

Síndrome metabólico en la infancia y en la adolescencia

M.T. Muñoz Calvo, M. Güemes Hidalgo*

Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesora Asociada del Departamento de Pediatría de la UAM. CIBER Fisiopatología y Nutrición. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. *Médico Residente de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo



Resumen

El síndrome metabólico es el conjunto de factores de riesgo relacionados con la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, y los estados inflamatorios, protrombóticos y aterogénicos, todos ellos predictores de enfermedad cardiovascular. La mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia del síndrome metabólico es dependiente de las definiciones utilizadas. Los mecanismos fisiopatológicos en niños han sido poco investigados, siendo uno de los principales la resistencia a la insulina. La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas son necesarios para identificar las alteraciones de la homeostasis de la glucemia y reflejan, fundamentalmente, la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. El tratamiento comprende, en primer lugar, la realización de una dieta adecuada que tiene como objetivo mejorar la sensibilidad a la insulina y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas. Asimismo, se debe acompañar de la realización de ejercicio físico regular y un adecuado soporte psicológico. Para el tratamiento farmacológico de la obesidad grave, disponemos de algunos fármacos, siendo aún su indicación limitada en la adolescencia. En las alteraciones de la tolerancia a la glucemia, la modificación de los estilos de vida mejoran tanto la glucemia como los factores de riesgo cardiovascular. A menudo, hay que recurrir al tratamiento farmacológico, ya que los cambios en el estilo de vida son, a veces, complicados en los adolescentes. Por último, las estrategias para la prevención de la obesidad y el síndrome metabólico deben iniciarse en Atención Primaria, con programas dirigidos al ambiente familiar del niño con riesgo de obesidad y con programas desarrollados en el medio escolar.

Abstract

The metabolic syndrome is a combination of risk factors related with obesity, dyslipidemia, high blood pressure, insulin resistance, and inflammatory, prothrombotic and atherogenic states, all of these predictors of cardiovascular disease. Most of the studies show that the prevalence of the metabolic syndrome is dependent on the definitions used. The pathophysiological mechanisms in children have not been demonstrated much, one of the principal ones being insulin resistance. Measurement of fasting glucose and insulin are necessary to identify the alterations of glucose homeostasis and fundamentally reflect insulin secretion and hepatic and peripheral sensitivity. Treatment includes, in the first place, adequate diet whose objective is to improve sensitivity to insulin and prevent or correct associated metabolic and cardiovascular disorders. In addition, it should be accompanied by regular physical exercise and adequate psychological support. Some drugs are available for their pharmacological treatment of severe obesity, their indications still being limited in adolescence. In glucose tolerability alterations, modifications of style of life improves spoke glucose and cardiovascular risk factors. It is often necessary to resort to drug treatment, since changes in style of life are sometimes complicated in adolescence. Finally, the strategies for the prevention of obesity on metabolic syndrome should be initiated in Primary Care, with programs aimed at the family environment of the child with risk of obesity and with programs developed in the school setting.

Palabras clave: Obesidad; Glucemia; Triglicéridos; Diabetes; Insulina.

Key words: Obesity; Serum glucose; Triglycerides; Diabetes; Insulin.

Concepto

Se denomina síndrome metabólico (SM) la asociación de factores de riesgo relacionados con la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, todos ellos predictores de enfermedad cardiovascular.

Fue descrito por primera vez en 1988 y los criterios diagnósticos en adultos están revisados recientemente, aunque, en relación con los pacientes pediátricos, no hay un consenso reconocido internacionalmente. Existen diferentes definiciones de síndrome metabólico entre las que cabe destacar la realizada por la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁾ y la plasmada en el tercer informe de la National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults⁽²⁾. Estos criterios han sido modificados para la utilización en adolescentes por Cook y cols.⁽³⁾, y se han basado en los criterios del NCEP-ATPIII, los de la Asociación Americana de Diabetes y la Task Force para el diagnóstico de hipertensión arterial.

La International Diabetes Federation (IDF)⁽⁴⁾ postuló una modificación sobre los criterios ATP-III, donde se especifican puntos de corte para el perímetro de la cintura propios de la población europea (y otras poblaciones) y, además, resulta ser también una clasificación de uso clínico fácil y asequible. La nueva definición ha sido dividida en los siguientes grupos de edades: de 6 a 10, de 10 a 16 y ≥ 16 años. Se sugiere que, por debajo de los 10 años, no debería hablarse de síndrome metabólico, pero hay que tener en cuenta la existencia de comorbilidad y la historia familiar. De 10 a 16 años, existirían criterios diagnósticos específicos y, por encima de los 16 años, se utilizarían los criterios de la IDF para adultos. En la tabla I, se exponen estos criterios diagnósticos.

