

HOMA_{IR}, QUICKI Y LEPTINA EN ADOLESCENTES DEPORTISTAS. Caso clínico

Roald Gómez-Pérez¹, Freddy Mendoza¹, Jesús Osuna¹, Vanesa Villarroe², Elsy Velázquez- Maldonado¹, Yajaira Zerpa¹, Ingrid Tortolero², Gabriela Arata-Bellarba².

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; ²Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Dpto. de Fisiopatología, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la resistencia y la sensibilidad a la insulina a través de los índices HOMA_{IR} y QUICKI en adolescentes deportistas y establecer la relación entre estos índices, la grasa corporal, la leptina y el perfil lipídico.

Métodos: Se estudiaron 52 deportistas: 39 varones y 13 hembras en edades comprendidas entre 14 y 17 años, en estadio IV de Tanner. Se tomaron las medidas antropométricas: talla, peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se tomó muestra de sangre para glucemia, insulina, leptina, triglicéridos (Tg), colesterol total (CT), colesterol LDL y colesterol HDL. Se calcularon los índices HOMA_{IR} y QUICKI.

Resultados: Las concentraciones de glucemia e insulina no mostraron diferencias entre los dos grupos. El valor promedio del HOMA_{IR} fue de $1,11 \pm 0,52$ en los varones y de $1,02 \pm 0,43$ en las hembras; el promedio del QUICKI fue de $0,384 \pm 2,68$ en los varones y de $0,388 \pm 2,46$ en las hembras. Los valores de leptina fueron significativamente más altos ($p < 0,001$) en el sexo femenino. Los niveles de lípidos sanguíneos se encontraron dentro del rango normal para la edad, con discreto aumento de triglicéridos en el grupo masculino y del colesterol en el grupo femenino pero sin significancia estadística. En ambos sexos el IMC se correlacionó positivamente con la concentración de leptina y negativamente con la sensibilidad a la insulina. Los triglicéridos se relacionaron positivamente con el IMC en el sexo masculino.

Conclusiones: Los valores de HOMA_{IR} y de QUICKI en adolescentes deportistas son similares a los obtenidos en adultos con IMC normal. Se corrobora el dimorfismo sexual en la concentración de leptina. La relación negativa entre el índice QUICKI y el IMC sugiere una mayor sensibilidad de dicho índice en relación con adiposidad corporal.

Palabras clave: HOMA_{IR}, QUICKI, leptina, adolescentes deportistas.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the insulin resistance and insulin sensitivity indexes in sport-players adolescents and, examine the relationship between these two indexes with body mass index, lipids and leptin serum levels.

Methods: We studied 52 Tanner IV stage sport-players adolescents: 39 males and 13 females with ages between 14 and 17 years. Height, weight and body mass index (BMI) were registered. Fasting glucose, insulin, leptin, triglycerides (Tg), total cholesterol CT, LDL-C, and HDL-C levels were measured. HOMA_{IR} and QUICKI indexes were calculated.

Results: No significant differences in glycemia and insulin serum levels were found. HOMA_{IR} mean value was 1.11 ± 0.52 for males and 1.02 ± 0.43 for girls. QUICKI mean value was 0.384 ± 2.68 for boys, and 0.388 ± 2.46 for girls. Leptin serum levels were significantly higher in girls group ($p < .001$). Plasma triglycerides levels were non significantly higher in males, similar tendency was observed in total cholesterol in female group. In both genders the IMC index was positively correlated with leptin serum concentration, and negatively with to insulin sensitivity index. Triglycerides were positively correlated with IMC index in boys group.

Conclusions: HOMA_{IR} and the QUICKI index values in sport-players adolescents seem to be similar to those reported in adults with normal BMI. Leptin sexual dimorphism was clearly observed. The negative correlation between the QUICKI index and IMC might suggests this index is a good insulin sensitivity marker related to ponderosity.

Key words: HOMA_{IR}, QUICKI, leptin, sport-players adolescents

Artículo recibido en: Abril 2005. Aceptado para publicación en: Junio 2005.

