

Prevalencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina en niños escolares con distinto estado nutricional, de acuerdo al grado de desarrollo puberal

MARIANA ALMANZA BLANCO, GERMÁN SALAZAR ACEVES, FANNY E. ROSAS JUÁREZ, AURA A. LÓPEZ TREJO, DIEGO E. CRUZ MERCADO, ARELY VERGARA CASTAÑEDA, LAURA MARTINO ROARO, MARÍA DEL ROSARIO AYALA MORENO*

Resumen—La obesidad infantil es uno de los principales problemas de salud pública en México. Este problema se ha acompañado del incremento de enfermedades metabólicas asociadas con la obesidad, entre ellas destaca la presencia de resistencia a la insulina (RI) porque es considerada uno de los factores etiológicos más importantes para el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Es importante considerar que en la población pediátrica, la transición puberal implica cambios importantes en la sensibilidad a insulina, observándose comúnmente valores de insulinemia y RI mayores a los de los adultos, por lo que es necesario seleccionar los puntos de corte para el diagnóstico de la hiperinsulinemia y RI en función del grado de desarrollo puberal. En el presente estudio analizamos los resultados preliminares de la prevalencia de hiperinsulinemia y RI en niños escolares de la Ciudad de México. Se analizó a una población de 33 niños y niñas entre 8 y 12 años de edad, con distinto estado nutricional evaluado por el IMC (normales en peso, sobrepeso y obesidad). Se determinaron el peso, talla, circunferencia de cintura, y se midieron las concentraciones séricas de insulina y glucosa. La RI fue calculada en función del índice HOMA, de acuerdo a los niveles de glucosa e insulina basales. La presencia de hiperinsulinemia y RI se determinó considerando la edad biológica de la población (escala Tanner). La media de insulinemia e índice HOMA fue ligeramente mayor en niñas que en niños, luego de ajustar los datos para la edad biológica. La prevalencia de hiperinsulinemia fue de 36.7% en la población total, y como en otros reportes es más frecuente en los niños con obesidad que en los niños de peso normal (30% vs. 60%). Por su parte, la RI estuvo presente en 33% de la población total; fue más prevalente en los sujetos con obesidad, pero en los individuos de peso normal también se presentó con una frecuencia del 10%. La prevalencia de RI aumenta en correspondencia del aumento del IMC y la obesidad abdominal de la población, luego de ajustar los resultados por el grado de desarrollo. La glucemia es una

variable que mantuvo su estabilidad en niños y niñas, independientemente del estado nutricional. Sin embargo, aunque este reporte muestra el análisis de una pequeña población de estudio, tanto la hiperinsulinemia como la RI estuvo presente en un porcentaje mayor a los reportados en niños con obesidad, en comparación en reportes en donde no se realizó ajuste para la edad biológica de la población.

I. INTRODUCCIÓN

La dramática prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil en México continua siendo un problema prioritario de salud pública. De acuerdo al reporte del Instituto Nacional de Salud Pública en 1999, 26.9% de los niños escolares presentaron prevalencias combinadas de sobrepeso y obesidad, lo cual se incrementó para el 2006 en casi 8 puntos porcentuales (34.8%). Para el 2012 esta cifra sigue siendo alarmante, ya que el 34.4% de los escolares presentan sobrepeso u obesidad (32% niñas y 36.9% niños). Estas prevalencias representan alrededor de 5 664 870 de niños con sobrepeso y obesidad en el ámbito nacional [1]. Se sabe que la obesidad especialmente de la región abdominal está estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades metabólicas, entre las que se encuentran las alteraciones que componen al síndrome metabólico, como la dislipidemia, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina (RI) [2, 3, 4, 5]. La relación entre la obesidad central y la RI ha sido ampliamente descrita, y se ha sugerido que estos son importantes factores en la etiología de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes [6]. Desde 1988 con la hipótesis de Reaven, se centra la atención en la RI como factor determinante de las alteraciones metabólicas implicadas en el síndrome metabólico [7], hipótesis que sería apoyada más adelante por distintos autores entre quienes destacan DeFronzo y Ferrannini, al denominar a éste, síndrome de resistencia a insulina [8]. Por lo anterior, es necesario dar seguimiento a la prevalencia de la RI y detectarla tempranamente para retrasar la aparición de comorbilidades metabólicas en la población pediátrica. La RI se define como “una respuesta biológica atenuada a la acción de la insulina, ante niveles normales o elevados de la misma” [9], que acompaña a diferentes cambios a nivel metabólico entre ellos, 1) la disminución en la captura de glucosa 2) la disminución en la síntesis hepática de glucógeno y 3) el aumento en la producción hepática de glucosa. Esto genera como respuesta

* Área de Epidemiología y Fisiología de la Nutrición, Grupo de Investigación en Alimentos y Salud de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad La Salle.

