

# OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

**J Bel Comós, M Murillo Valles**

Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica. Servei de Pediatria.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Bel Comós J, Murillo Valles M. Obesidad y síndrome metabólico.

Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:228-35

La epidemia mundial de obesidad en la infancia y adolescencia observada en las últimas décadas ha supuesto la aparición en Pediatría de alteraciones hasta ahora más propias de la edad adulta, como el síndrome metabólico (SM).

El SM en el adulto se ha definido como la agrupación de factores como resistencia a insulina, hipertensión, dislipemia, intolerancia a glucosa y otras alteraciones metabólicas, que se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad arterioesclerótica cardiovascular.

El objetivo de este protocolo es no tanto la definición de SM en la infancia y adolescencia, como el planteamiento de una serie de cuestiones acerca del significado e importancia clínicos del SM en estas edades. La gran variabilidad observada en el concepto y en la definición de SM pediátrico plantea interrogantes acerca de su utilidad real en el contexto clínico, y es por ello que algunos autores, más que referirse a SM, prefieren expresar el riesgo en términos de factores de riesgo cardiometabólico. Por otro lado, la escasa información de que se dispone no permite conocer bien hasta qué punto el SM pediátrico predice la enfermedad adulta.

Un factor clave en la patogénesis del SM es la resistencia a insulina (RI), fenómeno observa-

do principalmente en sujetos obesos, que consiste en la presencia de resistencia a la acción de la insulina en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. La RI parece ser una variable necesaria pero no suficiente para el desarrollo de SM.

En la literatura pediátrica se han realizado diversos intentos de caracterización del SM pediátrico con un significado similar al SM del adulto. Las dificultades para concretar una definición ampliamente aceptada de SM en la infancia y adolescencia incluyen, en algunos componentes del SM (colesterol HDL, triglicéridos, cintura abdominal y presión arterial), la falta de valores normativos que puedan aplicarse en todo el mundo, diferencias étnicas, el uso de valores normativos únicos para las diferentes edades pediátricas, el hecho de que las alteraciones en los indicadores metabólicos en la mayoría de los niños son cuantitativamente moderadas, la ausencia de un rango de normalidad para la insulina en la infancia y la RI fisiológica de la pubertad. Estudios realizados en niños y adolescentes obesos han mostrado claramente cómo los cambios introducidos en las definiciones de SM determinan de forma importante la prevalencia de la enfermedad, que oscilaría entre el 15 y el 50% en función de los criterios utilizados. Además, dado que el SM está directamente relacionado con la obe-

sidad, la prevalencia de aquel aumenta a medida que aumentan la prevalencia y la intensidad de la obesidad.

Recientemente, con la idea de intentar superar los conflictos generados por las diferentes definiciones, el grupo de consenso de la International Diabetes Federation (IDF) ha propuesto una definición de SM en la infancia y adolescencia, de fácil aplicación en la práctica clínica (tabla 1).

De acuerdo con estos criterios no se puede diagnosticar síndrome metabólico en los menores de seis años, pero se sugiere seguimiento estricto en función de antecedentes familiares.

El análisis de la utilidad de esta reciente definición, basada en percentiles y en grupos de edad, requiere estudios longitudinales. Más allá de la definición, la identificación precoz de los componentes específicos del SM tiene una importancia fundamental para controlar correctamente la evolución y el tratamiento de los niños que desarrollarán alteraciones metabólicas y cardiovasculares en la vida adulta.

## SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A INSULINA

Los precursores de la enfermedad arterioesclerótica cardiovascular del adulto están ya presentes en la adolescencia. Estudios en autopsias han demostrado que la presencia de arterioesclerosis precoz en aorta y arterias coronarias está directamente asociada a los niveles de lípidos, presión arterial y obesidad en los adolescentes y adultos jóvenes.

La obesidad abdominal y la RI están relacionadas con el desarrollo de SM y riesgo cardiovascular. La RI es un factor clave en la patogenia del SM, aunque la relación entre la RI y los componentes de SM es compleja. Weiss *et al.* han demostrado que el aumento de RI es paralelo al aumento de SM en niños y adolescentes obesos.

