# Síndrome metabólico

## M. Güemes-Hidalgo\*, M.T. Muñoz-Calvo\*\*

\*Departamento de Endocrinología. Great Ormond Street Hospital for Children. Londres. Reino Unido. \*\*Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Profesora Asociada de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid



### Resumen

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo, que requieren la presencia de obesidad de predominio central, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, todos ellos, predictores de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en el futuro. La mayoría de los estudios demuestran que la prevalencia de síndrome metabólico es dependiente de las definiciones utilizadas, observando una prevalencia mayor en la región mediterránea que en la zona central y norte de Europa. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos, uno de los principales es la resistencia a la insulina. 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. El tratamiento del síndrome metabólico 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. En las alteraciones de la tolerancia a la glucemia, la modificación de los estilos de vida mejora, tanto la glucemia como los factores de riesgo cardiovascular. A menudo, hay que recurrir al tratamiento farmacológico, va 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**

Metabolic syndrome is a combination of risk factors, namely centrally distributed obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance, all of which are future predisposing factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes. Most studies demonstrate that the prevalence of metabolic syndrome depends on the employed definition, and show a higher prevalence in the Mediterranean region than in north and central Europe. One of the main pathophysiological mechanisms is insulin resistance. Fasting glucose and insulin determinations are needed to detect abnormalities in glucose homeostasis, and indicate the secretion of insulin and its sensitivity in liver and peripheral tissues. The management of metabolic syndrome initially involves implementing an appropriate diet that leads to amelioration of the sensitivity to insulin and prevention/modification of the associated metabolic and cardiovascular abnormalities. This must be combined with regular exercise and adequate psychological support. In impaired glucose tolerance, the modification of life style will positively impact glycaemia and cardiovascular risk factors. Given the difficulty in modifying the lifestyle among adolescents. medication may need to be employed. Lastly, the strategies to prevent obesity and metabolic syndrome need to be initiated in the primary care setting, with programmes for families of children at risk of obesity, and with programmes implemented in schools

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

Key words: Obesity; Glycaemia; Triglycerides; Diabetes; Insulin.

Pediatr Integral 2015; XIX (6): 428-435

### Concepto

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo, que requieren la presencia de obesidad de predominio central, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, todos ellos, predictores de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en el futuro.

ue descrito por primera vez en 1988 y los criterios diagnósticos en adultos han sido 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<sup>(1)</sup> 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<sup>(2)</sup>. Estos criterios han sido modificados

**Tabla I.** Criterios diagnósticos del síndrome metabólico (SM) en la adolescencia según la IDF: Federación Internacional de Diabetes [Zimmet P *et al.*<sup>(4)</sup>]

	6-<10 años	10-16 años	>16 años
Perímetro de cintura	≥P90	≥P90	≥90cm en varones ≥80cm en mujeres
Tensión arterial	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/dI
ATG	SD para SM	≥100 mg/dl	≥100 mg/dl

SD: Sin definición; TA= tensión arterial; C-HDL= lipoproteínas de alta densidad; ATG: alteración de la glucemia en ayunas.

para la utilización en adolescentes por Cook *et al.*<sup>(3)</sup>, 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.

Los criterios establecidos por la Internacional Diabetes Federation en 2007(4) postulan 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 v 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 prevalencia en la infancia se incrementa en los niños y adolescentes obesos; tanto más, cuanto más obesos son.

Estudios recientes en nuestro país, en adolescentes entre 12 y 17 años, observan una prevalencia del 3,8% según los criterios IDF, no encontrando diferencias entre sexos ni en grupos de edad. Los factores asociados fueron la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>(5)</sup>. En adolescentes de 15 años, en un estudio conjunto de Dinamarca, Estonia y Portugal, la prevalencia fue de un 1,4%, según los criterios IDF<sup>(6)</sup>. En adolescentes griegos, la prevalencia fue del 8%, con los criterios anteriores<sup>(7)</sup>. Por tanto, en la región mediterránea, la prevalencia es mayor que en la zona central y norte de Europa.

