



Estudio en población escolar

## Lípidos e insulina en niños

¿Cuáles son los valores normales -percentilos- para nuestra población? ¿Cuándo estudiar a un paciente?

Valeria Hirschler, Gustavo Maccallini y Claudio Aranda

### Introducción

En los últimos años el interés en el reconocimiento precoz de los factores de riesgo cardiovasculares en niños se ha incrementado en consecuencia del incremento de la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en la infancia (1). Los factores de riesgo cardiovasculares incluyen insulino-resistencia, dislipidemia, hipertensión e hiperglucemia (2). Durante las dos primeras décadas de vida la insulino-resistencia y los componentes del síndrome metabólico están influenciados por un significativo cambio en el desarrollo y el crecimiento mediado por la pubertad. La pubertad está asociada con una disminución temporaria de la sensibilidad a la insulina con un pico de reducción del 25–30% en el Tanner 3 y una completa recuperación con la finalización de la pubertad (3,4). Hay en la literatura mundial pocos trabajos publicados sobre la distribución de los factores de riesgo cardiovasculares e insulino-resistencia en la población general pediátrica.

Hay una gran inestabilidad en el diagnóstico de dislipemia e hiperinsulinemia en este grupo etáreo debido a la variabilidad de las medidas por cambios fisiológicos normales debido a la edad o el desarrollo puberal. Por lo tanto el objetivo de esta normas fue determinar los primeros percentilos de perfil lipídico e insulina en niños escolares de la zona oeste de CABA y de los suburbios de Buenos Aires según edad, sexo y desarrollo puberal. Según nuestro conocimiento no hay percentilos previos realizados en niños de escuelas primarias en nuestro medio considerando estos aspectos.

### Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal en 1264 (640Masc.) niños cuya edad promedio fue de  $9.4 \pm 2.1$  6 (rango 5-15 años) en 9 escuelas primarias entre Abril y Septiembre de 2006, 2007 y 2008. Las escuelas fueron randomizadas de la zona oeste de la CABA y de la zona oeste de los suburbios de Buenos Aires. Calculamos el tamaño muestral basada en la prevalencia de obesidad en niños realizado en otros estudios en escuelas primarias de Buenos Aires por nuestro mismo grupo (5). Debido a que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en estos estudios fue del 33% (5), el tamaño muestral fue estimado en un número semejante al n estudiado para obtener un porcentaje de error menor a 0.025. El tamaño muestral resultante con este error fue semejante a la muestra utilizada.

Se excluyeron a los siguientes niños con falta de firma en el consentimiento informado, falta de información del BMI, falta de información de los valores de tensión arterial, la falta de ayuno por lo menos de 10 hs, la presencia de diabetes u otra enfermedad crónica y el uso de medicación que pudiera alterar los valores de tensión arteria o glucemia o metabolismo lipídico. No hubo diferencia significativa entre el promedio  $\pm$  DS de edad ( $p=0.68$ ), BMI ( $p=0.11$ ), sexo ( $p=0.33$ ), ni nivel socio-económico entre el total de los niños y aquellos que fueron incluidos. Todos los sujetos fueron examinados por el mismo médico. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Durand. Cada sujeto y su padre firmaron el consentimiento informado.

El BMI varía de acuerdo a la edad y sexo por lo que fue estandarizado para la edad y sexo convirtiéndolos en z-scores usando el método LMS según el Center for Disease Control (CDC) tablas de crecimiento para niños estadounidenses (6) Se definió obesida, sobrepeso y normo-peso según el BMI >95 percentilo, BMI entre el percentilo 85 y 94 o BMI < 85 respectivamente según criterio del CDC ( 6). Las medidas de la circunferencia de cintura fueron tomadas a nivel umbilical. Se midió con una cinta métrica flexible y no elástica con el sujeto parado. Se definió obesidad central cuando esta fue superior al percentil 90 (1) en niños basado en la medición de 3000 niños escolares (datos adjuntados en las normas).El examen físico también incluyó la toma del estadio puberal de Tanner (7)

Las muestras de sangre fueron obtenidas luego de 12 horas de ayuno para determinar concentraciones de glucemia plasmática (glucosa oxidasa), lípidos séricos (Hitachi High Technologies Corp., Tokyo, Japan) e insulinemia (radioinmunoensayo (Linco Laboratories)).

