

EVALUAREA INSULINO-REZISTENȚEI LA COPIL: O APRECIERE CRITICĂ A MODELELOR MINIMALE

Corina Pienar¹, Ramona Stroescu³, Adela Chiriță-Emandi¹, Andreea Dobrescu^{1,3},
Maria Puiu^{1,2}

¹Disciplina de Genetică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

²Clinica III Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara

³Clinica I Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara

REZUMAT

Obezitatea infantilă a urmat, în ultimele două decenii, un trend ascendent. Rezistența la insulină (IR) este esențială pentru fiziopatologia obezității. Până în prezent, au fost propuse mai multe metode de evaluare a IR. Ne-am propus evaluarea critică a unora dintre cele mai simple metode folosite pentru determinarea IR la copii și adolescenți. Am realizat un studiu retrospectiv al copiilor evaluați pentru obezitate în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara, pe o perioadă de 10 ani.

Populația de studiu a fost alcătuită din 342 de copii. Au fost analizate variabilele antropometrice și metabolice și au fost evaluați următorii indici ai IR: scăderea toleranței la glucoză (STG), Homeostatic Model of Assessment - IR (HOMA-IR), Homeostatic Model of Assessment- β (HOMA- β), Index cantitativ de verificare a sensibilității la insulina (QUICKI), precum și raportul TG/HDLc. Datele au fost exprimate ca frecvență, medie \pm deviația standard sau media \pm intervalul intercuartilic pentru un interval de încredere de 95%. S-a folosit testul t pentru grupuri independente sau testul Mann-Whitney pentru a evalua diferențele de indici IR, în funcție de greutate, sex și dezvoltare pubertară. HOMA-IR a diagnosticat cei mai mulți copii cu IR, la polul opus am găsit QUICKI. STG a fost rar diagnosticat. Este necesar a se reconsidera modul în care se evaluează metabolismul carbohidraților la copii. Dintre posibilitățile existente, HOMA-IR este metoda optimă de evaluare a IR la copii.

Cuvinte cheie: Homeostatic Model of Assessment - IR, test de toleranță la glucoza orală, Index cantitativ de verificare a sensibilității la insulină, rezistență la insulină, sensibilitatea la insulină, toleranță scăzută la glucoză, copii

Abrevieri:

IMC	– indice de masă corporală	IR+	– copil cu insulino-rezistență
HDL	– lipoproteine cu densitate mare	IR-	– copil cu sensibilitate la insulină
HDLc	– Lipoproteinefracțiuni ale colesterolului cu densitate mare	QUICKI	– Index cantitativ de verificare a sensibilității la insulină
HOMA-β	– Homeostatic Model of Assessment - β	SD	– deviația standard
HOMA-IR	– Homeostatic Model of Assessment - IR	TG	– trigliceride
STG	– scăderea toleranței la glucoză	TTGO	– test de toleranță la glucoza orală
IR	– insulino-rezistență		

INTRODUCERE

Obezitatea infantilă a urmat, în ultimele două decenii, un trend ascendent, vizibil în toate grupurile populaționale, la nivel global, regional și național (14). Rezistența la insulină (IR) și hiperinsulinemia sunt esențiale pentru fiziopatologia obezității (13, 20,21,25). Până în prezent, au fost propuse mai multe metode de evaluare a IR (4,6,8,20,21,23,27).

Dintre acestea, cele mai multe sunt laborioase, costisitoare, necesită echipament special și probe de sânge multiple, fiind accesibile numai în anumite centre specializate. Au fost definiți indici care sunt obținuți folosind valorile glicemiei, insulinei sau lipidelor, folosind diferite formule. Defnirea valorilor standard pentru IR în populația pediatrică lipsește (6,8,17,23).

Adresa de corespondență:

Corina Pienar, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Piața Eftimie Murgu 2, 300041 Timișoara

e-mail: cpienar@gmail.com

Scopul nostru a fost de a evalua critic unele dintre cele mai simple metode folosite în prezent pentru evaluarea IR în populația pediatrică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am analizat retrospectiv 475 de foi de observație ale copiilor evaluați pentru obezitate în Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Turcanu”, Timișoara între ianuarie 2000 și decembrie 2010.

