

RESISTENCIA A LA INSULINA Y SU CORRELACIÓN CON INTERLEUCINA-6 (IL-6) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE SAN LUIS POTOSÍ (MEXICO)

Margarita Goldaracena-Azuara ^a, Jaqueline Calderón Hernández ^b, Esperanza De la Cruz Mendoza^a, Juan Manuel Vargas Morales ^a, Rafael Mondragón-González ^c, Miguel Cruz ^d, Lucina Torres Rodríguez ^a, Celia Aradillas-García ^a

^aLaboratorio de Hormonas, Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí (San Luis Potosí, SLP, México) ^b Unidad de Investigación Médica en Dermatología y Micología. ^c Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI, IMSS (México, D.F.)

E-mail: celia@uaslp.mx



Introducción

En la actualidad resulta importante esclarecer la asociación del proceso inflamatorio con la resistencia a la insulina y la etiología de enfermedades con trastornos metabólicos como la diabetes tipo 2 (DT2) y la aterosclerosis desde edades tempranas (1,2). Los estilos de vida, particularmente la inactividad, la ingesta incrementada de carbohidratos y grasas, han contribuido al aumento de la obesidad, condiciones que en lo general correlacionan con el síndrome de resistencia a la insulina. En la medida en que se mantengan el sedentarismo y la obesidad, las células beta del páncreas mantendrán incrementada la secreción de insulina para compensar las demandas de dicha resistencia(3). La resistencia a la insulina suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipidemia, obesidad, hipertensión y un estado protrombótico (4).

Recientes investigaciones han revelado que la inflamación crónica y subclínica, parecen ser otro componente más del síndrome de resistencia a la insulina (5). Es importante señalar el papel que desempeña el tejido adiposo y por lo tanto la obesidad, en el mantenimiento de un estado de inflamación crónica, al secretar una variedad de moléculas biológicamente activas como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), resistina, hiperleptinemia y niveles bajos de adiponectina, los cuales contribuyen al proceso aterogénico y a la resistencia a la insulina (6-9). Estas citocinas son secretadas por diferentes tejidos, principalmente en la grasa se produce cerca del 30% del total de IL-6 (tejido adiposo visceral) (10,11,12). Se ha reportado que la IL-6 plasmática correlaciona con el grado de obesidad y la resistencia a la insulina entre otras causas (13,14). Se ha demostrado en humanos una correlación significativa entre los niveles circulantes de IL-6 y el incremento en la resistencia a la insulina (15). Se sugiere que participa en la resistencia a la insulina alterando la señalización en los hepatocitos al inhibir la auto-fosforilación del receptor de insulina (16). Asimismo, la IL-6 disminuye la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS-1) y del fosfatidil inositol 3-cinasa (PIK-3), condición que contribuye a la resistencia a la insulina en músculo y apoptosis de las células beta del páncreas (17,18). Tanto en las condiciones previas a la diabetes como en la presencia de la misma se generan un estado de resistencia a la insulina y la falla de las células beta para la producción de insulina o su incapacidad para ejercer su acción en el control de la glucosa.

Se ha documentado que las citocinas proinflamatorias inducen un estado crónico de inflamación de bajo grado, íntimamente relacionado con el síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, aterosclerosis y la patogénesis de la DT2 (19). Estas alteraciones se presentan cada vez a edades mas tempranas, particularmente con mayor severidad en niñas comparado con los niños (20,21,22).

En el presente trabajo nuestro interés fue conocer si existe alguna correlación entre los diferentes niveles de insulina, indicadores de resistencia a la insulina, con las concentraciones séricas de IL-6 en población infantil, que potencialmente pueden padecer diabetes u otros trastornos metabólicos en la vida adulta.

Material y Métodos

El estudio es de tipo transversal comparativo, aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México. El estudio contó con la aprobación previa de los padres y asentimiento de los niños por escrito. Se incluyeron 184 niños (100 del sexo femenino) seleccionados de manera aleatoria en diferentes Escuelas Públicas de Educación Primaria con edades entre 6 y 12 años de edad, clínicamente sanos. Se excluyeron los niños que tomaban medicamentos anti-inflamatorios y niveles de glucosa mayores a 100 mg/dL. Se registró el peso, la estatura, perímetro de la circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera, el índice de masa corporal (IMC, kg/m²) de acuerdo al índice de Quetelet (23) y el índice cintura cadera (ICC)(24,25). Se valoró el desarrollo puberal mediante exploración física de acuerdo a los criterios propuestos por Marshall y Tanner(26,27). Para determinar la frecuencia de sobrepeso u obesidad en esta población se utilizaron los criterios propuestos por Cole y cols.(28).

