

## “Obesidad en la infancia y adolescencia: síndrome plurimetabólico en el niño obeso”

Dr. Luis F López-Canti Morales

Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Militar de Sevilla. Facultad de Medicina. Univesidad de Sevilla

Aunque es generalmente aceptado que la obesidad condiciona un aumento en el riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, resistencia a la acción de la insulina y otras alteraciones metabólicas, no ha sido hasta muy recientemente cuando se están adquiriendo una serie de conocimientos que apuntan en el sentido de responsabilizar a la acumulación de grasa intraabdominal como la responsable de la disregulación metabólica observada en la obesidad y que entre otros factores puede contribuir de forma significativa al desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Fue a partir de los estudios de Vague, publicados por este grupo de trabajo primero y posteriormente por otros, cuando se comenzó a señalar que la acumulación de grasa intraabdominal, obesidad del segmento corporal superior, también llamada central, o visceral o androide, tipo manzana, iba asociada mucho más frecuentemente con diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis, que cuando la acumulación de grasa se realizaba preferentemente en caderas y extremidades inferiores, obesidad del segmento corporal inferior, también llamada periférica o ginoide<sup>14</sup>.

La pertenencia de un paciente a estos subgrupos de obesidad, bien androide o ginoide, es fácil de definir en el adulto o después de la pubertad ya que es fácilmente sospechable por la relación cintura/cadera mayor de 0,95 en varones y de 0,85 en mujeres, o simplemente una cintura mayor a 100 cm en ambos sexos y cuantificarse de forma más exacta mediante TAC, RNM u otros métodos de imagen.

Sin embargo, en el niño el significado de estas medidas no está claro antes de la pubertad pero el índice cintura, cadera es el más utilizado para estudios epi-

demiológicos y está correlacionado con la grasa visceral.

En el momento actual está claramente aceptado que la obesidad del segmento corporal superior va asociada con el desarrollo de una serie de patologías, componentes todas del llamado síndrome plurimetabólico o síndrome X, entre las que se encuentran el desarrollo de intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo II, niveles plasmáticos disminuidos de colesterol-HDL, y elevados de colesterol VLDL, e incremento de la presión arterial<sup>5,8</sup>.

Desde el descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, han sido numerosos los trabajos encaminados a conocer los mecanismos moleculares por los cuales esta hormona ejerce sus múltiples funciones en el metabolismo de los principios inmediatos. Se conoce que facilita el paso de glucosa al interior de la célula en los tejidos sensibles a ella, principalmente hígado, tejido adiposo y muscular, y se sabe que en conjunto actúa favoreciendo el depósito de glucógeno y frenando la neoglucogénesis hepática, con lo que disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa.

Con el descubrimiento del receptor de insulina, a principios de los años 1970 toma cuerpo de doctrina la idea de resistencia a la insulina expuesta por Himsworth y Kerr hace ya más de 50 años, que definía la resistencia a la insulina como la pobre respuesta de la glucemia a la insulina y su relación en sujetos obesos<sup>9</sup>. Hoy día se conoce que la resistencia a la insulina puede definirse como una respuesta inferior frente a niveles normales o superiores de insulina independientemente del nivel de glucosa circulante, o simplemente como el estado en el que

una concentración normal de hormona produce una respuesta patológica.

El balance entre secreción de insulina y sensibilidad periférica se rompe y en estas circunstancias, el hallazgo habitual es encontrar niveles superiores de insulina en sangre, es decir, un hiperinsulinismo, con valores de glucosa que pueden ser normales o estar elevados. Este hiperinsulinismo puede determinar a largo plazo una incapacidad de la célula beta para mantener niveles aumentados, momento en el que se instaura la hiperglucemia<sup>10,11</sup>.

La asociación de resistencia a la utilización de insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, incremento de la concentración de triglicéridos, disminución de HDL colesterol, e hipertensión arterial constituye el llamado síndrome plurimetabólico, también llamado síndrome de Reaven o X o síndrome de multirriesgo vascular. (tabla 1).

Numerosos autores han coincidido en señalar la resistencia a la insulina como el nexo de unión de la mayoría de los pacientes con hipertensión, dislipemias, obesidad, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, patologías frecuentes y comúnmente asociadas<sup>12-16</sup>. (Fig 1).