Am inclus copii cu vârste cuprinse între 5 și 18,5 ani și un indice de masă corporală (IMC) peste percentila 85 pentru vârstă și sex (Organizația Mondială a Sănătății – OMS). Criteriile de excludere au fost: greutatea la naștere mai mică de 2.800 de grame sau mai mare de 4.200 de grame, vârsta de gestație sub 38 sau peste 42 săptămâni, înălțime mai mică de 1DS față de media pentru vârstă și sex, semne clinice de boli infecțioase, sindroame asociate cu obezitatea, tratamente care afectează tensiunea arterială, metabolismul glucidic sau lipidic. Populația de studiu a constat în 342 de copii.

Am analizat: vârsta, sexul, greutatea, înălțimea, IMC (greutatea împărțită la pătratul înălțimii), scorul deviației standard, glucoza bazală și la 2 ore după testul de toleranță la glucoza orală (TTGO – 1,75 g de glucoză per kilogram greutate corporală, doza maximă 75 g), valorile trigliceridelor (TG), lipoproteinelor cu densitate mare (HDLc) și insulina bazală.

Următorii indici de IR au fost evaluați: scăderea toleranței la glucoză (STG), Homeostatic Model of Assessment – IR (HOMA-IR = insulina bazală X glucoza bazală/22,5), Homeostatic Model of Assessment – b% (HOMA-b% = 20 X insulina bazală/ (glucoză bazală-3.5)), și indexul Cantitativ de Verificare a Sensibilității la Insulină (QUICKI = 1/ (log (insulina bazală) + log (glucoza bazală))), raportul TG/HDL-colesterol.

SGT a fost stabilit când valoarea glucozei la 2 ore a fost de peste 7,8 mmol/l, dar sub 11,1 mmol/l.

HOMA-IR, HOMA-b% și QUICKI au fost interpretate cu ajutorul valorilor specifice pentru sex și stadiu pubertate (Tabelul 1). Pentru raportul TG/HDLc a fost considerată o valoare normală mai mică de 2,5.

În funcție de valorile prag ale indicilor, am împărțit copiii în două grupe: copii cu IR (IR+), și, respectiv copii cu sensibilitate la insulină (IR-). Folosind standardele de creștere OMS, am încadrat copiii că fiind supraponderali (IMC peste percentila 85 pentru vârstă și sex, dar sub percentila 97) sau obezi (IMC peste percentila 97 pentru vârstă și sex). Am considerat vârsta de 10 ani ca fiind pragul dintre prepubertate și pubertate.

Datele sunt exprimate ca frecvență, medie ± deviația standard sau mediana ± intervalul intercuartil. Testul t pentru grupuri independente și, respectiv, testul Mann-Whitney au fost utilizate pentru a evalua diferențele dintre indicii IR în funcție de greutate, sex și categorii pubertare (interval de încredere 95%). Am folosit pachetul statistic SPSS.

REZULTATE

Caracteristicile descriptive ale populației de studiu sunt prezentate în Tabelul 2.

50% dintre copii au prezentat IR, evidențiată prin HOMA-IR. În populația studiată, 8,79% dintre copii au avut STG (Fig. 1 și 2). Indicii IR în funcție de greutate, sex și categorii pubertare sunt prezentați în Tabelul 3.

DISCUȚII

Rezultatele noastre sugerează nevoia de a reconsidera modul în care se investighează metabolismul carbohidraților la copii și pragurile care definesc diversele sale anomalii. Dintre metodele pe care le-am evaluat, HOMA-IR este metoda optimă pentru evaluarea statusului IR la copiii supraponderali și obezi.

TABELUL 1. Valori corespunzătoare centilelor 90 și 95%, în funcție de sex și status pubertar ai indicilor de IR

		Fete		Băieți	
		Percentila 90%	Percentila 95%	Percentila 90%	Percentila 95%
HOMA-IR	Prepubertar	2,12	2,2	2,11	2,2
	Pubertar	3,64	4,36	2,47	2,72
HOMA-b%	Prepubertar	184,7	192,1	133,3	154,7
	Pubertar	421,8	487,4	249,1	363,4
QUICKI	Prepubertar	0,42	0,43	0,44	0,45
	Pubertar	0,39	0,45	0,41	0,42

HOMA-IR – Homeostatic Model of Assessment – IR; HOMA-b%, Homeostatic Model of Assessment – IR -b%; QUICKI, Index cantitativ de verificare a sensibilității la insulină; pentru HOMA-IR și HOMA – b% statusul IR este diagnosticat dacă valoarea este peste limita stabilită; pentru QUICKI statusul de IR este stabilit dacă valoarea este sub limita stabilită. Modificat după d'Annunzio și al (11).

