinos en la sensibilidad a la insulina. Ambas consecuencias pueden mejorarse disminuyendo terapéuticamente el nivel de glucosa (35). Por el contrario, al inducir de manera experimental un gran aumento del nivel de glucosa en individuos sanos durante 20 horas, se obtiene el efecto opuesto: hay una mejora de la sensibilidad a la insulina y se acrecienta la función de las células β (36). Estas observaciones sugieren que un riesgo preexistente y tal vez genéticamente determinado es fundamental para que se produzca la disfunción de las células β . Esta anomalía preexistente es la que ocasiona, con el tiempo, una deficiencia progresiva en la liberación de insulina y en última instancia, un incremento de los niveles de glucosa. Este incremento agrava aún más la situación y contribuye al fallo de las células β . Las elevadas concentraciones de NEFA en plasma son un segundo trastorno metabólico que podría contribuir de manera *feed-forward* a una progresiva pérdida de la función de las células β . Aunque las NEFA son fundamentales para la liberación normal de la insulina, la exposición crónica a las NEFA *in vitro* e *in vivo* se asocia con marcadas deficiencias en la secreción de insulina estimulada por la glucosa y con una biosíntesis de la insulina disminuida (37, 38).

Estudios recientes han descrito trayectorias de glucosa en plasma, sensibilidad a la insulina, función de células β e inflamación subclínica relacionados con la diabetes antes del diagnóstico de la enfermedad. Estas curvas de crecimiento a nivel de la población ayudan a comprender desde un punto de vista patofisiológico y etiológico, pero puede que simplifiquen demasiado los complejos y heterogéneos mecanismos que causan la diabetes de tipo 2 (39-41).

Puesto que la función de las células β disminuye aproximadamente en un 75 % cuando existe hiperglicemia

en ayunas, ha resultado de interés evaluar la función de las células β en individuos con riesgo de desarrollo de la diabetes para comprender mejor la fisiopatología de la evolución de la enfermedad. Incluso cuando el nivel de glucosa está todavía en el rango normal, la función de las células β disminuye progresivamente, con el correspondiente aumento de la glucosa en ayunas (42). Los familiares de primer grado de individuos con diabetes de tipo 2, que genéticamente tienen mayor riesgo, también presentan una función deficiente de las células β , aunque puede que todavía tengan una tolerancia a la glucosa normal (43). Los datos obtenidos de grupos con familiares de primer grado con antecedentes étnicos diferentes sugieren que hay procesos comunes que cimientan el desarrollo de la diabetes de tipo 2 —concretamente la resistencia a la insulina y la disfunción de las células β — y que el grado de anomalía en la liberación de la insulina es el factor determinante principal de las diferencias en la tolerancia a la glucosa entre individuos (44).

Los genes y el entorno

La genética y la heredabilidad influyen en la resistencia a la insulina en la infancia y en el desarrollo posterior de la diabetes. Muchos genes, junto con sus interacciones con el entorno, están involucrados en el desarrollo de la obesidad y la diabetes. En el caso de la obesidad, la mutación más frecuente es la del gen receptor de la melanocortina 4 (MC4R), que representa el 4 % de los casos de obesidad severa. Otros casos raros son las mutaciones en el receptor de la leptina, la prohormonaconvertasa 1 (PC1) y la proopiomelanocortina (POMC) (45). Hasta donde conocemos, estos genes se asocian con la obesidad, pero no parece que hagan aumentar la propensión a la diabetes de manera directa. La variante genética asociada más comúnmente con la sensibilidad a la insulina es el poliformismo P12A en el PPAR γ , que se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar la diabetes (46, 47). Se han identificado varios genes asociados con la disfunción de las células β , entre los que se incluyen los factores nucleares 4 α y 1 α de hepatocito, los genes que causan el trastorno monogénicodenominado diabetes de la edad madura de los jóvenes (MODY), el polimorfismo E23K en las islet ATP-sensitive potassium channel Kir6.2 (codificado como KCNJ11), dos polimorfismos de un solo nucleótido no codificantes en el factor de transcripción *7 like2* (TCF7L2) y mutaciones del genoma mitocondrial que también se asocian con la pérdida acústica neurosensorial. Otros genes, que incluyen la calpaína 10, la adiponectina, el coactivador 1 de PPAR γ (PGC1), la transportadora de glucosa (GLUT2), son candidatos interesantes (1, 47).

