

UTILIDAD DE LA CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA CON INSULINEMIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE INSULINORRESISTENCIA Y DIABETES TIPO 2 EN PEDIATRÍA

UTILITY OF THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OGTT) FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

FERRARO M, MANNUCCI C, GANDOLFO M, ANDRÉS M, BARBEITO S, JIMÉNEZ V

Lugar de realización: Servicio de Nutrición y Diabetes - Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde - Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: carlamannucci@yahoo.com.ar - mabelferraro@yahoo.com mariacgandolfo@gmail.com

Resumen:

Introducción: El diagnóstico precoz de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e insulinoresistencia (IR) permite iniciar oportunamente el tratamiento, pudiendo disminuir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas

Objetivo: Comparar la utilidad en el diagnóstico de IR y DM2 de la Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa empleando cinco determinaciones (CTOGI5) con la medición sólo a los 0 y 120 minutos (CTOGI2).

Material y método: análisis retrospectivo de pacientes con sospecha clínica de DM2 o IR. Se registraron: glucemia e insulinemia en CTOGI5, antecedentes familiares de DM2 y obesidad, peso de nacimiento, edad gestacional, edad, acantosis, tensión arterial, trigliceridemia, colesterol HDL y LDL, peso, talla, IMC y circunferencia de cintura (CC). A cada paciente se le realizó CTOGI5 y se comparó su utilidad en el diagnóstico de IR y DM2 con la de la CTOGI2.

Resultados: 180 pacientes (56% varones). Edad media: 16 años (± 1.7), acantosis: 87%, peso al nacer: 3660g (± 80), z-score de IMC: $+2.47 (\pm 0.42)$, CC > pc95: 80.8%, antecedente familiar de obesidad: 89%, de DM2: 78%.

En aquellos pacientes con valores normales de insulinemia (50) y glucemia (174) empleando CTOGI 2, encontramos valores anormales tanto de insulinemia (19) como de glucemia (13) utilizando CTOGI5.

Conclusiones: Se registraron valores alterados de insulinemia (38%) y glucemia (7.5%) en los puntos intermedios de la curva aún con valores normales a los 0 y 120 minutos, sin variables clínicas, de laboratorio ni antropométricas predictoras de patología. Así, sería de utilidad la CTOGI 5 en el diagnóstico de IR o DM2 en pediatría.

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo2, insulinoresistencia, diagnóstico, pediatría, curva de tolerancia oral a la glucosa, insulinemia

English

Português

UTILITY OF THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OGTT) FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF INSULIN RESISTANCE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN CHILDREN

SUMMARY

Introduction: Early diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and insulin resistance (IR) allows a timely treatment, reducing the risk of complications.

Objective: To compare the utility for diagnosis of IR and

UTILIDADE DA CURVA DE TOLERÂNCIA ORAL À GLICOSE COM INSULINEMIA PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DE INSULINO-RESISTÊNCIA E DIABETES TIPO 2 EM PEDIATRIA

RESUMO

Introdução: O diagnóstico precoce de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e insulino-resistência (IR) permite iniciar oportunamente o tratamento, podendo diminuir o risco

DM2 of the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) by performing five determinations (OGTT5) only at 0 and 120' (OGTT2).

Material and Methods: Retrospective analysis of patients with clinical suspicion of DM2 or IR. We recorded: blood glucose and plasma insulin levels in OGTT5, familiar background of DM2 and obesity, birth weight, gestational age, age, acanthosis, hypertension, triglycerides, HDL and LDL cholesterol, weight, height, BMI and waist circumference (WC). Each patient underwent OGTT5 and its utility for the diagnosis of IR and T2DM was compared with OGTT2's.

Results: 180 patients (56% males); average age: 16 years (± 1.7); acanthosis: 87%; birth weight: 3660g (± 80); BMI z-score: $+2.47 (\pm 0.42)$; WC > PC95: 80.8%; familiar background of obesity: 89% and of DM2: 78%. In those normal determinations of plasma insulin levels (50 patients) and blood glucose (174 patients) using OGTT2, we found patients with abnormal levels of both insulin (19) and blood glucose (13 total) using OGTT5.