Dirigir correspondencia a: Profesora Gabriela Arata de Bellabarba, arabella@intercable.net.ve

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha aumentado significativamente en la población pediátrica en los últimos años. En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de diabetes mellitus entre los jóvenes de 12 a 19 años es de 4,1 por 1000 habitantes y el 30% son DM2¹. Una de las condiciones fisiopatológicas de la DM2 es la resistencia insulínica², la cual está asociada con la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias y enfermedad cardiovascular. Estas condiciones clínicas han sido reportadas recientemente en edades tempranas de la vida³, lo cual constituye un problema importante de salud pública⁴ que ha motivado el desarrollo estudios de evaluación de insulina-resistencia y otros factores condicionantes para la diabetes mellitus en el niño. La resistencia a la insulina se caracteriza por una disminución de la respuesta normal de los tejidos periféricos a la acción de dicha hormona, la cual genera una hiperproducción de insulina como mecanismo compensador necesario para mantener la glucemia dentro del rango normal; sin embargo, cuando la hiperinsulinemia compensadora disminuye y resulta insuficiente para mantener la homeostasis de la glucosa por un agotamiento fisiológico de la célula β , aparecerá entonces intolerancia a la glucosa y/o DM2⁵.

La insulinoresistencia es un estado fisiológico transitorio durante la pubertad,⁶ particularmente al inicio de la misma, niños pre-puberales y jóvenes pospuberales son normalmente sensibles a la acción de la insulina⁷. Partiendo de una asociación etiológica entre insulinoresistencia y otros factores cardiovasculares en este grupo de edad, se hace necesaria una clara definición de los cambios fisiológicos de insulinoresistencia que ocurren durante esta etapa del desarrollo³. A pesar de que el aumento del índice de masa corporal (IMC) y de la masa grasa han sido involucrados en el desarrollo de insulina-resistencia en este periodo de la vida, la insulina-resistencia también puede ocurrir en la pubertad sin cambios en el IMC^{7,8}.

La leptina juega un papel fundamental en la regulación de la grasa corporal. Es bien conocido que sus concentraciones se correlacionan más con el tejido adiposo que con el índice de masa corporal⁹. La leptina, hormona producida por los adipocitos diferenciados, actúa en el hipotálamo controlando los mecanismos de la saciedad, y de esta manera suprimiendo la ingesta de alimentos y estimulando el gasto energético. Además de estos efectos metabólicos, se considera que la leptina juega un papel primordial en el inicio del desarrollo puberal⁹ y sobre otros ejes endocrinos¹⁰. Los receptores de la

leptina se encuentran distribuidos en todo el cuerpo, lo cual se relaciona con sus acciones generales en la homeostasis metabólica. Durante el nacimiento y la vida adulta existe un dimorfismo sexual en las concentraciones de leptina sérica. Varios estudios han reportado que las concentraciones de leptina del cordón umbilical son significativamente más bajas en varones que en neonatos femeninos, lo cual es explicado por efectos genéticos primarios y/o efectos de los esteroides sexuales endógenos a nivel del feto¹¹. En los estadios IV y V de Tanner, fases finales de la pubertad, se observa una declinación significativa de la concentración plasmática de leptina en varones adolescentes, mientras que en el sexo femenino aumenta su concentración¹². Este dimorfismo sexual en las concentraciones de leptina ha sido poco estudiado durante la niñez y en fases tempranas de la pubertad.

Es conocido que la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica es la causa de muerte más frecuente en muchos países del mundo incluyendo a Venezuela; diferentes estudios han demostrado que este proceso se inicia en la niñez, relacionándose esta entre otros factores con la elevación de colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), y con la disminución de colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL)¹³. Si bien es cierto que existen estudios donde se evidencia este comportamiento¹⁴ y tomando en cuenta que, aunque la fracción C-HDL no tiene un papel definido en la edad pediátrica como índice predictivo aterogénico, se acepta que niveles altos de esta lipoproteína se relacionan inversamente con el proceso aterogénico. En el adulto las bajas concentraciones de C-HDL se asocian con riesgo cardiovascular independientemente de las concentraciones de C-LDL¹⁵. Estos parámetros podrían modificarse posteriormente de acuerdo con el estilo de vida adquirido en la infancia y adolescencia. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la resistencia y la sensibilidad a la insulina a través de los índices HOMA_{IR} y QUICKI respectivamente en adolescentes deportistas y establecer la relación entre estos índices, el peso corporal, la leptina y el perfil lipídico.