Almanza-Blanco Mariana, Maestría en Ciencia de los Alimentos y Nutrición Humana, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad La Salle (verano de investigación) (mariana_almanza@hotmail.com); Salazar-Aceves Germán; Rosas Juárez E. Fanny, López-Trejo Aura Abigail, Cruz-Mercado Diego E, Química de Alimentos, Facultad de Ciencias Químicas Universidad La Salle (Servicio Social) (g3rrman1@hotmail.com; efanny.rj@gmail.com; abr.2u5@hotmail.com). El proyecto fue asesorado por Ayala-Moreno María del Rosario y Vergara-Castañeda Arely. Los autores agradecen a la Facultad de Ciencias Químicas por el apoyo financiero (Registro Q-100/14, DPI).

fisiológica un estado de hiperinsulinismo compensatorio, en el cual las células β pancreáticas aumentan la secreción de insulina (hiperinsulinemia) en un esfuerzo por mantener normales los niveles de glucosa en sangre [9]. Existen diferentes métodos para determinar la RI, los métodos directos evalúan la respuesta fisiológica a una infusión exógena de insulina para promover la captura de glucosa en los tejidos dependientes de la misma, entre los que destacan el clamp hiperinsulinémico-euglucémico, considerado el estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, es un método complejo, invasivo y difícil de realizar en población pediátrica o para la evaluación de grandes poblaciones, por lo que su uso en la práctica clínica es limitado. La RI también puede determinarse por métodos indirectos como el índice HOMA-IR (homeostatic model assessment) o QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), que tienen una moderada correlación con la técnica del clamp y han sido ampliamente utilizados en estudios poblacionales [10]. En el caso de la población pediátrica el diagnóstico de hiperinsulinemia y de RI debe ser cuidadoso en el sentido de considerar los cambios hormonales asociados a la transición puberal. Se sabe que los niveles de insulina y el índice HOMA se incrementan progresivamente con la edad en condiciones fisiológicas normales [11], por lo que algunos estudios reportan las prevalencias de RI en esta población empleando puntos de corte mayores a los utilizados en adultos. El punto de corte de 3.16 sugerido por Keskin et al para diagnosticar RI ha sido ampliamente utilizado por diferentes autores, mientras que otros consideran valores mayores como 3.43 [12], 3.8 [13] y 4.0 [14]. Sin embargo, es claro que la insulinemia y el índice HOMA presentan un cambio continuo con la edad y el desarrollo puberal [11], por lo que es necesario ajustar los diagnósticos más allá de la edad cronológica, por la edad biológica de los niños en función del estadio Tanner, una escala que permite establecer más objetivamente el grado de desarrollo puberal que influye en la evaluación de estas variables y que puede modificar el análisis de prevalencias en la población.

II. MÉTODOS

Se analizó aleatoriamente una pequeña muestra de 33 niños y niñas de edad comprendida entre los 8 y 12 años, de una Escuela Primaria Pública, ubicada en la delegación Gustavo A. Madero de la Ciudad de México. Los padres de familia fueron invitados por los profesores y las autoridades de la escuela para participar en el presente protocolo. Aquellos padres que aceptaron participar voluntariamente firmaron una carta de consentimiento informado y los niños una carta de asentimiento, de acuerdo a lo establecido por el Comité de Ética de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Fueron excluidos de este estudio los niños con tratamiento crónico hormonal, o con algún medicamento que interviniera en el metabolismo de la glucosa. Los niños fueron citados en su escuela en condiciones de ayuno nocturno de 10 a 12 hrs. Se registró la historia clínica de los niños en compañía de sus padres y se les pidió que especificaran la edad cronológica y biológica, esta última en función de la escala Tanner. El peso corporal se determinó empleando una