Diagnóstico de la IR

La identificación y el diagnóstico de la resistencia a la insulina se basan en características clínicas y bioquímicas.

Características clínicas

La acantosis nigricans (AN) (figura 1) está tan íntimamente relacionada con la IR que se la ha considerado como sustituto clínico para la hiperinsulinemia determinada en laboratorio (48). La AN se caracteriza por la presencia de pigmentación y/o textura tanto en la zona posterolateral del cuello como en la zona axilar. En un estudio (49), la reproducibilidad de la textura palpable era limitada y la gradación de la textura visible parecía más reproducible. Si consideramos que el comienzo de la hiperglicemia es lento y síntomas como la poliuria y la polidipsia son con frecuencia leves y el paciente puede no reconocerlos, la presencia de la AN asociada con la obesidad podría ser la única señal clínica de diabetes de tipo 2 incipiente (o presente).



Figura 1: acantosis nigricans visible en el cuello de un niño caucásico (izquierda), un niño norteafricano (centro) y una niña negra africana (derecha)

Características bioquímicas

Hasta la fecha, todavía faltan datos de referencia adecuados para los *marcadores* de la resistencia a la insulina y por eso no existe una definición bioquímica universalmente aceptada de la IR en niños y adolescentes. Se han propuesto varios métodos, provenientes de informes de cohortes de adultos (tabla). El método de referencia para medir la sensibilidad a la insulina (la clamp euglicémica-hiperinsulinémica) requiere mucho trabajo y tiempo y por tanto no es viable para la investigación epidemiológica.

Entre otros, se han sugerido el nivel de insulina en ayunas y el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina ($\text{HOMA-IR} = \text{glucosa (mmol/l)} \times \text{insulina } (\mu\text{UI/ml}) / 22.5$) (50) como marcadores sustitutos para examinar a adultos. Como el HOMA-IR varía según las poblaciones, no hay acuerdo sobre sus valores normales (51). Su utilidad en la edad pediátrica es controvertida y al parecer no ofrece ninguna ventaja de diagnóstico con respecto a la insulina en ayunas en niños euglicémicos (52).

Varios autores han publicado datos sobre la distribución de la insulina, la glucosa y los valores de HOMA-IR en poblaciones pediátricas. Algunos también han sugerido valores normales para la insulina y el HOMA-IR (52, 53). Sin embargo, la mayoría de estos estudios se limitaban a poblaciones de estudio nacional, y la mayoría de los tamaños de muestra eran demasiado pequeños para usarse como modelos estadísticos de valores de referencia. El estudio IDEFICS (la identificación y la prevención de los efectos producidos por el estilo de vida y la dieta en la salud de niños y bebés), cuyas características se detallan en otra parte de este

libro (ver el capítulo correspondiente), presentan valores de referencia específicos por edad y sexo de la insulina, la glucosa y el HOMA-IR basados en una población de niños prepuberales de peso normal de ocho países europeos (54). En este estudio, los percentiles 5 y 95 de los niveles de insulina en edades comprendidas entre los tres y los tres años y medio eran 4,2 y 49,3 pmol/l respectivamente, en niñas; y 3,5 y 41,0 pmol/l respectivamente, en niños. Entre los diez años y medio y once años, los percentiles 5 y 95 eran 25,7 y 100,7 pmol/l respectivamente, en niñas; y 19,4 y 88,2 pmol/l respectivamente, en niños.