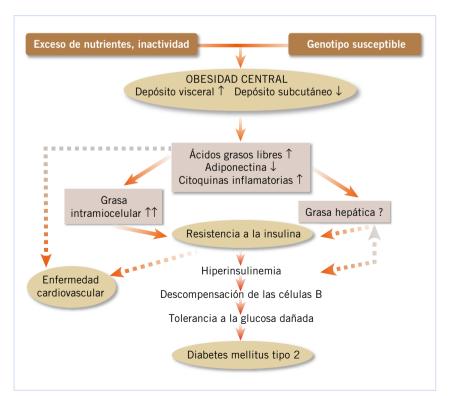
## Fisiopatología

Uno de los principales factores implicados 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 (RI)

La RI se define como la disminución de la capacidad de la insulina plasmática para, en concentraciones habituales, promover la captación periférica de glucosa, suprimir la gluconeogénesis hepática e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que ocasiona un aumento compensador de la secreción de insulina que puede derivar en una intolerancia a los hidratos de carbono e incluso en una diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuando esta capacidad compensadora fracasa<sup>(8)</sup>.

El trastorno inicial de la 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



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

que han sido desdoblados a ácidos grasos por acción de la enzima lipoproteín-lipasa, que a su vez es estimulada por la insulina<sup>(8)</sup>.

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<sup>(9)</sup> (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 normoglucemia, pero con los años este mecanismo compensador irá fallando (Fig. 2). La hiperglucemia 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<sup>(9)</sup>.

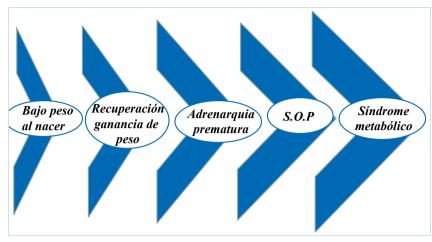


Figura 3. Causas potenciales que podrían relacionar el bajo peso al nacer con la adrenarquia prematura, síndrome de ovario poliquístico y el desarrollo de síndrome metabólico en la vida adulta.

Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional, en particular si se ha seguido de un rápido incremento del peso en los primeros meses de vida, presentan un mayor riesgo de resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y aterosclerosis en la vida adulta (Fig. 3). La reducción del aporte de oxígeno y nutrientes determina una respuesta 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 desarrollo 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, y el 55%-75% asocian sobrepeso/obesidad<sup>(11)</sup>. La *acantosis nigricans* es una alteración 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 DM2<sup>(12)</sup>.

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.

Los valores de los índices de RI cambian a lo largo de la infancia, sobre todo en los diferentes estadios de la pubertad, ya que esta contribuye a la insulinorresistencia. Diferentes estudios<sup>(13)</sup> 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 insu-

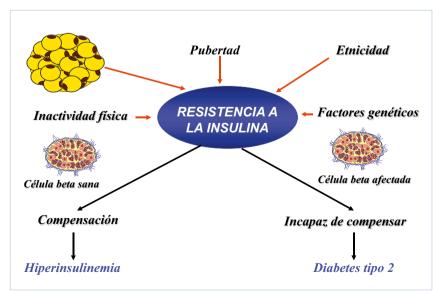


Figura 2. Insulinorresistencia: factores y consecuencias.

lina está en el estadio III, y se recupera en el estadio V.

La cuantificación de la RI se puede realizar por métodos basados en la medida de los niveles de glucemia e insulina en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa. Asimismo, el índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) estima la RI como el producto de la insulina en ayunas (en mcUI/ml) por la glucemia en ayunas (en mmol/l), dividido por 22,5. Estudios realizados en nuestro país en niños y adolescentes, establecen el punto de corte según los estadios de Tanner II, III y IV en 3,23, 4,27 y 4,87, respectivamente<sup>(14)</sup>.