Para la realización de los estudios bioquímicos se tomó una muestra de sangre venosa después de 12 horas de ayuno. Se cuantificaron los niveles de glucosa, colesterol, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y triglicéridos, analizados por duplicado mediante técnicas automatizadas (Equipo automatizado HITACHI Mod. 911). La insulina se cuantificó por radioinmunoensayo (Diagnostic Products Corporation), utilizando el contador Cobra Auto-gamma (Packard A Canberra Company Modelo B5002) (29). El índice de resistencia a la insulina se determinó de acuerdo al método de HOMA (Modelo Homeostático) propuesto por Matthews(30). La determinación de IL-6 se hizo por quimioluminiscencia en el aparato INMULITE 1000 (31) (DPC, Los Angeles California USA).

El análisis de los datos se realizó en el programa SPSS versión 10.0 (Statistical Products and Service Solutions). Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de normalidad de Smirnov-Kolmogorov y la prueba de T student y χ^2 para evaluar diferencias entre variables continuas y categóricas. Se utilizó la prueba de Pearson para conocer la asociación del índice de resistencia a la insulina e insulina con las variables bioquímicas y antropométricas. Posteriormente se realizó un análisis de regresión lineal múltiple paso a paso con las variables que presentaron asociación significativa.

Resultados

Los grupos de estudio estuvieron conformados por 100 niñas y 84 niños elegidos al azar de 8 Escuelas Primarias, seleccionadas de forma aleatoria en las Escuelas Públicas, incorporadas a la Secretaría de Educación Pública en San Luis Potosí, México.

El estadio de Tanner se evaluó en un subgrupo (64 niños) de la población en estudio por un médico pediatra certificado correspondiendo a las etapas de Tanner 1 y 2. Cuando el estadio de Tanner se analizó en el modelo de regresión lineal múltiple no alcanzó significancia estadística ($p = 0.365$). Los valores obtenidos de las medidas antropométricas y bioquímicas no mostraron diferencias significativas excepto para los niveles de triglicéridos (ver Tabla 1). Se compararon estos dos grupos ajustados por edad y sexo, no hubo diferencia significativa en relación a la asociación con resistencia a la insulina o IL-6. La frecuencia de resistencia a la insulina en la población total fue del 23.4% (tomando como límite 15 mUI/mL de insulina) (32). En las niñas, los valores fueron de 14.7% y en los niños de 8.7%. Las concentraciones de IL-6 correlacionaron con los niveles de insulina, lípidos el índice de resistencia a la insulina los cuales se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1. Medidas antropométricas y bioquímicas en la población infantil de San Luis Potosí (México).

	HOMBRES (n= 84) MEDIA \pm D.E.	MUJERES (n= 100) MEDIA \pm D.E.
EDAD (años)	9.15 \pm 1.87	8.92 \pm 1.82
TALLA (m)	1.32 \pm 0.11	1.33 \pm 0.13
PESO (kg)	32.94 \pm 10.65	33.62 \pm 11.38
ICC	0.88 \pm 0.07	0.88 \pm 0.09
IMC	18.07 \pm 3.35	18.35 \pm 3.79
TA MEDIA	80.02 \pm 9.22	79.60 \pm 9.78
SISTÓLICA	104.24 \pm 12.10	104.20 \pm 13.59
DIASTOLICA	67.57 \pm 8.79	67.31 \pm 9.55
HOMA (IRI)	2.26 \pm 1.42	2.43 \pm 1.59
INSULINA mUI/ml	10.66 \pm 6.49	11.57 \pm 7.30
IL-6 pg/dL	2.98 \pm 1.62	3.13 \pm 1.90

COLESTEROL mg/dL	141.67 ± 23.56	144.11 ± 25.17
HDL mg/dL	46.06 ± 10.06	45.22 ± 12.17
TRIGLICÉRIDOS * mg/dL	88.72 ± 45.16	105.96 ± 53.59