MÉTODOS

Muestra: Se estudiaron 52 adolescentes deportistas voluntarios: 39 varones y 13 hembras pertenecientes a la escuela deportiva del Estado Mérida, los cuales se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: adolescentes sanos de ambos sexos, en edad comprendida entre 14 y 17 años, en estadio IV de maduración sexual según escala de clasificación de Tanner. El consentimiento previo del

representante fue obtenido para la realización del examen físico y obtención de una muestra de sangre. Criterios de exclusión: obesidad, dislipidemia, enfermedad tiroidea o resistencia a la insulina o ser portador de cualquier otra patología que pudiera ocasionar trastornos en el metabolismo lipídico, sensibilidad a la insulina, o trastornos del crecimiento como: hepatopatías, enfermedades gastrointestinales y renales, diabetes mellitus, uso de medicamentos como glucocorticoides, tiazidas, betabloqueantes.

Protocolo clínico: los sujetos seleccionados se estudiaron en el Servicio de Endocrinología del I.A.H.U.L.A después de un ayuno de 12 horas. Los datos personales se recogieron en una ficha de recolección de datos, previamente elaborada. Se tomó medida de la talla con estadiómetro de Harpenden, del peso con balanza clínica y se calculó el índice de masa corporal (IMC: $\text{Peso}/\text{Talla}^2$); se evaluó el volumen testicular con orquidómetro de Prader y la longitud del pene con cinta métrica. Se realizó radiografía de la mano izquierda para determinación de la edad ósea mediante los criterios de Greulich y Pyle¹⁶, realizada por el mismo observador y cálculo de predicción de talla a través de método de Bayley – Pinneau¹⁷. Predicción de talla = $(\text{Talla} / \% \text{Talla alcanzada}) \times 100$, y se le extrajeron 10 mL de sangre de la vena antecubital. La determinación de triglicéridos (Tg), colesterol total (CT), y C-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Beohringer Mannheim Diagnostica y autoanizador Technicon¹⁸. El C-HDL se obtuvo de la precipitación con cloruro de Manganeso 2N¹⁹. El C-LDL se calculó por la fórmula de Friedewald²⁰: $\text{Ct} = \text{C-LDL} + \text{C-HDL} + \text{Tg}/5$. La glucemia se determinó por método enzimático y la leptina e insulina se determinaron por IRMA utilizando estuches comerciales de Diagnostic Systems Laboratorios, Inc. USA. El índice HOMA_{IR} se calculó según lo descrito por Matthews y cols²¹: $\text{HOMA}_{\text{IR}} = \text{insulina} \times \text{glucosa} \text{ mmol/L} / 22,5$. El índice QUICKI se calculó de acuerdo Hrebicek y cols²²: $\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{ de insulina en ayunas } (\mu\text{IU/mL}) - \log \text{ de glucemia en ayunas } (\text{mg/dl})]$.

Análisis Estadístico: Se comprobó la normalidad de las variables por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov; las variables continuas fueron expresadas en promedio \pm error estándar; las diferencias entre los promedios se analizaron mediante la aplicación de la t de Student. Para establecer la correlación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson; se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características antropométricas de ambos grupos

se resumen en la tabla I. De acuerdo a lo esperado la edad cronológica fue similar entre ambos sexos, sin embargo, la edad ósea en los varones fue menor ($p < 0,05$) que en las hembras y en consecuencia la predicción de talla fue mayor en los varones.

Tabla I. Variables antropométricas en adolescentes deportistas.

	Varones (X \pm ES)	Hembras (X \pm ES)
Edad cronológica	15,21 \pm 0,66	15,27 \pm 0,58
Talla (cm)	171,34 \pm 7,09	158,77 \pm 5,13
Peso (Kg)	60,94 \pm 8,51	52,73 \pm 6,97
Predicción de talla (cm)	176,10 \pm 6,69	160,85 \pm 6,14
Edad ósea	15,68 \pm 1,03*	16,12 \pm 0,70
IMC (Kg/m ²)	20,75 \pm 2,22	20,93 \pm 2,18

ES: error estándar, * $p < 0,05$; IMC = índice de masa corporal

La concentración de leptina fue significativamente mayor en las hembras que en los varones, $p < 0,001$ (Tabla II). La concentración de glucemia e insulina fueron similares en ambos sexos y dentro del rango de la normalidad.

Tabla II. Concentración de leptina, glucemia e insulina en adolescentes deportistas.

	Varones (X \pm ES)	Hembras (X \pm ES)
Leptina (ng/ml)	4,2 \pm 2,4*	18,8 \pm 6,1
Glucosa (mg/dl)	85,3 \pm 6,5	83,0 \pm 6,9
Insulina (mUI/ml)	5,3 \pm 2,5	4,9 \pm 1,6

ES: error estándar; * $p < 0,001$ varones vs hembras

Como se puede observar en la Tabla III, los valores de HOMA_{IR} y QUICKI fueron similares en ambos sexos. En los varones el valor promedio de resistencia a la insulina (HOMA_{IR}) fue de 1,11 \pm 0,52 y la sensibilidad (QUICKI) fue de 0,384 \pm 0,068.