### 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.

El estudio SEARCH observa una incidencia de DM2 en blancos no hispanos de 3/100.000 entre 10 y 19 años, y la edad más prevalente son jóvenes entre 15 y 19 años<sup>(15)</sup>.

Los factores de riesgo para la DM2 incluyen: historia familiar de primer grado, tipo de etnia, obesidad y vida sedentaria. El riesgo de desarrollar DM2 es cinco veces más elevada si hay familiares de primer grado con esta patología<sup>(15)</sup>.

El método de cribado recomendado es la determinación de la glucemia basal, aunque la mayoría de los centros prefieren utilizar la sobrecarga 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, 2015) son los siguientes<sup>(16)</sup>:

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

El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) se hará en aquellos casos en los que el paciente pertenezca a un grupo étnico de riesgo (hispano, afroamericano) y/o existan alteraciones de la glucemia (> 100 mg/dl) o insulinemia basales (> 15 μU/ml), dislipemia, hipertensión arterial, antecedentes familiares de DM2, o condiciones asociadas a la RI, tales como acantosis nigricans o síntomas del SOP. Por medio de estos estudios, se pueden definir las siguientes entidades diagnósticas: alteración de la glucemia en ayunas (AGA, > 100 mg/dl); intolerancia a los hidratos de carbono (IHC, glucemia tras 2 horas en el TTOG = 140-199 mg/dl); y DM2 (glucemia en ayunas > 126 mg/dl o tras 2 horas del TTOG > 200 mg/dl, repetidas en 2 ocasiones). En este último caso, es preciso registrar la cifra de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que desde el año 2010, es también propuesta por la American Diabetes Association (ADA) como marcador diagnóstico de prediabetes (5,7-6,4%) o diabetes (si supera 6,5%)<sup>(16)</sup>.

#### **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 correspondiente de esta revista, podemos revisar los aspectos más importantes de la obesidad, incluyendo 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 RI. 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 lipoproteinlipasa. Como consecuencia de estas alteraciones, se produce un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y, por ello, de los triglicéridos plasmáticos<sup>(17)</sup>.

## Estado proinflamatorio y protrombótico

El tejido adiposo no es un reservorio pasivo de energía, al contrario, se trata de un auténtico órgano de gran actividad endocrina y metabólica, que segrega 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 aterotrombosis<sup>(18)</sup>.

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 interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), los que presentan una mayor correlación con las alteraciones 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<sup>(18)</sup>. Asimismo, el estado protrombótico observado en el SM produce cambios en la coagulación, en el sistema fibrinolítico, en los trombocitos y en la células endoteliales vasculares.

#### Otros componentes y SM

## Disfunción endotelial

Más recientemente, métodos de imagen incruentos 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, es 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, está 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<sup>(19)</sup>.

#### Estrés oxidativo

En adolescentes, se ha observado una asociación entre los niveles de hipertensión arterial y el estrés oxidativo, independiente del índice de masa corporal (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<sup>(20)</sup>.

#### SOP

Es un trastorno de presentación heterogénea, cuyas manifestaciones pueden ser diferentes entre pacientes. Las manifestaciones clínicas son: hirsutismo, irregularidades menstruales (oligomenorrea que persiste más de dos años después de la menarquia, amenorrea o hemorragia uterina disfuncional), acné, alopecia y, durante la etapa reproductiva, infertilidad. 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(21).

#### Esteatosis hepática

Varios mecanismos fisiopatológicos parecen estar implicados en su patogénesis. Por un lado, la hiperinsulinemia asociada con la resistencia a la insulina, secundaria fundamentalmente a 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 adipocitocinas proinflamatorias que, a nivel del hepatocito causan apoptosis y necrosis por activación de la cascada inflamatoria, fundamentalmente del factor de necrosis tumoral alfa<sup>(22)</sup>.