* $p < 0.021$

Para conocer la contribución de las variables analizadas (antropométricas y parámetros bioquímicos) con la resistencia a la insulina, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple paso a paso, en la que se observó que el IMC y los triglicéridos contribuyen importantemente ($R^2 = 0.257$, $p < 0.001$). Aun cuando se ajustó el análisis por niveles de triglicéridos, el modelo sigue teniendo significancia ($R^2 = 0.163$ $p < 0.001$); Lo anterior demuestra que existe una contribución similar e importante para cada una de estas variables, teniendo una contribución mayor el IMC (ver Tabla 3). Cuando en el modelo se ajusta por IMC la R^2 disminuyó de 0.257 a 0.163 con una $p < 0.001$. Al construir un segundo modelo donde se incluyen la IL-6 y el estadio de Tanner se observa que el estadio de Tanner y la IL-6 no alcanzan una contribución significativa en el modelo de regresión, particularmente con los predictores como el IMC, niveles de TG y el ICC.

Tabla 2. Correlaciones de IRI-HOMA e insulina CON IMC, ICC, IL-6, colesterol, HDL –c , y triglicéridos en población infantil de San Luis Potosí. (México)

	IMC	ICC	TG	COL	HDL	LDL	IL-6
INSULINA UI/ml	r = 0.47 p < 0.001	r = 0.24 p = 0.001	r = 0.38 p < 0.001	r = 0.04 p > 0.05	r = -0.17 p = 0.02	r = -0.05 p > 0.05	r = 0.14 p = 0.05
IRI (HOMA)	r = 0.5 p < 0.001	r = 0.24 p < 0.001	r = 0.39 p < 0.001	r = 0.07 p > 0.05	r = -0.16 p < 0.02	r = -0.03 p > 0.05	r = 0.14 p = 0.05
IL-6 pg/dL	r = 0.17 p = 0.02	r = 0.07 p = > 0.05	r = -0.03 p > 0.05	r = -0.15 p = 0.05	r = -0.18 p = 0.01	r = -0.16 p = 0.02	–

n = 184

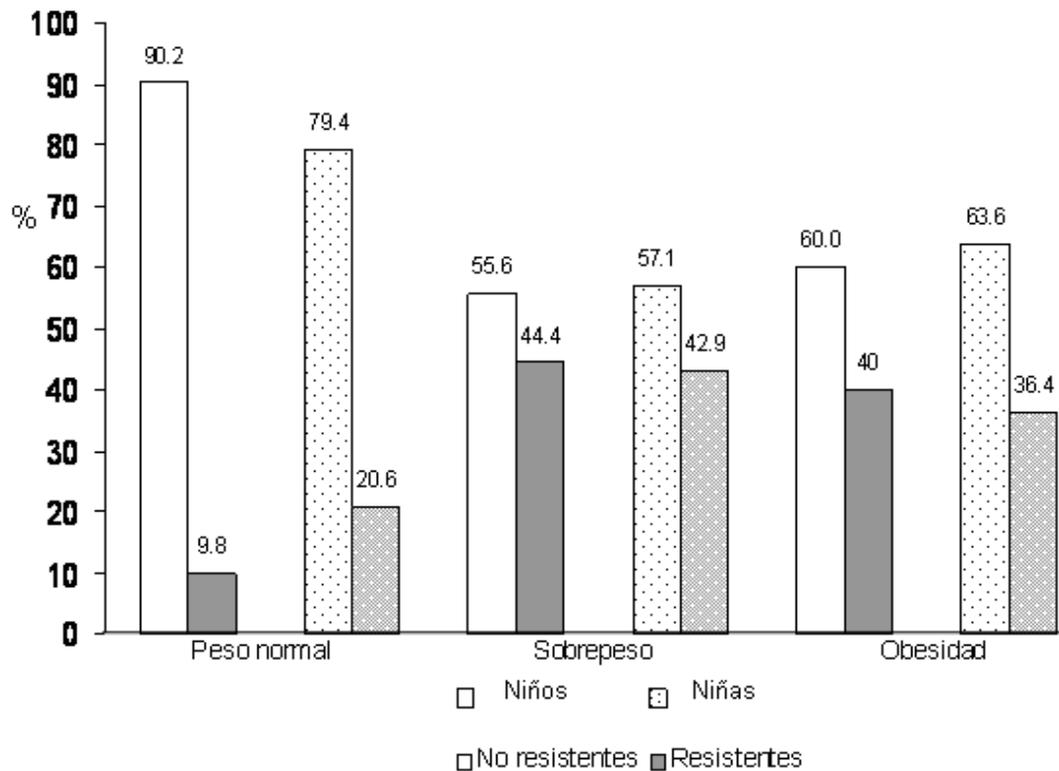
Con la finalidad de conocer la contribución del IMC con la resistencia a la insulina, se estratificó la población de acuerdo al IMC ajustado por edad y sexo, según los criterios de Cole y cols (33). Los datos mostraron que el 70.1 % de los niños tiene peso normal, el 21.2 % sobrepeso y el 8 % obesidad (ver Figura. 1). Además encontramos que el 12% de la población total presentó hipertrigliceridemia y el 18.5% HDL-C por debajo de los límites normales. Al separar por género el grupo de HDL-C con valores bajos, el 11.4% correspondió a las mujeres y el 7.1% a los hombres. Para este análisis, se tomaron los puntos de corte para dislipidemias establecidos por la Federación Internacional de Diabetes (34).