Conclusions: Altered values of insulin (38%) and blood glucose (7.5%) at the intermediate points of the curve were registered, even with normal values at 0 and 120 minutes. We found no clinical, laboratory or anthropometric variables predictors of disease, consequently OGTT5 is useful in the diagnosis of IR and T2DM in children.

Key words:

Type 2 diabetes mellitus, insulin-resistance, diagnosis, child, oral glucose tolerance test, plasma insulin

de complicações agudas e crônicas.

Objetivo: Comparar a utilidade no diagnóstico de IR e DM2 da Curva de Tolerância Oral à Glicose empregando cinco determinações (CTOGI5) com a medição apenas aos 0 e 120 minutos (CTOGI2).

Material e método: análise retrospectiva de pacientes com suspeita clínica de DM2 ou IR. Foram registrados: glicemia e insulinemia em CTOGI5, antecedentes familiares de DM2 e obesidade, peso de nascimento, idade gestacional, idade, acantose, tensão arterial, trigliceridemia, colesterol HDL e LDL, peso, estatura, IMC e circunferência de cintura (CC). Em cada paciente realizou-se CTOGI5 e comparou-se sua utilidade no diagnóstico de IR e DM2 com a da CTOGI2.

Resultados: 180 pacientes (56% homens). Idade média: 16 anos (± 1.7), acantose: 87%, peso ao nascer: 3660g (± 80), z-score de IMC: $+2.47 (\pm 0.42)$, CC > pc95: 80.8%, antecedente familiar de obesidade: 89%, de DM2: 78%. Naqueles pacientes com valores normais de insulinemia (50) e glicemia (174) empregando CTOGI 2, encontramos valores anormais tanto de insulinemia (19) como de glicemia (13) utilizando CTOGI5.

Conclusões: Foram registrados valores alterados de insulinemia (38%) e glicemia (7.5%) nos pontos intermediários da curva mesmo com valores normais aos 0 e 120 minutos, sem variáveis clínicas de laboratório nem antropométricas preditoras de patologia. Sendo assim, seria de utilidade a CTOGI 5 no diagnóstico de IR ou DM2 em pediatria.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo2, insulino-resistência, diagnóstico, pediatria, curva de tolerância oral à glicose, insulinemia

Introducción

La DM2 es una enfermedad de aparición cada vez más frecuente en pediatría, y constituye un problema emergente en la salud infantil que ha suscitado en los últimos años el interés de los nutricionistas y diatébologos pediatras.^{1,2}

Es una patología que requiere cuidados médicos y educación permanente para prevenir y/o reducir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas.³ Por lo tanto, el diagnóstico temprano se convierte en fundamental para el inicio oportuno del tratamiento.

En los últimos 40 años, el diagnóstico y la clasificación de la Diabetes Mellitus (DM) ha presentado cambios sustanciales en relación a los puntos de corte de los valores de glucemia que determinan su diagnóstico, así como a los tiempos en que ésta se debe medir.⁴

En el año 1979 el *National Diabetes Data* propuso una clasificación clínica de la enfermedad basada en un concepto evolutivo de la misma, considerándola como una enfermedad con una historia natural y fases evo-

lutivas, concepto que se ha retomado en los últimos años con el reconocimiento del síndrome metabólico y la posible prevención de la DM2.⁵

El diagnóstico de DM basado en la CTOG en cinco tiempos fue modificado en el año 1985 por el Grupo de Estudio de Diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), eliminando los valores intermedios y unificando los criterios para adultos y niños en dos tiempos (basal y 2 horas postprandial). Con esta modificación se ganó en especificidad pero disminuyó la sensibilidad del método para el diagnóstico de DM.⁶ En 1997 el Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) modifica el valor de corte de glucemia en ayunas, proponiendo el uso de una única medición en ayunas que considera más simple y reproducible. Este Grupo también recomendó el abandono de la CTOG para su uso rutinario debido a su costo, complejidad y baja reproducibilidad.⁷ Sin embargo diversos estudios realizados en adultos demostraron que el abandono de la CTOG como

herramienta diagnóstica habitual en DM impide la identificación de sujetos en riesgo que se beneficiarían con un tratamiento adecuado.^{4,8,9}