Aunque la obesidad es la causa principal de RI en los obesos, conviene no olvidar que, en la pubertad, los niños presentan aumento fisiológico y transitorio de RI.

En los pacientes obesos, el acúmulo de ácidos grasos libres en el hígado, las células adiposas,

**Tabla 1.** Criterios de síndrome metabólico en la infancia y adolescencia de la International Diabetes Federation. El diagnóstico requiere la presencia de obesidad central y como mínimo dos de los criterios restantes.

Edad	Obesidad (cintura abdominal)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL colesterol (mg/dl)	Presión arterial (mm/Hg)	Glucosa (mg/dl)
6 < 10	≥ P90	–	–	–	–
10 < 16	≥ P90 o criterio adulto, si este es menor	≥ 150	< 40	Sistólica: > 130 Diastólica: > 85	SOG > 100 o diabetes tipo 2
> 16 (criterios del adulto)	Varones: ≥ 94 cm Mujeres: ≥ 80 cm	≥ 150	Varones: <40 Mujeres: <50	Sistólica: > 130 Diastólica: > 85	SOG > 100 o diabetes tipo 2

**P90:** percentil 90; **SOG:** sobrecarga oral de glucosa.

el páncreas y, sobre todo, el músculo esquelético, interfiere en el normal funcionamiento de la insulina y parece ser el determinante primario del aumento de RI. Además, el acúmulo de ácidos grasos en el hígado induce a RI, disminuyendo la capacidad de la insulina de supresión de la producción de glucosa. En estas condiciones, la hiperinsulinemia promueve que el hígado aumente la producción de grasa y genere hipertrigliceridemia. Por otro lado, la RI en las células adiposas da lugar a incremento de lipólisis con la consiguiente hiperlipidemia. Como consecuencia de la RI, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia, promoviendo con ello el acúmulo de ácidos grasos y generando un círculo vicioso que empeora la RI.

Estudios en adultos sugieren que uno de los mecanismos fisiopatológicos básicos en el desarrollo de SM es la RI, pero no el único, dado que no todos los pacientes con RI desarrollan SM. En este proceso están implicados, además de la obesidad y la RI, factores inflamatorios, adipocitocinas, estrés oxidativo, factores vasculares y factores hereditarios y étnicos. De hecho, el rango de influencia genética se estima importante en relación a la obesidad, la presión arterial y los niveles de lípidos. La interacción multifactorial inducirá al desarrollo de SM y al consiguiente riesgo cardiometabólico.

## IDENTIFICACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

El índice de masa corporal (IMC) es la medida más utilizada en la práctica clínica para determinar el grado de obesidad en la infancia. Da-

tos de diferentes estudios realizados en niños obesos, definidos como IMC superior al percentil 95 para edad y sexo, muestran la presencia de una clara asociación entre intensidad de la obesidad y SM. Sin embargo, la obesidad *per se*, es decir, el IMC, no es un marcador suficiente para identificar a los niños con riesgo de RI y SM y, como consecuencia, riesgo cardiometabólico. La distribución de la grasa influye de forma significativa en el desarrollo de las complicaciones metabólicas de la obesidad y, de hecho, el acúmulo de grasa visceral se asocia al desarrollo de SM en la infancia y de enfermedad cardiovascular en el adulto. La circunferencia de la cintura abdominal (CC) ha sido reconocida como el mejor indicador clínico de acúmulo de grasa visceral y, por ello, la CC puede ser una medida más adecuada en términos de SM y riesgo cardiometabólico. Existen valores de referencia de CC en niños procedentes de diversos estudios, pero, a pesar de ello, todavía no es habitual su uso en la práctica clínica.

Estudios realizados en niños con el mismo grado de obesidad muestran que los sujetos con mayor CC es más probable que presenten factores de riesgo cardiometabólico alterados cuando se comparan con los de menor CC. De hecho, el aumento de CC se asocia a presión arterial elevada, aumento de los niveles plasmáticos de colesterol LDL, triglicéridos e insulina y disminución de colesterol HDL. La asociación entre CC y este grupo de factores de riesgo cardiovascular no es solo el reflejo de un cierto grado de obesidad, sino que parece tener connotaciones fisiopatológicas, aunque los mecanismos implicados no sean claramente conocidos.