#### **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.

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.

#### 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 durante 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

#### Obesidad

Ver capítulo correspondiente en esta revista.

## Alteraciones de la tolerancia a la glucemia-Diabetes tipo 2

La modificación de los estilos de vida: dieta, ejercicio físico regular y 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 producción hepática de glucosa, incremento de la sensibilidad a la insulina y mayor captación periférica de glucosa mediada por la insulina<sup>(23)</sup>. Asimismo, la esteatohepatitis no alcohólica asociada a obesidad presenta buena respuesta a metformina, al igual que en 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 interrumpida (infecciones, cirugía, insuficiencia respiratoria). Está aprobado a partir de los 10 años por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento.

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<sup>(24)</sup>. 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 análogos de insulina. En la figura 4, está representado el algoritmo de tratamiento de la DM2 en niños y adolescentes<sup>(15)</sup>.

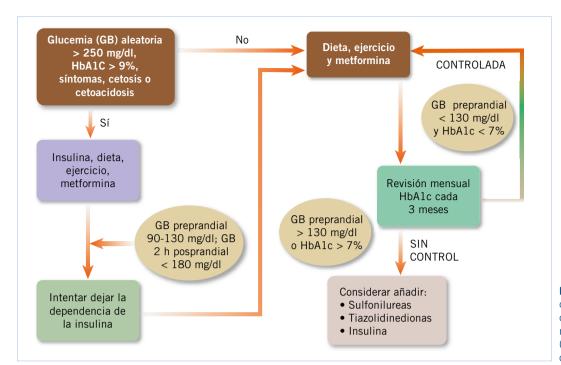


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes (Onge ES et al., cita 15).

#### Dislipemias

La American Heart Association y la Academia Americana de Pediatría han ofrecido unas recomendaciones dietéticas basadas en las nuevas pautas 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 esteroles 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<sup>(25)</sup>.

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 que podemos disponer en la infancia y la adolescencia están los siguientes<sup>(26)</sup>:

- 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, carotinoides y vitamina E. Estas sustancias no tienen toxicidad sistémica, ya que no se absorben, por lo cual son potencialmente seguras en niños<sup>(25)</sup>.
- Ezetimibe: se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo su paso

hacía el hígado. Posiblemente, por su mecanismo de acción y la casi ausencia de efectos adversos, va a ser el sustituto ideal de las resinas, mucho peor toleradas y menos eficaces. Sería el paso inicial junto a la dieta en el tratamiento de las hipercolesterolemias<sup>(25)</sup>.

- 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 rabdomiolisis, y se han encontrado algunos casos de elevaciones asintomáticas de la CPK y enzimas hepáticas, que han revertido 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 la dosis utilizada<sup>(27)</sup>.
- Fibratos: son sustancias químicas derivadas del ácido fíbrico (ácido clorofenoxiisobutírico). Actúan estimulando los receptores nucleares denominados "recepto-

res activados de proliferación de los peroxisomas" (PPAR), en concreto los alfa. Dan 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: bezafibrato, fenabibrato y gemfibrozil<sup>(25)</sup>. 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 (citopenias), musculares (mialgias, debilidad muscular, calambres musculares y aumentos considerables de la CPK) y neurológicos (cefalea). 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.

#### Hipertensión arterial

En la fase de pre-hipertensión (niveles de T.A. 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. Si existieran niveles de tensión arterial superior 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<sup>(28)</sup>.

#### 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-HDL 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 (refrescos), reducir el número de comidas fuera del hogar (hipercalóricas y ricas en grasa) hasta un máximo de una vez a la semana, acostumbrar 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<sup>(29)</sup>.