El diagnóstico de DM2 en pediatría se realiza actualmente mediante el dosaje de glucemia en ayunas según recomendación de la ADA o bien en ayunas y a las 2 horas según recomendación de la OMS.^{10,11}

Por otro lado, el diagnóstico de IR en niños aún no ha sido consensuado y se basa en datos provenientes de pacientes adultos. Se realiza con el dosaje de insulina en ayunas, mediante el índice homeostatic model assesment (HOMA) o con la CTOG con insulinemia.^{9,12,13,14} EL diagnóstico oportuno de IR es de suma importancia, ya que sería un estadio previo a la DM2 de enfermedad cardiovascular. Su tratamiento evitaría o retrasaría la aparición de la diabetes.¹⁵

La insulinoresistencia fisiológica ocurre en la pubertad como consecuencia de cambios hormonales y metabólicos, y es un factor favorecedor de inicio y progresión de hiperglucemia en sujetos predispuestos. Esta situación de riesgo durante la adolescencia es similar a la que ocurre durante el embarazo y sería secundaria al incremento de la hormona de crecimiento circulante.^{14,17}

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de IR y DM2, y su incidencia en la población infantil ha aumentado en los últimos años, con aparición de complicaciones a más temprana edad.^{15,18,19} En nuestro país, la prevalencia oscila entre 4 y 11% según los datos publicados por la Sociedad Argentina de Pediatría y por nuestro grupo del Hospital de Niños Pedro de Elizalde.^{20,21} Además de los indicadores antropométricos, determinadas características clínicas y antecedentes personales y familiares se asocian con riesgo aumentado de desarrollo de DM2.^{22,23}

La progresión hacia la DM2 en adolescentes obesos con IR es más rápida que en los adultos, y también en adolescentes con DM2 la aparición de complicaciones micro y macrovasculares se ha descrito en forma más precoz que en la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) de la misma edad.^{24,25,26}

Existe la presunción en distintos grupos de trabajo de DM en pediatría de que la CTOG15 es una herramienta necesaria para el diagnóstico precoz de DM. Este criterio es adecuado en DM1 en período de comienzo, donde la glucemia en ayunas puede ser normal.^{27,28} Pero aún no hay trabajos prospectivos que demuestren esta situación en DM2 en adolescentes.

En nuestro Servicio se atendieron el último año aproximadamente **550 pacientes** por sobrepeso y obesidad, por lo que nos interesa especialmente esta línea de investigación.

Hipótesis: la realización de la curva con 5 determinaciones permitiría diagnosticar un número significati-

vamente mayor de pacientes con DM e IR que usando glucemia en ayunas y dos horas poscarga de glucosa.

Objetivos

- Evaluar la utilidad para el diagnóstico de IR y de DM2 de la curva de glucemia e insulinemia en cinco tiempos.
- Correlacionar los resultados de las curvas con las características clínicas, antropométricas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes evaluados.

Población

Pacientes atendidos en el Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde durante los años 2005 y 2006 con sospecha clínica de IR o DM2 a quienes se les realizó CTOG15.

Criterios de inclusión:

Pacientes de 10 a 19 años con sobrepeso u obesidad más dos de los siguientes criterios:

- Presencia de hipertensión arterial.
- Presencia de acantosis nigricans.
- Presencia de dislipidemia (colesterol HDL menor al percentilo 5 para edad y sexo, y/o colesterol LDL mayor al percentilo 95 para edad y/o trigliceridemia mayor al percentilo 95 para edad).^{29,30}
- Presencia de síndrome de ovario poliquístico.
- Antecedentes de DM2 en familiares de primero o segundo grado.
- Circunferencia de cintura mayor al percentilo 90.
- Antecedente materno de Diabetes Mellitus Gestacional.

Criterios de exclusión:

Presencia de enfermedades y/o administración de medicamentos que pudieran causar DM secundaria o disminución de la sensibilidad a la insulina (por ejemplo: enfermedades oncohematológicas, reumatológicas, corticoterapia).