A pesar de las recomendaciones, el uso de la medida de CC en niños y adolescentes para

diagnosticar obesidad abdominal es dificultoso por la falta de guías específicas normativas de uso clínico.

Aunque el examen físico con las medidas de IMC y CC es básico, la historia familiar debe ser bien investigada, dada la influencia demostrada de factores hereditarios en el desarrollo de los diversos componentes del SM. Además, estudios recientes demuestran que los niños que no desarrollan SM de forma precoz son menos propensos a desarrollarlo más tarde.

### FENOTIPO METABÓLICO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Estudios recientes sugieren que existe un fenotipo específico de obesidad, que se asocia a alteraciones en la sensibilidad a la insulina y a complicaciones cardiometabólicas. Este fenotipo se caracteriza por una alta proporción de grasa visceral y relativamente poca grasa subcutánea, además de aumento de grasa intrahepática e intramiocelular. Este fenotipo no coincide necesariamente con los adolescentes más obesos.

La RI constituye uno de los mecanismos fisiopatológicos básicos en el desarrollo de SM y, por ello, se recomienda su investigación en todos los pacientes de riesgo.

La hipertensión arterial es uno de los componentes básicos del SM. Diversos estudios muestran una relación significativa entre los niveles de insulina y la presión arterial de los niños y, además, la insulinemia se correlaciona bien con la presión arterial futura que presen-

tarán en la adolescencia. El perfil más característico es hipertensión arterial sistólica en una primera fase, acompañada en una fase posterior de hipertensión arterial diastólica.

El perfil lipídico alterado más frecuente que presentan los pacientes con RI y SM se caracteriza básicamente por aumento de triglicéridos y disminución de colesterol HDL.

El acúmulo intrahepático de grasa es el responsable del desarrollo del “hígado graso no alcohólico”, entidad de importancia emergente en la obesidad infantil. El hígado graso no alcohólico es una entidad clínico-patológica que engloba un espectro amplio de alteraciones hepáticas, que incluyen desde la esteatosis hepática simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática. La prevalencia en Pediatría es difícil de determinar, dado que la confirmación diagnóstica requiere biopsia hepática. La mayoría de niños con hígado graso no alcohólico son asintomáticos. El aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aunque no siempre presente, y la ecografía hepática pueden ser útiles para su diagnóstico.

La historia natural del hígado graso no es bien conocida. Su patogenia es multifactorial, y parece que la RI y el estrés oxidativo estarían implicados en su desarrollo. El acúmulo de grasa abdominal se asocia a acúmulo de grasa visceral, esteatosis muscular y hepática, RI, triglicéridos elevados, colesterol HDL disminuido y adiponectina disminuida. En niños y adolescentes obesos, el acúmulo de grasa intrahepática se relaciona con la presencia de componentes de SM como RI, dislipemia y alteración del metabolismo de glucosa. Aunque tradicionalmente el hígado graso en el joven obeso no se ha incluido en la definición de SM, parece

obvio que no solo se trata de un marcador de enfermedad hepática, sino que puede ser considerado la manifestación hepática del SM y, como tal, se asocia a factores de riesgo cardiovascular. La relación entre la esteatosis hepática y las alteraciones asociadas a RI es compleja, pero parece evidente que representa una alteración metabólica destacable en los obesos y por ello debe identificarse precozmente.

La obesidad se asocia a inflamación sistémica crónica de bajo grado, caracterizada básicamente por la presencia de niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva (PCR). El aumento de la PCR se asocia a RI y presencia de componentes del SM en niños y adolescentes obesos. No se conoce bien si el estado proinflamatorio sería causa o consecuencia de SM y RI. Otras adipocitocinas proinflamatorias como IL-6 están aumentadas, y los resultados con relación al TNF- $\alpha$  son menos claros, aunque sí se ha demostrado claramente su relación con RI. Por el contrario, los niveles de adiponectina, citocina antiaterogénica, antidiabetogénica y antiinflamatoria, están disminuidos en los niños obesos.