**Tabla I Componentes del síndrome metabólico**

- Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono
  - Hiperglucemia
  - Diabetes mellitus tipo 2
- Alteraciones del metabolismo de los lípidos
  - Hipertrigliceridemia
  - Aumento del colesterol-VLDL
  - Disminución del colesterol-HDL
  - Hipercolesterolemia
- Alteraciones endocrinológicas
  - Resistencia a la acción de la insulina
- Alteraciones del sistema cardiovascular
  - Incremento de la aterogénesis vascular
  - Aumento de la tensión arterial
  - Aumento de la enfermedad degenerativa cardiovascular

Se postula que la resistencia a la insulina sería el factor inicial en el síndrome plurimetabólico; tanto la obesidad como la diabetes tipo 2 pueden dar origen a la cascada metabólica existente en éste. Factores genéticos, junto a factores ambientales, desencadenarían este estado y como mecanismo compensador se desarrollaría un hiperinsulinismo que por sus acciones favorecería la aparición de hipertensión

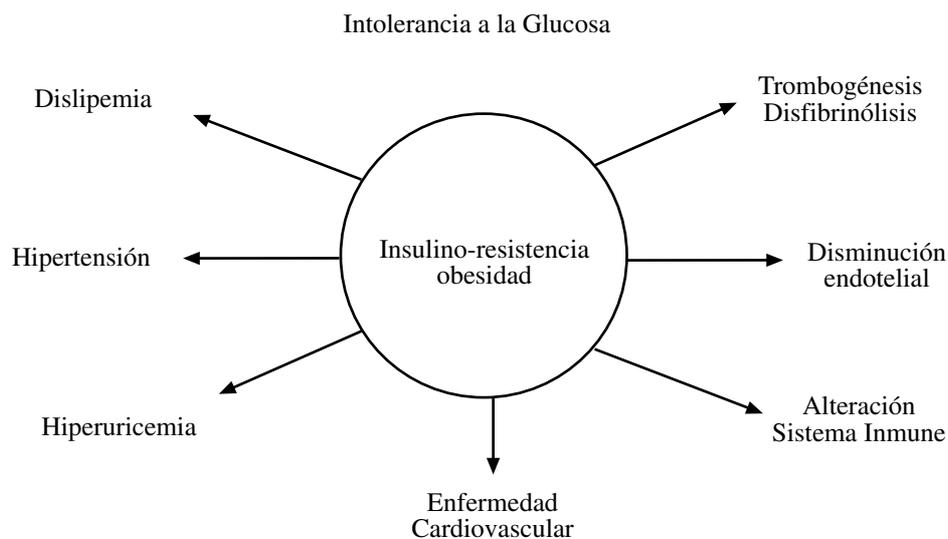


Figura 1. Representación conceptual del síndrome de resistencia a la insulina<sup>16</sup>.

arterial, alteraciones lipídicas, disfibrinólisis o aterosclerosis, entre otras.

A los trastornos descritos inicialmente bajo la denominación de síndrome de resistencia a la insulina se han añadido otros como microalbuminuria, presencia de partículas LDL pequeñas y densas, hiperuricemia y trastornos hemostáticos como aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, PAI-1. Alguno de ellos tiene una base genética y otros se ven alterados posiblemente por un mecanismo indirecto. Todas las alteraciones metabólicas que se reúnen en este síndrome multifactorial están reconocidas como factores de riesgo para el desarrollo de una cardiopatía isquémica.

Aunque los estudios revisados se refieren a la población adulta, la importancia de conocer la existencia del síndrome plurimetabólico en pediatría estriba en que datos recientes procedentes de estudios en poblaciones pediátricas confirman que el patrón de distribución de grasa durante la infancia y la adolescencia va a perpetuarse en la vida adulta, y por tanto, los niños y adolescentes que desarrollen obesidad predominante en el segmento superior tienen grandes probabilidades de mantener este patrón durante la edad adulta<sup>17-19</sup>. Es interesante, por tanto, resaltar que algunos de los componentes del síndrome metabólico pueden ya iniciarse en la edad pediátrica, estando claramente ligados al tipo de distribución anatómica de la grasa corporal.

Un importante hecho es que los adipocitos del tejido graso abdominal presentan importantes diferencias endocrinológicas y metabólicas con relación a los adipocitos del tejido graso subcutáneo y que estas diferencias pueden contribuir al inicio y desarrollo de este síndrome X o síndrome plurimetabólico. Los adipocitos de la región subcutánea tienen más capacidad de síntesis de leptina que los de la región abdominal, mayores efectos antilipolíticos de la insulina, y mayor afinidad por el receptor de insulina, mientras que los adipocitos de la región visceral tienen mayor *turnover* de triglicéridos, más receptores andrógenos, adrenérgicos y de glucocorticoides que los adipocitos de la región subcutánea<sup>20</sup>.