Método

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los pacientes que habían consultado al Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde durante los años 2005 y 2006 a los cuales se les había realizado CTOG15 ante la sospecha clínica de IR o DM2.

Las variables registradas fueron: antecedentes familiares de obesidad y de DM, edad, sexo, peso, talla, IMC, CC, Tensión Arterial, presencia de acantosis nigricans, trigliceridemia, HDL colesterol, LDL colesterol, glucemia e insulinemia a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos.

La medición del peso y de la estatura se realizó siguiendo los Criterios de diagnóstico y tratamiento de Crecimiento y Desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría.³¹ El peso se midió con balanza CAM®

oportunamente calibrada y la estatura con un estadiómetro fijo inextensible con divisiones cada 1mm. (Norma habitual del Servicio).

Se calculó el IMC mediante la fórmula peso/talla² y se consideró sobrepeso u obesidad por encima de los percentilos 85 o 95 respectivamente de acuerdo con las tablas del CDC2000.³²

El perímetro de la cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio con divisiones cada 1 mm en el punto medio entre la cresta ilíaca y el reborde costal inferior. Se consideró elevado mayor al percentilo 90 de las tablas del ATP III modificado.²³

El registro de la tensión arterial se realizó con esfigmomanómetro, la metodología para la toma así como los valores de referencia fueron tomados del Cuarto Reporte para el Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) en Niños y Adolescentes, considerándose HTA al registro de presión sistólica y/o diastólica mayor al percentilo 95 para edad, talla y sexo.³³

Se extrajo una muestra de sangre en ayunas para determinación de glucemia e insulinemia, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, perfil tiroideo; luego se administró glucosa por vía oral 1.75g/kg de peso (máximo 75 g). El paciente permaneció en reposo, y se extrajo nuevamente sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos para dosar glucemia e insulinemia.

Los dosajes de glucemia e insulinemia se realizaron en el laboratorio del Hospital Pedro de Elizalde. Se utilizó para glucemia la técnica de glucosa oxidasa expresándose los niveles en mg% y para insulinemia la técnica de inmunoanálisis expresándose los resultados en $\mu\text{U/mL}$.

Se tomaron como valores de referencia para la glucemia los valores de la ADA (en ayunas $>100\text{ mg/dL}$, en el resto de las determinaciones $>200\text{ mg/dL}$) y para a insulinemia los valores de Reaven ($>15\mu\text{U/mL}$ en ayunas, $>150\mu\text{U/mL}$ en los puntos intermedios de la curva y $>75\mu\text{U/mL}$ a los 120 minutos.^{10,34,35,36}

Análisis estadístico

Los datos de los pacientes fueron volcados en una base confeccionada en el programa Statistix®.

Se realizó el análisis descriptivo de los datos para estimar las medidas de posición y dispersión correspondientes.

Los valores de glucemia e insulinemia fueron valorados en escala continua y categorizados como adecuado y anormal de acuerdo con los valores de referencia antes mencionados.

Se compararon los resultados de las CTOGI en forma categórica en relación con el resultado, expresado igualmente en forma categórica de la determinación basal en forma exclusiva y en combinación con la valoración a las dos horas de ésta.

Se analizaron las diferencias en las variables categóricas mediante test de Fisher (clínicas, antropométricas, epidemiológicas y de laboratorio) entre los pacientes diagnosticados con CTOGI5 y CTOGI2. Un valor de $p < 0.05$ fue informado como estadísticamente significativo.

Resultados

Fueron incluidos 180 pacientes (56% varones). La media de edad fue 16 años (± 1.7), la acantosis nigricans estuvo presente en el 87% de los casos, el peso al nacer fue 3660g (± 80), el z-score de IMC $+2.47$ (± 0.42), la circunferencia de cintura $>pc$ 90 fue 80.8%, el antecedente familiar de obesidad estuvo presente en el 89% y el de DM2 en el 78%.