La obesidad en la infancia se asocia a mortalidad aumentada en el adulto debida a en-

fermedad cardiovascular. Diversos estudios demuestran que la arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular del adulto comienzan y progresan lentamente en la infancia y adolescencia. La PCR es un indicador sensible y precoz de proceso arteriosclerótico y enfermedad cardiovascular. La disfunción del endotelio y el aumento del tamaño de la íntima y la media de la pared arterial se consideran los cambios más precoces de arteriosclerosis.

### Intolerancia a glucosa y diabetes tipo 2

La RI presente en niños y adolescentes obesos induce hiperinsulinemia compensadora secundaria, con el objetivo de mantener la glucosa en niveles normales; en una fase más avanzada, la secreción de la célula  $\beta$  pancreática puede deteriorarse y ser insuficiente para mantener la glucosa dentro del rango de normalidad.

La American Diabetes Association (tabla 2) establece los criterios para diagnosticar los diversos estadios de intolerancia a glucosa y diabetes tipo 2. La glucosa basal alterada, la intolerancia a glucosa y la diabetes tipo 2 son componentes del SM.

**Tabla 2.** Criterios de la American Diabetes Association para el diagnóstico de tolerancia a glucosa alterada y de diabetes.

Glucosa	Normal	Alterada	Diabetes
Ayunas	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl*	$\geq$ 126 mg/dl
SOG (2 horas)	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl**	$\geq$ 200 mg/dl
Casual	–	–	$\geq$ 200 mg/dl + clínica***

SOG: sobrecarga oral de glucosa.

\*Glucosa en ayunas alterada.

\*\*Intolerancia a glucosa.

\*\*\*Poliuria, polidipsia.

Estudios epidemiológicos demuestran que la glucosa en ayunas alterada y la intolerancia a la glucosa son dos categorías de individuos distintas y solo unos pocos presentan ambas.

La incidencia de diabetes tipo 2 es mayor en niños y adolescentes pertenecientes a minorías étnicas, como afroamericanos o hispa-

nos. La prevalencia de intolerancia a la glucosa en niños obesos en Estados Unidos se estima en un 15%, y la prevalencia de diabetes tipo 2 en un 5%; en Europa, la prevalencia es menor.

La progresión de RI y metabolismo de glucosa alterado a diabetes tipo 2 ha sido bien docu-

**Tabla 3.** Tratamiento: recomendaciones.

	Nivel 1	Nivel 2
<b>Estilo de vida</b>		
Dieta	Aporte de calorías adecuado para crecer. Grasa total 25%-35% de calorías, grasa saturada < 7%, grasa trans < 1%, colesterol < 300 mg/día	–
IMC: P85-P95	Mantener IMC hasta que, con la edad, se alcance un IMC < P85 Niños 2-4 años: reducir IMC con ganancia de peso < 1 kg por 2 cm de talla Niños ≥ 4 años: mantener IMC o mantener peso hasta, con la edad, alcanzar un IMC normal	–
IMC > P95	Infancia: mantener peso Adolescencia: pérdida gradual de peso (1-2 kg/mes)	Dietista
IMC ≥ P95 y comorbilidad	Pérdida gradual de peso (1-2 kg/mes); valorar terapia adicional para alteraciones asociadas	Dietista ± terapia farmacológica
Actividad física	Objetivo: ≥ 1 hora/día de actividad física; tiempo TV + ordenador ≤ 2 horas/día Estimular la actividad física	–
<b>Presión arterial</b>		
PA sistólica +/-diastólica = P90-P95 o PA > 120/80 mm Hg (tres determinaciones en un mes) y exceso de peso	Pérdida de peso (1-2 kg/mes) hasta alcanzar un IMC normal: disminuir ingesta calórica y aumentar actividad física	Dietista
PA sistólica ± diastólica > P95 (confirmado)	Pérdida de peso: disminuir ingesta y aumentar actividad física	Tratamiento farmacológico
<b>Lípidos: triglicéridos</b>		
TG = 150-400 mg/dl	Disminuir ingesta calórica, grasa saturada y grasa trans, y aumentar actividad física	–
TG > 400 mg/dl y exceso peso	Dietista. actividad física	Valorar tratamiento farmacológico
<b>Glucosa</b>		
Glucosa ayunas: 100-126 mg/dl y exceso peso	Pérdida peso (1-2 kg/mes) hasta IMC normal: disminuir ingesta y aumentar actividad física	–
Glucosa ayunas 100-126 mg/dl repetida	Control endocrinólogo pediátrico	Valorar tratamiento farmacológico
Glucosa casual > 200 mg/dl o glucosa en ayunas > 126 mg/dl	Control endocrinólogo pediátrico; tratamiento farmacológico de diabetes tipo 2. Mantener HbA1c < 7%	–
Adaptado de: Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B <i>et al.</i> Circulation. 2009;119:628-47.		

