



EDITORIAL

Comórbidos de la obesidad pediátrica y del adolescente. Un enfoque facilitador de su diagnóstico: el síndrome metabólico

Comorbid states in paediatric and adolescent obesity. A simplified approach to their diagnosis: the metabolic syndrome

M. Moya

Departamento de Pediatría, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

Recibido el 4 de marzo de 2011; aceptado el 4 de marzo de 2011

Las enfermedades relacionadas con la obesidad, generalmente conocidas como estados comórbidos o comorbilidades en la etapa adulta, son fundamentalmente la diabetes tipo 2 (DT2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) en razón de la muerte prematura que ocasionan¹. Otro tipo de estos estados no puede ignorarse, tales como son la enfermedad del hígado graso no alcohólico², la hiperuricemia³ o las alteraciones en la hemostasis⁴, por citar los más recientemente descritos entre otros ya mejor conocidos. En el caso de la obesidad pediátrica y del adolescente son también una realidad pero que, a menudo, no es valorada adecuadamente por su sutileza clínica y se ha tendido a pensar que era patología (manifiesta) del adulto cuando su inicio es pediátrico. Se podría decir que por lo menos en las tres primeras entidades la resistencia a la insulina es uno de los factores comunes y determinantes de las mismas, como se verá luego. El síndrome metabólico (SM), como se acepta actualmente, está integrado por obesidad, alteración del metabolismo de la glucosa, hipertensión y dislipidemia, y su interés radica en que es altamente predictivo de la ECV y de la DT2, particularmente cuando aparece en niños y adolescentes obesos⁵ y ello a través de mecanismos cada vez mejor conocidos, como son la resistencia a insulina y a leptina y la acción de las adipocinas producidas por el tejido graso blanco. Por ello, y por su carácter precursor, es tratado con mayor grado de preferencia que los clásicos estados comórbidos que le

pueden seguir si no se actúa en consecuencia. El SM fue descrito inicialmente en 1920 en Suecia, fue dado a conocer en la literatura inglesa de las décadas de los años cincuenta y ochenta. Reaven⁶ vincula estos hallazgos precoces con la resistencia a insulina (síndrome X), pero es en 2006 y en Inglaterra donde se alcanza un consenso merced a la iniciativa de la International Diabetes Federation⁷.

Desafortunadamente, un criterio claro definitorio de estas situaciones no existe en el caso de niños y adolescentes. Con motivo de esta revisión, hemos encontrado 11 definiciones diferentes con distintos puntos de corte e incluso una que utiliza directamente los parámetros enumerados en el caso del adulto para la población pediátrica. De nuevo, un consenso de la International Diabetes Federation⁸ propone una definición para las edades pediátricas estratificadas en segmentos etarios (6-10 años, 10-16 años y >16 años) y curiosamente los puntos de corte son idénticos a los del adulto, es decir: triglicéridos ≥ 150 mg/dl; colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) ≤ 40 mg/dl o ≤ 50 mg/dl, respectivamente, según el sexo masculino o femenino, glucemia ≥ 100 mg/dl y presión sistólica ≥ 130 torr o diastólica ≥ 85 torr, cambiando solo el criterio de obesidad, es decir, la circunferencia abdominal superior al 90 cm, y omitiendo la circunstancia de estar tratado farmacológicamente. Es importante porque según la definición que se adopte la frecuencia puede duplicarse⁹ o valorar parámetros poco predictivos (microalbuminuria) de los estados comórbidos. La situación actual refleja una creciente aceptación de la definición pediátrica de SM de la IDF¹⁰. El diagnóstico

Correo electrónico: manuel.moya@umh.es

del SM en estas edades requiere la presencia de la obesidad central más dos de las otras cuatro condiciones (triglicéridos, HDL, tensión arterial o glucemia). Los puntos de corte se expresan en valores absolutos, ya que resultan más fáciles de aplicar en un contexto clínico. En esta definición de importante consenso⁸, a diferencia de la del adulto de la misma IDF, la obligatoriedad del criterio de adiposidad visceral se mantiene en razón de su probada acción como factor independiente para el desarrollo de la resistencia a insulina y probablemente también por el cambio en la distribución de la grasa que implica la pubertad. Merece la pena recordar aquí también que en dicho documento en una de las recomendaciones para investigaciones futuras propone efectuar estudios étnicos específicos de la circunferencia abdominal y enfrentándolos a los de grasa abdominal (troncal) obtenidos por DXA o resonancia magnética.