Prevalencia

La mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia de SM es dependiente de las definiciones utilizadas. El estudio NAHNES observa una prevalencia del 9,2% en el periodo 1988 a 1994, y del 12,7% de 1999 a 2000⁽⁵⁾. Utilizando los criterios de IDF, la prevalencia en población adolescente americana es

Tabla I. Síndrome metabólico: criterios IDF (Zimmet P y cols.⁽⁴⁾)

	6 - <10 años	10-16 años	>16 años
PC	$\geq P90$	$\geq P90$	≥ 94 cm en varones ≥ 80 cm en mujeres
TA	SD para SM	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg
Triglicéridos	SD para SM	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
C-HDL	SD para SM	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres
Glucemia ayunas	SD para SM	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl

SD: sin definición; PC: perímetro de cintura; TA: tensión arterial; C-HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDF: International Diabetes Federation.

de un 4,5% y, en adolescentes finlandeses, de un 2,4%⁽⁶⁾.

La prevalencia en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son.

Estudios en nuestro país en niños con moderada obesidad entre 4 y 18 años, se observa un 18% con SM (utilizando los criterios de Cook y cols.) y un 35% con resistencia a la insulina⁽⁷⁾. Otros estudios, utilizando los criterios de IDF, observan una prevalencia del 10,7% en niños y adolescentes obesos de 6 a 20 años, siendo la incidencia más elevada en pacientes obesos mayores de 16 años y del sexo masculino⁽⁸⁾. Por tanto, es necesaria una definición internacional para comparar los resultados de los diferentes estudios.

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos del SM en niños han sido poco investigados. Uno de los principales factores es la resistencia a la insulina, junto a otros como la diabetes tipo 2, la obesidad, la dislipemia y los estados inflamatorios, protrombóticos y aterogénicos.

Resistencia a la insulina

El trastorno inicial de la resistencia a la insulina (RI) parece centrarse en el adipocito y consiste en una incapacidad para continuar almacenando ácidos grasos. En condiciones normales, los triglicéridos circulantes se acumulan en el adipocito, una vez que han sido desdoblados a ácidos grasos por acción de la enzima lipoproteín-lipasa que, a su vez es estimulada por la insulina.

En personas obesas, se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos al torrente circulatorio, que juegan un papel importante en el desarrollo de la RI, contribuyendo al estrés oxidativo, la inflamación y la reactividad vascular. Además, los niveles mantenidos de ácidos grasos a largo plazo pueden llegar a ser tóxicos para la célula beta pancreática, con lo que quedaría establecida la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2⁽⁹⁾ (Fig. 1).

En presencia de resistencia a la insulina, la célula beta pancreática incrementará la secreción de insulina y, para intentar compensar esta situación, se producirá hiperinsulinismo.

Si lo consigue, se alcanzará la normogluemia pero, con los años, este mecanismo compensador irá fallando y se producirá la intolerancia a los hidratos de carbono y la diabetes tipo 2. La hipergluemia traerá como consecuencia la glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico. Progresivamente se irán sumando otros cuadros, como la hipertrigliceridemia, la hipertensión arterial, entre otros, hasta el desarrollo del cuadro completo de SM⁽⁹⁾.

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional, en particular si han mostrado un rápido incremento del peso en los primeros meses de vida, asocian a un mayor riesgo de resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y aterosclerosis en la vida adulta.

La reducción del aporte de oxígeno y nutrientes determina una respuesta

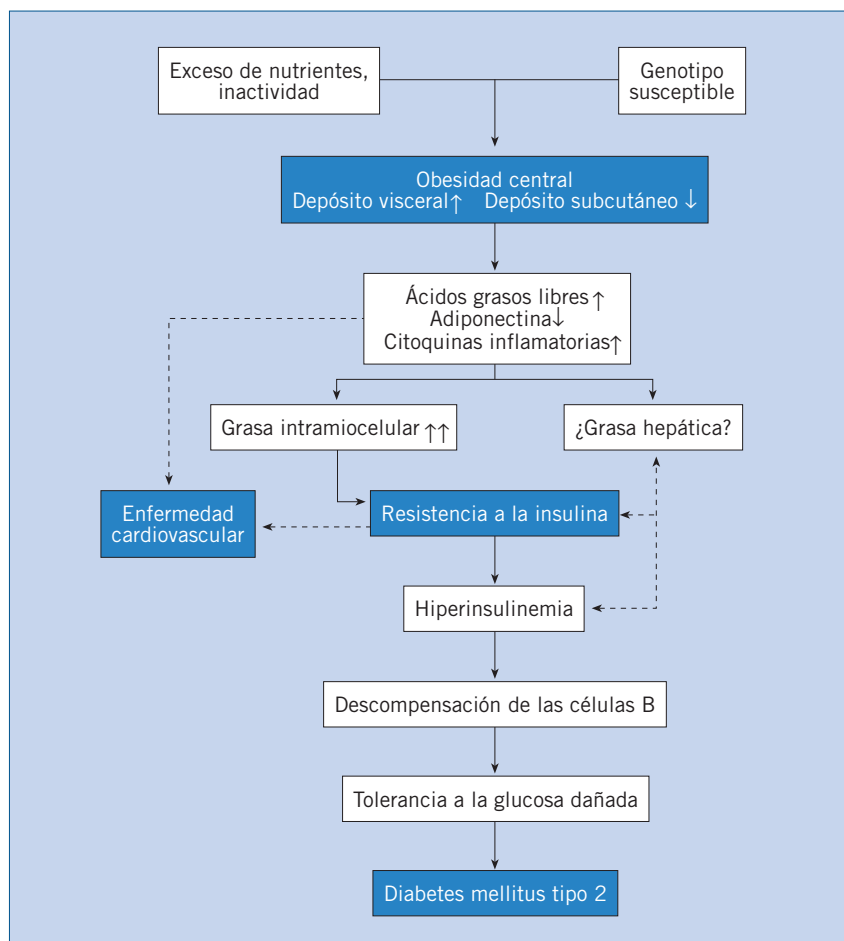


Figura 1. Mecanismos de influencia de la obesidad sobre la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo 2