Tabla III. Cifras promedio de HOMA_{IR} y QUICKI en adolescentes deportistas.

	Varones (X \pm ES)	Hembras (X \pm ES)
HOMA_{IR}	1,11 \pm 0,52	1,02 \pm 0,43
QUICKI	0,384 \pm 0,068	0,388 \pm 0,046

ES: error estándar

La concentración promedio de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, y Tg se presenta en la Tabla IV. Los valores obtenidos se encuentran dentro del rango de referencia como niveles aceptables en niños y adolescentes.

Tabla IV. Perfil lipídico en adolescentes deportistas.

	Varones (X±ES)	Hembras (X±ES)
CT (mg/dL)	147,9 ± 29,5	174,6 ± 23,8
C- LDL (mg/dL)	86,7 ± 26,8	114,8 ± 20,9
C- HDL (mg/dL)	39,4 ± 5,2	42,0 ± 5,3
Tg (mg/dL)	104,1 ± 49,3	76,5 ± 25,5

ES: error estándar; CT: colesterol total; C-LDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad; C-HDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad; Tg: triglicéridos

En los varones, los triglicéridos se correlacionaron con el IMC ($r: 0,350; p = 0,021$) pero no con los índices. El IMC se correlacionó negativamente con la sensibilidad a la insulina, QUICKI ($r: -0,367; p = 0,020$) más no con la resistencia (HOMA_{IR}). La leptina se correlacionó positivamente con el IMC ($r: 0,494; p = 0,011$) (Tabla V).

Tabla V. Correlaciones en los varones deportistas.

	Leptina	IMC	HOMA _{IR}	QUICKI
Tg	ns	$r = 0,350$ $p = 0,021$	ns	ns
IMC	$r = 0,494$ $p = 0,011$	ns	ns	$r = -0,367$ $p = 0,020$

IMC: índice de masa corporal Tg: triglicéridos ns: no significativa

A diferencia de los varones los Tg en las hembras, no se correlacionaron con el IMC. De forma similar a la obtenida en los varones, el IMC se correlacionó con el QUICKI ($r = -0,367; p = 0,020$) y con la leptina ($r = 0,633; p = 0,050$) (Tabla VI).

Tabla VI. Correlaciones en las hembras deportistas.

	Leptina	IMC	HOMA _{IR}	QUICKI
Tg	ns	ns	ns	ns
IMC	$r = 0,633$ $p = 0,050$	ns	ns	$r = -0,367$ $p = 0,020$

IMC: índice de masa corporal; Tg: triglicéridos; ns: no significativa

DISCUSIÓN

Predecir insulinosensibilidad en niños y adolescentes normoglucémicos es importante, sobre todo, si se toma en cuenta que la mayoría de los estudios que han investigado predictores de insulino-resistencia han incluido más a pacientes adultos con intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus que individuos normales. En niños y adolescentes hay dos grandes medidas de insulinosensibilidad: el clamp euglucémico y el modelo mínimo modificado con tolbutamida^{23,24}, sin embargo, en

nuestro medio no se cuenta con las facilidades para realizar estas pruebas de allí que, la utilización de modelos matemáticos como el HOMA_{IR} y el QUICKI responden como métodos confiables para el estudio de la insulinoresistencia. Con datos de fácil obtención como la glucemia e insulinemia en ayunas, se puede recopilar valiosa información que orienta en la evolución natural de la enfermedad. La posibilidad de intervenir tempranamente en poblaciones con riesgo elevado de alteraciones metabólicas que cursen con hipersinsulinismo, aun en estado de normoglucemia es fundamental en la prevención de la DM2 y de otros desordenes metabólicos²⁵⁻²⁷.

