

Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en la obesidad infantil

Por los Dres.:

REGINO PIÑEIRO LAMAS,* JULIO GONZALEZ HERNANDEZ,**
RICARDO GÜELL GONZALEZ,*** ROBERTO GONZALEZ SUAREZ,****
OSCAR MATEO DE ACOSTA,***** Colaboración: CELESTE ARRANZ CALZADO*****

Piñeiro, R. et al. *Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en la obesidad infantil*, Rev Cub Ped 49: 2, 1977.

Se estudiaron 42 niños (21 varones y 21 hembras) portadores de obesidad. A 22 niños se les realizó prueba de tolerancia a la glucosa, de 3 horas, para el análisis de los resultados; este grupo se subdividió en pacientes con antecedentes familiares de diabetes mellitus y pacientes sin antecedentes. A los 20 niños restantes se les realizó PTG tomando muestras de sangre a los 0,30, 60 y 120 minutos (para dosificación de glicemias e insulina plasmática), y se subdividieron en dos grupos de 10 niños cada uno, según presentaran antecedentes de diabetes mellitus o sin éstos. Los resultados se compararon con un estudio similar a 20 niños controles, divididos de igual forma, según tuvieran antecedentes familiares de diabetes mellitus o no los tuvieran. De los 22 niños, a quienes se les realizó PTG de 3 horas, encontramos sólo 2 con respuesta sugerente a diabetes química (los cuales tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus). No se encontraron diferencias significativas ($P > 0,05$) en los niveles de glicemia entre ambos grupos. En los 20 niños obesos, en los cuales se determinó la insulina plasmática, encontramos niveles de insulina mayor que los controles ($P < 0,05$). Los pacientes obesos con antecedentes familiares de diabetes mellitus, presentaron los niveles más elevados de insulina durante la sobrecarga con glucosa. No hallamos diferencias significativas en los niños controles en relación con los antecedentes familiares.

Los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en la obesidad humana fueron descritos —por primera vez— en 1935 por *Ogilvie*,¹ quien obser-

vó una respuesta exagerada de la glicemia durante la prueba de tolerancia a la glucosa en adultos obesos. Posteriormente, numerosos trabajos han demostrado la frecuente presentación de anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono en el paciente obeso adulto. Como expresión de esto se ha llegado a plantear una prevalencia de respuestas de tipo diabético durante la prueba de tolerancia a la glucosa, en el 60% de estos pacientes.²⁻⁴ En 1957, *Mostofi y colaboradores*⁵ estudiaron un grupo de niños obesos y encontraron trastornos de la tolerancia a la glucosa en ellos. A partir de entonces se han publicado dife-

* Residente de 3er. año de endocrinología.

** Especialista de primer grado en endocrinología; IEEM.

*** Especialista de primer grado en endocrinología. Jefe del departamento de endocrinología infantil; IEEM.

**** Bioquímico del IEEM.

***** Especialista de segundo grado en endocrinología. Profesor de medicina interna de la Universidad de La Habana. Director del IEEM.

***** Técnica del laboratorio de radioinmunoensayo, IEEM.

rentes trabajos relacionados con este tópic. El motivo de nuestra presentación es mostrar los resultados obtenidos en el estudio del metabolismo de los hidratos de carbono en un grupo de niños obesos.

MATERIAL Y METODO

Para este estudio se seleccionaron 42 niños (21 varones y 21 hembras) obesos, del grupo que asiste a la consulta de obesidad del departamento de endocrinología infantil del IEEM, que no tuvieran afecciones genéticas, endocrinas o de otro tipo, como causa de su obesidad o asociada a ella, en edades comprendidas de 10 a 14 años. El sobrepeso fluctuó entre el 30 y el 50% del peso ideal según la talla. A cada paciente se le realizó historia clínica completa, donde se precisaban los antecedentes de diabetes mellitus familiar.

