

## **Conferencias y Simposios**

### **Función $\beta$ celular en prediabetes tipo 2**

Coordinadora: Dra. Laura Pomares

#### **Crecimiento y desarrollo en la niñez y adolescencia de Iris y su asociación con la función $\beta$ celular**

Dra. Carmen Mazza

Médica Pediatra, Directora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición Pediátrica, Sede Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa presentes en la infancia y adolescencia han sido ampliamente descriptos: obesidad, historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), asociación con otras variables, hipertensión arterial, dislipidemia, acantosis y síndrome de ovario poliquístico (PCOS)- y pertenecen a algunas etnias. A estos factores clásicos más recientemente se incorporaron el bajo peso de nacimiento y el retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). Durante el desarrollo y crecimiento existen períodos considerados críticos o vulnerables en los cuales diferentes factores, que modifican el patrón de crecimiento normal, producen mayor impacto en la salud futura. Estos períodos se caracterizan por alta velocidad de crecimiento o cambios marcados en la composición o distribución de los distintos componentes corporales. Se consideran críticos el período prenatal y posnatal temprano: 1.000 días, el rebote adipositario a la edad de 6-7 años y la pubertad.

La paciente Iris que se presenta tiene en todos sus ciclos vitales los factores condicionantes de mayor riesgo para el desarrollo de prediabetes.

El antecedente de bajo peso y en especial el RCIU, a partir de los estudios de Barker y con la incorporación de los trabajos de epigenética, son considerados factores de riesgo de DM2, obesidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular, especialmente cuando el bajo peso es seguido de una recuperación rápida con distribución de adiposidad visceral. Las adaptaciones metabólicas para la sobrevivencia descriptas en el RCIU se caracterizan por el aumento en el consumo periférico de glucosa, asociado con ácidos grasos libres,  $\beta$  hidroxibutirato y IGFBP1, disminución de la masa de células beta y baja secreción de insulina. Cuando estos cambios persisten en la vida posnatal, potenciados por la obesidad y el aumento de grasa visceral, la sensibilidad a la insulina cambia gradualmente a resistencia, se produce resistencia a la leptina, cambios que en su conjunto aumentan el riesgo de desarrollar DM2. Además de RI, se ha demostrado un aumento en los niveles en ayunas de proinsulina sugiriendo que la función de la célula  $\beta$  puede ser un marcador temprano en la cascada de eventos que condiciona el riesgo para el desarrollo de DM2.

Los efectos de la obesidad en la patogénesis del metabolismo de la glucosa han sido extensivamente estudiados y se evidencian tempranamente. El IMC se asocia con resistencia a la insulina, presencia de factores inflamatorios, antecedentes familiares de DM y acantosis. En la población argentina con obesidad la prevalencia de prediabetes encontrada a la edad de 11 años fue de 7% intolerante y 1,7% de DM2.

La adolescencia es otro período crítico tanto para el desarrollo de obesidad como prediabetes. En la adolescencia fisiológicamente disminuye la sensibilidad a la insulina (estudios con *clamp*) en un 20-30%. Esta condición fisiológica normal condiciona que, cuando se suman otros factores determinantes de RI, potencia aumentando el riesgo para comorbilidades. En la población adolescente con sobrepeso u obesidad estudiada

en Argentina, la prevalencia de IR medida por HOMA fue de 53%. En la adolescencia las pacientes con PCOS tienen alta proporción de variables del SM y anormalidades de la secreción de insulina. En distintas series se describen intolerancia en 25-31% y diabetes 27-16%.

Como conclusión es importante remarcar el abordaje preventivo. La alteración de los patrones del crecimiento humano impacta en el capital de salud en la adultez. Todos los factores de riesgo para el desarrollo de prediabetes y DM deben tenerse en cuenta para identificar a la población sobre la cual intervenir. Los períodos críticos o vulnerables son también ventanas de oportunidades para implementar medidas preventivas.

Palabras clave: adolescencia; obesidad; diabetes.

### **Bibliografía**

- Thorn SR, Rozance PJ, Brwon LD, Hay WW. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insuline resistance and diabetes. *Sem Reprod Med* 2011 May; 29(3):225-236.
- Krochik AG, Chaler EA, Maceiras M, Aspres N, Mazza CS. Presence of early markers of metabolic syndrome in prepubertal children with a history of intrauterine growth restriction. *Arch Argent Pediatr* 2010 Feb; 108(1):10-6.
- Ighbariya A, Weiss R. Insuline resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what every pediatrician know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9 (Suppl 2)49-57.
- Bjerregaard LG, Jensen BW , Angquist L Osler M, Sorensen TIA Baker JL. Change in overweigh from childhhod to early adulthood and risk to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018 Apr 5;378(14):1302-1312.

