

Índice triglicéridos/HDL-colesterol: en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular.

Jimena Soutelo, Mabel Graffigna, Margarita Honfi, Marta Migliano, Marcela Aranguren, Adrian Proietti, Carla Musso, Gabriela Berg.

Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.

Departamento de Metabolismo Hidrocarbonado y Lípidos. Buenos Aires. Argentina

RESUMEN. El índice Triglicéridos/HDL- colesterol (TG/HDL) es un recurso de fácil determinación y con buena correlación con el índice HOMA en adultos. Debido a la dificultad que representa la insulinoresistencia (IR) fisiológica de la adolescencia es necesario buscar marcadores de IR independientes de edad, sexo y estadio puberal. El objetivo fue determinar valores de referencia para el índice TG/HDL en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular (CV) Se evaluaron 943 adolescentes, 429 mujeres y 514 varones, entre 11 y 14 años. Se determinaron medidas antropométricas y se calculó índice de masa corporal (IMC). Se realizó extracción de sangre luego de 12 horas de ayuno para determinar glucemia, triglicéridos, HDL. El síndrome metabólico (SM) fue diagnosticado según criterios de NCEP/ATP III modificado por Cook. Se excluyeron los adolescentes con SM y aquellos con algún carácter del mismo. Ingresaron 562 adolescentes (289 mujeres y 273 hombres). Presentaban un peso de 48.91 ± 6.51 kg; IMC de 18.95 ± 1.78 , tensión arterial sistólica de 108.12 ± 13.60 mmHg, tensión arterial diastólica 63.82 ± 9.43 y perímetro de cintura 65.09 ± 4.54 cm; Índice TG/HDL fue de 1.25 ± 0.43 , con un percentilo 95 de 2.05. En el adulto el índice TG/HDL superior a 3 es un marcador de insulinoresistencia. Consideramos que un valor mayor a 2.05 podría ser un buen índice de insulinoresistencia en la adolescencia. El índice TG/HDL tiene la ventaja de ser metodológicamente más sencillo, más económico e independiente de la etapa puberal.

Palabras clave: Índice TG/HDL colesterol, Síndrome metabólico en adolescencia, Resistencia a la insulina, factores de riesgo cardiovascular.

SUMMARY. Triglicéridos/HDL- cholesterol ratio: in adolescents without cardiovascular risk factors. Triglicéridos/HDL- cholesterol ratio (TG / HDL) is an easy resource determination and it has good correlation with the HOMA index in adults. Due to physiological insulin resistance (IR) in adolescence it is necessary to find markers of IR independent of age, sex and pubertal stage. The objective was to identify reference values of TG / HDL ratio in a population of adolescents without cardiovascular risk factors. We evaluated 943 adolescents, 429 females and 514 males between 11 and 14. Anthropometric measures were determined and body mass index was calculated (BMI). Blood was extracted after 12 hours of fasting to determine glucose, triglycerides, HDL. The metabolic syndrome (MS) was diagnosed according to criteria of NCEP / ATP III modified by Cook. We excluded adolescents with MS or any component of it. We evaluated 562 adolescents (289 women and 273 men) with a weight of 48.91 ± 6.51 kg, BMI : 18.95 ± 1.78 , systolic blood pressure of 108.12 ± 13.60 mmHg, diastolic blood pressure: 63.82 ± 9.43 and waist circumference: 65.09 ± 4.54 cm. TG / HDL ratio was 1.25 ± 0.43 , with a 95 percentile of 2.05. In adults, TG / HDL ratio greater than 3 is a marker of insulin resistance. We believe that a higher value to 2.05 might be a good index of insulin resistance in adolescence. TG / HDL ratio has the advantage of being methodologically simpler, more economical and independent of pubertal stage.