TABELUL 2. Caracteristicile populației studiate

	N	Min.	Max.	Media/ Mediana	SD/ Intervalul intercuartilă	Asimetrie	Exces
Vârsta	342	5.0	18.4	11.907	2.9663	.033	-.600
Greutate	342	25.50	130.00	67.4336	22.37665	.384	-.559
Înălțime	342	114.0	197.0	154.076	14.7366	-.299	-.040
IMC	342	17.53	49.09	27.5922	5.49736	.790	.551
Scorul z pentru IMC	342	1.00	4.94	2.6287	.77077	.437	.464
Glicemia a jeun	292	2.50	6.96	4.7200	.70	-.119	2.426
Glicemia la 2 ore	239	2.72	10.20	6.0133	1.30904	.416	.441
Trigliceride	263	.33	4.53	1.0900	.73	1.925	6.266
HDL colesterol	115	.26	4.50	1.2000	.37	3.055	11.984
Insulina bazală	152	2.00	87.90	12.300	10.38	3.066	18.408
HOMA-IR	146	.38	18.48	2.79	2.74	2.891	15.592
HOMA-b%	146	-7742.86	1429.27	242.215	222.2	-9.524	103.785
QUICKI	146	.38	1.07	0.56	.12	1.620	4.915
TG/HDLc	113	.15	9.65	1.07	0.82	3.836	17.623

IMC reprezintă indice de masă corporală; scorul z scorul deviației standard; SD, deviația standard; HDL, lipoproteine cu densitate mare; HOMA, Homeostatic Model of Assessment; QUICKI, Index cantitativ de verificare a sensibilității la insulină; TG, trigliceride; HDLc, fracțiunea HDL a colesterolului.

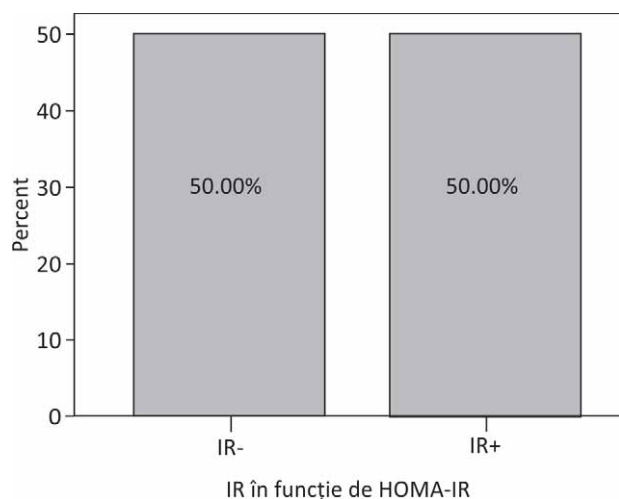


FIGURA 1. Insulinorezistența în funcție de HOMA-IR. HOMA-IR, Homeostatic Model Of Assessment-Insulin Resistance; IR+, copii cu insulinorezistență; IR-, copii fără insulinorezistență.

HOMA-IR a diagnosticat cei mai mulți copii cu IR. La nivel internațional, mai multe studii au descoperit că HOMA-IR este un instrument excelent pentru evaluarea IR la copii (2,11,26,28). În plus,

metoda este simplă și ușor de utilizat în practică, doar o singură probă de sânge a fost necesară pentru calcularea acesteia.

HOMA-IR vs TTGO

În prezent, TTGO este larg utilizat pentru a evalua anomaliile metabolismului glucidic la copii. STG a fost rară în studiul nostru și nu au existat diferențe semnificative între copiii supraponderali și obezi, între sexe și categorii pubertare.

Studii similare au identificat rate mai mari de STG în populația obeză: 12-25% (8, 22, 24). Frecvența scăzută constatată de noi se datorează faptului că am exclus copiii cu anomalii majore ale metabolismului glucidic, incluzând în analiza noastră și copiii supraponderali.

Se consideră că toleranța la glucoză și sensibilitatea la insulină nu sunt termeni echivalenți, astfel TTGO oferă informații despre toleranța la glucoză și nu în mod specific despre IR (29). În plus, TTGO are o reproductibilitate redusă în practică, copiii cu valori discordante la 2 TTGO separate prezintă mai degrabă