Tomamos los valores de cohorte que utilizan Cook y cols (1) : triglicéridos en ayunas  $\geq 110$  mg/dL y HDL-C  $\leq 40$  mg/dL para definir dislipemia Además para futuras investigaciones nosotros realizamos los percentilos de nuestra muestra según edad, sexo y desarrollo puberal. Sugerimos considerar patológicos a valores de colesterol total, LDL, triglicéridos e insulina  $\geq$  al percentilo 95 y borderline a valores entre los percentilos 90 y 95. Para el colesterol HDL los valores se consideran patológicos  $\leq$  al percentilo 5 y borderline a valores entre los percentilos 5 y 10 (8). El síndrome metabólico fue definido también según los criterios de Cook y cols (1)

## Resultados

Las características de la muestra están descriptas en la Tabla1.La prevalencia de sobrepeso fue de 16.6% (210) y de obesidad de 15.4% (195) es decir que la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue muy elevada del 32%. La prevalencia de niños pre-púberes fue del 60.4% y fue significativamente mayor en varones (77.2%) que en mujeres (43.2%) de acuerdo con el desarrollo fisiológico normal ya que es anterior en las mujeres que en los varones.

El 25% de los niños presentaron obesidad central (circunferencia de cintura  $\geq p90$ ), 22.4% bajo HDL, el 14% hipertrigliceridemia, el 8.9% tensión arterial alta ( $\geq p 90$ ), 5% de los niños presentó hipercolesterolemia ( $>200$ mg/dL), 1.2% hiperglucemia.

La prevalencia de síndrome metabólico según el criterio de Cook y cols (1) fue del 5.9%. Por lo tanto la obesidad central y el bajo HDL fueron los factores de riesgo mas frecuentes mientras que la hipertensión arterial y la hiperglucemia los menos frecuentes. La tablas 2 describe los percentilos de lípidos e insulina según edad y sexo. La tabal 3 describe los percentilos de lípidos e insulina según sexo y desarrollo puberal . La tabla 4 describe los percentilos de lípidos e insulina según la presencia de sobrepeso u obesidad.

### Tabla 1: Características Clínicas y metabólicas de la muestra

|           | N    | MINIMO | MAXIMO | MEDIA  | DS    |
|-----------|------|--------|--------|--------|-------|
| AÑOS      | 1264 | 5,08   | 15,75  | 9,49   | 2,15  |
| PESO      | 1264 | 17,0   | 98,5   | 34,71  | 12,06 |
| TALLA     | 1264 | 1,00   | 1,78   | 1,34   | 0,13  |
| BMI       | 1264 | 12,81  | 41,72  | 18,72  | 3,69  |
| CC        | 1241 | 45     | 113    | 65,05  | 10,91 |
| COL TOTAL | 1264 | 52     | 283    | 152,53 | 27,40 |
| TG        | 1263 | 20     | 393    | 77,41  | 37,79 |
| HDL       | 1257 | 9      | 103    | 49,41  | 11,78 |
| LDL       | 1257 | 40     | 206    | 91,22  | 22,53 |
| GLUH      | 1204 | 45     | 130    | 78,38  | 8,70  |
| INSULIN   | 768  | 0,2    | 84,0   | 5,52   | 5,40  |
| TAS       | 1252 | 80     | 140    | 93,83  | 14,04 |
| TAD       | 1250 | 40     | 90     | 57,36  | 9,83  |