Esta definición del SM constituye un método unificado de diagnóstico en la práctica clínica y que puede utilizarse en todo el mundo permitiendo comparaciones de muchachos (y de adultos) de diferentes países o áreas. Desde el punto de vista conceptual, se puede concluir que el SM no es más que un conjunto de anomalías casi siempre subclínicas en las edades pediátricas pero que su presencia trae consigo una elevación del riesgo de DT2 o ECV posteriores.

Prevalencia

En una meritoria revisión no sistemática, Lobstein¹¹ hace unas estimaciones reflejadas en cifras absolutas para toda la población pediátrica de Europa de 20.000 casos de DT2, 400.000 casos con tolerancia alterada a la glucosa y más de 1.000.000 con estigmas de ECV. Ello da una idea real de la carga patogénica que implican las comorbilidades y que a menudo no son tan valoradas como debieran en el contexto clínico-asistencial. Con respecto al SM, en una misma población y con la misma patología la prevalencia varía según la definición que se utiliza. Por ello, y si se acepta como punto de partida los datos del NHANES III¹², que valoró a 2.430 adolescentes entre 1988 y 1994 a través de la definición del National Cholesterol Education Programme (Adult Treatment Panel III), la prevalencia general fue del 4,2% y esta cifra sube al 28,7% cuando se trata de una subpoblación con sobrepeso. Otros estudios en parecidos términos y años en EE. UU. vendrían a confirmar estos datos. Frente a esta situación que llamaría de partida, hay que añadir el hecho del aumento en los últimos 20 años de SM las edades pediátricas y en todo el mundo¹³, aunque no se pueda cuantificar con exactitud. En este sentido, y cuando se analizan datos de poblaciones más recientes, se confirma esta falta de precisión. En una revisión de artículos realizada con este propósito en 13 países desarrollados (o áreas desarrolladas de emergentes) y con más de 25.000 niños y adolescentes estudiados, la incidencia de SM varía en la población total entre 2,3 y el 11,5%, y entre los que presentan sobrepeso entre el 6,7 y el 30,8%. Estos amplios y solapados abanicos se deben a los distintos conceptos de SM utilizados, a la corteidad de algunas muestras, a insuficiencias metodológicas y/o de diseño. ... Por ello y admitiendo su incremento desde los años noventa, aquellas frecuencias (NHANES) pueden servir como guía de referencia.

Etiología del síndrome metabólico

El porqué se llega al SM sigue siendo un tema oscuro. Factores relacionados con el comportamiento en relación con hábitos dietéticos, sedentarismo y factores socioambientales correlacionan con el SM (pero también con la obesidad). El Raine Study realizado en Australia¹⁴ muestra que incrementos en la carga glucémica, estimada por medio de encuestas de 3 días, aumentan de forma independiente el riesgo de SM (IDF) y también el mayor consumo de bebidas azucaradas en el grupo habitualmente consumidor de este tipo de refrescos.

La elevación del ácido úrico en preadolescentes japoneses es coincidente con dos o más factores de riesgo cardiometabólico y del mismo modo, y con idéntica o parecida fuerza, en el NHANES 1999-2006¹⁵, lo cual hace pensar que, además de su valor diagnóstico añadido, en el SM pueda indicar también un incremento de la ingesta proteica.