Key words: TG/HDL cholesterol ratio, metabolic syndrome in adolescence, insulin resistance, cardiovascular risk factors.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la infancia temprana ha aumentado notablemente en las últimas 2 décadas. Esto es de particular interés debido a que la obesidad en la niñez y la adolescencia se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar hipertensión arterial, dislipemias, diabetes tipo 2 y lesiones ateros-

cleróticas (1). La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en los adultos y los factores de riesgo asociados con su desarrollo pueden aparecer tempranamente en la infancia (2,3). Además, la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia constituyen factores de riesgo para el desarrollo de Síndrome Metabólico en la edad puberal.

La insulinoresistencia se define como una res-

puesta subóptima a la captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos. Se considera un predictor de diabetes mellitus tipo 2 y está asociada con aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (4,5) En las últimas décadas se han propuesto diferentes métodos para evaluar insulinosensibilidad. El índice HOMA es un método que determina insulinoresistencia tomando concentraciones basales de glucemia e insulinemia (6). Es una alternativa simple y económica para evaluar IR pero en niños no hay un valor de corte ideal. Además, la concentración de insulinemia de ayuno varía significativamente durante la infancia y adolescencia, lo cual dificulta establecer valores de corte ideales de insulinemia e índice HOMA.

El índice Triglicéridos/HDL- colesterol (TG/HDL) es un recurso de fácil determinación, con buena correlación con el índice HOMA en adultos y ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares (8-9) El índice TG/HDL podría ser usado como un marcador para identificar niños y adolescentes en riesgo de desarrollar obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y/o SM, teniendo en cuenta que no se modifica con los diferentes estadios de Tanner (10).

Por lo tanto, determinar valores de corte normales del índice TG/HDL en adolescentes podría ser útil para diagnosticar IR sin necesidad de recurrir al índice HOMA.

El objetivo de este trabajo fue determinar valores de referencia del índice TG/HDL en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS

De una muestra total de 1023 alumnos que concurren a un examen obligatorio para el ingreso a establecimientos de educación secundaria pertenecientes a la Universidad de Buenos Aires, 943 (429 mujeres y 514 varones; 11 a 14 años) aceptaron participar en este estudio. Todos los participantes provenían de la ciudad de Buenos Aires ó del conurbano, pertenecían a la clase media y el 96.2% era de origen caucásico. El reclutamiento de los estudiantes tuvo lugar entre el 5 y el 30 de mayo de 2008. Los estudiantes fueron entrevistados por médicos y los participantes completaron un cuestionario en referencia a hábitos, historia familiar y personal y en todos se determinó el peso, altura, perímetro de cintura y presión arterial. La circunferencia de cintura se midió en el perímetro más estrecho

del tronco, en posición de pié y siempre fue efectuada por el mismo evaluador.

Se definió Síndrome Metabólico (SM) según criterios del ATP III, modificados por Cook y col (6). Se consideró que los adolescentes presentaban SM cuando reunían tres o más de los siguientes criterios para edad y sexo: circunferencia de cintura \geq Percentilo (Pc) 90, TG \geq 110 mg/dL, colesterol-HDL \leq 40 mg/dL, presión sistólica y/o diastólica \geq Pc 90 para edad y glucosa \geq 110 mg/dL. Se excluyeron los adolescentes con SM y aquellos con algún carácter del mismo.

Se evaluó la ocurrencia de menarca a través de un cuestionario de autoevaluación del desarrollo sexual (11), el mismo cuestionario se aplicó a los varones para conocer quienes se afeitaban. Se obtuvo el consentimiento informado, firmado por un padre ó tutor de cada estudiante. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

Muestras: Se obtuvo sangre por punción venosa luego de 12 horas de ayuno. Las muestras de suero se separaron por centrifugación para las determinaciones de lípidos y lipoproteínas y el suero se guardó a 4°C hasta el momento de su procesamiento. Una alícuota se conservó a -70°C para la medida de insulina.