Tabla II. Resistencia a la insulina: métodos de estudio	
<i>Insulina en ayunas y tras SOG</i>	
Prepúberes	>10,5 μU/ml
Púberes	>15 μU/ml
SOG	Pico máximo >150 μU/ml y/o a los 120 minutos >75 μU/ml
<i>Índice HOMA-IR: insulina en ayunas (μU/ml) x glucemia en ayunas (nmol/L)/22,5</i>	
Índice HOMA-IR	P95
Prepúberes	>2,4
Púberes	>3

adaptativa en el feto, que tiende a preservar la diferenciación y maduración de los órganos a expensas de un menor crecimiento y una menor acumulación de energía (glucógeno y grasa)⁽¹⁰⁾. Es posible que estas alteraciones metabólicas adaptativas sean las responsables de una especie de “impronta metabólica” que condicionaría en la edad adulta la mayor frecuencia observada de desarro-

llo del síndrome metabólico, con el consiguiente incremento de enfermedades cardiovasculares.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la *acantosis nigricans* se asocian a resistencia a la insulina. Diferentes estudios han demostrado que el 30% de las mujeres entre 14 y 19 años con SOP tienen alteraciones de la tolerancia a la glucosa⁽¹¹⁾. La *acantosis nigricans* es una al-

teración relacionada con la activación de los receptores de insulina en la piel por el exceso de insulina, y se encuentra presente en el 90% de niños y adolescentes con DM tipo 2.

La determinación de la glucemia y la insulina en ayunas son necesarias para identificar las alteraciones de la homeostasis de la glucemia y reflejan, fundamentalmente, la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. Además, tienen una alta especificidad y sensibilidad en identificar sujetos con resistencia a la insulina.

Los valores de los índices de resistencia a la insulina cambian a lo largo de la infancia, sobre todo en los diferentes estadios de la pubertad, ya que ésta contribuye a la insulinoresistencia. Diferentes estudios⁽¹²⁾ han demostrado que el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina es un 30% más bajo en los niños en estadios de Tanner II al IV, comparado con el estadio I y el adulto. El pico de menor sensibilidad a la insulina está en el estadio III y se recupera en el estadio V.

La cuantificación de la resistencia a la insulina se puede realizar por métodos basados en la medida de los niveles de glucemia e insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa (Tabla II). Respecto a la prevalencia de insulinoresistencia en niños obesos en nuestro país, se observan valores que van del 35 al 45% de los estudiados⁽⁷⁾.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La etiología de la DM2 es multifactorial en niños y adolescentes, destacando los factores genéticos y los ambientales. El aumento de la incidencia de DM2 se ha producido de forma paralela al aumento de la frecuencia de obesidad infantil, que puede considerarse el factor de riesgo principal para su desarrollo.

En Europa y Sudamérica, la incidencia es menor. En Alemania, se observa que un 2,5% de los niños obesos presentan alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes. En Argentina, el 1,6% presentan DM2 y un 7% alteración de la tolerancia a la glucosa⁽¹³⁾. En nuestro país, Tapia y cols. observan que el 5,4% presentan intolerancia a la glucosa y un 1,1% DM2 en población obesa⁽¹⁴⁾. López-Capapé y cols. observan un 2,4%

Tabla III. Cribado de diabetes mellitus tipo 2 en niños y en adolescentes (ADA)**Criterios**

- Sobrepeso (IMC por encima del P85 para la edad y sexo), y
- Al menos dos de los siguientes factores de riesgo:
 - Antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer y segundo grado
 - Grupo étnico no caucásico
 - Presencia de signos de resistencia a la insulina: *acantosis nigricans*, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico

¿Cuándo comenzar el estudio?

- A los 10 años o al inicio de la pubertad

Periodicidad

- Cada dos años

Método recomendado

- Glucemia basal/SOG para glucemia/insulina

con intolerancia a la glucosa y ningún caso de DM2 en población obesa⁽⁷⁾.

Los factores de riesgo para la DM tipo 2 incluyen: historia familiar de primer grado, etnia, obesidad y vida sedentaria. El riesgo de desarrollar DM tipo 2 es cinco veces más elevada en familiares de primer grado con esta patología.

La DM2 puede permanecer asintomática durante años; por este motivo, la Asociación Americana de Diabetes ha publicado unas recomendaciones para la búsqueda selectiva de DM2 en pacientes pediátricos (Tabla III). El método de cribado recomendado es la determinación de la glucemia basal, aunque la mayoría de los centros prefieren utilizar la sobre-

carga oral de glucosa para aumentar la sensibilidad, especialmente si la glucemia basal es superior a 100 mg/dl.