Para el HOMA-IR, los percentiles 5 y 95 entre los tres y los tres años y medio eran 0,1 y 1,5 respectivamente, en niñas; y 0,1 y 1,3 respectivamente, en niños. Entre los diez años y medio y los once años, los valores de los percentiles 5 y 95 eran de 0,8 y 3,4 respectivamente, en niñas; y de 0,6 y 3,0 respectivamente, en niños. Es razonable afirmar que un valor de HOMA superior a 3,5 indica la presencia de la IR.

En 2000, se presentó un índice nuevo y sencillo para verificar la sensibilidad a la insulina (55) (QUICKI = $1/\{\log[\text{insulina } (\mu\text{UI/ml})] + \log[\text{glucosa } (\text{mg/dl})]\}$). El valor en individuos normales es aproximadamente 0,4 (55). El HOMA se utiliza con más frecuencia en estudios epidemiológicos, a pesar de informes iniciales en los que el QUICKI parecía correlacionar mejor que el HOMA con el modelo mínimo y la clamp euglicémica.

Tabla 1: Índices derivados de la IR de muestras en ayunas

Índice	Fórmula
HOMA-IR	Insulina en ayunas ($\mu\text{U/ml}$) x glucosa en ayunas (mmol/l) /22,5
QUICKI	$1/\{\log[\text{insulina en ayunas } (\mu\text{UI/ml})] + \log [\text{glucosa } (\text{mg/dl})]\}$
HOMA- β %	$20 \times \text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) / [\text{glucosa en ayunas } (\text{mmol/l}) -3,5]$
FGIR	Glucosa en ayunas (mg/dl) / insulina en ayunas ($\mu\text{U/ml}$)

HOMA – IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina.

QUICKI: Índice para la evaluación cuantitativa de la sensibilidad a la insulina.

HOMA- β %: HOMA del porcentaje de la función de la célula β (suponiendo que los individuos jóvenes normales tienen una función de célula β del 100 %).

FGIR: Ratio de la glucosa en ayunas con respecto a la insulina en ayunas.

Diagnóstico de la diabetes

La respuesta adaptativa de las células β sanas a la insulina implica cambios tanto en la función como en la masa y es tan eficiente que se mantiene la tolerancia a la glucosa normal. Pero cuando hay una disfunción en las células β , se produce un metabolismo de la glucosa deficiente y por último la DT2. No obstante, solo una pequeña proporción de los individuos obesos con resistencia a la insulina desarrollan la DT2 (56). Generalmente, el inicio de la DT2 en adolescentes obesos progresa lentamente. Las manifestaciones clínicas iniciales son difíciles de detectar. Este caso contrasta plenamente con la drástica aparición de la forma clásica de DT1 en los jóvenes, donde el inicio clínico siempre es evidente. No hay que olvidar un peligro: una pérdida de peso rápida en un adolescente obeso (que podría estar contento por esta circunstancia inesperada e intentar esconder su poliuriopolidipsia) es, en algunos casos, el primer rasgo alarmante de la ketoacidosis y el posterior coma diabético. La DT1 no puede descartarse en niños y adolescentes obesos, aunque la DT2 es la forma más frecuente asociada a la obesidad.

Parece que una gran proporción de casos de DT2, que debería evaluarse sistemáticamente, no se diagnostica inicialmente.

Los criterios para el diagnóstico de la diabetes mellitus se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de la diabetes (del 57)

FPG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l).

O

Glucemia a las dos horas ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) durante una OGTT.

O

En un paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica, un nivel aleatorio de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

O

HbA1C ≥ 6.5 %.

FPG: Glucosa en plasma en ayunas.

OGTT: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

HbA1c: Hemoglobina
glucosilada.