De las 180 CTOGI5 analizadas, 50 presentaron valores normales de insulinemia a los 0 y 120 minutos, sin embargo 19 de ellas tuvieron alteración del valor de insulinemia en los tiempos intermedios, 11 de ellos a los 30 minutos, 6 a los 60 y 2 a los 90 minutos. De las 130 CTOGI5 restantes, que presentaron valores patológicos a los 0 y/o 120 minutos, 11 tuvieron valores normales en ayunas, pero los 130 tenían alterado el valor a los 120 minutos.

En cuanto a los valores de glucemia, de las 180 CTOGI5 analizadas, 13 presentaron alteración en los puntos intermedios de la curva con valores normales 0 y 120 minutos. De ellos, 6 fueron patológicos sólo a los 30 minutos, 5 sólo a los 60 y 2 sólo a los 90 minutos. Mediante valores patológicos a los 0 y/o 120 minutos se pesquisaron 6 pacientes con hiperglucemia, 3 de ellos con valor normal en ayunas. (Gráficos 1, 2 y 3-Tabla 1)

Cuando se analizan separadamente las características de los pacientes diagnosticados mediante valores patológicos en la CTOGI2 y en la CTOGI5 no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas. (Tabla 2)

Discusión

La oportunidad de la utilización de la Curva de tolerancia oral a la glucosa en la valoración de insulinorresistencia fue caracterizada en adultos y no tan profundamente en pediatría.^{37,38}

En diciembre de 2010, un consenso internacional ha considerado controvertida la utilidad de la valoración de insulinemia teniendo en cuenta fundamentalmente la variabilidad del método.¹⁶ Es así que, como debilidad del trabajo, se puede considerar la dificultad de estimar con seguridad los valores de corte de insulinemia que aún son motivo de discusión en la bibliografía internacional.^{16,37,38,39,40,41,42} No ocurre lo mismo con el nivel de corte de glucemia consensuado desde 2007 por ADA y OMS.¹⁸