Los criterios diagnósticos de la DM (ADA, 2011) son los siguientes:

- HbA1c $\geq 6,5\%$ (el método debe estar estandarizado con el DCCT), o
- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o
- Glucemia a las 2 horas de la sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl, o
- Síntomas de hiperglucemia con glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl.

Una vez diagnosticada, en la mayoría de los casos es fácil determinar el tipo de diabetes que presenta el niño o el adolescente. En los últimos años, la prevalencia de sobrepeso ha aumentado en el inicio de la DM tipo 1 y, además, aproximadamente uno de cada tres pacientes pediátricos con DM2 tiene cetosis en el momento del diagnóstico, por lo que este dato no es útil en el diagnóstico diferencial (Tabla IV). La proporción de adolescentes con DM2 que presentan anticuerpos asociados a DM tipo 1 (GAD65, IA-2, antinsulina) es mayor que en la población adulta. La

Tabla IV. Características de la diabetes tipo 1 (DM1A), diabetes tipo 2 y MODY en el niño y en el adolescente

	DM1A	DM2	MODY
Historia familiar	5-10%	80%	100%
Edad	Variable	Puberal	MODY 2 en RN, otros en la pubertad
Comienzo	Agudo/severo	Lento/severo	Lento
Duración síntomas	Días o semanas	Semanas o meses	–
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	–
Obesidad	Como la población general	>90%	Infrecuente
Acantosis	No	Común	No
Hiperglucemia	Variable	Variable	En MODY 2: moderada en ayunas. En el resto más postprandial
Cetosis/ CA diagnóstico	Hasta el 40%	Hasta el 33%	Rara
HbA1c	Elevada	Elevada	Moderada elevación
Insulina/péptido C	Bajo (si hay diagnóstico precoz puede ser normal)	Normal/elevado	Normal/bajo
Sensibilidad insulina	Normal (<i>glucemia controlada</i>)	Disminuida	Normal
Autoinmunidad: (IA2, GAD, AAI, ICA)	Positivos 90%	Infrecuentes. A veces GAD (+)	Ausente
Proporción de la DM en edad pediátrica	80-90%	10-20%	5%

M: mujeres; V: varones; RN: recién nacido; CA: cetoacidosis; MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young.

presencia de anticuerpos en los adolescentes con DM2 se asocia a una evolución más agresiva de la enfermedad y predice la necesidad de añadir insulina al tratamiento más precozmente.

Obesidad

La obesidad en la infancia y la adolescencia ha experimentado un incremento progresivo en los últimos años en todos los países desarrollados.

En el capítulo 4 de esta revista, podemos revisar los aspectos más importantes de la obesidad, desde el concepto, la fisiopatología y el diagnóstico.

Dislipemia

Se caracteriza por un aumento de los niveles de triglicéridos, disminución del C-HDL y aumento del C-LDL, que se asocian estrechamente con resistencia a la insulina. La hipertrigliceridemia es la alteración más precoz en el SM, se debe al aumento de la síntesis hepática de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) y a la alteración de su catabolismo por disminución de la actividad de la lipoproteína-lipasa. Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, por ello, de los triglicéridos plasmáticos⁽¹⁵⁾.

Estado proinflamatorio y protrombótico

El tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía; antes al contrario, se trata de un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica, que libera determinados péptidos y citoquinas a la circulación. Actualmente, se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar la participación de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis. El fenómeno inicial es la disfunción endotelial, que provoca una respuesta inflamatoria de linfocitos y monocitos que termina en la aterosclerosis⁽¹⁶⁾.

Así, diferentes estudios poblacionales indican que los marcadores biológicos de la inflamación son predictores de enfermedad cardiovascular, siendo la elevación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) los que presentan una mayor correlación con las al-

teraciones que constituyen el síndrome metabólico. Los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan de forma negativa con el índice de masa corporal y con el contenido de masa grasa, en asociación con la grasa visceral. La correlación negativa entre la adiponectina circulante y la presencia de obesidad está bien establecida y la pérdida de peso determina un aumento en la concentración de adiponectina⁽¹⁶⁾. Asimismo, el estado protrombótico observado en el SM produce cambios en la coagulación y en el sistema fibrinolítico, en los trombocitos y en la células endoteliales vasculares.

Otras componentes y SM

Disfunción endotelial

Más recientemente, los métodos incruentos por la imagen han permitido el estudio del desarrollo de la aterosclerosis. Por un lado, la medición del *grosor del complejo íntima-media* en localizaciones estandarizadas de las arterias carótidas, como indicador de afectación vascular arteriosclerótica. Este grosor aumenta a medida que aumentan los factores de riesgo cardiovascular, y algunos autores han observado que el incremento de los niveles de LDL-C puede predecir el grosor del complejo íntima-media en jóvenes adultos. Por otro, la *dilatación mediada por flujo*, que permite establecer las propiedades funcionales de las arterias, incluyendo las propiedades mecánicas, como la rigidez y la distensibilidad, y las propiedades adaptativas, como la vasodilatación en respuesta a un estímulo. Un estudio realizado en niños obesos en la arteria braquial demostró una disminución de la distensibilidad arterial, aumento de las estrías grasas en la pared arterial, disfunción endotelial y aumento de la resistencia a la insulina cuando se compararon con niños normopeso⁽¹⁷⁾.