Con respecto al sedentarismo, el denominado tiempo ante pantallas, cuando llega a cifras superiores a las 35 h/semana entonces implica por sí mismo una mayor prevalencia de SM¹⁶. En el estudio NHANES 2003-4, se demuestra que la asociación con el SM es tanto menor cuanto mayor es la AF evaluada como vigorosa, moderada y sedentaria. Se debe tener en cuenta el hecho quizás paradójico de que el sueño insuficiente (<8 h/día) en el niño obeso es un factor de riesgo para el desarrollo del SM^{17,18}. Esta circunstancia mencionada junto con los cambios socio ambientales (mecanización, calefacción...) se asocia también al desarrollo de la obesidad, pero está claro que cuando se estudian otros factores añadidos y/o sustitutos de los incluidos en la definición IDF la predicción de la DT2 y de la ECV gana precisión. Dichos factores sustitutos están integrados por insulinemia en ayunas, ácido úrico, HbA_{1c} y proteína C reactiva de alta sensibilidad¹⁵ y donde el aumento en la circunferencia abdominal sigue siendo el punto básico para identificar los futuros estados comórbidos cuando se diagnostica la situación del SM. Con datos muy similares respecto al valor de la insulinemia en ayunas el estudio en adolescentes obesos en Sudáfrica¹⁷ muestra que el incremento del porcentaje de grasa corporal se asocia independientemente de otros factores con tasas más altas de ésta.

Es oportuno cerrar este pequeño enfoque etiológico con un hecho que va en contra de lo dicho y que debe tenerse en cuenta. Los estudios realizados en grandes obesos adolescentes muestran que un 13% no presentan el SM, o que los pacientes no obesos afectados del síndrome de Prader-Willi tampoco lo presentan. Las cifras de prevalencia muestran siempre una proporción afectada de niños y adolescentes que no son obesos. En el estudio de USA/Korea¹⁸ se aprecia que en la población de 12-19 años el 0,7% de la población con normopeso (5-85 centil) en EE. UU. está afectada de SM (obesidad abdominal + 2 anomalías); ello merece una valoración de las posibles causas y sobre todo merece seguir su evolución.

Patogénesis del síndrome metabólico

La resistencia insulínica puede definirse como un estado de respuesta reducida frente a los niveles normales de insulina circulantes. El SM está vinculado a la resistencia insulínica

y dado que la insulina tiene una multiplicidad de acciones mucho más amplias que la mera conservación de la euglucemia, precisamente éstas pueden aclarar determinados aspectos patogenéticos del mencionado síndrome. En circunstancias normales, la elevación del nivel de glucosa en sangre, casi siempre posprandial, hace que las células beta de los islotes de Langerhans liberen insulina hacia la circulación sanguínea. Esta insulina, a su vez, hace que los tejidos corporales sensibles a ésta (músculo, hígado, tejido adiposo, etc.) incorporen glucosa y, por tanto, descienda la glucemia, lo cual a su vez hace que las células beta reduzcan la liberación de insulina y de esta forma las cifras de glucemia se mantienen alrededor de unos 90 mg/dl. En un individuo con resistencia insulínica los niveles normales de insulina no tienen el mismo efecto para controlar la glucemia, como ocurre en el caso del sujeto sensible a la insulina. Esta resistencia insulínica pasa por diferentes fases; en la fase de compensación, los niveles de insulina son más altos pero consiguen mantener cifras normales de glucemia pero tras un periodo normalmente prolongado esta fase termina y se entra en la siguiente donde esos niveles más altos ya no controlan los niveles de glucemia en ayunas o los ascensos posprandiales. Finalmente, la glucemia permanece alta a lo largo de las 24 h del día, con lo que se ha llegado a la situación de DT2. Precisamente, esta incapacidad de las células beta para producir suficiente insulina para mantener la glucemia es lo que marcaría el fin del estatus denominado de resistencia insulínica para entrar en la de DT2, en la que las células beta son incapaces de reconocer las cifras altas (y las bajas) de glucemia como consecuencia la elevación prolongada de éstas. Los clásicos estudios con los *clamps* hiper y euglucémicos realizados en sujetos sanos demostraron como la hiperglucemia decrece la sensibilidad de la célula beta a las variaciones de la glucemia. Existe una amplia evidencia acerca de cómo la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia (> 2 DE sobre la media) concomitante incrementa el riesgo de todas las anomalías metabólicas o de alguna aislada que componen el SM, hasta el punto que se ha sugerido que la hiperinsulinemia podría ser un marcador más y más preciso del síndrome.