*Datos son máximo, mínimo, medias y Desvíos Standard.*

**Tabla 2: Percentilos de Lípidos e insulina de acuerdo a la edad y el sexo**

|                | MASCULINO |           | FEMENINO  |           |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                | ≤ 10 años | > 10 años | ≤ 10 años | > 10 años |
| COL mg/dl      |           |           |           |           |
| p50            | 153,50    | 148,00    | 153,00    | 151,00    |
| p75            | 170,00    | 166,00    | 170,00    | 170,00    |
| p90            | 188,00    | 183,00    | 191,00    | 188,00    |
| p95            | 199,00    | 197,00    | 200,50    | 202,20    |
| TG mg/dl       |           |           |           |           |
| p50            | 63,00     | 66,50     | 68,00     | 76,00     |
| p75            | 86,00     | 91,75     | 95,50     | 104,00    |
| p90            | 106,70    | 120,20    | 120,00    | 140,40    |
| p95            | 136,00    | 151,75    | 135,50    | 168,00    |
| LDL mg/dl      |           |           |           |           |
| p50            | 92,00     | 84,00     | 92,50     | 94,00     |
| p75            | 108,25    | 104,00    | 109,00    | 106,00    |
| p90            | 122,50    | 118,00    | 123,40    | 113,40    |
| p95            | 132,50    | 126,00    | 129,25    | 121,10    |
| HDL mg/dl      |           |           |           |           |
| P5             | 33,00     | 29,25     | 33,00     | 32,00     |
| p10            | 36,00     | 35,00     | 35,00     | 36,00     |
| p25            | 42,00     | 41,00     | 41,00     | 40,75     |
| p50            | 49,00     | 49,00     | 49,00     | 47,00     |
| Insulinemia UI |           |           |           |           |
| p50            | 3,37      | 3,82      | 3,92      | 5,72      |
| p75            | 5,90      | 6,15      | 5,92      | 9,25      |
| p90            | 10,49     | 9,84      | 10,00     | 15,45     |
| p95            | 13,97     | 16,22     | 11,83     | 20,57     |

**Tabla 3: Percentilos de Lípidos de acuerdo al desarrollo puberal y al sexo Prepuber(Tanner 1) Puber (Tanner 2,3,4 y5)**

|                       | MASCULINO |        | FEMENINO |        |
|-----------------------|-----------|--------|----------|--------|
|                       | Prepuber  | Puber  | Prepuber | Puber  |
| <b>COL mg/dl</b>      |           |        |          |        |
| p50                   | 154,00    | 143,00 | 152,50   | 152,00 |
| p75                   | 171,00    | 161,00 | 168,00   | 171,50 |
| p90                   | 189,00    | 174,80 | 187,70   | 190,40 |
| p95                   | 200,00    | 194,50 | 198,00   | 202,70 |
| <b>TG mg/dl</b>       |           |        |          |        |
| p50                   | 65,00     | 65,00  | 63,00    | 78,00  |
| p75                   | 86,25     | 98,00  | 84,00    | 106,00 |
| p90                   | 107,10    | 122,80 | 112,70   | 140,40 |
| p95                   | 140,10    | 145,10 | 124,70   | 171,70 |
| <b>LDL mg/dl</b>      |           |        |          |        |
| p50                   | 87,40     | 75,60  | 88,40    | 87,60  |
| p75                   | 104,15    | 91,95  | 103,80   | 102,60 |
| p90                   | 117,54    | 106,54 | 119,96   | 116,60 |
| p95                   | 128,62    | 120,61 | 124,98   | 121,60 |
| <b>HDL mg/dl</b>      |           |        |          |        |
| p5                    | 32,00     | 29,90  | 33,00    | 32,00  |
| p10                   | 35,00     | 34,90  | 36,00    | 35,00  |
| p25                   | 42,00     | 41,00  | 41,00    | 40,00  |
| p50                   | 49,00     | 49,00  | 49,00    | 47,00  |
| <b>Insulinemia UI</b> |           |        |          |        |
| p50                   | 3,56      | 3,23   | 3,61     | 5,70   |
| p75                   | 6,30      | 5,99   | 5,30     | 9,32   |
| p90                   | 10,82     | 10,21  | 9,25     | 14,93  |
| p95                   | 14,25     | 16,70  | 11,07    | 20,44  |