Tabla 3. Regresión lineal múltiple de insulina con IMC, ICC y triglicéridos en población infantil de San Luis Potosí (México)

R²ajustada 0.26		p
variable	Beta	
IMC	0.401	< 0.001
TG	0.165	< 0.007
ICC	0.061	< 0.285
R²ajustada 0.16		< 0.001
TG	0.385	< 0.001
ICC	0.159	< 0.02

n = 184

Figura 1. Resistencia a la insulina en niños y niñas de 6-12 años de edad con peso normal, sobrepeso y obesidad de San Luis Potosí (México)



Discusión

Generalmente los estudios realizados en otras poblaciones se han llevado a cabo en niños con sobrepeso y obesidad (35,36). En nuestro estudio la mayoría de los niños tuvieron peso normal y el 30% con sobrepeso/obesidad de acuerdo a los criterios de Cole y cols (37). Al comparar el grado de resistencia a la insulina, correlacionó con el grado de obesidad. En las niñas, el grado de resistencia a la insulina es independiente del IMC, y concuerda con lo reportado por Murphy en población infantil (38). La edad de la población en estudio osciló entre 6 a 12 años, y correspondió a los estadios de Tanner I y II. Aunque el desarrollo puberal se presenta en forma más temprana en las niñas con respecto a los niños, los mecanismos fisiopatológicos de sensibilidad a la insulina o la resistencia a la misma, no están bien entendidos (39,40). La contribución de los estadios de Tanner no fueron significativos al comparar la ganancia de peso corporal, el ICC o los niveles de triglicéridos. El IMC y las concentraciones de IL-6 contribuyen importantemente a la resistencia a la insulina; esto concuerda con estudios realizados en otras poblaciones y estudios previos reportados en nuestro laboratorio (41,42,43). El porcentaje de resistencia a la insulina obtenido en nuestra población concuerda con los resultados reportados en niños y adolescentes de otras poblaciones, particularmente con los niños afro-americanos quienes presentan mayor grado de hiperinsulinemia y menor grado de resistencia a la insulina.(44).

La asociación temprana que se presenta en niños mexicanos entre el HOMA y las concentraciones de IL-6, concuerda con los estudios realizados por Pickup (45) y Sánchez-Recalde (46), donde se presenta presumiblemente como parte de la etiología del síndrome metabólico (47). Sin embargo al tratar de correlacionar los niveles de esta citocina con los niveles de triglicéridos no hubo una asociación significativa. No obstante esta discrepancia si observamos una concordancia entre el grado de inflamación con la ganancia de peso (IMC), los niveles de insulina y HDL-C. Así podemos resaltar que estas alteraciones se asocian preferentemente con el síndrome metabólico, como lo han demostrado otros estudios (48,49). Además, se ha encontrado una asociación genética entre resistencia a la insulina y niveles bajos de HDL-C en hijas de padres que presentan el síndrome metabólico (50).