mentada. La identificación de niños con glucosa basal alterada es importante, dado que un tratamiento adecuado puede disminuir su progresión a diabetes tipo 2.

Los pacientes obesos desarrollan diferentes grados de RI, pero no todos presentan el metabolismo de la glucosa alterado ni evolucionan a diabetes tipo 2. Los factores que determinan que unos individuos sean más propensos a evolucionar a diabetes tipo 2 no son bien conocidos. Se observa una importante tendencia familiar, indicativa de una significativa predisposición genética. Los adolescentes obesos con tolerancia normal a la glucosa que posteriormente desarrollan intolerancia a glucosa presentarían un defecto primario en la función de la célula  $\beta$  pancreática. La diabetes tipo 2 en el niño y el adolescente es un fenómeno reciente y por ello se requieren estudios longitudinales para valorar su evolución.

## TRATAMIENTO

La combinación de dieta y actividad física es la que aporta mayores beneficios en los niños y adolescentes obesos con SM. El objetivo principal es reducir la obesidad, aumentar la actividad física e iniciar tratamiento específico para los diversos componentes de SM cuando esté indicado (tabla 3). La modificación de hábitos debe permitir perder peso, mejorar la composición corporal y modificar positivamente muchos de los componentes del SM. Incluso sin pérdida de peso significativa, los cambios en el estilo de vida y los trata-

mientos orientados a los diversos componentes del SM pueden mejorar el perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes.

## CONSIDERACIONES FINALES

Los conocimientos actuales no permiten determinar claramente la relación entre los factores de riesgo individuales, su agrupación y la enfermedad arterioesclerótica. Los factores de riesgo implicados, en realidad, suponen un *continuum* en cuanto a riesgo, y no hay duda que el proceso arterioesclerótico se acelera de forma exponencial con el incremento de factores de riesgo cardiovascular. La definición dicotómica de SM en la infancia, a pesar de diversos intentos, sigue sin generar amplio consenso. Dado que no disponemos de tratamiento específico basado en la fisiopatología del SM, sigue siendo aconsejable la reducción de peso y el aumento de actividad física, además de la terapia específica de cada factor de riesgo cuando se requiera. Esta estrategia de tratamiento no debería cambiar por el hecho de catalogar o no al paciente como portador de SM, y no existe evidencia suficiente para indicar un tratamiento más agresivo en caso de SM. Por ello, lo más importante es la identificación y el tratamiento de los diversos factores de riesgo cardiometabólico pediátrico, estén o no relacionados con el SM. Estudios metabólicos, genéticos y evolutivos de la infancia al adulto nos van a permitir conocer mejor los factores de riesgo cardiometabólico y el síndrome metabólico pediátrico.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B *et al.* Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Scientific Statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009;119: 628-47.
- D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic Syndrome in Pediatrics: Old Concepts Revised, New Concepts Discussed. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009;38:549-63.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:299-306.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:445-51.
- Barlow SE and the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007;120: S164-92.
- Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118: 1683-91.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31:S55-60.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346:802-10.
- Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21: 529-35.
- Daniels SR, Greer FR and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122: 198-208.