**Tabla 4: Percentilos de Lípidos e Insulina según la presencia de sobrepeso u obesidad**

|                | NORMO-PESO | SOBREPESO | OBESO  |
|----------------|------------|-----------|--------|
| COL mg/dl      |            |           |        |
| p50            | 151,00     | 151,00    | 156,00 |
| p75            | 169,00     | 167,00    | 177,00 |
| p90            | 187,00     | 182,00    | 199,40 |
| p95            | 198,00     | 193,45    | 203,20 |
| TG mg/dl       |            |           |        |
| p50            | 65,00      | 72,00     | 94,00  |
| p75            | 85,00      | 92,00     | 122,00 |
| p90            | 107,00     | 123,00    | 185,00 |
| p95            | 126,00     | 140,45    | 207,20 |
| LDL mg/dl      |            |           |        |
| p50            | 89,00      | 95,00     | 93,00  |
| p75            | 106,00     | 102,00    | 113,00 |
| p90            | 119,60     | 112,50    | 121,00 |
| p95            | 130,00     | 122,25    | 128,40 |
| HDL mg/dl      |            |           |        |
| p5             | 34,00      | 32,55     | 28,00  |
| p10            | 37,00      | 35,00     | 31,00  |
| p25            | 43,00      | 39,00     | 37,00  |
| p50            | 50,00      | 47,00     | 44,00  |
| Insulinemia UI |            |           |        |
| p50            | 3,40       | 5,60      | 5,99   |
| p75            | 5,79       | 8,57      | 10,10  |
| p90            | 9,56       | 11,87     | 17,05  |
| p95            | 13,26      | 19,20     | 20,28  |

#### Conclusión:

**Limitaciones y virtudes del estudio:** Las virtudes del estudio incluyen a la muestra escolar, que es más representativa de la población general que la población hospitalaria así como el alto rango de respuesta de los niños. Sin embargo, pese a la randomización que se realizó para la elección de los colegios, al ser una muestra que incluyó sólo a las escuelas públicas de la zona oeste de CABA y suburbios, esto constituye per se una limitación para el estudio.

Debido a la variabilidad de las medidas por cambios fisiológicos normales secundarias a la edad o el desarrollo puberal, los valores y puntos de corte son diferentes en cada población. No hay aún normas para los valores de la percentilos y z-scores de los lípidos y de la insulinemia en niños escolares en nuestro medio; según nuestro conocimiento. Dado la falta de datos nosotros creamos nuestros propios valores de referencia en una importante población escolar pediátrica.

## Recomendaciones

1. Todos los niños mayores de 2 años de edad deben consumir productos descremados lo que no significa dietéticos.
2. Los niños con riesgo de futura enfermedad cardiovascular o dislipemia deben realizar dieta adecuada e incrementar la actividad física.
3. Las principales recomendaciones para realizar el screening de lípidos en niños son:
  - a- historia familiar de dislipemia
  - b- enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primero o segundo grado ( $\leq 55$  años en hombres y  $\leq 65$  años en mujeres)
  - c- historia familiar desconocida
  - d- presencia de sobrepeso u obesidad, hipertensión, tabaquismo o diabetes.
4. En estos niños el primer screening debe realizarse luego de los 2 años pero no más tarde que los 10 años de edad. El screening antes de los 2 años no está recomendado.
5. Debido a que no existe un método no invasivo aún para el screening, si los valores están dentro de los límites normales un nuevo perfil lipídico en ayunas no debe repetirse antes de los 3-5 años.
6. Para los niños obesos con hipertrigliceridemia y bajo HDL el tratamiento del peso es mandatorio.
7. Para los niños  $\geq 8$  años con LDL  $\geq 190$  mg/dL (o  $\geq 160$  mg/dL con historia familiar positiva o 2 factores de riesgo adicionales como HTA, tabaquismo, insulino-resistencia, HDL  $< 40$  mg/dL con diabetes), se debe considerar el tratamiento farmacológico.
8. La primera meta es bajar el LDL a  $< 160$  mg/dL. Si hay historia familiar positiva la meta debe ser LDL  $< 130$  mg/dL o inclusive  $< 110$  mg/dL especialmente con otros factores de riesgo como obesidad, diabetes mellitus y/o síndrome metabólico (8).