Un dato muy interesante, recientemente comunicado, es que la resistencia a la acción de la insulina puede estar presente de forma selectiva en el adipocito del tejido graso visceral y no estarlo en el adipo-

cito del tejido graso subcutáneo. Utilizando diversas técnicas que incluyen estudios de composición corporal, consumo de oxígeno, *clamp* euglicémico, isótopos estables y análisis regional de lipólisis mediante microdiálisis, se ha podido demostrar que la resistencia a la insulina observada en los sujetos con obesidad central ocurre en los adipocitos del tejido graso visceral y no está presente en los del tejido subcutáneo<sup>21</sup>. Estos datos vuelven a incidir sobre la importancia de la distribución regional de la grasa en el desarrollo de las alteraciones metabólicas observadas en el síndrome plurimetabólico de Raeven.

Se ha objetivado que en los niños y adolescentes obesos tanto el número de adipocitos como su tamaño son superiores a los de los niños no obesos de similar edad, sexo y desarrollo puberal<sup>22,23</sup>.

La acumulación excesiva de triglicéridos en los adipocitos, situación que se observa en la obesidad, condiciona cambios importantes en su metabolismo y estos cambios van a contribuir a la instauración de una resistencia a la acción de la insulina, de grado variable, que puede estar en el origen de la hiperinsulinemia y favorecer el desarrollo posterior de la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, hay dos hechos que conviene señalar: primero, estos cambios son reversibles al producirse la disminución de triglicéridos por depleción y alcanzar los adipocitos su volumen normal, es decir, adelgazando; son, por tanto, cambios reversibles con la desaparición de la obesidad; y segundo, estas enfermedades no son específicas del adulto sino que la obesidad claramente se desarrolla en la infancia y en la adolescencia, y la diabetes mellitus se inicia ya en esta época de la vida para expresarse claramente ya en la edad adulta<sup>24</sup>.

Con respecto a la presencia del síndrome plurimetabólico en población pediátrica, en estudios realizados en 60 niños obesos de entre 6 y 9 años de edad, se evidencia que el fibrinógeno, un parámetro considerado como marcador independiente para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, se encuentra elevado en estos niños obesos<sup>25</sup>.

Asimismo, la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno, PAI-1, que es un factor favorecedor de la fibrinólisis inadecuada y complicaciones tromboticas, está también elevada en estos niños obesos a la edad ya de 6-9 años<sup>25</sup>.



Figura 2. Sistema fibrinolítico.

El potencial trombolítico viene dado fundamentalmente por el nivel del inhibidor del activador de plasminógeno, PAI-1, y una elevada concentración de éste se considera hoy como un factor de riesgo de eventos vasculares. El activador tisular de plasminógeno, t-PA, cataliza la conversión de plasminógeno a plasmina y ésta, a su vez, favorece la fibrinólisis. El PAI-1, al inhibir el t-PA es el principal determinante de una fibrinólisis ineficaz, deficiente y, consecuentemente, del mantenimiento del trombo<sup>26</sup>. La participación del tejido adiposo en estos aumentos del PAI-1 es fundamental, y se piensa que pueda ser debido a la síntesis en el tejido adiposo visceral de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa, que constituye, junto con otras hormonas un estímulo potente (fig. 2).

Con respecto a las alteraciones descritas en el perfil lipoproteico de los sujetos con obesidad visceral y resistencia a la insulina, éstas se deben a alteraciones de la homeostasis glucosa-insulina, y en estos pacientes se puede observar: incremento de los niveles de triglicéridos, descenso de las lipoproteínas de alta intensidad, HDL, y cambios en la composición de las LDL, lipoproteínas de baja intensidad, que se hacen más pequeñas, más densas, más susceptibles a la oxidación y, por tanto, más aterógenas.