Los mecanismos causantes de esta negativa evolución son dos fundamentalmente: el sobrepeso-obesidad y el proceso inflamatorio crónico. Otros factores, al margen de la administración prolongada de esteroides, como puedan ser la elevación de determinados compuestos metabólicos o la susceptibilidad genética demostrada en los estudios de genoma ampliado (*genomewide*), son nuevas vías de conocimiento pero no tan bien conocidas ni tan disponibles.

Sobrepeso/obesidad y resistencia a la insulina

El comienzo hay que buscarlo en el balance energético positivo del chico obeso y muy en relación con dos situaciones que siguen a las frecuentes comidas: las hiperglucemias y las elevaciones de ácidos grasos y lípidos posprandiales. El incremento de la insulinemia desempeña un papel crucial en el incremento del contenido graso del adipocito, ya que estimula la acción de la lipoproteína lipasa, que favorece la entrada de ácidos grasos en el mismo, pero también favorece la entrada de glucosa que es el precursor natural del glicerol intracitoplásmico, produciéndose la síntesis de tri-

glicéridos, componente casi único de la gútula grasa. Este incremento cuando tiene lugar en la cavidad abdominal tendrá consecuencias más importantes que cuando acontece en lo que conoce como tejido adiposo subcutáneo. La distinta innervación iniciada en partes distintas del núcleo dorsal del vago de ambos territorios implica comportamientos diferentes, así la activación del parasimpático con una innervación mayor del tejido adiposo intraabdominal implica una mayor lipólisis y consecuentemente elevación plasmática de los ácidos grasos libres y las consecuencias que veremos sobre la resistencia insulínica. Se debe referir, una vez más, a la experiencia proveniente del adulto, que indica que la obesidad abdominal incluso cuantificada a partir de la circunferencia abdominal, con adipocitos de mayor tamaño, tiene una importancia clínica y diagnóstica superior al índice de masa corporal (IMC). Si bien estos hechos quizá no deban ser asumidos directamente para su aplicación conceptual a las edades pediátricas, pero no dejan de poner de manifiesto la importancia de la obesidad central¹⁹.

Mecanismos celulares de la resistencia insulínica

Se asientan sobre dos territorios especialmente sensibles a la acción de la insulina como es el músculo y el hígado. Están relacionados con dos situaciones sostenidas de hiperglucemia y de elevación de ácidos grasos libres muy vinculados al sobre aporte energético del obeso. La absorción posprandial reiterada de glucosa no se incorpora al miocito en la proporción debida como veremos a continuación (actividad disminuida del Glut 4), con el consiguiente aumento en sangre periférica y negativas consecuencias. En el hígado, y en condiciones normales, la hiperglucemia post-absortiva induce la síntesis de glucógeno, mientras que durante el ayuno éste libera glucosa desde los depósitos de glucógeno y a partir de la gluconeogénesis (GNG). Si la situación es de resistencia insulínica, la hiperglucemia en ayunas es debida a la GNG. El otro componente que se ha conocido recientemente y que constituye una base firme de la resistencia insulínica es la elevación plasmática de los ácidos grasos libres en el obeso y que coinciden con los mayoritarios de la dieta (palmitico, oleico...). La consecuencia natural de este sobreaporte es la elevación endocelular (hepática y miocito) de triacilgliceroles. Gracias a la resonancia magnética espectroscópica, se pudo demostrar la evidente relación entre el aumento de esta concentración con la resistencia insulínica. Hoy sabemos, gracias a la labor de del grupo de Conneticut²⁰, que son los diacilgliceroles (DAG) los causantes, dado que son capaces de alterar una proteína endocelular (*insulin-receptor substrate-1* [IRS-1]), dando lugar a una fosforilización errónea y que no tendrá lugar en la tirosina. Ello hace que el transportador de gran afinidad para la glucosa (Glut 4) no llegue a alcanzar en cantidad suficiente la membrana externa del miocito que es punto diana para la acción de la insulina. En el hígado esto acontece de modo similar tanto en IRS-1 como en la IRS-2; sin embargo, esta anomalía en la fosforilización no puede explicar el incremento de la gluconeogénesis ni de la lipogénesis de novo hepática (causante del incremento de los triglicéridos plasmáticos) y que son tan características de la resistencia a la insulina²¹.