A 22 niños (13 varones y 9 hembras) se les realizó prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), mediante la administración de 1,75 g de glucosa/kg de peso corporal (sin pasar de 100 g), en solución acuosa al 25%, por vía oral, y se tomaron muestras de sangre venosa a las 0, 1, 2 y 3 horas para determinaciones de glucosa. Para el análisis de los resultados, este grupo se subdividió en pacientes con antecedentes familiares de diabetes mellitus (7 varones y 4 hembras) y sin antecedentes (6 varones y 5 hembras). Los resultados de la PTG fueron evaluados según los criterios que prevalecen en nuestra institución.⁵

En otro grupo de 20 niños (8 varones y 12 hembras) se determinó, además, la insulina plasmática durante la PTG. En estos casos las muestras de sangre se tomaron a los 0, 30, 60 y 120 minutos. Estos niños fueron divididos en dos subgrupos de 10 cada uno, según tuvieran antecedentes familiares de diabetes mellitus en éstos. Los resultados se compararon con los obtenidos en un estudio similar realizado a 20 niños sanos controles, divididos de igual forma según la presencia de antecedentes familiares de diabetes mellitus.

La glucosa se determinó por el método de la glucosa-oxidasa en el analizador AC-60, y la insulina por el método de doble anticuerpos de Hales y Randle.⁶ El método estadístico utilizado fue la *T de students* (nivel de significación de $0,05 = \alpha$).

RESULTADOS

Glicemias. De los 22 niños a quienes se les realizó PTG en 3 horas, encontramos sólo 2 con una respuesta sugerente de diabetes química; ambos tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus (cuadros I y II) (gráfico 1).

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de glicemia entre los obesos con y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus ($P > 0,05$). En los 20 niños obesos, en quienes se determinó la insulinemia, las cifras de glicemia durante la PTG se encontraron dentro de límites normales (cuadro III).

Insulina plasmática. En todos los niños obesos los niveles basales de insulina plasmática fueron superiores a los de los niños controles ($P < 0,05$) (gráfico 2). Los obesos con antecedentes familiares de diabetes mellitus presentaron los niveles más elevados durante la sobrecarga de glucosa (cuadros IV y V).

CUADRO I
PTG DE 3 HORAS EN NIÑOS OBESOS

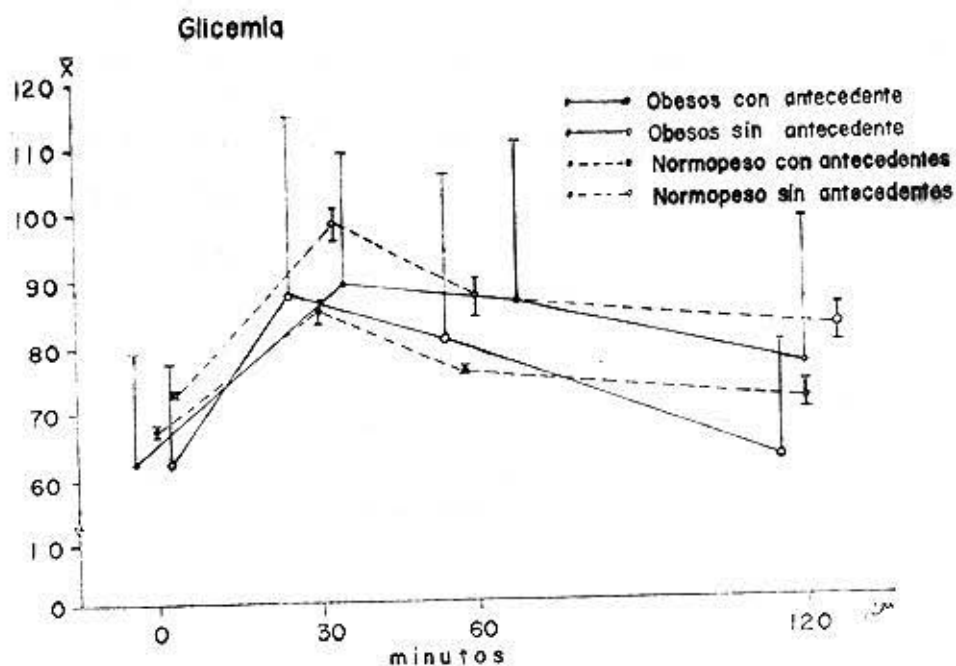
Grupo	No. de casos/DM química		
	Varones	Hembras	Total
Grupo I (con ant. DM familiar)	7	4/2	11/2
Grupo II (sin ant. DM familiar)	6	5	11
Total	13	9/2	22/2