El análisis de regresión paso a paso nos señala que el IMC es un factor de riesgo para la resistencia a la insulina., al ajustar el IMC por edad y género se observó su importante contribución en el desarrollo del síndrome desde edades tempranas entendida esta contribución como la ganancia de peso aunada a mayor resistencia a la insulina (51). La asociación entre la resistencia a la insulina con las variables antropométricas (IMC, ICC) y bioquímicas (triglicéridos y HDL) confirmaron los hallazgos de múltiples estudios en niños y adultos en el estado prediabético (52,53). Cuando se desarrolla un segundo modelo de regresión lineal donde se incluye los niveles de IL-6 y el estadio de Tanner estas variables no presentan una contribución significativa con la resistencia a la insulina, sin embargo cuando este modelo se ajusta para el IMC, los niveles de IL-6 y Tanner siguen teniendo la misma contribución, tomando en cuenta que la población es infantil y en su mayoría sin obesidad, pensamos que sería conveniente analizar una población similar con mas marcadores de inflamación o comparar esta población con niños que presenten sobrepeso u obesidad para poder tener resultados mas contundentes sobre el papel de las citocinas proinflamatorias asociadas con resistencia a la insulina en edades tempranas (54). En la población seleccionada de forma aleatoria el porcentaje de dislipidemia fue 12% hipertrigliceridemia y 18.5% hipoalfalipoproteinemia con valor significativo. También se observó que no todos los niños con sobrepeso/obesidad presentaron resistencia a la insulina.

Con base a los datos encontrados proponemos llevar a cabo un estudio longitudinal con niños que presenten factores de riesgo asociados a síndrome metabólico (descritos en adultos), en donde se podrá valorar nuevamente diferentes marcadores de inflamación. Estudiar la asociación hereditaria y la medición de otras citocinas proinflamatorias en niños con antecedentes heredo familiares de diabetes tipo 2, hipertensión o enfermedad cardiovascular, contribuirá de manera importante al mejor entendimiento de la asociación entre medidas antropométricas, bioquímicas, metabólicas e inmunológicas. La hiperinsulinemia compensatoria que se presenta desde la niñez, la obesidad y el sedentarismo, predisponen en el futuro a desarrollar enfermedades crónicas si no se toman medidas preventivas en la población infantil. Es interesante estudiar el grado de heredabilidad de marcadores de inflamación y su asociación con factores de riesgo en población infantil y adolescente mexicana.

Resumen

La resistencia a la insulina parece ser consecuencia de un estado de inflamación sistémica de bajo grado presente en la obesidad y en diabetes tipo 2. Actualmente se ha observado un incremento de obesidad y diabetes tipo 2 en población infantil y adolescente. El objetivo es conocer si existe asociación de resistencia a la insulina con niveles de IL-6 en población infantil seleccionada de manera aleatoria. Se incluyeron 184 niños (100 niñas) entre 6-12 años de edad, elegidos al azar de Escuelas de Educación Pública de la Ciudad de San Luis Potosí, México. Se evaluaron las medidas antropométricas: edad, peso, talla, IMC e ICC. Se tomaron muestras de sangre venosa, previo ayuno de 12 horas, para las determinaciones de glucosa, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL-C) y (LDL-C). Las concentraciones de insulina se evaluaron por radioinmunoanálisis, se calculó el índice de resistencia a la insulina por el modelo homeostático HOMA-IR. Las concentraciones de IL-6 se realizaron por quimioluminiscencia. Los valores de IL-6 se encuentran asociados con los niveles de insulina ($r = 0.144$, $p < 0.051$), colesterol ($r = 0.145$, $p < 0.052$), IMC ($r = 0.170$, $p < 0.021$), HDL-C ($r = -0.180$, $p < 0.01$) y el HOMA-IR ($r = 0.142$, $p < 0.055$). La cuantificación de IL-6 en niños es útil para conocer desde edades tempranas el grado de inflamación asociado a la resistencia a la insulina en población mexicana.