La DM2, 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Galera-Martínez R, García-García E, Vázquez-López Mª, Ortíz-Pérez M, Ruiz-Sánchez M, Martín-González M, et al. Prevalence of metabolic syndrome among adolescents in a city in the Mediterranean area: comparison of two definitions. Nutr Hosp. 2015; 32: 627-33.
- Ekelund U, Anderssen S, Andersen LB, Riddoch CJ, Sardinha LB, Luan J, Froberg K, Brage S. Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population-based sample of European youth. Am J Clin Nutr. 2009; 89: 90-6.
- Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, Georgiou E, Mountokalakis TD. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. Circulation. 2012; 125: 902-10
- 8. Ho M, Garnett SP, Baur LA. Child-hood obesity and insulin resistance: how should it be managed? Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014; 16: 351.
- Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. Metab Syndr Relat Disord. 2010; 8: 1-14.
- Lakshmy R. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. Rev Endocr Metab Disord. 2013; 14: 229-40
- 11. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. Horm Res Paediatr. 2015; 83: 376-89.
- 12. Yang M, Gong S, Ye SQ, Lyman B, Geng L, Chen P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in children: focus on nutritional interventions. Nutrients. 2014: 6: 4691-705.
- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-IS-PAD-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.
- 14. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. The HOMA and

- QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. An Pediatr (Barc). 2007; 66: 481-90.
- Onge ES, Miller SA, Motycka C, DeBerry A. A review of the treatment of type 2 diabetes in children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2015; 20: 4-16.
- 16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015; 38, suppl S8-S16.
- 17. Mata P, Alonso R, Ruiz A, González-Juanatey JR, Badimón L, Díaz-Díaz JL, Muñoz MT, Muñiz O, Galve E, Irigoyen L, Fuentes-Jiménez F, Dalmau J, Pérez-Jiménez F y otros colaboradores. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipercolesterolemia Familiar en España. Documento de Consenso. Semergen. 2015; 41: 24-33.
- 18. Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. J Endocrinol. 2013; 216: T1-T15.
- 19. Masquio DC, de Piano A, Sanches PL, Corgosinho FC, Campos RM, Carnier J, et al. The effect of weight loss magnitude on pro-/anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 79: 55-64.

- 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.
- Michaliszyn SF, Lee S, Tfayli H, Arslanian S. Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver in obese adolescents: association with metabolic risk profile. Fertil Steril. 2013; 100: 1745-51.
- Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. Horm Res Paediatr. 2014; 82: 283-9.
- Brufani C, Crinò A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. Horm Res Paediatr. 2013; 80: 78-85.
- 24. TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and β-cell function in TODAY. Diabetes Care. 2013; 36(6): 1749-57.
- Braamskamp MJ, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ. Management of hypercholesterolemia in children. Paediatr Drugs. 2014; 16(2): 105-14.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mi-

- etus-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.
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 23; 7: CD006401.
- Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. Pediatrics. 2007; 120 Suppl 4: S164-S192.
- Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. Pediatr Clin North Am. 2015; 62: 821-40

#### Caso clínico

#### Motivo de consulta

Adolescente de 14 años y 6 meses, de raza caucásica, que consulta por incremento de peso desde los ocho años de edad.

#### **Antecedentes familiares**

Madre: diabetes tipo 2 (en tratamiento con dieta e hipoglucemiantes orales), talla: 160 cm, menarquia a los 12 años, G-A-V: 3-0-3. Padre: obesidad e hipercolesterolemia (en tratamiento con estatinas), talla: 170 cm, desarrollo puberal normal. Talla genética:  $158 \pm 5$  cm. Tío materno y abuela materna diabetes tipo 2.

## Antecedentes personales

Embarazo controlado, normal. Parto a las 39 semanas, eutócico, vaginal. PRN: 3.050 g, LRN: 49 cm. Periodo neonatal normal. Pruebas metabólicas normales. Lactancia materna cuatro meses, sin intolerancias alimentarias.

Desarrollo psicomotor normal. Inmunizaciones correctas. Menarquia a los 12 años y 6 meses, ciclos irregulares.