CUADRO II

PTG 3 HORAS EN NIÑOS CON ANT. DM SIN ANTECEDENTES: GLICEMIA

Valores	Con antecedentes DM (N = 11)				Sin antecedentes DM (N = 11)			
	AY	60'	120'	180'	AY	60'	120'	180'
x	70,3	88,2	75,3	71,0	65,8	76,7	85,0	171,0
DS	10,4	25,2	47,1	17,1	6,0	23,5	13,2	16,4
ESM	0,3	7,6	14,2	5,1	1,8	7,1	4,0	5,9

Gráfico 1.



IEEM-157-76

CUADRO III

GLICEMIA (PACIENTES CON ANTECEDENTES DM Y SIN ANT.)

Valores	Con antecedentes DM (N = 10)				Sin antecedentes DM (N = 10)			
	AY	30'	60'	120'	AY	30'	60'	120'
\bar{x}	64,3	89,7	87,7	76,3	64,2	88,1	79,3	61,2
DS	21,1	24,9	33,8	27,4	18,2	33,7	31,0	22,5
ESM	6,8	8,0	10,8	8,8	5,8	18,9	10,0	7,2

CUADRO IV

INSULINA PLASMÁTICA (PACIENTES CON ANTECEDENTES DM Y SIN ANT.)

Valores	Con antecedentes DM (N = 10)				Sin antecedentes DM (N = 10)			
	AY	30'	60'	120'	AY	30'	60'	120'
\bar{x}	20,1	84	74,4	39,8	17,0	82,0	48,5	31,7
DS	7,3	39	41,4	15,7	5,0	33,7	20,0	17,0
ESM	2,3	12,1	13,0	4,9	1,6	10,8	6,4	5,4

CUADRO V (controles)

GLICEMIA (NORMOPESOS CON ANTECEDENTES DM Y SIN ANT.)

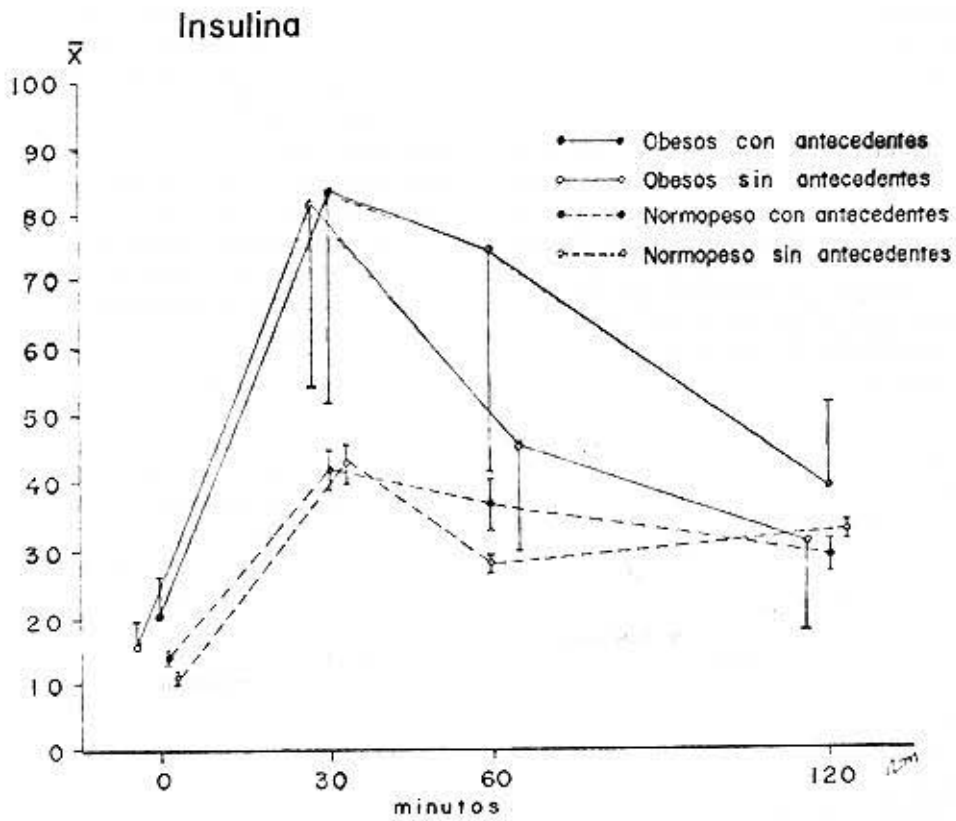
Valores	Con antecedentes DM (N = 10)				Sin antecedentes DM (N = 10)			
	AY	30'	60'	120'	AY	30'	60'	120'
\bar{x}	67,9	85,5	76,6	71,6	71,1	98,6	87,0	82,5
DS	4,6	10,4	6,6	16,1	8,8	18,6	23,1	22,0
ESM	1,3	2,9	1,9	4,6	2,5	5,4	6,6	6,2