báscula electrónica Body composition monitor (BC-601F, marca Fit Scan, con capacidad de 150 kg y con incrementos de 0.1 kg), la talla se determinó con un estadímetro clínico (marca SECA con precisión de 1 mm), la circunferencia de cintura (CC) se midió empleando una cinta antropométrica de fibra de vidrio (marca SECA con una precisión de 0.01mm). Además, se tomó una muestra de sangre por punción venosa que fue colectada en tubos vacutainer, y se centrifugó a 3500 rpm/15 min para la obtención del suero, el cual se mantuvo en congelación (-20°C) hasta su análisis. En el suero se determinaron las concentraciones de glucosa en un autoanalizador de metabolitos (Mindray BS-200), empleando kits enzimático-colorimétricos (marca Spinreact). Los niveles séricos de insulina se determinaron por el método de ELISA empleando kits de la marca Diagnóstica Internacional. El índice de resistencia a la insulina se determinó en base al cálculo para HOMA-IR de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA} = \frac{[\text{insulina sérica basal } (\mu\text{U/ml}) * \text{glucosa sérica basal (mmol/L)}]}{22.5}$$

El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (kg) sobre la estatura (m) elevada al cuadrado. La población se clasificó de acuerdo a los criterios de la World Health Organization (WHO, 2007), como sujetos con bajo peso (< 2 desviaciones estándar), sujetos con peso normal o normopeso (+1 a -2 desviaciones estándar), sujetos con sobrepeso (> +1 desviación estándar) y con obesidad (> +2 desviaciones estándar) [15]. Por su parte, la prevalencia de obesidad abdominal se determinó considerando valores \geq al percentil 90, de acuerdo a Fernández 2004 [16].

Los diagnósticos de hiperinsulinemia y de RI se realizaron considerando la edad biológica de los niños de acuerdo al estadio Tanner. En base a esta edad se consideró la presencia de RI con valores de HOMA-IR \geq al percentil 95, para niños y niñas mexicanos, según el reporte de Aradilla-García et al [11]. Para el diagnóstico de hiperinsulinemia, se consideraron valores de insulina \geq al percentil 90 en niños y niñas, de acuerdo a su edad biológica, como indica el reporte de García-Cuartero [17].

Los resultados se analizaron con el programa SPSS Statistics (IBM, 21.0). En el caso de las variables numéricas los resultados se muestran como la media \pm la desviación estándar, mientras que para las variables categóricas los datos se muestran como prevalencias (%). Las medias fueron comparadas por análisis de varianza unifactorial (ANOVA), y las prevalencias por una prueba de χ^2 . Adicionalmente, se analizó la correlación entre las variables bioquímicas (niveles de glucosa, insulina e índice HOMA-IR) con los indicadores antropométricos (CC e IMC), para ello se aplicó una prueba de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y posteriormente se calcularon las correlaciones (r de Pearson o r de Spearman), según correspondiera.

III. RESULTADOS

Se estudiaron 33 niños y niñas en edad escolar, de ellos el 57.6% fueron niños. Las características generales, antropométricas y metabólicas, estratificadas por género se muestran en la tabla 1. El peso promedio de la población fue de 38.2 ± 10.1 kg, la media de la circunferencia de cintura

68.97 ± 12.44 cm y de las edades de los niños fué de 10.04 ± 1.11 años. No se observaron diferencias significativas en la edad, peso corporal, IMC y CC, entre las niñas y niños que participaron. Por otra parte, la media de los niveles basales de glucosa e insulina fueron 71.09 ± 8.43 mg/dl y 12.39 ± 4.93 µU/ml, respectivamente; mientras que la RI medida por el índice HOMA fue de 2.36 ± 1.01 en la población total. Al comparar estas variables entre géneros, solo se observa una media ligeramente mayor para la insulinemia y el índice HOMA en las niñas, que no fue estadísticamente significativa para esta pequeña muestra (tabla 1).