Determinaciones Analíticas: Glucosa, colesterol-total, triglicéridos (TG) y colesterol-HDL se midieron en autoanalizador, por métodos enzimático-colorimétricos. Colesterol-LDL se calculó por fórmula de Friedwald para valores de TG menores de 400 mg/dl. Insulina se midió por radioinmunoensayo (RIA, DPC, LA,USA), se calculó el índice HOMA ($[\text{glucemia mg/dl}/18 \times \text{insulinemia uUI/ml}] / 22.5$) (6) y el índice TG/HDL como marcadores secundarios de insulinoresistencia.

Análisis Estadístico: Los resultados fueron expresados como media \pm Desvio Standard (DS) y la diferencia entre ambos grupos fue realizada por el test-t, debido a que todas las variables mostraron una distribución normal. Se calcularon los percentilos (Pc) 25, 50, 75 y 95 para el índice TG/HDL. Se utilizó el programa SPSS en su versión 19.0. Se consideró una diferencia significativa a una $p < 0.05$.

RESULTADOS

De 943 adolescentes que ingresaron al estudio, 562 adolescentes (289 mujeres y 273 varones), no presen-

taron ningún componente del síndrome metabólico, por lo que fueron considerados sin factores de riesgo.

Las características biométricas de los adolescentes evaluados fueron las siguientes: la edad promedio fue de 13 ± 0.9 años, con un IMC de 18.9 ± 1.7 , y circunferencia de cintura promedio de 65.7 ± 5.4 cm. La presión arterial sistólica fue 108 ± 13.6 mmHg y la presión arterial diastólica de 63 ± 9.4 mmHg. De acuerdo al cuestionario autoadministrado se comprobó que 420 (98%) de las adolescentes había tenido su menarca, lo que indicaría que se hallaban en un estadio IV.-V de Tanner. De acuerdo al mismo cuestionario, los varones se afeitaban en un 70% (Estadio IV-V de Tanner).

Al evaluar los parámetros bioquímicos, los valores de glucemia (94 ± 6 g/ml), triglicéridos (TG) (66 ± 18 mg/dl), colesterol-HDL (56 ± 11 mg/dl), insulina (16 ± 3 μ UI/ml), e índice HOMA (1.6 ± 1.1) se encontraron dentro de los valores normales. Por otro lado, se calculó el índice TG/HDL, que arrojó un valor promedio de 1.25 ± 0.43 en el total de los adolescentes.

Al dividir a los adolescentes por sexo, se encontraron diferencias significativas en los niveles de TG, insulina y en ambos índices, HOMA y TG/HDL ($p=0.001, 0.000, 0.012$ y 0.02 , respectivamente), (Tabla 1).

Con el objetivo de obtener valores de referencia para el índice TG/HDL, se obtuvieron los percentilos 95 (Pc 95: 2.05), 75 (Pc75: 1.52), 50 (Pc50: 1.19) y 25 (Pc25: 0.91) a partir de toda la población estudiada (Tabla 2). Al dividir a la población por sexo, nuevamente se encontró que las mujeres presentaban valores del índice ligeramente superiores que los hombres, sin diferencias significativas en este caso.

DISCUSIÓN

La sensibilidad a la insulina disminuye normalmente durante la pubertad. La concentración sérica de insulina en ayunas aumenta dos a tres veces con la velocidad máxima de crecimiento y la secreción de insulina después de una sobrecarga de glucosa aumenta por encima de los valores prepuberales, lo que sugiere una resistencia a la insulina durante la pubertad normal (12). Por lo tanto evaluar la presencia de resistencia a la insulina con la medición de insulina ó algún índice como el HOMA es dificultoso en la adolescencia.

Por otra parte, la resistencia a la insulina y su consecuencia la hiperinsulinemia, producen en forma temprana alteraciones lipídicas.

La hipersecreción de insulina conlleva a un incremento en la síntesis de ácidos grasos, especialmente en hígado y tejido adiposo. La resistencia a la insulina conduce a defectos en los procesos de esterificación y reesterificación de los ácidos grasos libres en tejido

TABLA 1
Índice de masa corporal (IMC) y parámetros bioquímicos entre varones y mujeres.