En el presente trabajo 19 pacientes de los 50 con valores

GRÁFICO 1
Distribución de resultados de glucemia

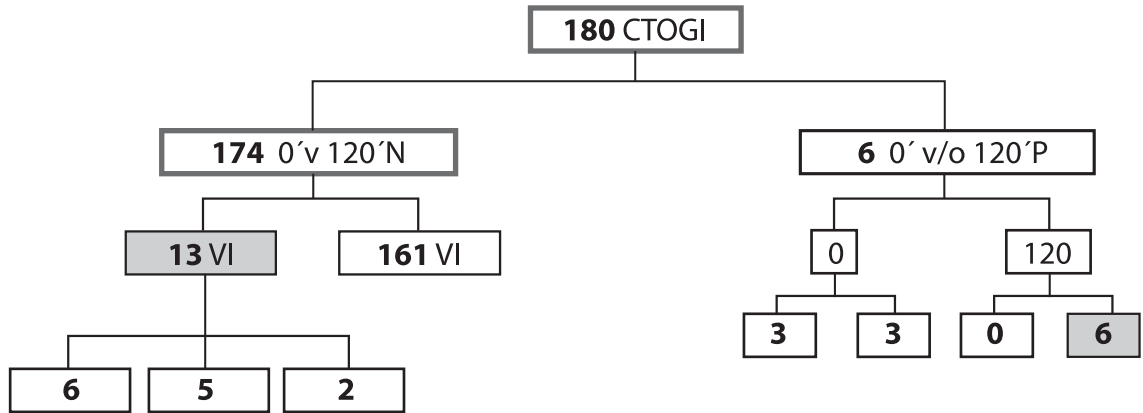


GRÁFICO 2
Distribución de resultados de insulinemia

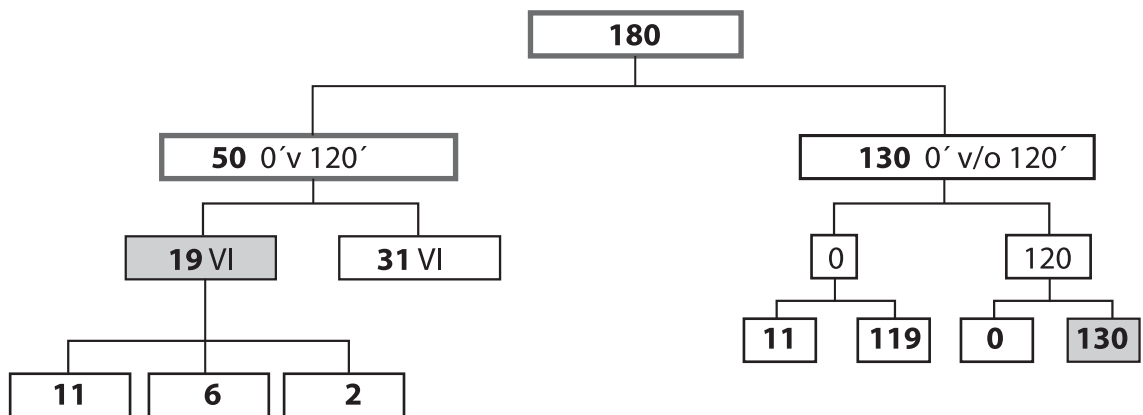


GRÁFICO 3
Distribución de valores de glucemia e insulinemia según el tiempo analizado.

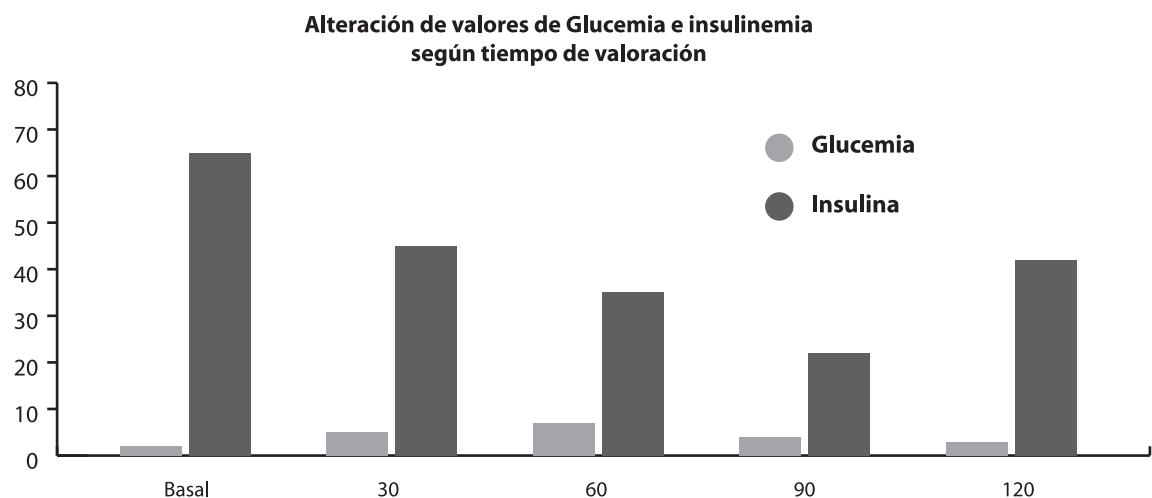


TABLA 1
Porcentajes de valores normales y patológicos de insulinemia y glucemia a los 30, 60 y 90 minutos.

		0' y/o 120'			Total
		normal	patológico		
Insulina Intermedias	Normal	N	31	43	74
		%	62.0	33.1	41.1
	Patológico	N	19	87	106
		%	38.0	66.9	58.9
Total		N	50	130	180
		%	100.0	100.0	100.0

		0' y/o 120'			Total
		normal	patológico		
Glucemia Intermedias	Normal	N	161	0	161
		%	92.5	0.0	89.4
	Patológico	N	13	6	19
		%	7.5	100.0	10.6
Total		N	174	6	180
		%	100.0	100.0	100.0

TABLA 2
Características clínicas y de laboratorio de los pacientes.