Impacto clínico

La mayoría de las observaciones sobre cómo una tolerancia a la glucosa deficiente se convierte con el tiempo en diabetes y la posibilidad de prevenir o retrasar la progresión se han realizado en poblaciones de adultos. Es discutible que todas las pruebas obtenidas sean aplicables a niños y adolescentes. Parece que la población estadounidense tiene más propensión al desarrollo de la diabetes de tipo 2 en el contexto de la obesidad severa, aunque la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas no permite sacar conclusiones definitivas. Un estudio reciente (5) indicó que la prevalencia de la diabetes de tipo 2 en los jóvenes de entre 10 y 19 años mostraba un relativo incremento del 35 % de 2001 a 2009, aumentando de 0,34 por mil en 2001 al 0,46 por mil en 2009. Se observó un incremento estadísticamente significativo en los dos sexos, en los jóvenes entre 10 y 14 años de edad y entre 15 y 19 años de edad. También entre jóvenes blancos, negros e hispanos. No se observaron cambios importantes entre jóvenes asiáticos, de las islas del Pacífico o indígenas norteamericanos. La prevalencia era algo menor que la señalada en los estudios para tratar o prevenir la diabetes de tipo 2 pediátrica (STOPP-T2D) realizados con estudiantes de octavo grado, que documentaron una prevalencia del 0,5 % de niveles elevados de glucosa. Sin embargo, solo se utilizó una prueba de evaluación (7). En un estudio sobre niños y adolescentes basado en la atención primaria, se observó una prevalencia total del síndrome metabólico del 30,8 %. El 16,6 % de toda la cohorte presentaba hiperglicemia en ayunas, es decir, un valor de glucosa en ayunas igual o superior a 5,5 mmol/l (7). Al tratarse de un estudio epidemiológico de individuos supuestamente sanos, no se realizó el OGTT por razones económicas y éticas. Un valor de glucosa desde 5,6 hasta 6,9 mmol/l permiten establecer que un individuo tiene alto riesgo de diabetes (es decir, en un estado prediabético) (57). Esta serie de pruebas indica que la diabetes de tipo 2 en adolescentes es un problema emergente en Europa, no solo en grupos étnicos minoritarios, sino también en poblaciones multiétnicas, mayoritariamente europeas caucásicas.

Terapia

A pesar de que el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes es objeto de investigación activa, realmente no existe un tratamiento farmacológico sistemático recomendado para la IR aislada. Cuando aparece la hiperglicemia, los métodos estándar para el tratamiento de la IR asociada a la obesidad incluyen pérdida de peso y terapia farmacológica. Por tanto, no está justificada en el ámbito clínico la evaluación de la IR para niños, incluyendo los que padecen obesidad. La presencia de la obesidad debería ser por sí sola una llamada de atención para perder peso y, en consecuencia, mejorar la sensibilidad a la insulina sin tener que medir necesariamente los niveles de esta (52).

Incluso en adultos con una diabetes de tipo 2 manifiesta, las intervenciones deberían dirigirse en un principio a mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos. Aunque el cambio de estilo de vida es el método más rentable para retrasar la progresión de la alteración de la glucemia en ayunas hacia la diabetes mellitus, su implementación en el ámbito clínico es con frecuencia difícil. Cuando se escoge una opción farmacológica, el primer paso consiste en administrar metformina, una biguanida que al parecer reduce la producción de la glucosa hepática y mejora la IR (58). Aunque se utiliza oficialmente para tratar la diabetes, se le ha dado un amplio uso fuera de etiqueta para regular la IR en niños y adolescentes (59) (para una discusión más detallada, consúltese el capítulo correspondiente). Un metaanálisis reciente de 14 ensayos clínicos que estudiaban la eficacia de la metformina en la pérdida de peso entre niños y adolescentes obesos mostró una reducción estadísticamente significativa del IMC después de 6 meses, cuyo efecto se volvía insignificante al cabo de 12 meses (60). La elección de un tratamiento terapéutico debería individualizarse, tomando en consideración todos los aspectos clínicos y de comportamiento.

Se puede encontrar una discusión más detallada del enfoque terapéutico en el capítulo correspondiente.