CUADRO VI

INSULINA PLASMÁTICA (NORMOPESOS CON ANTECEDENTES DM Y SIN ANT.)

Valores	Con antecedentes DM (N = 10)				Sin antecedentes DM (N = 10)			
	AY	30'	60'	120'	AY	30'	60'	120'
\bar{x}	14,8	42,5	37,6	29,1	11,4	43,2	28,0	33,1
DS	8,0	27,5	29,6	17,9	4,4	25,0	10,4	8,3
ESM	2,3	7,9	5,1	5,1	1,3	7,1	2,8	2,4

Gráfico 2.



IEEM-158-76

No se encontraron diferencias significativas entre los niños controles en relación con los antecedentes familiares ($P > 0.05$) (cuadro VI).

COMENTARIOS

Desde los trabajos iniciales de *Mostofi y colaboradores*,⁴ en 1957, que demostraron alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en la obesidad infantil, se han publicado diferentes estudios al respecto. *Vajda y colaboradores*,⁷ en 1964 presentaron resultados similares en adolescentes obesos, en quienes se encontró una respuesta retrasada durante la prueba de tolerancia a la glucosa. Esto ha servido a algunos autores para plantear que del 15 al 40% de los niños obesos tienen una diabetes química.^{5,12} Sin embargo, *Carnelutti y colaboradores*¹³ y otros,^{14,15} sostienen que en el niño es rara esta asociación de diabetes mellitus y obesidad.

En nuestro estudio encontramos que aun cuando los niveles de glucosa eran algo superiores en los niños obesos en comparación con los controles, sólo 2 tenían una respuesta sugerente de diabetes química. En estos dos niños habían antecedentes familiares de diabetes mellitus, por lo que no puede atribuirse esta respuesta de tipo diabético sólo a la obesidad.

Las características más frecuentes de la prueba de tolerancia a la glucosa oral en el obeso, son: glicemia en ayunas normal o ligeramente elevada, con pocas variaciones en las horas siguientes y disminución lenta de los niveles, como se observa en la intolerancia a los carbohidratos en la diabetes no insulino dependiente.¹² Es posible que algunos de estos pacientes con PTG alterada presenten progresivamente manifestaciones clínicas de diabetes mellitus, aunque la mayoría de ellos permanecerán asintomáticos por muchos años.¹⁶ *Chiumello y colaboradores*¹⁴ encontraron, en un grupo de niños obesos, que la prevalencia de obesidad familiar era de un 60%, mientras que la diabetes mellitus era

sólo del 10%. *Bonnet y Lozet*¹⁷ encontraron resultados muy similares. Nosotros,²⁰ en una serie de 110 niños obesos, encontramos que el 85% tenían antecedentes de obesidad familiar y el 33% de diabetes mellitus; en el 32% estaban presentes ambos.

Si se tiene en cuenta lo frecuente de la asociación de diabetes mellitus y obesidad en el adulto^{3,14,21} así como la persistencia posterior de la obesidad adquirida en la infancia,^{22,23} es posible concluir que el diagnóstico precoz de la intolerancia a los hidratos de carbono puede resultar una gran ayuda en el tratamiento de la obesidad y en la prevención del desarrollo posterior de la diabetes clínica.