Variable	Media	DS	p
IMC (kg/m ²)	18.9	1.7	
Masculino	19.1	2.4	
Femenino	19.5	2.5	0.68
Z Score	0.11	0.84	
Masculino	0.10	0.87	
Femenino	0.12	0.82	
Glucemia (g/ml)	94	6	
Masculino	95	7.0	
Femenino	94	7.0	0.23
TG (mg/dl)	66	18	
Masculino	63	18	
Femenino	69	19	0.001
HDL (mg/dl)	55	11	
Masculino	56	11	
Femenino	56	12	0.49
Insulina	16	3	
Masculino	10	2.6	
Femenino	18	4.2	0.000
HOMA	1.6	1.1	
Masculino	1.34	0.88	
Femenino	1.71	1.24	0.012
Índice TG/HDL	1.25	0.43	
Masculino	1.19	0.41	
Femenino	1.27	0.45	0.02

p entre las medias \pm DS de masculino vs femenino

TABLA 2
Percentilos (PC) del índice TG/HDL en la población total y dividida por sexo.

Variable	Media	DS	PC 25	PC 50	PC 75	PC 95
Población total	1.25	0.43	0.91	1.19	1.52	2.05
Varones	1.19	0.41	0,86	1,11	1,44	1,98
Mujeres	1.27	0.45	0,93	1,2	1,53	2,07

adiposo, así como también a una reducción en la acción inhibitoria de la insulina sobre la lipasa hormona sensible, responsable de la lipólisis de triglicéridos (13). Asimismo, la hiperinsulinemia es un factor clave para el síndrome metabólico y puede estar asociado con un incremento de triglicéridos y una disminución de HDL-colesterol (12)

Existen cambios en los lípidos séricos durante la pubertad y los mismos difieren entre varones y mujeres adolescentes. Normalmente los niveles de colesterol total y LDL-colesterol decrecen en ambos sexos durante la pubertad, mientras que el nivel de HDL-colesterol disminuye en los varones probablemente debido a la presencia de la testosterona (14), permaneciendo estable en las mujeres. Existen controversias acerca de los niveles de triglicéridos. Algunos autores no han encontrado diferencias (15,16) mientras que otros (17) han hallado un incremento independientemente del género. En el estudio AVENA (15) Ruiz y col no hallaron diferencia significativa en los niveles de lípidos en mujeres cuando fueron comparadas por edad cronológica y puberal mientras que si hallaron diferencia significativa en los varones (solo en los niveles de colesterol total y LDL colesterol), por tal motivo no se vería afectado el índice TG/HDL.

A diferencia de los estudios mencionados nosotros no encontramos diferencia significativa en el nivel de HDL entre ambos sexos, mientras que hallamos una diferencia significativa en el nivel de triglicéridos (mayor concentración en las adolescentes). Quizás se deba a que en nuestra población la mayoría de las adolescentes eran post menárquicas.

También es de destacar que nuestros valores de lípidos fueron inferiores a los reportados en dichos estudios (15, 16,17). Esto se debe a que nuestra población tenía un IMC inferior al del resto de las poblaciones mencionadas.

En el adulto el índice TG/HDL superior a 3 es un marcador de insulinoresistencia (18) y con valores superiores a 3.5 se lo considera indicador de predominio de partículas de LDL pequeñas y densas (19). Similares resultados se encontraron en poblaciones de adolescentes (11,20). En nuestra población de adolescentes consideramos que un valor superior al percentilo 95, equivalente a 2.05 podría considerarse un marcador de insulinoresistencia. Recientemente, Di Bonito y cols (21) encontraron que el índice TG/HDL se asocia a riesgo cardiometabólico en adolescentes

(21), sin diferencias entre varones y mujeres. Más aun, aquellos adolescentes con un índice superior a 2.0 (coincidente con nuestro percentilo 95), presentaban hasta 58 veces mayor riesgo de insulino-resistencia, hipertensión y síndrome metabólico. En nuestro trabajo, el valor del índice es ligeramente superior en mujeres que en varones, sin diferencias significativas, razón por la cual el valor propuesto es el de la población total estudiada.