Por último, en el desarrollo de la resistencia a la insulina hay que considerar el papel de las citocinas proinflamatorias producidas en el tejido adiposo blanco y en las células estromasculares del tejido adiposo perivisceral, así como de los niveles bajos de adiponectina también propio del obeso. Constituye un enfoque interesante y probablemente muy lesivo en las fases avanzadas de la resistencia insulínica²².

En resumen, se podría decir que los estados comórbidos en la obesidad del niño y del adolescente pueden darse pero casi siempre con una expresión clínica sutil y que obliga a afinar nuestros diagnósticos: espesor del septo interventricular, insulinemias elevadas, hígado graso, etc., pero el hecho de pensar en el SM configura una actitud frente a la obesidad muy positiva para la prevención de estas complicaciones inherentes a la larga evolución del proceso.

Bibliografía

- De Filippo G, Rendina D, Strazzullo P. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362:485–93.
- Schuppan D, Gorrell MD, Kein T, Mark M, Afdhal NH. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2010;30:795–808.
- Hongo M, Hidaka H, Nakanishi K, Ichikawa M, Hirota N, Tanaka N. Association between serum uric acid levels and cardiometabolic risk factors among Japanese junior high school students. *Circ J*. 2010;74:1570–7.
- Fritsch P, Kleber M, Rusen Kranz A, Fritsch M, Muntean W, Mongge H. Haenostatic alterations in overweight children: Association between metabolic syndrome, thrombin generation and fibrinogen levels. *Atherosclerosis*. 2010;219:650–5.
- Moya M. A review of pediatric obesity in Europe from a clinical perspective. *Eur Pediatr*. 2010;4:54–7.
- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1989;37:1595–607.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299–306.
- Di Bonito P, Forziato C, Sanguigno E, Di Fraia T, Saitta F, Lardino MR. Prevalence of the metabolic syndrome using ATP-derived definitions and its relation to insulin-resistance in a cohort of Italian outpatient children. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:806–9.
- Druet C, Ong K, Marchal CL. Metabolic syndrome in children. Comparison of the International Diabetes Federation 2007 Consensus with an Adapted National Cholesterol Education Programme Definition in 300 overweight and obese French Children. *Horm Res Pediatr*. 2010;73:181–6.
- Lobstein T, Jackson-Leach R. Estimated burden of pediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2 numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1:7–10.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821–7.
- De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of pediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4:283–4.
- O'Sullivan TA, Lyons-Wall P, Bremner AP, Ambrosini GL, Huang RC, Belin LJ. Dietary glycaemic carbohydrate in relation to the metabolic syndrome in adolescents: comparison of different metabolic syndrome definitions. *Diabet Med*. 2010;27:770–8.
- DeBoer MD, Gurka MJ. Ability among adolescents for the metabolic syndrome to predict elevations in factors associated with type 2 diabetes and cardiovascular disease: data from the national health and nutrition examination survey 1992–2006. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:343–53.
- Kang HT, Lee HR, Shin JR, Park BJ, Lee YJ. Association between screen time and metabolic syndrome in children and adolescents in Korea: the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89:72–8.
- Cano A, Pérez I, Casas I, Alberola S. Determinantes de la actividad física en escolares y adolescentes: estudio OPACA. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:1524.
- Pin G, Cubel M, Martín G, Lluch M, Morell M. Hábitos y problemas con el sueño en la Comunidad Valenciana. Opinión del propio niño. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:103–15.
- Zeelie A, Moss SJ, Kruger HS. The relationship between body composition and selected metabolic syndrome markers in black adolescents in South Africa: the play study. *Nutrition*. 2010;26:1059–64.
- Park J, Hilmers DC, Mendoza JA, Stuff JE, Liu Y, Nicklas TA. Prevalence of metabolic syndrome and obesity in adolescents aged 12 to 19 years. Comparison between the United States and Korea. *J Korean Med Sci*. 2010;25:75–82.
- Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr*. 2006;149:809–16.
- Erion DM, Shulman GI. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nature Med*. 2010;16:400–2.