Estrés oxidativo

En adolescentes, se ha observado una asociación entre los niveles de hipertensión arterial y el estrés oxidativo, independientemente del IMC. En un estudio realizado en 295 adolescentes, se observó una relación entre el estrés oxidativo con la adiposidad y la resistencia a la insulina⁽¹⁸⁾.

SOP

Se asocia con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, y se acompaña con frecuencia de dislipemia, alteraciones de los marcadores de la inflamación y aumento de la adiposidad central, siendo estos factores de riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular⁽¹⁹⁾.

Esteatosis hepática

La prevalencia en niños obesos varía de un 13 a un 38%. Varios mecanismos fisiopatológicos parecen estar implicados en su patogénesis. Por un lado, la hiperinsulinemia asociada con la resistencia a la insulina, secundaria fundamentalmente a la adiposidad central. Por otro, el estrés oxidativo, debido a la acumulación excesiva de grasa a nivel hepático, especialmente de triglicéridos, que produce la liberación de adipocitoquinas proinflamatorias que, a nivel del hepatocito, causan apoptosis y necrosis por activación de la cascada inflamatoria, fundamentalmente del factor de necrosis tumoral alfa⁽²⁰⁾.

Tratamiento

Nutricional

Se deben realizar medidas preventivas, como cambios a estilos de vida saludables, incluyendo las medidas nutricionales y la actividad física, con el objetivo de mejorar la sensibilidad a la insulina, y prevenir o corregir las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas (Tabla V).

En cuanto a la composición de la dieta, se aconseja una dieta equilibrada, en la que el porcentaje de calorías aportadas por cada uno de los principios inmediatos sea: 50% en forma de hidratos de carbono, 30% de grasas y 20% de proteínas. Las proteínas deben ser de alto valor biológico. La grasa aportará ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles, y favorecerá la sensación de saciedad. Asimismo, los alimentos con bajo índice glucémico ayudarán a controlar la sensibilidad a la insulina y las alteraciones lipídicas, así como asegurar un aporte extra de fibra que produce mayor sensación de saciedad y disminuye la ingesta energética.

Tabla V. Recomendaciones del tratamiento del síndrome metabólico (modificado de Steimberg y cols.⁽²⁶⁾)

	Paso 1	Paso 2
Estilos de vida		
<i>Evaluación de la dieta</i>	Calorías adecuadas al crecimiento Grasa total 25-35%, saturada <7%, Grasa trans < 1%	
IMC P85-95	IMC <P85	
IMC >P95	Adolescentes: pérdida de 1-2 kg/mes para reducir el IMC	Referir dietista
IMC ≥P95 más comorbilidad	Adolescentes: pérdida de 1-2 kg/mes para reducir el IMC	Referir dietista + fármacos
<i>Actividad física</i>	≥1 hora juegos activos/día (juegos, TV, ordenador ≤2 h/día)	Referir a especialista ejercicio
Tensión arterial		
TAS/TAD P90-95	Pérdida de 1-2 kg/mes para reducir el IMC	Referir dietista
TAS/TAD >P95		Fármacos
Lípidos		
TG 150-400 mg/dl	Disminuir AGS y AGTrans	
TG 150-1000 mg/dl	Referir al dietista, bajar peso Ejercicio físico	TG 700-1.000 mg/dl Tratamiento fibratos
TG ≥1.000 mg/dl	Tratamiento fibratos	
Glucemia		
100-126 mg/dl	Pérdida de peso (1-2 kg/mes). Ejercicio físico regular	
<i>Repetir glucemia:</i>		
100-126 mg/dl	Referir al endocrinólogo	Insulino-sensibilizadores
Glucemia casual	Referir al endocrinólogo	
>200 mg/dl o glucemia Ayunas >126 mg/dl	Tratamiento diabetes	

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TG: triglicéridos.

Ejercicio físico

El ejercicio físico regular puede mejorar la sensibilidad a la insulina en un 40% y disminuir la lipogénesis. Además, mejora los niveles de C-HDL y la función endotelial. Es útil para mantener la pérdida de peso y debe ser individualizado, realizando 30-60 minutos de ejercicio aeróbico diario. Las actividades sedentarias deben realizarse menos de 2 horas al día.

Aspectos psicológicos

Se ha observado que los síntomas depresivos y el SM están unidos en ambas direcciones. Así, determinadas características psicológicas, como la depresión y la hostilidad, pueden incrementar el riesgo para el desarrollo de SM.

Tratamiento farmacológico (Tabla V)

Obesidad grave

Disponemos de algunos fármacos, siendo aún su indicación limitada en la adolescencia. El orlistat (inhibidor de la

lipasa pancreática) disminuye la absorción de grasa, pero presenta importantes efectos secundarios, como flatulencia, diarrea y déficit de vitaminas liposolubles. Es más eficaz cuando se asocia a control dietético y aumento de la actividad física. Su uso está permitido por la FDA a partir de los 12 años⁽²¹⁾.