En trabajos previos hemos descrito que adolescentes con síndrome metabólico presentan un valor de TG/HDL más elevado que aquellos sin síndrome metabólico (4.0 ± 2.5 vs 1.60 ± 0.9 , $p < 0.001$) (22). Más aun, hallamos que el índice correlacionó significativamente con el IMC, con la obesidad abdominal y con distintos marcadores de riesgo cardiovascular como la apoproteína B (22).

Una limitación de nuestro estudio fue la imposibilidad de corroborar los estadios de Tanner dado que el mismo se realizó en una institución gubernamental que no permitió dicha evaluación.

CONCLUSIÓN

El índice TG/HDL es un método sencillo y económico para evaluar individuos en riesgo de desarrollar obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y/o SM y podría utilizarse como un marcador secundario de insulinoresistencia. El valor de 2.05 se propone como valor de referencia en adolescentes sanos.

REFERENCIAS

1. Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatric Research* 2007; 61: 653-9
2. Dalmau J. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 4-8
3. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney W, For The Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338:1650- 6.
4. Martín, B.C.; Warram, J.H.; Ktolewska, A.S. y col. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: Results of a 25-year follow-up. *Lancet* 1992; 340: 925-9.
5. Despres, J.P.; Lamarche, B.; Mauriege, P. y col. Hiperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic

- heart disease. *N Engl J Med* 1996; 11: 952-7.
6. Matthews D.R.; Hosker J.P.; Rudenski B.A. y col. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
 7. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039-44.
 8. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1114-20.
 9. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbin E, Dulbecco C et al. Relation among the plasma triglyceride/High-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1749-1753.
 10. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, Arata-Bellabarba G, Lanes R. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 464-71.
 11. Lejarraga H, Berner E, Medina V, Del Pino M, Cameron N. Metodo no invasivo para la evaluacion del desarrollo sexual en la adolescencia. *Arch. Argent. Pediatr* 2009;107(5):423-429
 12. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on puberal insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50: 2444-50.
 13. Svetlana Ten and Noel Maclaren. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2530-39.
 14. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids; longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr* 2003; 142: 637-42.
 15. Ruiz JR, Ortega FB, Tresaco B, Warnberg J, Mesa JL, Gonzalez-Cross M, Moreno LA, Marcos A, Gutierrez A, Castillo MJ. Serum Lipids, Body Mass Index and Waist circumference during pubertal development in Spanish Adolescents: The AVENA study. *Horm Metab Res* 2006; 38: 832-7.
 16. Pinhas-Hamiel O, Lerner-Geva L, Copperman NM, Jacobson MS. Lipid and Insulin levels in Obese Children: Changes with age and puberty. *Obesity* 2007; 15: 2825-31.
 17. Jolliffe CJ; Janssen I. Distribution of Lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation* 2006; 114: 1056-62
 18. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of Metabolic Markers to Identify Overweight Individuals. Who are insulin resistance. *Ann Intern Med* 2003; 139: 802-9.
 19. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005; 96 (3): 399-404.
 20. Hannon TS, Bacha F, So Jung Lee, Janosky J and Arslanian SA. Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 260-6.
 21. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, Forziato C et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatients children. *Diabetes Care* 2012; 35: 158-162.
 22. Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztowicz V, Pazos M, Migliano M, Scheier L, Berg G. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, Triglyceride/HDL cholesterol ratio and C reactive protein in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatric Diabetes* 2011; 12: 229-34.

Recibido: 26-04-2012

Aceptado: 26-07-2012