Tabla 1. Características antropométricas y metabólicas de la población estratificadas por género.¹

	Niños (n=19)	Niñas (n=14)
Edad (años)	9.89 ± 1.21 (8.41 – 12.03)	10.24 ± 0.96 (8.75 – 12.1)
Peso (kg)	36.15 ± 10.05	41.11 ± 9.97
Estatura (m)	1.35 ± 0.07	1.43 ± 0.086*
IMC	19.56 ± 4.00	19.95 ± 3.52
CC	68.82 ± 14.93	69.16 ± 8.52
Glucosa basal (mg/dl)	71.68 ± 9.78	70.29 ± 6.44
Insulina basal (µU/ml)	11.46 ± 5.24	13.65 ± 4.36
HOMA-IR	2.21 ± 1.09	2.56 ± 0.89

En la tabla 2 se muestran los parámetros metabólicos analizados en la población, en función del estado nutricional. No se observaron diferencias en la glucemia basal de los niños estratificados por IMC. Como se espera, los niveles de insulina y el índice HOMA muestran un ligero incremento progresivo conforme aumenta el IMC; sin embargo, por el tamaño de la población no se registran diferencias significativas al comparar las medias. Con la finalidad de corroborar que el comportamiento de la glucemia e insulinemia basales, así como el índice HOMA se comportaran como se esperaba, se realizó un análisis de correlación entre estas variables metabólicas y los indicadores antropométricos (IMC y CC), observándose correlación positiva y significativa entre estas variables ($r=0.53$, $p<0.009$).

Para realizar el diagnóstico de hiperinsulinemia y de RI en la población, se consideró la edad biológica de los niños de acuerdo a las escala Tanner. Los resultados se muestran en porcentaje de la población que presenta la alteración metabólica (prevalencias) en la tabla 3. La hiperinsulinemia estuvo ausente en los niños de bajo peso, pero los niños con normopeso y sobrepeso presentan una prevalencia del 30% y 20%, respectivamente. Mientras tanto, los sujetos con obesidad mostraron casi el doble de prevalencia de hiperinsulinemia (60%). En el caso de la RI, luego de ajustar

por la edad biológica, se obtuvo una prevalencia del 10% en los niños de peso normal, mientras que esta se triplica en los niños con sobrepeso (30%) y se incrementa hasta 6 veces en la población con obesidad (60%). Los niños con bajo peso no presentaron RI. Adicionalmente, no se presentaron casos de hiperglucemia en nuestro estudio, todos los niños mostraron niveles normales de glucosa basal independientemente de su estado nutricional.

Tabla 2. Parámetros metabólicos en función del estado nutricional²

	Glucosa (mg/dl)	Insulina (µU/ml)	HOMA- IR*
BP (n=3)	66 ± 10.44	7.72 ± 1.38	1.38 ± 0.43
NP (n=10)	70.6 ± 7.41	11.37 ± 4.05	2.15 ± 0.82
SP (n=10)	72.3 ± 8.84	12.23 ± 4.43	2.364 ± 0.95
OB (n=10)	71.9 ± 9.18	14.99 ± 5.84	2.85 ± 1.17

Tabla 3. Prevalencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina de acuerdo a la edad biológica de la población.³

	Hiperinsulinemia (%)	Resistencia a insulina (%)
BP (n=3)	0	0
NP (n=10)	30	10
SP (n=10)	20	30
OB (n=10)	60*	60*

IV. DISCUSIÓN

En la actualidad los cambios en el estilo de vida (patrones de alimentación y baja actividad física) han provocado un aumento alarmante de la obesidad infantil en nuestro país. Este problema epidemiológico se asocia estrechamente con un incremento de la RI [18]. Se ha sugerido que la RI es un factor etiológico determinante de la presencia de síndrome metabólico [7,8], lo cual resalta la importancia de que deba ser diagnosticada tempranamente en la población pediátrica,

² Los datos se muestran como la media ± la desviación estándar, * Índice de resistencia a insulina. BP: bajo peso, NP: normopeso, SP: sobrepeso, OB: obesidad.

³ Los datos se muestran el porcentaje de la población que presenta el padecimiento (hiperinsulinemia o resistencia a insulina). Para el diagnóstico de hiperinsulinemia se consideraron valores de insulina ≥ al percentil 90 en niños y niñas (García-Cuartero et al, 2007). Para el diagnóstico de resistencia a insulina se consideraron valores de HOMA-IR ≥ al percentil 95, para niños y niñas mexicanos (Aradilla-García et al, 2012). * Indica diferencia significativa entre los sujetos obesos y los otros grupos de estudio ($p<0.05$, X2).

¹ Los datos se muestran como la media ± la desviación estándar, * Indica diferencia significativa, t Student ($p=0.01$). La edad se presenta como la media ± la desviación estándar y entre paréntesis los mínimos y máximos en niños y niñas.

con la finalidad de retrasar la aparición de las complicaciones metabólicas como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2.