La correlación entre obesidad e hipertensión se describió hace algunas décadas y estudios diferentes demostraron que a mayor peso mayor tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, y ya en los años 1960 comenzó a relacionarse la hipertensión arterial y la hiperinsulinemia (fig. 3). El hiperinsulinismo puede intervenir en el desarrollo de la hipertensión por diversos mecanismos:

- Estimulando el sistema nervioso simpático, ya que la hiperinsulinemia observada en sujetos obesos va acompañada por concentraciones elevadas de noradrenalina plasmática.
- Porque la insulina favorece la retención renal de sodio por estimular directamente la actividad ATPasa sodio-potasio.
- Y porque la hiperinsulinemia puede facilitar la proliferación de las células musculares lisas de la capa media con migración de éstas hacia la íntima, favoreciendo la hipertrofia vascular.

¿Qué vínculos etiológicos hay entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, o qué factores están asociados a la génesis del síndrome metabólico? La teoría más plausible en el momento actual explica que en la

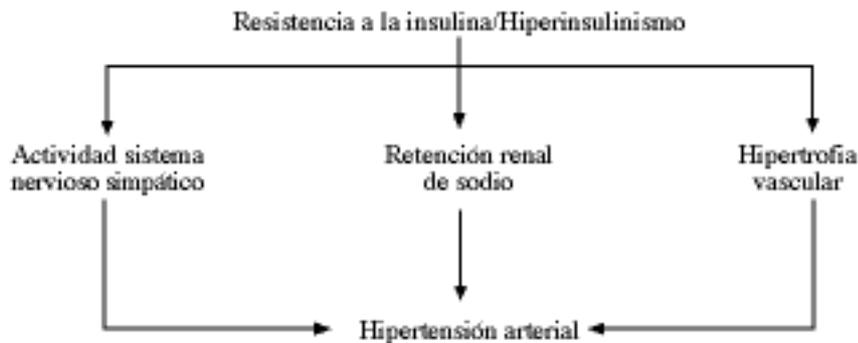


Figura 3. Hiperinsulinismo y desarrollo de hipertensión arterial.

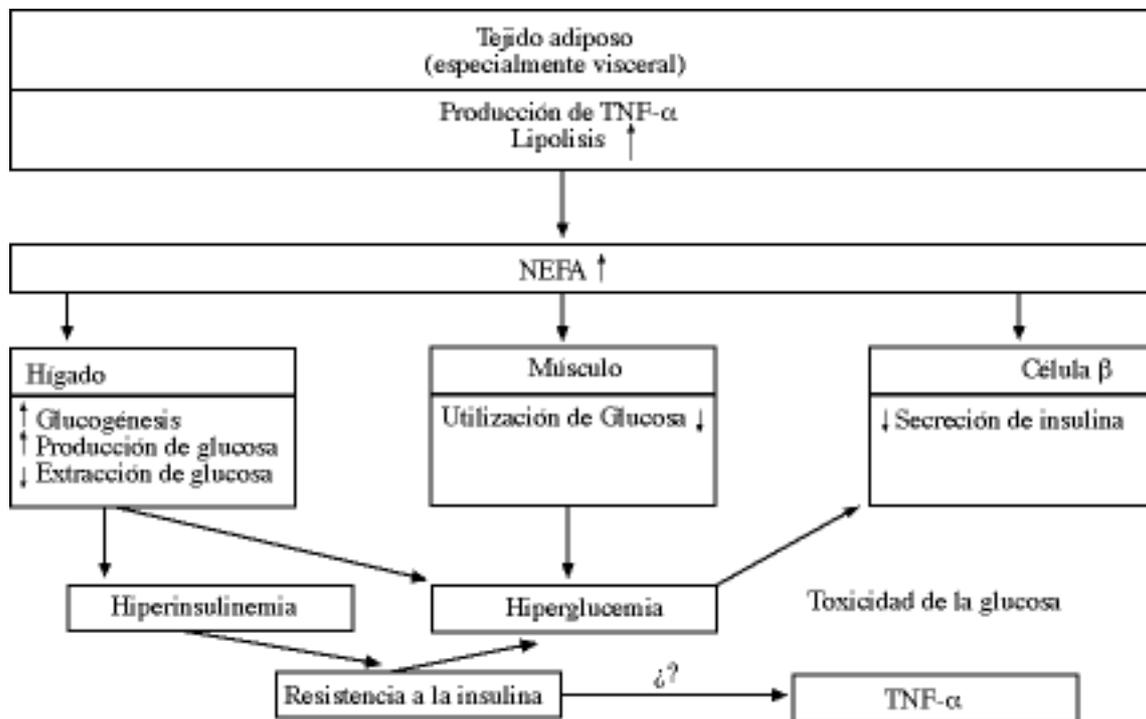


Figura 4. Importancia de los ácidos grasos no esterificados en la patogenia de la resistencia a la insulina<sup>27</sup>.