En 1963, *Karan y colaboradores*²⁴ comunicaron, por primera vez, una respuesta excesiva de la insulina plasmática en pacientes obesos durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral y endovenosa. En trabajos posteriores se han confirmado niveles basales de insulina elevados, independientemente de la respuesta de la glicemia.^{16,25,26} También se han encontrado respuestas exageradas de la insulina plasmática ante otros estímulos como el glucagón,²⁷ arginina²⁸ y tolbutamida.²⁹

En la autopsia de sujetos obesos se ha observado, en ocasiones, hiperplasia e hipertrofia de los islotes de Langerhan. Esto pudiera ser la evidencia anatómica de una respuesta compensatoria a la hiperglicemia que ocurre por la disminución de la captación de glucosa por las células del organismo.³⁰ Los estudios histoquímicos del tejido adiposo han aclarado la relación que existe entre la estructura y función del adipocito y las anomalías que se asocian a los cambios en su morfología. Para algunos autores,^{31,32} el tamaño de la célula adiposa es el factor fundamental en la respuesta a la insulina. Las células adiposas grandes son menos sensibles a la insulina y, por tanto, menos eficientes en el traspaso de glucosa a través de la

membrana al interior celular. Como consecuencia de esto, se mantienen niveles plasmáticos de glicemia elevados, que al actuar sobre el páncreas causan y mantienen una mayor secreción y liberación de insulina. Por todo esto, se plantea que en el obeso la insulina-resistencia es la responsable tanto de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, como de la secreción aumentada de insulina.^{26, 28-32} Se ha visto que el niño obeso con antecedentes familiares de diabetes mellitus (con PTG normal), presenta niveles plasmáticos de insulina mayores que el niño obeso sin antecedentes de diabetes mellitus, y se ha atribuido esto, entre otras cosas, al grado de hipertrofia de las células beta del páncreas.^{11, 14} Otros autores, sin embargo, no han encontrado resultados similares.¹³ En nuestra serie comprobamos que los niveles basales de insulina eran superiores en los niños obesos, y que durante la prueba, estos niveles se ele-

vaban aún más en el grupo con antecedentes de diabetes mellitus.

Como el defecto en la utilización periférica de la glucosa, y el hiperinsulinismo observado en la obesidad se normalizan después de la pérdida de peso corporal,^{26, 33} es nuestra opinión que el niño obeso con intolerancia a los hidratos de carbono no debe ser considerado como diabético, mientras no se compruebe que la intolerancia persiste aun después de lograda la corrección del peso. Aunque debe mantenerse bajo observación, porque de persistir la obesidad a través del tiempo, la intolerancia a los carbohidratos empeora y evoluciona hacia la diabetes clínica manifiesta por agotamiento de la función pancreática. La alta prevalencia de diabetes mellitus en adulto obeso, en comparación con el niño, puede ser una manifestación del efecto prolongado de la obesidad sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

SUMMARY

Piñero, R. et al. *Disorders of carbohydrate metabolism in obese children.* Rev Cub Ped 49: 2, 1977.

Forty-two obese children (21 males and 21 females) have been studied. A 3-hour glucose tolerance test was carried out in 22 children. This group was subdivided into patients with and without a family history of diabetes, and results were assessed. The remaining group of 20 children was also divided following the same criteria as above and they underwent a glucose tolerance test (blood samples were obtained at 0, 30, 60 and 120 minutes) for estimating blood sugar and plasma insulin levels. Results were compared with those obtained in a similar study of 20 control children. In 2 out of the 22 children who underwent the 3-hour glucose tolerance test, both with a family history of diabetes, a response suggesting chemical diabetes was demonstrated. No significant differences in blood sugar levels were found between both groups ($P > 0.05$). In 20 children in whom plasma insulin levels were assessed the levels were higher than those of the control group ($P < 0.05$). Obese patients with a family history of diabetes mellitus had higher insulin levels when they were submitted to a glucose overload. No significant differences were found in the control group in relation to the family history of diabetes.

RESUME

Piñero, R. et al. *Altérations du métabolisme des hydrates de carbone dans l'obésité infantile.* Rev Cub Ped 49: 2, 1977.