Alteraciones de la tolerancia a la glucemia

La modificación de los estilos de vida: dieta, ejercicio físico regular, control del peso, mejoran tanto la glucemia como los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial y dislipemia). A menudo hay que recurrir al tratamiento farmacológico, ya que los cambios en el estilo de vida son a veces complicados en los adolescentes. Los pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico, especialmente si tienen cetosis, deben recibir tratamiento con insulina. Una vez controlada la hiperglucemia, puede sustituirse progresivamente por metformina, que es una biguanida cuya acción

consiste en la disminución de la gluconeogénesis hepática, incremento de la sensibilidad a la insulina y mayor captación periférica de glucosa mediada por la insulina⁽²²⁾. Asimismo, la esteatohepatitis no alcohólica asociada a obesidad presenta buena respuesta a metformina, al igual que niñas y adolescentes con hirsutismo, obesidad e hiperandrogenismo. Como principal efecto secundario, está descrita la diarrea (30%), que es dosis dependiente, pero el efecto más grave es la acidosis láctica; así que, en situaciones que predispongan a hipoxia celular, deberá ser interrumpido (infecciones, cirugía, insuficiencia respiratoria). Aprobado a partir de los 10 años por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento. Un estudio controlado con placebo, de 6 meses de duración, en adolescentes obesos con un IMC > 30 con hiperinsulinemia basal e historia familiar de DM2, produjo un descenso significativo del IMC, del perímetro de cintura y de los niveles de glucemia e insulina⁽²²⁾.

En los pacientes *asintomáticos*, cuando no son suficientes las recomendaciones del cambio en los estilos de vida para conseguir los objetivos glucémicos, debe iniciarse tratamiento con metformina. Su efecto a largo plazo sobre la HbA1C o el peso corporal es escaso en adolescentes con DM2 *asintomática*. Esto podría deberse al mal cumplimiento terapéutico debido a las molestias gastrointestinales que provoca. Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente según tolerancia. En los casos en que la metformina no consiga un control metabólico adecuado, debe iniciarse tratamiento con análogo de insulina de acción prolongada (glargina o detemir), administrada en una única dosis nocturna de 0,1-0,2 UI/kg, antes de acostarse. Si persiste el mal control metabólico, se recomienda intensificar el tratamiento, administrando análogos de acción rápida con las principales comidas. Respecto al uso de las sulfonilureas y tiazolidinedionas en adolescentes con DM2, hay varios ensayos clínicos para conocer su eficacia y seguridad pero, por el momento, el uso de estos fármacos en menores de 18 años no está recomendado.

Dislipemias

La *American Heart Association* y la *AAP* han ofrecido unas recomendaciones dietéticas basadas en las nuevas pautas dietéticas para niños mayores de 2 años de edad y adolescentes. La ingesta calórica debe ser adecuada con la suficiente actividad física, para conseguir un peso adecuado. Se deben consumir más frutas, verduras, pescados, cereales integrales y productos lácteos desnatados. Se recomienda la disminución de zumos de frutas, bebidas y alimentos edulcorados con azúcar y sal. Además, recomiendan una ingesta de ácidos grasos *trans* (alimentos procesados y preparados) de <1% de las calorías totales.

Los estanoles y esteroides de plantas se añaden a las margarinas, zumos de naranja, yogur líquido, barras de cereales y suplementos dietéticos. Estos compuestos actúan disminuyendo la absorción intestinal de colesterol exógeno de origen alimentario, así como del colesterol endógeno de origen biliar, demostrándose en adultos una disminución del CT de un 10-15%, con

mínimos efectos adversos. La seguridad de estos compuestos no está suficientemente establecida, ya que pueden disminuir la absorción de vitaminas y betacarotenos solubles⁽²³⁾.

Los diferentes consensos y guías clínicas recomiendan el inicio del tratamiento farmacológico a partir de los 10 años de edad o en varones al inicio de la pubertad (Tanner II) y en mujeres tras la primera menstruación, después de un tratamiento dietético adecuado de seis meses a un año, siempre que los niveles de C-LDL sean superiores a 190 mg/dl o a 160 mg/dl y existan antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o el niño tenga dos o más factores de riesgo asociados. Entre los fármacos de que podemos disponer en la infancia y la adolescencia están los siguientes⁽²⁴⁾:

1. **Resinas de intercambio iónico.** Los estudios en población infantil han demostrado una reducción en los niveles de C-LDL de un 16 a un 19%. El grado de cumplimiento es variable, oscilando alrededor de un 75%, y no se han observado cambios en el patrón de crecimiento, aunque sí se detecta una disminución de los niveles séricos de folatos, carotenoides y vitamina E. Estas sustancias no tienen toxicidad sistémica, ya que no se absorben, por lo cual son potencialmente seguras en niños.
2. **Ezetimibe** se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo su paso hacia el hígado. Posiblemente, por su mecanismo de acción y la casi ausencia de efectos adversos, van a ser el sustituto ideal de las resinas, mucho peor toleradas y menos eficaces. Serían el paso inicial junto a la dieta en el tratamiento de las hipercolesterolemias.
3. **Estatinas** disminuyen la síntesis endógena de colesterol mediante inhibición competitiva de la enzima HMG-CoA reductasa, enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. Respecto a los efectos adversos, no se han publicado casos de miositis, miopatía o rhabdomiolisis, y se han encontrado algunos casos de elevaciones *asintomáticas* de la CPK y enzimas hepáticas, que han rever-

tido con un descenso de las dosis de la medicación sin necesidad de suspender el tratamiento. Tampoco se han detectado trastornos del crecimiento, ni del desarrollo puberal ni del metabolismo de las vitaminas. La reducción de los niveles de LDL-C oscila entre el 17-45% dependiendo de la estatina y de la dosis utilizada⁽²⁵⁾.