Palabras clave: niños, obesidad, inflamación, interleucina 6

Abstract

Insulin resistance seems to be the result of a low grade of inflammation state as well in obesity and type 2 diabetes. Actually, type 2 diabetes and obesity have been increased in children. We are interested in assessing the possible association between insulin resistance and IL-6 levels in a randomly selected enfant population. 184 children (100 girls), between 6-12 years old, were selected randomly from Elementary Public Schools of San Luis Potosí City, México. We score the anthropometric data: age, weight, high, BMI and ICC. Blood samples were withdraw after 12 h fasting to measure glucose, total cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins (HDL-C) y (LDL-C). Insulin concentrations were determined by radio-immune analysis. The insulin resistance index was evaluated by HOMA-IR. and IL-6 concentrations were measured by chemoluminescence. IL-6 values are associated with insulin levels ($r = 0.144$, $p < 0.051$), cholesterol ($r = 0.145$, $p < 0.052$), BMI ($r = 0.170$, $p < 0.021$), HDL-C ($r = -0.180$, $p < 0.01$) and HOMA-IR ($r = 0.142$, $p < 0.055$). IL-6 quantification shows to be a good tool to early identifying the inflammation degree associated with insulin resistance in Mexican children population.

Key Words: obesity, children, inflammation, interleukin 6

Agradecimientos

Agradecemos el trabajo realizado por el Dr. Daniel Hernández Saavedra, por su revisión del manuscrito y el M. en C. Eduardo López Orduña por sus comentarios que enriquecieron la preparación del mismo.

Referencias

1. Sánchez-Recalde A and J. Kaski 2001 Diabetes mellitus, inflamación aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol*; 54:751-763.
2. Ross R. 1999. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine* 340:115-126.
3. Warram J, B Martin, A Krolewski, J Soeldner and C Kahn 1990. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*;113:909-912.
4. Grundy S. 1999. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*; 83: F25.
5. Festa A, R D'Agostina, G Howard, L Mykkanen, R Tracy and S Hafner 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*; 102:42-47.
6. Recansens M, W Ricart and J Fernández-Real 2004. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra*; 48: 49-52.
7. Cruz M, R García-Macedo, Y García-Valerio, M Gutierrez, R Medina-Navarro, G Duran, N Wachter and J Kumate, 2004. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in mexican children. *Diabetes Care*;1451-1453.
8. Shoelson SE, J Lee and AB Goldfine 2006. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*; 116:1793-1801.
9. Spranger J, A Kroke, M Mohlig, K Hoffman, MM Bergman, M Ristow, H Boeing and FH Pfeiffer 2003 Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Postdam study. *Diabetes*; 52: 812-817.
10. Eldor R and I Raz 2006. Lipotoxicity *versus* adipotoxicity- The deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*; 74:S3-S9.
11. Mohamed-Ali V, JH Pinkney and SW Coppock 1998. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 22: 1145-1158.
12. Fried SK, DA Bunkin and AS Greenberg 1998. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 847-850.
13. Bastard JP, C Jardel, E Bruckert, P Blondy, J Capeau, M Laville, H Vidal and B Hainque 2000. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3338-3342.
14. Bastard JP, M Maachi, JT Van Nhieu, C Jardel, E Bruckert, A Grimaldi, JJ Robert, J Capeau and B Hainque 2002. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2084-2089.

15. Nonogaki K, GM Fuller, NL Fuentes, AH Moser, I Staprans, C Grunfeld and KR Feingold 1995. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*; 136: 2143-2149.
16. Senn JJ, PJ Klover, IA Nowak and RA Mooney 2002. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*; 51:3391-3399.
17. Sandler S, K Bendtzen, DL Elzirik and M Welsh 1990. Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islets in vitro. *Endocrinol*; 126: 1288-1294.
18. Ortega- Camarillo C, AM Guzmán-Grenfell, R García-Macedo, AM Rosales-Torres, A Avalos-Rodríguez, A Duran-Reyes, R Medina-Navarro, M Cruz, M Díaz-Flores y J Kumate 2006 Hyperglycemia induces apoptosis end p53 mobilization to mitochondria in RINm5F cells. *Mol Cell Biochem*;281:161-163.
19. Pickup JC and D Fracpath 2004. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 27: 813 -823.
20. Visser M, LM Bouter, GM McQuillan, MH Vener andTB Harris TB 2001. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001; 107:13-16.
21. American Diabetes Association 2002. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*; 23:126 -137.
22. Barlow SE and WH Dietz 1998. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*; 102: E29.
23. *Idem*.
24. Garrow J and J Webster 1985. Quetelets index mass a measure of fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 9:147-152.
25. Vargas A, S Bastarrachea, M Laviada, B Gonzalez y R Avila 1999. Obesidad en México, Fundación Mexicana para la Salud; UAY; 2:27.
26. Marshall W and J Tanner 1969. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child*. 1969; 44:291-303..
27. Marshall W and J Tanner 1970. Variations in the pattern of pubertal changes in boys1970. *Arch. Dis. Child*, 45: 13-23.
28. Cole T, M Bellizzi, K Flegal and W Dietz 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide. *International Survey*; 3:320-323.
29. Zambrano Archirica F. 1996. El radioinmunoanálisis y su control de calidad Cortesía de Internacional energía nuclear. *México*; 3:52.
30. Matthews D, J Hosker, A Rudenski, B Naylor, D Treacher and R Turner 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*; 28:412.
31. Weeks, J and J.S. Woodhead 1991. Chemiluminiscence immunoassays in Principles. and Practice of Immunoassay (Price, C. P. and Newman, D.J., eds.), 2nd ed Stockton Press, New York
32. *Idem*.
33. Cole T, *et. al, Op. Cit.*