42 enfants porteurs d'obésité ont été étudiés (21 garçons et 21 filles). On a réalisé l'épreuve de tolérance au glucose, de 3 heures, chez 22 des enfants pour l'analyse des résultats: ce groupe a été divisé en patients avec antécédents familiaux de *diabetes mellitus* et patients sans antécédents. On a réalisé l'épreuve chez les autres 20 enfants à partir des échantillons de sang après 0, 30, 60, et 120 minutes (pour le dosage de glycémies et insuline plasmatique), et ils ont été divisés en deux groupes de 10 enfants

chacun, l'un ayant d'antécédents de *diabetes mellitus* et l'autre sans antécédents. Les résultats ont été comparés à une étude similaire de 20 enfants témoins, divisés de la même façon. Des 22 enfants qui ont subi l'ETG de 3 heures, il n'y avait que deux avec une réponse évocatrice de diabète chimique (ils avaient des antécédents familiaux de *diabetes mellitus*). On n'a pas trouvé des différences significatives ($P > 0,05$) dans les niveaux de glycémie entre les deux groupes. Les niveaux d'insuline trouvés chez les 20 enfants obèses, où l'on a déterminé l'insuline plasmatique, étaient plus élevés que ceux trouvés chez les enfants témoins ($P < 0,05$). Les patients obèses avec antécédents familiaux de *diabetes mellitus*, ont présenté les niveaux d'insuline les plus élevés au cours de la surcharge avec glucose. On n'a pas trouvé de différences significatives chez les enfants témoins par rapport aux antécédents familiaux.

РЕЗЮМЕ

Пинеиро Р., и др. Изменения углеводного метаболизма при ожирении у детей. *Rev Cub Ped* 49:2, 1977.

Изучаются 42 больных ребёнка (21 мальчик и 21 девочка), страдающих ожирением. 22-м детям произведена проба переносимости глюкозы в течение 3-х часов; для анализа результатов эту группу подразделили на пациентов, у которых было заболевание сахарным диабетом в семье, и на пациентов, у которых это заболевание в семье не наблюдалось. 20-ти ослабшимся детям произведена проба переносимости глюкозы, делая анализ крови через 30, 60 и 120 минут (для определения гликемии и инсулина плазмы); эти дети также были подразделены на 2 группы, по 10 детей в каждой, имея в виду наличие или отсутствие сахарного диабета в семье. Произведено сравнение результатов исследования с 20 контрольными детьми, которые также были подразделены на имеющих и не имеющих наследственный фактор. Из 22 детей, которым была произведена 3-х часовая проба переносимости глюкозы, только у двух отмечен результат, указывающий химический диабет (у них имелись данные сахарного диабета в семье). Не были обнаружены значительные различия ($P > 0,05$) уровней глюкозы между обеими группами. У 20 детей с ожирением, у которых был определен инсулин в плазме крови, обнаружен более высокий уровень его, чем у контрольных детей ($P < 0,05$). У пациентов с ожирением, имеющих заболевание сахарным диабетом в семье, был отмечен более высокий уровень инсулина при перегрузке глюкозой. Не обнаружены значительные различия у контрольных детей в связи с семейным предшествующим заболеванием.

BIBLIOGRAFIA

1. Ogilvie, R. F. Sugar tolerance in obese subjects. A review of 65 cases. *Q J Med* 4: 345, 1935.
2. Romani, J. et al. Les rapports entre l'obésité et la maladie diabétique. A propos de 132 observations. *Ann Endocrinol (Paris)* 28: 401, 1967.
3. Smith, M.; Levine, R. Obesity and diabetes. *Med Clin North Am* 48: 1387, 1964.
4. Mostofi, A. G. et al. The arterial and venous glucose tolerance test in obese and non obese children. *Podiatrics* 19: 993, 1957.
5. Gonzalez, R.; Claro, A. Determinación de la glicemia en el analizador automático AC-60 (en prensa).
6. Hales, C. N.; Randle, P. F. Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitate. *Biochem J* 88: 137, 1963.
7. Vajda, B. et al. Intravenous glucose tolerance in obese adolescent. *Lancet* 1: 902, 1964.
8. Chiumello, G. et al. Beta pancreatic function in obese and diabetic children. *Isr J Med Sci* 8: 399, 1972.
9. Drash, A. Diabetes mellitus in childhood. *J Pediatr* 78: 919, 1971.
10. Mossberg, H. O. Obesity in children, clinical prognosis investigations. *Acta Paediatr Scand (Suppl 11)* 35: 122, 1948.
11. Paulsen, F. et al. Plasma glucose free fatty acids and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes* 17: 261, 1968.