Las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad son cada vez más frecuentes en edad temprana, lo cual anticipa un incremento de enfermedad metabólica en los adultos jóvenes que inician en la infancia con la presencia de RI, obesidad o ambas.

Este breve análisis no reporta diferencias en la glucemia de los niños al compararse por género (tabla 1); sin embargo, se observa que la media de insulinemia e índice HOMA-IR son ligeramente mayores en las niñas que en los niños, aunque la diferencia no alcanza a ser significativa probablemente por el pequeño tamaño de la población. Este comportamiento es similar a lo reportado por otros estudios [11, 17, 19, 21] y parece ser independiente del IMC [20]. Especialmente en población mexicana, se ha reportado que el índice HOMA-IR más alto en las niñas y las adolescentes es consistente desde los 6 a 12 años de edad [11].

Por otra parte, la insulinemia así como el índice HOMA-IR mantuvo una correlación positiva y significativa con el IMC y la CC, como se ha descrito antes [22]. Al comparar los parámetros metabólicos en la población de acuerdo al estado nutricional (tabla 2), la glucemia sigue observándose como una variable que se mantiene estable en todos los sujetos (tabla 3); sin embargo, la insulinemia y el índice HOMA-IR muestran nuevamente un ligero incremento conforme aumenta el IMC. Estos datos son compatibles con lo que se ha reportado anteriormente, pues es bien reconocido que la presencia de obesidad, sobre todo de la región abdominal es un importante predictor de RI en niños y adolescentes, independientemente de otros factores que puedan influir como la raza o grupo étnico [22, 23]. El sedentarismo y el incremento en el consumo de una dieta hipercolórica, son detonantes de las anormalidades en el metabolismo de la glucosa. Estas asociaciones se explican porque el tejido adiposo presenta un incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), leptina, y disminución de adiponectina que están íntimamente relacionadas con el desarrollo de la RI [30].

Al analizar las prevalencias de hiperinsulinemia y de RI en la población, ajustando por la edad biológica (tabla 3), observamos de forma importante que aunque toda la población mantiene la glucemia en niveles normales, la hiperinsulinemia estuvo presente de manera importante aún en los niños con normopeso (30%), y que esta se duplica en los niños con obesidad (60%), ésta última resultó ser mayor a la reportada en otros estudios para población pediátrica con obesidad en donde no se ajusta el diagnóstico a la edad biológica de la población [13, 26, 27, 28, 29].

Por otra parte, la RI se presentó también en el 10% de la población con peso normal, lo cual resalta la importancia de su determinación aún en esta condición. En el caso de los adultos se ha reportado que los sujetos normopeso mantienen un valor de HOMA-IR abajo de 4 [24], y que estos no desarrollan diabetes en estudios prospectivos [25]. Sin embargo, en la población infantil todos los estudios son

realizados en sujetos obesos con o sin RI, y los datos en niños sin obesidad son muy escasos, además de que no consideran como en nuestro estudio los estadios puberales [17], destacando la relevancia de analizar más detalladamente la presencia de RI e hiperinsulinemia en niños de peso normal.

Por otra parte, la prevalencia de RI fue mayor en sujetos con sobrepeso y se intensifica en niños con obesidad (60%) alcanzando valores superiores a los reportados por algunos estudios que no ajustan el punto de corte para diagnóstico en función de la escala Tanner.

La importancia de este pequeño ensayo fue tratar de ajustar los puntos de corte para el diagnóstico de hiperinsulinemia y RI, a la edad biológica con la finalidad de realizar una mejor detección de la prevalencia de estas alteraciones. En este sentido la pubertad es una etapa que se acompaña de múltiples cambios en los niveles de algunas hormonas, en la composición corporal de niños y niñas, y comúnmente se caracteriza por un estado fisiológico de resistencia a la insulina, que parece tener relación con un ligero incremento del IMC y de la masa grasa independientemente del género. Además, esta baja sensibilidad a la insulina en el caso de las niñas parece ser más acentuada hacia el final de la pubertad, debido al mayor contenido de grasa corporal que se alcanza en esta etapa en comparación con los niños. Así el incremento del IMC y del contenido de grasa corporal correlaciona fuertemente con la RI y se ha propuesto como un mediador potencial de los cambios fisiológicos normales durante esta etapa de desarrollo. Se ha determinado que el incremento de la RI se presenta justo al inicio de la pubertad, correspondiente con el estadio 2 de la escala Tanner, alcanzando un máximo en el estadio 3 para ambos sexos, que retorna a los valores prepuberales en el estadio 5 [21].