obesidad, especialmente en la central o androide, hay un aumento de la lipólisis de los triglicéridos acumulados, que genera cantidades excesivas de ácidos grasos no esterificados (NEFA) y quizás una mayor expresión del factor de necrosis tumoral alfa por los adipocitos y por el músculo esquelético, que induce una resistencia periférica a la insulina, con el resultado de una hiperinsulinemia compensadora<sup>27</sup>. Los ácidos grasos no esterificados, NEFA, entran en

la circulación portal y son directamente liberados al hígado a cuyo nivel ejercen importantes acciones metabólicas como aumentar la neoglucogénesis y reducir la captación de glucosa, agravando así la hiperinsulinemia (fig. 4). Todo esto, junto con las alteraciones descritas en el metabolismo de los lípidos, produce el daño endotelial, la ateromatosis, la hipertensión y, en definitiva, la enfermedad cardiovascular.

En conclusión, todos estos datos son de un enorme interés por los aspectos preventivos que, durante la infancia y la adolescencia, se deben poner en marcha para prevenir el desarrollo de la obesidad, resistencia a la acción de la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome plurimetabólico en el adulto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
- Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 183-190.
- Evans DJ, Murray R, Kissebah AH. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin-mediated glucose disposal, and insulin binding: effects of obesity and body fat topography. *J Clin Invest* 1984;74:1515-1525.
- Vague J, Vague P, Jubelin J, Barre A. Fat distribution, obesities and health: evolution of concepts. En: Bouchard C, Johnston FE, eds. Fat distribution during growth and later health outcome. New York: Alan R Liss, 1988:9-41.
- Ohlson L, Larsson B, Svardsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34: 1055-1058.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984;289:1257-1261.
- Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:885-892.
- Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risk of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:111-138.
- Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939; 4:119-152
- Golay A, Felber JF. Evolution from obesity to diabetes. *Diabetes and Metabolism* 1994; 20:3-14.
- Kida Y, Esposito-Del Puente A, Bogardus, et al. Insulin-resistance is associated with reduced fasting and insulin-stimulated glycogen synthetase activity in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1990; 85:476-481.
- Turner RC. The role of obesity in diabetes. *Int J Obes* 1992; 16(Suppl.2): S43-S46
- Pi-Sunyer RX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-660.
- Bjorntorp P. Abdominal obesity and the development of non-insulin dependent. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 615-622.
- Barret-Connor E. Epidemiology, obesity, and noninsulin dependent diabetes mellitus. *Epidemiol Rev* 1989; 11:172-181.
- Vílchez R., López de la Torre M. Implicaciones de la resistencia hormonal en la obesidad humana. En: Escobar L, Aguilar M, eds. Nutrición y Hormonas. Ed. Ergón 2001. 77-113.
- Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;70(suppl):149S-156S.
- Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, et al. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girl The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 1999; 135(4):458-4664.
- Chen W, Bao W, Begum S, et al. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects. The Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000;49:1042-1048.
- Montague CT, O'Rahilly S. Perspectives in diabetes. The perils of portliness. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49:883-888.
- Hickner RC, Racette SB, Binder EF, Fisher JS, Kohrt WM. Suppression of whole body and regional lipolysis by insulin: effects of obesity and exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3886-3895.
- Hager A, Sjostrom L, Arvidsson B et al. Body fat and adipose tissue cellularity in infants: a longitudinal study. *Metabolism* 1997;26:607-614.
- Bonnet FP, Rocour-Brumioul D. Normal growth of human adipose tissue. En: Adipose tissue in childhood. CRC Press. Boca Raton. Florida.
- Ballabriga A, Carrascosa A. El tejido adiposo. Algo más que un depósito de energía. En: Ballabriga A, Carrascosa A, eds. Nutrición en la infancia y en la adolescencia. Ed. Ergon 2001. 515-536.
- Martos Estepa R. Tesis Doctoral. Universidad de Córdoba 2000.
- Juhan-Vaguel L, Alessi MC. Fibrinolysis and risk of coronary artery disease. *Fybrinolysis* 1986; 35:250-253.
- Rebuffé-Scrive M, Anderson B, Olbe L, Bjorntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism* 1990;39:1021-5.
- Carral San Laureano F, Aguilar Diosdado M. Nutrición y Hormonas. Ed. Ergon 2001. 141-156.