Bibliografia

1. Kahn ES, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006 ; 444 : 840 –846
2. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607
3. Polonsky, K. S., Given, B. D., Van Cauter, E. Twenty-four-hour profiles and patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J. Clin. Invest.* 1988;81:442–448
4. Kahn, S. E. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:4047–4058
5. Van Name M, Santoro N. Type 2 diabetes mellitus in pediatrics: a new challenge. *World J Pediatr.* 2013 ; 9 :293-9
6. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014;311(17):1778-86
7. Baranowski T, Cooper DM, Harrell J et al. STOPP-T2D Prevention Study Group. Presence of diabetes risk factors in a large U.S. eighth-grade cohort. *Diabetes Care.* 2006;29(2):212-7.
8. Viggiano D, De Filippo G, Rendina D, Fasolino A et al. Screening of Metabolic Syndrome in Obese Children: a primary care concern. *JPGN* 2009;49:329-334
9. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J. et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039–2044
10. Buchanan, T. A., Metzger, B. E., Freinkel, N. Bergman, R. N. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 1008– 1014

11. Goodyear, L. J., Kahn, B. B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu. Rev. Med.* 1998; 49:235–261
12. Chen, M., Bergman, R. N., Porte, D. Insulin resistance and β -cell dysfunction in aging: the importance of dietary carbohydrate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67:951–957
13. Scherer, P. E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55:1537–1545.

14. Yang Q, Graham TE, Mody N. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356–362
15. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K.. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006 ; 116 : 1784–1792
16. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews* 2005 ; 26: 439-451
17. De Filippo G, Rendina D, Giardino I et al. Impairment of adiponectin system in children and adolescents with metabolic syndrome. *Horm Res* 2009; 72: 146
18. Wellen, K. E. & Hotamisligil, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest* 2005; 115: 1111–1119
19. De Filippo G, Rendina D, Moccia F, Rocco V, Campanozzi A. Interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor/interleukin-6 complex and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2014 epub ahead of print
20. Mooney RA, Senn J, Cameron S et al. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 25889–25893
21. Perreault, M., Marette, A. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nature Med* 2001; 7: 1138–1143
22. Xu, H., Barnes JT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1821–1830
23. Boden, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10

24. Shulman G.I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2000; 106: 171–176
25. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51: 1005–1015
26. Della Corte C, Fintini D, Giordano U et al. Fatty liver and insulin resistance in children with hypobetalipoproteinemia: the importance of aetiology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79: 49–54

27. Peterson CA, Tosh AK, Belenchia AM. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014 ; 5:166-189
28. Lastra G, Dhuper S, Johnson M, Sowers JR. Salt, aldosterone and insulin resistance : impact on cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010 ; 7:577-584
29. Prentki M., Joly E., El-Assaad W., Roduit R. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in β -cell adaptation and failure in the etiology of diabetes. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 3):S405–S413
30. Leung N, Sakaue T, Carpentier A, Uffelman K, Giacca A, Lewis GF. Prolonged increase of plasma non-esterified fatty acids fully abolishes the stimulatory effect of 24 hours of moderate hyperglycaemia on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in obese men. *Diabetologia* 247, 204–213(2004).
31. Schwartz M. W. Woods S. C. Porte D., Seeley R. J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000 ; 404 :661–671
32. Kloppel G., Lohr M., Habich K., Oberholzer M., Heitz, P. U. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv. Synth. Pathol. Res.* 1985; 4: 110–125
33. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102–110
34. Roder ME, Porte D, Kahn SE. Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired β -cell secretory capacity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 :604-608
35. Garvey W. T., Olefsky J. M., Griffen J., Hamman, R. F., Kolterman O. G. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222–234

36. Kahn S. E., Bergman R. N., Schwartz M. W., Taborsky, G. J., Porte, D. Short-

term hyperglycemia and hyperinsulinemia improve insulin action but do not alter glucose action in normal humans. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: E518–E523

37. Sako Y., Grill V.E. A 48-hour lipid infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B cell oxidation through a process likely coupled to fatty acid oxidation. *Endocrinology* 1990; 127:1580–1589