4. **Fibratos** son sustancias químicas derivadas del ácido fólico (ácido clorofenoxiisobutírico). Actúan estimulando los receptores nucleares denominados "receptores activados de proliferación de los peroxisomas" (PPAR), en concreto los alfa. Da lugar a un aumento del catabolismo de las partículas ricas en TG y a una disminución plasmática de las concentraciones de VLDL y triglicéridos. Producen un aumento de HDL-C y una disminución moderada del LDL-C. Los más utilizados son el bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozil. Los principales efectos adversos encontrados en adultos han sido leves y pasajeros, siendo los más frecuentes gastrointestinales (anorexia, sensación de opresión del estómago, náuseas, elevación de transaminasas), dermatológicos (erupción cutánea, prurito, urticaria), hematológicos, musculares (mialgias, debilidad muscular, calambres musculares y aumentos considerables de la CPK) y neurológicos (cefalea)⁽²⁴⁾. Hay aún escasos ensayos sobre su utilización en niños, si bien muy recientemente ha sido publicada una propuesta de manejo de la hipertrigliceridemia durante la infancia, en la que los fibratos juegan un papel primordial (Tabla V).

Hipertensión arterial

En la fase de pre-hipertensión (niveles de TA entre el percentil 90-95 o TA >120/80 mmHg en adolescentes), la recomendación es realizar cambios en los estilos de vida, principalmente si existe historia familiar de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular prematura, con pérdida de 1-2 kg de peso/mes (Tabla V). Si existieran niveles de tensión arterial superiores al percentil 95, deberá iniciarse tratamiento farmacológico, aunque no hay consenso

sobre qué fármacos utilizar en niños y adolescentes, siendo el objetivo reducir la morbi-mortalidad cardiovascular a largo plazo ⁽²⁶⁾.

Prevención

Las estrategias para la prevención de la obesidad y el SM deben iniciarse en Atención Primaria, con programas dirigidos al ambiente familiar del niño con riesgo de obesidad y con programas desarrollados en el medio escolar.

La modificación de los estilos de vida se considera un elemento clave a la hora de mejorar los diferentes factores que definen el SM. Asimismo, la ingesta de fibra vegetal sería beneficiosa para disminuir la respuesta de la glucemia y la insulina postprandial, así como para disminuir los niveles de C-LDL y tener efectos positivos sobre la tensión arterial y los diferentes marcadores de la inflamación.

Se deben recomendar prácticas alimentarias saludables, entre las que destacan: crear costumbres culinarias sanas en el hogar (alimentos bajos en grasa y raciones de tamaño pequeño, evitando la ingesta de bebidas azucaradas y refrescos), reducir el número de comidas fuera del hogar (hipercalóricas y ricas en grasa) hasta un máximo de una vez a la semana, acostumar a los niños a que coman en lugares y horarios asignados para ello y esforzarse en ofrecer los alimentos recomendables de la forma más apetecible para cada niño en concreto ⁽²⁷⁾.

La diabetes mellitus tipo 2, hasta hace algunos años excepcional en adolescentes y niños, ha incrementado su prevalencia, sobre todo durante la pubertad. Como puede permanecer asintomática durante años, la Asociación Americana de Diabetes ha publicado unas recomendaciones para la búsqueda selectiva de DM2 en pacientes pediátricos.

Es conveniente sensibilizar a la opinión pública y al personal sanitario de que la obesidad puede llegar a ser imposible de curar, y que la identificación precoz de los niños obesos y su correcto tratamiento puede, al menos en parte, reducir la intensidad de este trastorno, y prevenir las complicaciones a largo plazo.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.** WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: Department of Non-communicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.
- 2.** ATPIII. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486-97.
- 3.** 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, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 821-7.
- 4.*** Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. Ped Diabetes. 2007; 8: 299-306.
- 5.* Johnson WD, Kroon JJ, Greenway FL, Bouchard C, Ryan D, Katzmarzyk PT. Prevalence of risk factors for metabolic syndrome in adolescents: National Health and 5. Nutrition Examination Survey (NHANES), 2001-2006. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009; 163: 371-7.
- 6.* Taylor AM, Peeters PH, Norat T, Vineis P, Romaguera D. An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. Int J Pediatr Obes. 2010; 5(3): 202-13.
- 7.* López-Capapé M, Alonso, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. Eur J Endocrinol. 2006; 155: 313-9.
- 8.* Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad. An Pediatr (Barc). 2011; 75(2): 135.e1-135.e9 (doi: 10.1016/j.anepedi. 2011.03.025).
- 9.** Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. Metab Syndr Relat Disord. 2010; 8: 1-14.
- 10.* Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 1401-6.
- 11.** Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2010; 23: 7-10.
- 12.*** Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 5189-98.
- 13.* Mazza CS, Ozuna B, Krochik AG, Araujo MB. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in obese Argentinean children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18(5): 491-8.
- 14.* Tapia L, López-Siguero JP, Jurado A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. An Pediatr (Barc). 2007; 67: 352-61.
- 15.*** Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics. 2008; 122: 198-208.
- 16.* Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. Curr Opin Lipidol. 2008; 19: 11-5.
- 17.* Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 292: H904-11.
- 18.* Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. J Cardiometab Syndr. 2006; 1: 248-52.
- 19.** Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Int J Obes (Lond). 2008; 32: 1035-41.
- 20.* Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics. 2006; 118: 1388-93.
- 21.** Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Bol-drin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. JAMA. 2005; 293: 2873-83.
- 22.** Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2074-80.
- 23.*** Kwtierovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 4200-9.
- 24.** Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. Curr Opin Pediatr. 2010; 22: 485-93.
- 25.* Leberthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets

for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 673-80.

- 26.** Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML; 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. 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.

Bibliografía recomendada

- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and ado-

lescents – an IDF consensus report. *Ped Diabetes* 2007; 8: 299-306.

En el año 2007, la Federación Internacional de Diabetes publicó unos criterios diagnósticos para niños y adolescentes por grupos de edades, que pueden ser utilizados en la práctica clínica diaria.

- Halpern A, Mancini MC, Magalhães ME, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2: 55.

Documento realizado por el Departamento de Síndrome Metabólico de la Sociedad de Diabetes de Brasil, donde resalta la prevalencia elevada de obesidad asociada a síndrome metabólico en niños y adolescentes.

- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5189-98.

Recomendaciones de diferentes sociedades científicas sobre los criterios diagnósticos actuales de resistencia a la insulina.

- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Bol-drin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 2873-83.

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en adolescentes obesos de 9 a 18 años de edad, y de 6 meses de duración. Observan una disminución del IMC de -1,26 kg/m², del perímetro de cintura de -2,8 cm, así como de los niveles de glucemia e insulina basales.

- Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010; 122(16): 1604-11.

Identificar a pacientes pediátricos con síndrome metabólico es controvertido. Este estudio determina el síndrome metabólico como factor de riesgo para la aterosclerosis y diabetes tipo 2 en la vida adulta.

Caso clínico

Motivo de consulta

Varón de 12 años y 6 meses, de raza caucásica, que consulta por incremento de peso desde los tres años de edad.

Antecedentes familiares

Padre con obesidad y diabetes tipo 2 (en tratamiento con dieta e hipoglucemiantes orales), talla 175 cm, desarrollo puberal normal. Madre con obesidad e hipercolesterolemia (en tratamiento con dieta y esteroides vegetales), talla 165 cm, menarquia a los 12 años. G-A-V: 3-0-3. Tío paterno y abuela paterna: diabetes tipo 2. Tía materna hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, en tratamiento con estatinas. Talla genética: 176 ± 5 cm.

Antecedentes personales

Embarazo controlado, normal. Parto a las 39 semanas, eutócico, vaginal. PRN: 3.850 g, LRN: 51 cm. Periodo neonatal normal. Pruebas metabólicas normales. Lactancia materna tres meses, sin intolerancias alimentarias.

Desarrollo psicomotor: normal. Inmunizaciones correctas. Enfermedades anteriores: nada que reseñar.

Exploración física

Edad: 12 años y 6 meses. Peso: 65 kg (+ 2,9 DE), talla: 148 cm (P50), IMC: 29,6 (+4,2 DE). Perímetro de cintura: 92 cm (P>90). TA: 100/60 mmHg. Buen estado

general. Coloración normal de piel y mucosas. Obesidad central. Estrías de distensión en abdomen y cara interna de muslos. Acantosis en cuello. Cuello: no se palpa bocio. ACP: normal. Abdomen: blando, depresible, sin visceromegalías. Genitales masculinos normales. Tanner II (testes de 4 ml, en bolsas, pubarquia 1, axilarquia a). Resto de la exploración normal.

Estudios complementarios

Hemograma: fórmula y recuentos normales.

Bioquímica general: normal.

Lipidograma: CT: 280 mg/dl (vn: 120-200), triglicéridos: 220 mg/dl (vn: <100), C-HDL: 35 mg/dl (vn: 35-75), C-LDL: 210 mg/dl, C-VLDL: 34 mg/dl.

Función tiroidea: TSH: 4,5 mUI/ml (vn: 0,5-6), T4 libre: 0,99 ng/dl (vn: 0,65-1,4). Glucemia: 110 mg/dl (vn: 70-100). Insulina basal: μ UI/ml.

Sobrecarga oral de glucosa: glucemia basal: 110 mg/dl, a los 120 minutos: 188 mg/dl. Insulina basal: 30 μ UI/ml, pico: 290 μ UI/ml, a los 120 minutos: 180 μ UI/ml. HbA1c: 6,9%. Cortisol libre en orina de 24 horas: 35 μ g/24 h (vn: 30-243).

Edad ósea: 13 años y 6 meses para una edad cronológica de 12 años y 6 meses.

Ecografía hepática: signos de marcada esteatosis hepática.