#### Exploración física

Edad: 14 años y 6 meses; peso: 71 kg (+2,73 DE), talla: 159 cm (P 50-75); IMC: 28,08 (+ 2,57 DE). Perímetro de

cintura 90 cm (P>90). T.A.: 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 visceromegalias. Genitales femeninos normales. Tanner V (telarquia 5, pubarquia 5, axilarquia c). Resto de la exploración normal.

#### **Estudios complementarios**

Hemograma: fórmula y recuentos normales.

Bioquímica general: normal.

 $\label{lipidograma: CT: 280 mg/dl (vn: 120-200), Triglicéridos: 240 mg/dl (vn: <150), C-HDL: 35 mg/dl (vn: 35-75), C-LDL: 210 mg/dl, C-VLDL: 34 mg/dl.}$ 

Función tiroidea: TSH: 4,5 mUI/mI (vn: 0,5-6), T4 libre: 0,99 ng/dI (vn: 0,65-1,4). Glucemia: 110 mg/dI (vn: 70-100). Insulina basal:  $25 \mu UI/mI$ .

Sobrecarga oral de glucosa: Glucemia basal: 110 mg/dl, a los 120 minutos: 190 mg/dl. Insulina basal: 38  $\mu$ Ul/ml, pico: 250  $\mu$ Ul/ml, a los 120 minutos: 100  $\mu$ Ul/ml. HbA1c: 6,9%. Cortisol libre en orina de 24 horas: 35  $\mu$ g/24 h (vn: 30-243).

Ecografía hepática: signos de marcada esteatosis hepática.



A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

#### Síndrome metabólico

- 33. ¿Cuál de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico entre 10 y 16 años NO es correcto?
  - a. Perímetro de cintura ≥ P90.
  - b. Niveles de C-HDL < 40 mg/dl.
  - c. Tensión arterial sistólica <130 mmHg y TA disatólica <85 mmHg.
  - d. Niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dl.
  - e. Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl.
- 34. Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional, si han mostrado un incremento rápido de peso en los primeros meses de la vida, asocian mayor riesgo de:
  - a. Diabetes tipo 2.
  - b. Hipertensión arterial.
  - c. Resistencia a la insulina.
  - d. Todas las anteriores son correctas.
  - e. Son correctas a y b.
- 35. Los factores de riesgo para la diabetes tipo 2, son:

- a. Historia familiar de primer grado.
- b. Sedentarismo.
- c. Obesidad.
- d. Todas las anteriores.
- e. La primera y segunda son correctas.
- 36. ¿CUÁLES son los mecanismos fisiopatológicos implicados en la esteatosis hepática?:
  - a. Resistencia a la insulina.
  - b. Estrés oxidativo.
  - c. Obesidad.
  - d. Todas las anteriores son ciertas.
  - e. La segunda es correcta.
- 37. Es FALSO en la administración de estatinas:
  - a. Disminuyen el colesterol hasta un 45%.
  - b. No es necesario realizar medidas dietéticas.
  - c. Es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA.
  - d. Se recomienda usar en varones con un estadio de Tanner ≥ II y después de la menarquia en las niñas.

e. Hay que vigilar valores de CPK y transaminasas periódicamente.

#### Caso clínico

## 38. La paciente presenta:

- a. Signos de acantosis nigricans.
- b. Intolerancia a los hidratos de carbono.
- c. Hipertrigliceridemia.
- d. Todas son correctas.
- e. Las dos primeras son correctas.

## 39. ¿CUÁL es el diagnóstico más probable?

- a. Sobrepeso.
- b. Alteraciones de la glucemia.
- c. Síndrome metabólico.
- d. Hiperinsulinemia.
- e. Hipocolesterolemia.

## 40. ¿QUÉ tratamiento recomendaría?

- a. Dieta.
- b. Ejercicio físico regular.
- c. Metformina.
- d. Todas las anteriores son correctas.
- e. Las dos primeras son correctas.