## Tratamiento

1. El tratamiento debe iniciarse con dieta.
2. Se indica dieta con grasas saturadas ( $< 10\%$ ) y colesterol total ( $< 300$  mg/d) por 3 meses. Si no baja el LDL se debe indicar dieta con grasas saturadas ( $< 7\%$ ) y colesterol total ( $< 200$  mg/d).
3. La Asociación Americana de Cardiología recomienda realizar dieta por lo menos durante 6-12 meses con cambios en los hábitos de vida para toda la familia.
4. La actividad física debe incluir por lo menos 60 minutos de ejercicio moderado o competitivo.
5. En general, el tratamiento farmacológico se reserva para los niños con alto riesgo y cuya edad sea de 10 años o más. Es preferible comenzarlo luego de la menarca o con estadio de Tanner 2.
6. Como los grados avanzados de arterioesclerosis ya están presentes en los primeros 30 años en individuos con varios factores de riesgo, parecería razonable comenzar a los 10 años el

tratamiento farmacológico. Se puede comenzar antes el tratamiento cuando los niños tienen enfermedad homocigota por déficit del receptor LDL.

## 7. El tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia:

a-La colestiramina se comienza con 4-5 g/d y se pueda aumentar a 20g/d. Puede interferir con la absorción de las vitaminas ADK. Los efectos adversos con constipación y flatulencia. Tienen mala palatibilidad por lo que la compliance es baja.

b-Las estatinas está aceptadas su uso en niños >10 años. Los efectos adversos son el incremento de las transaminasas o la rbdomiolisis con aumento de la CPK. Estas enzimas deben ser monitoreadas periódicamente y antes de iniciar el tratamiento. Se debe discontinuar cuando la CPK aumenta 20 veces o las enzimas hepáticas se triplican. Se deben realizar el examen de los lípidos a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, repetir a las 8 semanas y luego cada 3 meses hasta alcanzar las metas (8).

\* Se agradece muy especialmente la colaboración del Dr. Tomás Gilligan en la realización de las tablas

### Bibliografía

- 1- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 821–827.
- 2- S.S. Sun, R. Liang, T.T. Huang, S.R. Daniels, S. Arslanian and K. Liu et al., Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels Longitudinal Study, J Pediatr 2008; 152:191–200.
- 3- Caprio S, Cline G, Boulware S, Permanente C, Shulman GI, Sherwin RS, Tamborlane WV: Effects of puberty and diabetes on metabolism of insulin-sensitive fuels. Am J Physiol 1994; 266: E885–E891.
- 4- Goran MI, Gower BA: Longitudinal study on pubertal insulin resistance. Diabetes 2001; 50:2444–2450.
- 5- Hirschler V; Maccallini G; Karam C; Gonzalez, C.; Aranda C. Are girls more insulin-resistant than boys? Clinical Biochemistry ( in Press)
- 6- Kuczmarski R, Ogden C, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL .: 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. Vital Health Stat 2002; 11:1–190.
- 7- Tanner JM: Growth at Adolescence: With a General Consideration of the Effects of Hereditary and Environmental Factors upon Growth and Maturation from Birth to maturity, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1962, 16.
- 8- Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition Lipid screening and cardiovascular health in childhood Pediatrics. 2008 Jul;122(1):198-208