Es importante resaltar que muchos de los estudios que reportan prevalencias de la RI en la población, utilizan puntos de corte únicos (3.16, 3.43, 3.8, 4.0) [10, 12, 13, 14]. Si bien, estos puntos de corte son mayores a los empleados en adultos [10], por considerar la baja sensibilidad a insulina atribuida a la transición puberal, es claro que la RI y la insulinemia cambian continuamente a lo largo del período puberal, con diferencias importantes entre géneros [11, 21, 22, 23] y razas [18].

Este breve análisis pone de manifiesto la imperiosa necesidad de analizar con más detalle la aplicación de puntos de corte para RI e hiperinsulinemia en la población pediátrica, así como la importancia de desarrollar estudios para sentar puntos de corte que consideren el estadio puberal y el género en población mexicana.

V. CONCLUSIONES

La glucemia es una variable que mantuvo su estabilidad en niños y niñas, independientemente del estado nutricional. Sin embargo, tanto la hiperinsulinemia como la RI estuvo presente en alto porcentaje en los niños con sobrepeso y obesidad, en valores superiores a los reportados en estudios en donde no se realizó ajuste para la edad biológica de la población. De manera relevante se observa que los niños de peso normal presentan una prevalencia importante de hiperinsulinemia y de RI.

Es necesario el desarrollo de estudios clínicos para establecer puntos de corte el diagnóstico de RI en la población pediátrica mexicana adecuados a grado de desarrollo puberal y al género, que permitan detectar adecuada y tempranamente esta alteración en apoyo a la prevención de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.