Variable	IR CTOGI5	IR CTOGI2	p-valor
Edad (años)	15.2±1	16.2±1	
Antec. DBT (%)	90.40	89.40	0.45
Antec. obes (%)	77.70	78.10	0.45
HTA (%)	14	19	0.74
TG altos (%)	33	35	0.99
HDL baja (%)	16.30	15.80	0.18
LDL alta (%)	18	17	0.45
Acantosis (%)	86.10	87.20	0.3
Peso nacer (g)	3610±90	3670±110	0.39
CC > plo95 (%)	81	79	0.96
IMC (z-score)	+2.51±0.6	+2.42±0.50	0.45

Variable	DM2 CTOGI5	DM2 CTOGI2	p-valor
Edad (años)	16±0.9	16±2.1	
Antec. DBT (%)	93	100	0.99
Antec. obes (%)	100	83.30	0.31
HTA (%)	15.38	50	0.26
TG altos (%)	35.38	36.60	0.99
HDL baja (%)	15.38	16.60	1
LDL alta (%)	17.23	18.10	0.89
Acantosis (%)	100	100	
Peso nacer (g)	3730±100	3590±60	0.29
CC > plo95 (%)	84.12	83.63	0.78
IMC (z-score)	+2.58±0.67	+2.55±0.38	0.99

de insulinemia normales en ayunas y 120 minutos registraron insulinemias elevadas en los puntos intermedios cuyos efectos metabólicos a largo plazo son aun desconocidos.

En nuestro medio, algunos Grupos de Atención en Nutrición Infantil han publicado trabajos donde remarcan la utilidad de la implementación de la CTOG. Un estudio realizado en el Hospital de Pediatría

Garrahan, en 427 niños y adolescentes obesos asintomáticos a los que se les realizó test de sobrecarga de glucosa oral, se reportó una frecuencia de DM2 de 1,6%.⁴³ En el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez sobre 399 pacientes, encontraron DM2 en un 1,8%.⁴⁴

En el presente trabajo, en 180 pacientes en quienes se realizó una CTOG, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de diabetes por metodología de ADA fue de 1,7% y por ISPAD 3,4%. Considerando sin embargo los valores intermedios (30, 60 y 90 minutos) mayores de 200mg/dL la cifra se triplica y asciende al 10,5%. Estos pacientes no presentaron características clínicas o antropométricas diferentes que pudieran mejorar la sospecha en la detección.

La DM 2 en pediatría presenta un riesgo particular por la larga expectativa de vida y la precocidad en el desarrollo de comorbilidades. La CTOG5 puede evitar el sub-registro particularmente de DM2 en niños y adolescentes.

Conclusiones

En los pacientes estudiados se registraron valores alterados tanto de glucemia como de insulinemia en los puntos intermedios de la curva aún con valores normales a los 0 y 120 minutos, no hallándose ninguna otra variable clínica, de laboratorio ni antropométrica predictora de patología. Si bien con criterio epidemiológico la sensibilidad y especificidad de los valores medidos sólo a los 0 y 120 minutos resultaron adecuadas, desde el punto de vista clínico la CTOGI 5 puede ser de gran utilidad para evitar la pérdida de diagnóstico ante la sospecha de IR o DM2 en la población pediátrica.

Referencias bibliográficas

- 1- American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23(3):381-389
- 2- Rosenbloom A, Joe J, Young R. Emerging epidemic of Type 2 Diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22(2):345-354
- 3- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications on Type 2 Diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-852
- 4- Mansillas Adame L, Gómez Pérez F, Rull Rodrigo J. Diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus, conceptos actuales. *Rev endocrinología y nutrición* 2002;10(2):63-68
- 5- National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1030-1057
- 6- World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group of Diabetes Mellitus, Geneva, WHO, 1985; Tech Rep Ser no.727