La concentración de insulina en ayunas es importante como factor predictivo de resistencia insulínica y por tanto de DM2. Los estudios sobre resistencia insulínica en la población general sugieren que los niveles de insulina en ayuno son un índice confiable de la resistencia a la insulina en poblaciones normoglucémicas²⁸. Según este estudio una concentración de insulina mayor de 12,2 mUI/l en individuos normoglucémicos es considerado un test específico e importante para resistencia a la insulina. Ascaso y cols⁵ consideran hiperinsulinismo (insulinoresistencia) cifras iguales o superiores a 16,7 mUI/l. En niños prepúberes, Cutfield y cols.²³ reportaron valores de insulina en ayuno que en promedio fueron menores de 10 mUI/ml. En nuestro estudio la menor concentración de insulina en ayunas fue de 2 y la mayor fue de 14, no habiéndose obtenido una marcada diferencia entre varones y hembras. Es importante señalar que en los niños y adolescentes la insulinoresistencia varía de acuerdo a su desarrollo puberal, se ha demostrado que ésta incrementa en ambos sexos entre el estadio de Tanner I y II con un pico en Tanner II y disminuye a valores prepúberales al final de Tanner IV y V³. La insulinoresistencia en Tanner I y II se ha asociado a un aumento en el patrón de secreción de niveles hormonales de IGF-1, IGFBP-3, testosterona y GH. Sin embargo, definir la relación entre estadios- sexo, talla y porcentaje de grasa corporal es motivo de intenso estudio.

La secreción de insulina no es constante, ocurre en pulsos de 5 minutos que explican el 70% de secreción de insulina basal, debido a esta variabilidad de pulsos de insulina Matthews²¹ recomendó tres muestras de insulina en un periodo de 15 minutos para calcular HOMA_{IR}. No habiéndose obtenido grandes diferencias entre una o dos muestras de insulina basales en el cálculo de QUICKI actualmente se utiliza una sola determinación de la misma²⁶. Dado que los valores de HOMA_{IR} y QUICKI son

dependientes de la cuantificación de glucosa e insulina y debido a la gran variabilidad en la valoración de la insulina (reactivos diferentes, poca sensibilidad o reacción cruzada entre insulina y proinsulina), se han obtenido estimaciones muy variadas de insulino-resistencia entre los diferentes centros de investigaciones²³. En este trabajo se reportan los valores promedio de insulino-resistencia obtenidos en una muestra de adolescentes, deportistas, en estadio de Tanner IV a V los cuales demuestran ser muy similares a los reportados en adolescentes de otras regiones^{3,28}.

Los valores obtenidos de CT, C-LDL, C-HDL y de Tg están dentro del rango propuesto por el panel de expertos^{29,30}, pero también observamos que el nivel de C-HDL fue menor de 40 mg/dl en varones, esta cifra es similar a la reportada por Mendoza y cols³¹ en escolares de nuestra región y coincide con la observación de que en Cincinnati, Ohio, USA, los niveles de CT, C-LDL son similares mientras que los niveles de C-HDL son más bajos en los niños venezolanos comparados con los de USA, por lo que se hacen necesarios otros estudios a fin de definir el perfil lipídico en nuestros niños y adolescentes.

Taniguchi y cols³² demostraron una asociación positiva entre el HOMA_{IR} y los niveles de triglicéridos pero no entre el HOMA_{IR} y el IMC, sugiriendo que la hipertrigliceridemia, más no el IMC está asociado con resistencia insulínica en adultos con un IMC dentro del rango normal. McAuley y cols³³, demostraron que las variables que más predicen sensibilidad insulínica aparte de la insulina en ayunas, son los triglicéridos, la aspartatoaminotransferasa, la circunferencia de la cintura y el IMC. En nuestro estudio solo en los varones observamos correlación entre Tg e IMC.

En adultos, el porcentaje de masa grasa es el principal regulador de los niveles de leptina³⁴. Horlick y cols¹², en niños prepúberes y con pubertad temprana no obtuvieron diferencias en la leptina en relación al género y al porcentaje de masa grasa, por el contrario en la pubertad tardía (Tanner IV y V) si hubo significancia estadística, aun cuando las correlaciones anteriores se ajustaron para género basadas en niveles de testosterona, estradiol y composición corporal. Por otra parte nuestros resultados confirman el dimorfismo entre los géneros. Los niveles de testosterona parecen jugar un papel importante en la regulación de la leptina ya que, en varios estudios se ha reportado supresión de la expresión del ARN de la leptina por los andrógenos y aumento de la expresión con los estrógenos^{35,36}. En nuestro estudio la leptina mostró correlación positiva con el IMC y no así con el resto