REFERENCIAS

- [1] J. P. Gutiérrez, J. Rivera-Dommarco, T. Shamah-Levy, S. Villalpando-Hernández, A. Franco, L. Cuevas-NasuL, M. Romero-Martínez, M. Hernández-Ávila. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública, 2012
- [2] J. A. Morrison, B. A. Barton, F. M. Biro, S. R. Daniels, D. L. Sprecher, "Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys," *J Pediatr*, vol. 135, pp. 451-457, 1999.
- [3] I. Kyrou, H. S. Randeve, M. O. Weickert. Editors In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. "Clinical Problems Caused by Obesity," *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000.
- [4] C. J. Chang, D. Y. Jian, M. W. Lin, J. Z. Zhao, L. t. Ho, C. C. Juan, "Evidence in Obese Children: Contribution of Hyperlipidemia, Obesity-Inflammation, and Insulin Sensitivity," *PLoS ONE*, vol. 10, pp. e0125935, 2015.
- [5] A. P. Ferreira, C. E. R. Oliveira, N. M. França, "Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR)," *J Pediatr (Rio J)*, vol. 83, pp. 21-26, 2007.
- [6] S. Ranhana, G. Fishc, B. Teague, W. V. Tamborlane, B. Banyas, K. Allen, M. Savoye, V. Rieger, S. Taksali, G. Barbetta, R. S. Sherwin, S. Caprio, "Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity," *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 802-810, 2002.
- [7] G. M. Reaven, "Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease," *Diabetes*, vol. 37, pp. 1595-1607, 1988.
- [8] R. A. De Fronzo, E. Ferrannini, "Insuline resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease," *Diabetes Care*, vol. 14, pp. 173-194, 1991.
- [9] G. Wilcox, "Insulin and Insulin Resistance," *Clin Biochem Rev*, vol. 26, pp. 19-35, 2005.
- [10] M. A. Basila, H. J. Maldonado, A. M. López, "Diagnostic methods of insulin resistance in a pediatric population," *Bol Med Hosp Infant Mex*, vol. 68, pp. 367-373.
- [11] G. C. Aradillas, M. M. Rodríguez, M. E. Garay-Sevilla, J. M. Malacara, R. A. Rascón-Pacheco, R. F Guerrero, "Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents," *Eur J Endocrinol*, vol 166, pp. 301-306, 2012.
- [12] M. Keslin, S. Kurtoglu, M. Kendirci, M. E. Atabek, C. Yazici, "Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents," *Pediatrics*, vol. 115e, pp. 500-503, 2005.
- [13] L. C. Tapia , S. J. P. López, A. O. Jurado, "Prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad," *An Pediatr (Barc)*, vol. 67, pp. 352-361, 2007.
- [14] T. Reinehr, W. Andler, "Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss," *Arc Dis Child*, vol. 89, pp. 419-422, 2004.
- [15] V. M. N. Mendoza, M. A. R. Sánchez, A. S. Cervantes, E. C. Muñoz, L. A. G. Vargas, "Equations for predicting height for elderly Mexican-Americans are not applicable for elderly Mexicans," *Am J Hum Biol*, vol. 14, pp. 351-355, 2002.
- [16] W. C. Chumlea, S. Guo, K. Wholihan, D. Cockram, R. J. Kuczumski, C. L. Johnson, "Stature predicting equations for elderly non-Hispanic white, non-Hispanic black, and Mexican-American persons developed from NHANES III data," *J Am Diet Assoc*, vol. 98, pp. 137-142, 1998.
- [17] B. C. García, C. L. García, C. L. Jiménez, A. V. González, C. R. Calvo, M. J. V. Alcázar, E. M. Díaz, "Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular," *An Pediatr (Barc)*, vol. 66, pp. 481-490, 2007.
- [18] R. Weiss, J. Dziura, T. S. Burget, W. V. Tamborlane, S. E. Taksali, C. W. Yeckel, K. Allen, M. Lopex, M. Savoye, J. Morrison, R. S. Sherwin, S. Caprio, "Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents," *N Engl J Med*, vol. 350, pp. 2362-2374, 2004.
- [19] P. Allard, E. E. Delvin, G. Paradis, J. A. Hanley, J. O'Loughlin, C. Lavallée, E. Levy, M. Lambert, "Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec Children and Adolescents," *Clin Chem*, vol. 49, pp. 644-649, 2003.
- [20] C. A. Almeida A. P. Pinbo, R. G. Ricco, M. T. Pepato, I. L. Brunetti, "Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. *J Pediatr*, vol. 84, pp. 136-140, 2008.
- [21] A. Moran, D. R. Jacobs Jr., J. Steinberger, C. P. Hong, R. Prineas, R. Luepker, A. R. Sinaiko, "Insulin Resistance During Puberty. Results From Clamp Studies in 357 Children," *Diabetes*, vol. 48, pp.2039-2044, 1999.
- [22] R. Sinha, G. Fisch, B. Teague, W. V. Tamborlane, B. Banyas, K. Allen, M. Savoye, V. Rieger, S. Taksali, G. Barbetta, R. S. Sherwin, S. Caprio, "Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity," *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 802-810, 2002.
- [23] A. Morandi, C. Maffei, "Predictors of metabolic risk in childhood obesity," *Horm Res Paediatr*, vol. 82, pp. 3-11, 2014.
- [24] S. M. Haffner, C. González and H. A. Miettinen, "A prospective analysis of the HOMA model," *Diabetes Care*, vol. 19, pp. 1138-1141, 1996.
- [25] E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit, "Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study," *Diabetes*, vol. 47, pp. 1643-1649, 1998.
- [26] R. M. Viner, T. Y. Segal, E. Lichtartowicz-Krynska, P. Hindmarsh, "Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity," *Arch Dis Child*, vol. 90, pp. 10-14, 2005.
- [27] M. Balas-Nakash, A. Villanueva-Quintana1, S. Tawil-Dayana, E. Schiffman-Selechnik1, A. Suverza-Fernández, F. Vadillo-Ortega, O. Perichart-Perera, "Pilot study to identify anthropometric indices associated with metabolic syndrome risk markers in school-aged Mexican children," *Bol Med Hosp Infant*, vol. 65, pp. 1665-1146 , 2008.
- [28] M. Caceres, C. G. Teran, S. Rodríguez, M. Medina, "Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity," *BMC Pediatrics*, vol. 8, pp.31 dio:10.1186/1471-2431/8/31, 2008.
- [29] J. J. G Martínez, G. R. Pérez, N. M. S. León, "Prevalencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en niños obesos que acuden a la Clínica de Obesidad del Hospital Pediátrico de Sinaloa," *Pediatría de México*, vol. 12, pp. 18-22, 2010.
- [30] M.F. Gregor, G. S. Hotamisligil, "Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease", *J. Lipid Res*, vol. 48, pp. 1905-1914, 2007.