- 7- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of The Expert Committee on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(7) 1183-1197
- 8- Gómez Pérez F, Aguilar Salinas C, López Alvarenga J. Lack of agreement between the WHO category of Impaired Glucose Tolerance and the American Diabetes Association category of Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 1998; 21(11)1886-1888
- 9- Vaccaro G. Risk of Diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22:1490-1493
- 10- The Expert Committee on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Follow up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;28(11)3160-67
- 11- World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Geneva 1999, WHO
- 12- Keskin M. Homeostasis Model Assessment is more reliable than the Fasting Glucose/Insulin ratio and the Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing Insulin Resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115(4): 500-503
- 13- Mathews D. Homeostasis Model Assessment insulin resistance and Beta cell function from fasting glucose and insulin concentration in men. *Diabetología* 1985; 28: 412-419
- 14- García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C y col. Índice HOMA y Quicki, insulina y péptido C en niños sanos. *An Pediatr Barc* 2007; 66(5): 481-490
- 15- Caprio S, Tamborlane W. Metabolic impact of obesity in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(4);731-747
- 16- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al. Insulin Resistance in Children. Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12): 5189-98
- 17- Caprio S, Diamond M, Tamborlane W. Increased insulin secretion in puberty; a compensatory response to reduction in insulin sensitivity. *J Pediatr* 1989; 117:863-967
- 18- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva 1998
- 19- Fagot-Campagna A, Pettitt D, Engelgau M. Type 2 Diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136(5):664-672
- 20- Kovalskys I, Bay L, Rausch Hercovici A. Prevalencia de obesidad en una población de 10 a 19 años en la consulta pediátrica. *Arch Arg Pediatr* 2003; 101(6):441-447
- 21- Duran P, Strasnoy I, Andrés M y col. Sobrepeso, Obesidad y composición corporal en escolares de la Ciudad de Buenos Aires: asociación con el estado nutricional al año de edad. 34 Congreso Argentino de Pediatría. Premio al Mejor Trabajo de Pediatría. Córdoba. Octubre de 2006
- 22- Bacha F, Saad R, Gungor N et al. Adiponectin in youth; relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity and Beta cell function. *Diabetes Care* 2004;27(2);547-552
- 23- Freedman D, Serdula M, Srinivasan S et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:308-317
- 24- Weiss R, Taksali S, Tamborlane W et al. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 902-909
- 25- Epens M, Craig M, Cusumano J et al. Prevalence of Diabetes complications in adolescents with Type 2 compared with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1300-1306
- 26- Elhard T, Khan F, McLaren M et al. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1990-1995
- 27- The Diabetes Prevention Trial-Type Study Group. Increasing the accuracy of Oral Glucose Tolerance Test and extending its application to individual with normal glucose tolerance for the prediction of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(1): 38-42
- 28- Craig M, Hattersley A, Donaghue K. Definition, Epidemiology and Classification of Diabetes Mellitus. *ISPAD* 2006
- 29- Bethesda MD. National Cholesterol Education Panel: Report of expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health 1991
- 30- Bethesda MD. The Lipid Research Clinics population studies data book. Vol 1: The Prevalence study. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 1980 NCEP. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No 80.
- 31- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías para la evaluación del Crecimiento. Sociedad Argentina de Pediatría. 2001;19-23
- 32- www.cdc.gov/growthcharts. Body Mass Index. Percentiles in boys and girls 2-20 y.o. CDC; Mayo 2000

- 33- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004, 114(2):S555-576
- 34- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25(1):515-520
- 35- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607
- 36- Bacha F, Saad R, Gungor N et al. Adiponectin in youth; relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity and Beta cell function. *Diabetes Care* 2004;27(2):547-552
- 37- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23(3): 295-301
- 38- Yeckel C, Weiss R, Dziura J et al. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1096-101
- 39- Freedman D, Serdula M, Srinivasan S et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(2):308-17
- 40- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(11):2444-50.
- 41- Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J et al. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(7):833-41
- 42- Cuartero et al. Percentilos de Insulina, Péptido C, Glucemia, HOMA, Quicki e IMC. *An Pediatr Barc* 2007; 66(5):481-90
- 43- Mazza C, Ozuna B, Krochik G et al. Prevalence of type 2 Diabetes mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Obese Argentinean Children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18(5); 491-8
- 44- Roussos A, Trifone L et al. Metabolismo alterado de la glucosa y secreción de insulina en niños y adolescentes obesos. *Actualización en Nutrición* 2006; 7 (4):53-62