TABELUL 3. Indicii IR în funcție de greutate, sex și stadiul pubertar

	Suprapondere	Obezitate	p	Băieți	Fete	p	Prepubertar	Pubertar	p
	Media ± SD	Media ± SD		Media ± SD	Media ± SD		Media ± SD	Media ± SD	
HOMA-IR	2,35 ± 1,42	3,26 ± 2,25	0,083	3,09 ± 2,42	3,28 ± 1,90	0,338	2,77 ± 1,73	3,28 ± 2,29	0,262
OGTT	6,51 ± 1,49	5,94 ± 1,27	0,034*	6,09 ± 1,38	5,90 ± 1,20	0,247*	5,92 ± 1,18	6,03 ± 1,34	0,567*
HOMA-b%	216,99 ± 192,9	191,53 ± 752,6	0,126	204,96 ± 340,96	179,89 ± 1014,7	0,006	267,72 ± 181,43	175,48 ± 799,28	0,801
QUICKI	.60 ± .07	.57 ± .10	0,085	.58 ± .09	.57 ± .11	0,388	.59 ± .09	.57 ± .10	0,229
TG/HDLc	1,24 ± .72	1,40 ± 1,50	0,797	1,45 ± 1,48	1,31 ± 1,41	0,476	.96 ± .54	1,46 ± 1,55	0,182

SD reprezintă deviația standard; HOMA Homeostatic Model of Assessment; QUICKI Index cantitativ de verificare a sensibilității la insulină; TG, trigliceride; HDLc, fracțiunea HDL a colesterolului;

*semnificația statistică a testului t, p reprezintă valoarea semnificativă a testului Mann-Whitney