## **Cellular $\beta$ function in type 2 prediabetes**

Coordinator: Dr. Laura Pomares

### **Growth and development during childhood and adolescence of Iris and its association with $\beta$ cell function**

Dr. Carmen Mazza

Pediatrician; Director of the Medical Specialist in Pediatric Nutrition Career, Garrahan Headquarters, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

The risk factors for the development of prediabetes and type 2 diabetes present in childhood and adolescence -obesity, family history of type-2 diabetes, and association with other variables, such as arterial hypertension, dyslipidemia acanthosis, and polycystic ovary syndrome (PCOS)- have been widely described.. To these classical factors, recently low birth weight and intrauterine growth retardation (IUGR) have been added.

During growth and development, there are periods that are considered critical or vulnerable, in which different factors that modify normal growth patterns have a greater impact affecting future health. These periods are characterized by a high growth rate or marked changes in the composition or distribution of the different body components. The prenatal and early postnatal period are considered critical- 1000 days-, as well as the adiposity rebound at 6-7 years of age, and puberty.

Iris, the patient presented here, had all the risk factors for developing prediabetes.

Since the studies by Barker as well as studies on epigenetics, a history of low weight and mainly IUGR are considered risk factors of type 2 diabetes, obesity, and death due to cardiovascular disease, especially when this low weight is followed by a rapid recovery with a visceral distribution of the adiposity. The metabolic adaptations for survival described in the IUGR are characterized by increased peripheral glucose consumption associated with free fatty acids,  $\beta$  hydroxybutyrate and IGFBP1, decreased  $\beta$  cell mass, and low insulin secretion. When these changes persist in postnatal life, enhanced by obesity and increased visceral fat, insulin sensitivity gradually changing to insulin resistance (IR)) and leptin resistance occur, which together increase the risk of developing type-2 diabetes. In addition to IR, an increase in fasting levels of proinsulin has been demonstrated suggesting that  $\beta$ -cell function may be an early marker in the cascade of events that determine the risk for the development of type-2 diabetes.

The effects of obesity on the pathogenesis of glucose metabolism have been extensively studied and manifest early. A high BMI is associated with insulin resistance, the presence of inflammatory factors, a family history of diabetes, and the presence of acanthosis. In the Argentine population with obesity, at age of 11 the prevalence for impaired glucose tolerance was found 7% and type-2 diabetes in 1.7%.

Adolescence is another critical period for the development of obesity or prediabetes. Clamp studies have shown that in adolescence insulin sensitivity decreases physiologically by 20-30%. When other determining factors for IR are added, this normal physiological condition enhances the risk for comorbidities. In an adolescent population with overweight or obesity studied in Argentina, the prevalence of IR measured by HOMA was 53%. During adolescence, patients with PCOS have a high rate of variables of the metabolic syndrome and abnormalities in insulin secretion. In different series, intolerance is described in 25-31% and type-2 diabetes in 7-16%

In conclusion, since alteration of human growth patterns affect adult health, a preventive approach should be emphasized.

Risk factors for the development of prediabetes and diabetes should be taken into account to identify the population in which interventions are required. Critical or

vulnerable periods in life are windows of opportunity for the implementation of preventive measures.

Key words: adolescence; obesity; diabetes.

### **Bibliography**

- Thorn SR, Rozance PJ, Brwon LD, Hay WW. The intrauterine growth restriction phenotype: fetal adaptations and potential implications for later life insuline resistance and diabetes. *Sem Reprod Med* 2011 May; 29(3):225-236.
- Krochik AG, Chaler EA, Maceiiras M, Aspres N, Mazza CS. Presence of early markers of metabolic syndrome in prepubertal children with a history of intrauterine growth restriction. *Arch Argent Pediatr* 2010 Feb; 108 (1):10-6.
- Ighbariya A, Weiss R. Insuline resistance, prediabetes, metabolic syndrome: what every pediatrician know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 9 (Supl 2)49-57.
- Bjerregaard LG, Jensen BW , Angquist L Osler M, Sorensen TIA Baker JL. Change in overweighth from childhhod to early adulthood and risk to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018 Apr 5;378(14):1302-1312.