de las variables; igual correlación fue reportada por Arata y cols,³⁷ en niños con síndrome de Down. Para interpretar apropiadamente niveles de leptina y sus concentraciones se requiere de valores referenciales, de manera que se pueda detectar patología, nuestro objetivo no fue el de encontrar esos valores referenciales ya que no contamos con un número suficiente de sujetos, pero si el de tener valores aproximados que se puedan aplicar a nuestros adolescentes varones y hembras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fagot CA, Pettitt DJ, Engelgau MM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiological review and public health perspective. *J Pediatrics* 2000;136:664-672.
2. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75:473-486.
3. Moran A, Jacobs DR Jr, Steimberg J, Hong C, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin Resistance during puberty. *Diabetes* 1999; 48: 2039-2044.
4. Young-Hyman D, Schlundt DG, Hermann L, Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10 years old overweight / obese African- American children. *Diabetes Care* 2001;24:1359-1364.
5. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C y Carmena R. Cuantificación de insulino resistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clín* 2001;117:530-533.
6. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Diabetes type 2 in children. *Curr Diabetes Report*. 2002;1:20-30.
7. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:172-178.
8. Maffeis C, Moghetii P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:171-176.
9. MacThed W, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
10. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-2910.
11. Rosebaum M, Leible R. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphism in body composition and circulating concentration of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1784-1789.
12. Horlick MB, Rosebaum M, Nicolson M, Levine LS,

- Fedun B, Wang J, Pierson RN, JR, Leibel RL. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86:2509-2518.
13. Paoli-Valeri M, Dislipidemia en niños y adolescentes. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2003;1:2-8.
 14. Mahley Robert W, Pepin Judy, Erhan Palaoglu K, Malloy Mary J, Kane Jhon P, Bersot Thomas P. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J Lip Res* 2000;41:1290-1301.
 15. Monge-Rojas, R. Serum lipids and lipoprotein level in Costa Rican 13-18 year-old teenagers. *Arc Lat Nutr* 2001;51:236-243.
 16. Greulich W, Pyle SI. Radiographic atlas by skeletal development of the hand and wrist. 2da Edition California: Stanford University Press. 1959.
 17. Bayley N, Pinneau S. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatric* 1952;14:432-435.
 18. Allain CC, Poon LS, Chang CSG, Richmod W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1979;20:470-475.
 19. Ter HF, Baarscheer T, Fiolet JWT. Influence of free glycerol on enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1979;20:470-475.
 20. Friedewald W, Levy R, Friederickson D. Estimation of the concentration of the low density protein cholesterol in plasma, without use of preparate ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:449-515.
 21. Matthews DR, Hosker JP, Rudensky AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetología* 1985;28:412-419.
 22. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-147.
 23. Cutfield WS, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA. The Modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1644-1650.
 24. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique a method for the quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
 25. Molero DM, Uzcategui LR, Gomez RE. Factores de riesgo de Diabetes Mellitus en familiares en primer grado de pacientes diabéticos tipo 2. Consejo de Estudios-Postgrado-ULA. 2001.
 26. Katsuki A, Sumida Y, Gabaza EC, Furuta SM, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. Homeostasis Model Assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patient's with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:362-365.
 27. Bermúdez PV, Cano PC, Medina RM, Bermúdez F, Lemus AM, Núñez PM, Seyfli CH, Rojas J. Homeostasis Model Assessment en pacientes diabéticos Tipo 2. *Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna* 2000;16:163-168.
 28. Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatrics Diabetes* 2003;4:119-125.
 29. National Cholesterol Education Program. Report de expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. National Institute of Health (US). Publication No 91-2732. Bethesda, USA. September 1991.
 30. American Academy of Pediatrics. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-147.
 31. Mendoza S, Nucete H, Zerpa A, Prado E, Somoza B, Morrison J, Gartside P, Glueck Ch. Lipids and lipoproteins in 13-18 year old Venezuelan and American schools children. *Atherosclerosis* 1980; 37:219-229.
 32. Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Kataoka K, Nagata I, Doi K, Arakawa H, Nagasaka S, Tokuyama K, Nakai Y. The role of the body mass index and triglyceride levels in identifying insulin-sensitive and insulin-resistant variants in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:1001-1005.
 33. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464.
 34. Maffei M, Halaas J, Ravussin E. Leptin levels in human and rodent. Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1:1155-1161.
 35. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E. Testosterone substitution normalizes elevated leptin serum levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2510-2513.
 36. Saad M, Damani S, Gingerich R. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:579-584.
 37. Arata-Bellarba G, Villaroel V, Arias A, Briceño M, Lopez V, Maman D, Paoli-Valeri M. Relación entre leptina y hormonas tiroideas en niños sanos y con síndrome de Down. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2003;1: 17-20.