38. Zhou, Y. P. & Grill, V. E. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. *J. Clin. Invest.* 1994; 93:870–876
39. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, et al. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2002; 373:2215–2221
40. Carstensen M, Herder C, Kivimaki M et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes: Whitehall II prospective cohort study. *Diabetes* 2010; 59:1222–1227
41. Tabak AG, Carstensen M, Witte DR et al. Adiponectin trajectories before type 2 diabetes diagnosis. *Diabetes Care* 2012;35:2540–2547
42. Utzschneider, K. M., Prigeon RL, Carr DB et al. Impact of differences in fasting glucose and glucose tolerance on the hyperbolic relationship between insulin sensitivity and insulin responses. *Diabetes Care* 2006; 29:356–362
43. Knowles, N. G., Landchild, M. A., Fujimoto, W. Y., Kahn, S. E. Insulin and amylin release are both diminished in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25, 292–297
44. Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M., Pratley, R. E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104,787–794
45. O'Rahilly, S., Farooqi, I. S. Genetics of obesity. *Phil. Trans. R. Soc.* 2006; B361:1095–1105
46. Barroso, I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2005; 22, 517–535
47. Andrulionyte, L., Zacharova, J., Chiasson, J. L. & Laakso, M. Common polymorphisms of the PPAR- γ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 α (Gly482Ser) genes are associated with the

conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM trial. *Diabetologia* 2004; 47:2176–2184

48. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, Bosma AM, Keenan BS, Nagamani M. Acanthosis nigricans as a risk factor for non insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37(2):73-79.
49. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP). A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999;22:1655-1659

50. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski QS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
51. Pisprasert V, Ingram KH, Lopez-Davila MF, Munoz AJ, Garvey WT. Limitations in use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in Africans Americans. *Diabetes Care* 2013;36:845-853.
52. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al. Insulin resistance in children : consensus, perspective and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010
53. D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study. *Acta Biomed* 2009;80:21-28
54. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Sep;38 Suppl 2:S39-47
55. Katz A(1), Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ, Lebovitz HE J Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans *Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2402-10.
56. Lebovitz HE. Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem*. 1999;45:1339-1345)
57. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diab Care* 37(1) S81-S90 2014) Malecka-Tendera E, Erhardt E, Molnár D. Type 2 diabetes mellitus in European children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2005 ;94:543-6.
58. Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*. 2013;494:256-60
59. Brufani C, Crinò A, Fintini D et al. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic

childrenandadolescents.HormResPaediatr.2013;80(2):78-85

60. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr.* 2014;168:178-84

~ Sobre el autor ~

Gianpaolo De Filippo



Gianpaolo De Filippo es un endocrinólogo pediátrico en la Universidad de París Sur, Francia.

Se licenció en Medicina, completó su residencia en pediatría y recibió un doctorado en Fisiopatología Clínica y Medicina Experimental por la Universidad de Nápoles Federico II. Completó su formación académica con una beca en el Hospital Saint Vincent de Paul de París y obtuvo títulos de endocrinología pediátrica y diabetología y hormonología básica y fundamental por la Universidad René Descartes de París.

Actualmente es responsable de los programas clínicos y de investigación relacionados con la obesidad severa en niños y adolescentes en la Universidad de París Sur, con especial atención a las complicaciones metabólicas de la obesidad severa y la cirugía bariátrica.

Es un miembro activo de varias sociedades científicas (sociedades italianas y francesas de endocrinología pediátrica, la Sociedad Europea de Endocrinología), es autor de trabajos sobre las complicaciones metabólicas de la obesidad severa, desde la infancia hasta la edad adulta, y es examinador de temas relacionados con enfermedades endocrinas y metabólicas.

~ **Cómo utilizar este artículo** ~

Puede **usar, compartir y copiar este contenido** citando este artículo como se indica a continuación:

De Filippo G (2015). La resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes. In M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Obtenido de ebook.ecog-obesity.eu

Asegúrese también de **dar el reconocimiento adecuado** cuando utilice este artículo. Visite <http://ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/> para obtener más información.

~ **Nota final** ~

Gracias por leer este artículo.

Si lo considera útil, por favor, compártalo con alguien que pueda estar interesado.

Asegúrese de visitar ebook.ecog-obesity.eu para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.