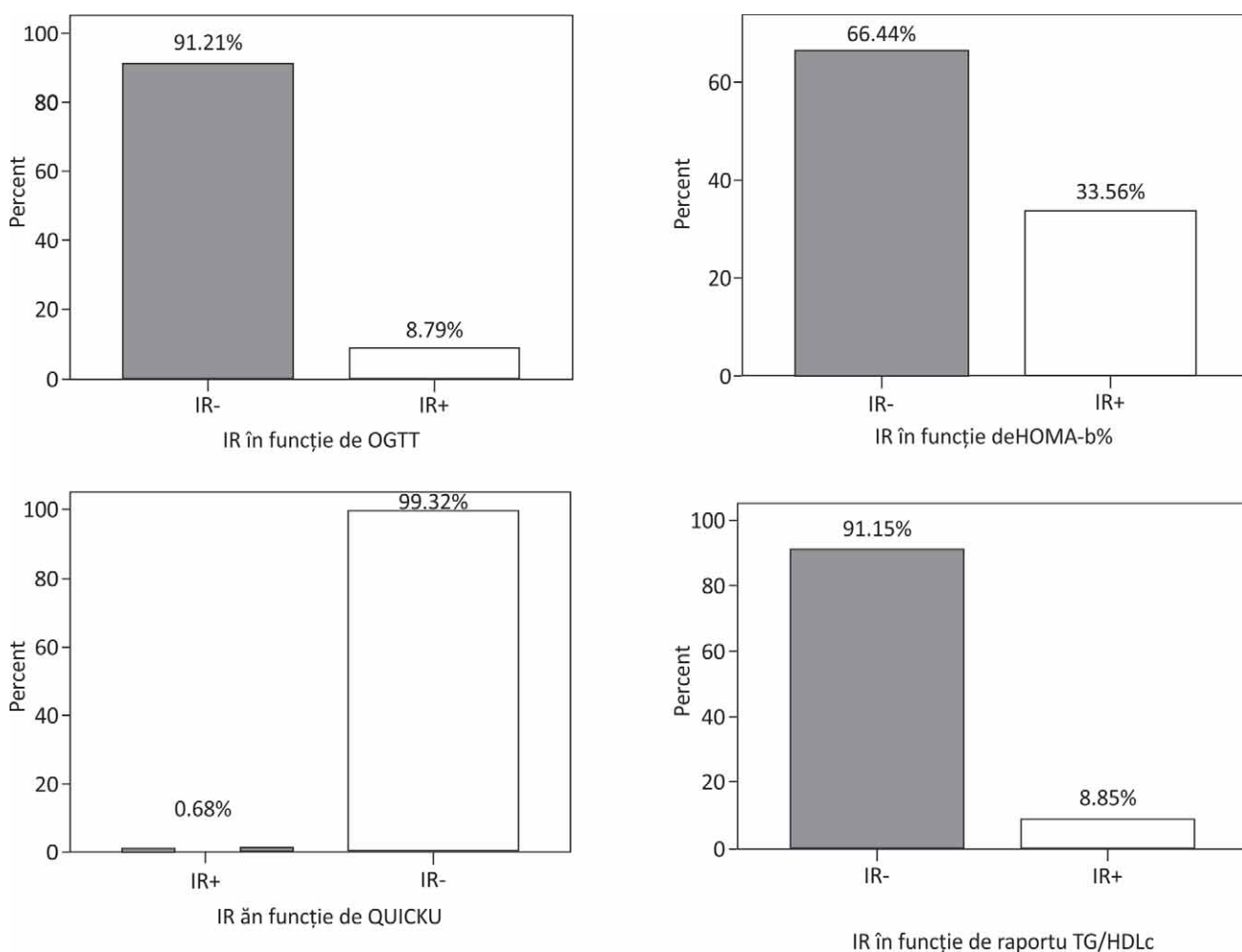


FIGURA 2. Scăderea toleranței la glucoză (A, sus, stânga), HOMA-b% (B, sus, dreapta), QUICKI (C, jos, stânga) și raportul TG/HDLc (D, jos, dreapta).

STG, Scăderea toleranței la glucoză; HOMA-b%, Homeostatic Model Of Assessment-b%; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; TG, trigliceride; HDLc, fracțiunea HDL a colesterolului; IR+, copii cu insulinorezistență; IR-, copii fără insulinorezistență.

IR și au un profil metabolic mai rău (24). Folosind doar valoarea glucozei bazale, anomaliile metabolismului glucidic rămân neidentificate în 70% dintre cazuri (24). Mai îngrijorător este faptul că rezultatele Bogalusa Heart Study (31) arată că valori crescute, dar în limite normale ale glucozei bazale în sânge sunt asociate cu diabet zaharat tip 2 la vârsta adultă.

Întrucât STG a fost rară în studiul nostru și IR evaluată prin HOMA-IR frecventă, considerăm că evaluarea metabolismului glucidic folosind TTGO întârzie găsirea anomaliilor acestuia. Mai mult decât atât, acest lucru duce la întârzierea intervenției timpurii menite să schimbe stilul de viață și realizarea și menținerea greutății optime.

La copii, s-a demonstrat că intervențiile timpurii sunt asociate cu reducerea riscului metabolic (7, 28, 30). În plus, intervenții care vizează copiii mai mici sunt cele mai eficiente (34).

HOMA-IR vs. QUICKI

QUICKI a identificat cel mai mic număr de copii cu IR. Ambii, HOMA-IR și QUICKI, sunt considerați indici precisi, reproductibili și de încredere (29). Se pare că QUICKI apreciază IR mai bine în cazuri extreme: valori ale glucozei sanguine foarte ridicate sau valori ale insulinei foarte mici, în timp ce HOMA-IR nu furnizează o evaluare exactă, atunci când funcția celulelor β pancreatice este profund modificată (29). Am exclus copiii cu modificări majore în metabolismul glucidic din populația de studiu, prin urmare, nu credem că statusul IR este apreciat corect de către cei doi indici.

HOMA-IR vs. HOMA-b%

În studiul nostru, HOMA-b% s-a clasat pe locul al doilea, după HOMA-IR, ca metodă de evaluare a statusului IR. HOMA-b% a fost proiectat cu

HOMA-IR și este util pentru evaluarea funcției celulelor β -pancreatice (29). Subliniem încă o dată că din grupul nostru au fost excluși copiii cu schimbări semnificative ale funcției celulelor β -pancreatice, astfel încât starea de IR a copiilor evaluați, determinată prin HOMA- $\beta\%$ este corectă.

HOMA-IR vs. TG/HDLc

Deși diverse studii au demonstrat utilitatea includerii TG și HDLc în diferite formule care evaluează IR (1,16,19), raportul TG/HDLc a identificat doar un procent mic de copii cu IR. Această constatare se poate datora faptului că am folosit un singur prag pentru definirea IR utilizând raportul TG/HDLc. Acest lucru ar putea fi o problemă, deoarece valorile TG și HDLc variază în funcție de vârstă, sex și stadiul pubertar (12). Sunt necesare studii suplimentare pentru a aborda aceste probleme.

CONCLUZII

Este necesar a se reconsidera modul în care vom evalua metabolismul carbohidraților la copii și pragurile care definesc diversele sale anomalii. Din metodele pe care le-am evaluat, HOMA-IR este metoda optimă pentru aprecierea statusului IR la copiii supraponderali și obezi. TTGO întârzie identificarea anomaliilor din metabolismul glucidic la copii. QUICKI și HOMA-b% sunt indici slabi ai IR, atunci când nu există anomalii majore ale metabolismului glucidic. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua utilizarea TG și HDLc în definirea IR.