12. *Chiumello, G. et al.* L'obesità infantile. *Minerva pediatrica* 25: 386, 1973.
13. *Carnelutti, M. et al.* Influence of GH on the pathogenesis of obesity in children. *J Pediatr* 77: 285, 1970.
14. *Laron, Z. et al.* Insulin, growth and growth hormone. *Isr J Med Sci* 8: 440, 1972.
15. *Bonnet, F.; Daune, M. R.* Le traitement de l'obésité chez l'enfant. *Acta Paediatr Belg* 25: 223, 1971.
16. *Güell, R. y otros.* Determinación de PTG con insulina plasmática en niños obesos y normales (en prensa).
17. *Gordon, S. E.* New concepts of the biochemistry and physiology of obesity. *Med Clin North Am* 48: 1285, 1964.
18. *Chiumello, G. et al.* Relationship between obesity, chemical diabetes and beta pancreatic function in children. *Diabetes* 18: 238, 1969.
19. *Bonnet, F.; Lozet, H.* Le contexte medico-social de l'obésité chez l'enfant. *Acta Paediatr Belg* 22: 211, 1968.
20. *Piñeiro, R. y otros.* Características clínicas de la obesidad infantil (en prensa).
21. *Vague, J. et al.* Obesité et Diabetes. *Gaz Med France* 79: 3821, 1972.
22. *Mullins, A. G.* The prognosis in juvenile obesity. *Arch Dis Child* 33: 307, 1958.
23. *Wolff, O. H.* Obesity in childhood. *Q J Med* 24: 109, 1955.
24. *Karam, J. et al.* Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay. *Diabetes* 12: 197, 1963.
25. *Beck, P. et al.* Studies of insulin and growth hormone secretion in human obesity. *J Lab Clin Med* 64: 654, 1964.
26. *Kreisberg, R. A. et al.* Insulin secretion in obesity. *New Engl J Med* 276: 314, 1967.
27. *Croxford, P. M. et al.* Insulin response to glucagon, the opposing effects of diabetic and obesity. *Diabetes* 18: 216, 1969.
28. *Di Natale, B. et al.* Arginine infusion in obese children. *Helv Paediatr Acta* 28: 331, 1973.
29. *Perly, M.; Kapnis, D. M.* Plasma insulin response to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes* 15: 867, 1966.
30. *Ogilvie, R.* The island of Langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol Bacteriol* 37: 473, 1933.
31. *Salans, L. B. et al.* The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *J Clin Invest* 47: 153, 1968.
32. *Penik, S.; Stunkard, A.* Newer concepts of obesity. *Med Clin North Am* 54: 745, 1970.
33. *Rabinowitz, D.; Zierler, K. H.* Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin. Evidence for adaptive hyperinsulinism. *Lancet* 2: 690, 1961.
34. *Butterfield, W. J. et al.* Peripheral metabolism of glucose and free fatty acids during oral glucose tolerance test. *Metabolism* 14: 851, 1965.
35. *Sussman, K.* Effect of prolonged fasting glucose and insulin metabolism in exogenous obesity. *Arch Intern Med* 117: 343, 1966.
36. *Newbigh, L. M.* Control of the hyperglycaemia of obese "diabetes" by weight reduction. *Ann Intern Med* 17: 935, 1942.
37. *Chiumello, G. et al.* Etude de la fonction beta pancréatique dans l'obésité essentielle de l'enfant. *Helv Paediatr Acta* 23: 45, 1968.
38. *Mateo de Acosta, O.* Diabetes mellitus. Ed. Ciencia y Técnica, Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1971.

Recibido: junio 30, 1976.

Aprobado: octubre 13, 1976.