34. Reaven GM, YD Chen, CB Hollenbeck, WH Sheu, D Ostrega and KS Polonsky 1993. Plasma insulin, C-peptide and proinsulin concentrations in obese and non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*; 76: 44-48.

35. *Idem*.

36. Arslanian SA, C Suprasonsin and JE Janosky 1997. Insulin secretion and sensitivity in black vs white prepubertal healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1923-1927.

37. Cole T, *et al*, *Op. cit*.

38. Murphy M, B Metcalf, L Voss, A Jeffery, K Kirkby, K Mallam and T Wilkin 2004. Girls at five are intrinsically more resistant than boys; the programming hypothesis revisited-The early study (Early Bird 6). *Pediatrics*; 113:82.

39. Weiss R, J Dziura, T Burget, W Tamborlane and S Tarkali 2004. Obesity and Metabolic Syndrome in Children and adolescents. *NEJM*; 350(23):2362-74.

40. Travers S, B Jeffers, C Bloch, J Hill and R Eckel 1995. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab Care*; 80:172

41. Arslanian S and Ch Suprasongsin 1996. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood: Is syndrome X present?. *J Clin Endocrinol and Metab*; 81:1058-1062.

42. Hoffman RP, P Vicini, WI Sivitz and C Cobelli 2000. Pubertal adolescent Male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediat Res*; 48: 384-388.

43. Escalante-Carvajal E, E De la Cruz-Mendoza, E Tenorio-Govea, J Flores-Sanchez, B Torres-Rubalcaba y C Aradillas 2005. Historia familiar de Diabetes Mellitus Tipo 2 y su asociación con resistencia a la insulina y componentes del síndrome metabólico en población infantil de San Luis Potosí. *Bioquímica* 30: (SuppA). p 130.

44. Goran MI, RN Bergmann and BA Gower 2001. Influence of total vs visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children. *Obes Res*; 9: 423-431.

45. Pickup JC and D Fracpath, *Op.cit*.

46. Sánchez-Recalde A and J. Kaski, *Op.cit*.

47. Pankow JS, DR Jacobs, J Steinberg, A Moran and AR Sinaiko 2004. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care*; 27: 775-780.

48. Wellen K and G Hotamisligil 2003. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*; 112:1785.

49. Desideri, G, M De Simone, L Lughetti, T Rosato, M Lezzi, M Marinucci, V Cofini, G Croce, G Passacquale, S Necozone and C Ferri 2005 Early Activation of Vascular Endothelial Cells and Platelets in Obese Children. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:3152.

50. Hyppönen E, CH Power and GD Smith 2003. Prenatal growth, BMI and risk of type 2 diabetes by early midlife. *Diabetes Care*; 26: 2512 -2516.

51. Escalante-Carvajal E, *et al*, *Op. cit*.

52. Warram J, *et al*, *Op. cit*.

53. Hyppönen E, *et al*, *Op. cit.*

54. Dogan Y, S Akarsu, B Ustundag, E Yilmaz and MK Gurgoze 2006. Serum IL-1b and IL-6 in insulin-dependent diabetic children. *Mediator of Inflammation*; 2006(1) 59206: 1-6.