

ACTITUD DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA

## SÍNDROME METABÓLICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

M<sup>a</sup>. E. Suárez Hernández<sup>1</sup>, E. Barrios González<sup>2</sup>, M. Ruiz Pons<sup>3</sup>

*Centros de Salud Tejina-Tegueste<sup>1</sup>, Playa San Juan-Guía de Isora<sup>2</sup>  
Unidad de Nutrición y Metabolismo. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria<sup>3</sup>. Tenerife*

### RESUMEN

La prevalencia del síndrome metabólico (SM) ha ido aumentando a nivel global en paralelo con la obesidad y el envejecimiento de la población, calculándose que un cuarto de la población adulta mundial lo padece. Los individuos afectados del SM tienen el doble de riesgo de morir por infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, y un riesgo cinco veces mayor de desarrollar diabetes. El componente central del SM es la insulinoresistencia, aunque actualmente no se conocen en su totalidad los mecanismos patogénicos del mismo. Dado la importante repercusión en la salud presente y futura de esta patología, junto al interés que suscita en la actualidad en la comunidad científica, nos ha parecido interesante realizar una actualización del tema.

**Palabras Clave.** Adolescencia, citokinas, diabetes, dislipemia, hiperinsulinemia, hipertensión arterial, infancia, inflamación, obesidad, síndrome metabólico.

### METABOLIC SYNDROME IN PEDIATRICS

#### SUMMARY

Prevalence of metabolic syndrome (MS) has increased all over the world together with obesity and world population elderly. Nowadays about a quarter of adult world population suffers of it. People affected of MS has double risk of death by myocardial infarction or cerebral-vascular accident and five times risk to developed diabetes. The main component of MS is insulin resistance, although the pathogenic mechanism are not well known. In view of the actual and future importance and repercussion on health of this illness, and because of the great interest awaked in the scientific community, we considered important to make an «up date» of this syndrome.

**Key word.** Metabolic syndrome, pediatrics, obesity, diabetes, insulin resistance.

BSCP Can Ped 2006; 30 (3): 9-14

#### Correspondencia:

M<sup>a</sup>. Eloisa Suárez Hernández  
Centro de Salud de Tejina  
Ctra. Gral. Tejina-Tacoronte, s/n.  
Tfno: 922 54 63 60 - 1. 38260 La Laguna. Tenerife  
e-mail: esuarez@comtf.es

### DEFINICIÓN

Se denomina síndrome metabólico (SM) al agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular en un individuo. Su diagnóstico conlleva un mayor riesgo de desarrollo precoz de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECV) y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2); siendo éste superior a la suma del riesgo asociado a cada una de las anomalías que lo componen<sup>1-4</sup>.

Aunque ya en 1923, un médico sueco llamado Eskil Kylin describía un paciente afecto de HTA, obesidad, hiperglucemia e hiperuricemia<sup>5</sup>, este síndrome no es descrito como tal hasta 1988, por G Reaven, quien lo denomina Síndrome X<sup>6</sup> y ya sugiere la relación del mismo con la insulinoresistencia. Otros sinónimos son síndrome de insulinoresistencia o cuarteto de la muerte.

### COMPONENTES DEL SM

Los componentes principales de este síndrome son: la **alteración del metabolismo de la glucosa** (hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa o glucemia basal alterada), **dislipemia** (hipertriglicéridemia, disminución del HDL-Colesterol y LDL más pequeñas y densas), **hipertensión arterial** (HTA) y **obesidad** (de tipo central o androide).

Otras anomalías asociadas son la esteatosis/esteatohepatitis de origen no alcohólico, la hiperuricemia, un estado protrombótico, un estado proinflamatorio, una disfunción endotelial, o el Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), caracterizado igualmente por una importante resistencia a la acción de la insulina.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico**

OMS 1999	EGIR 1999
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diabetes o Intolerancia a la glucosa o insulinorresistencia y</li> <li>▪ 2 o más de los siguientes:</li> </ul> <p><b>Obesidad:</b> IMC &gt;30 o Cintura/Cadera &gt; 0.9/0.85</p> <p><b>Dislipemia</b> TG &gt; 150 ó HDL &lt; 35 ♂ / 39 ♀</p> <p><b>Hipertensión</b> TA &gt; 140/90 o trat°</p> <p><b>Microalbuminuria</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insulinorresistencia o hiperinsulinemia (en pacientes no diabéticos) y</li> <li>▪ 2 o más de los siguientes:</li> </ul> <p><b>Obesidad central</b> Perímetro de cintura ≥ 94 ♂ / 80 ♀ cm</p> <p><b>Dislipemia</b> TG &gt; 177 ó HDL &lt; 39</p> <p><b>Hipertensión</b> TA &gt; 140/90 o trat°</p> <p><b>Glucemia ayunas</b> ≥ 110 mg/dl.</p>

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A partir de su descripción en 1988, surgen numerosos trabajos acerca de este síndrome, pero hasta 1999 no se definen los primeros criterios diagnósticos, enunciados por la OMS<sup>7</sup> (Tabla 1). En ellos se propone como criterio de obligado cumplimiento, la demostración de una alteración del metabolismo glucídico (precisando la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) o de un clamp euglicémico hiperinsulinémico) lo que dificultaba la realización de estudios epidemiológicos amplios y el diagnóstico en la práctica clínica. Ese mismo año, el Grupo Europeo para el Estudio de la Insulina Resistencia (EGIR) modifica dichos criterios, excluyendo a los pacientes diabéticos e incluyendo a la hiperinsulinemia basal como indicador de resistencia a la insulina<sup>8</sup>. En 2001, la Nacional Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), propone unos criterios de fácil implementación en la práctica clínica habitual, sin criterio de obligado cumplimiento<sup>9</sup>. Al igual que en los demás grupos de expertos, los componentes principales son: la obesidad, hipertensión y dislipemia. Se omite la demostración directa de una resistencia a la insulina porque, al ser ésta la principal causa patogénica de los demás componentes del síndrome, se considera implícita con la presencia de los demás factores de riesgo (Tabla 2).

Por último, a finales del 2005, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) intenta mantener unos

criterios de utilidad clínica pero de nuevo establece un criterio de obligado cumplimiento: la obesidad central o troncular, definida por el perímetro de cintura y reconociendo la necesidad de establecer valores diferenciados del mismo según las distintas etnias o razas. Además adopta el nuevo criterio de 100 mg/dl como glucemia basal alterada expresado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>10</sup> (Tabla 2).

### SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Aunque en el momento actual no disponemos de una definición pediátrica del síndrome, existen algunos trabajos en la literatura que intentan conocer el alcance del mismo en la población pediátrica.

El primer estudio al respecto es realizado en Hungría por Csabi et al.<sup>11</sup> en población adolescente obesa, encontrando una prevalencia del 8.9% sin diferencias significativas entre sexos o el grado de obesidad. Sí existía sin embargo, una relación positiva con el tiempo de evolución de la obesidad, por lo que concluyen que su instauración precisa de un periodo de tiempo largo.

Estudios posteriores muestran una prevalencia de SM igual o superior al 30%, tanto en adolescentes como en niños, cuando hay obesidad u otro factor condicionante de insulinorresistencia como los antecedentes familiares de diabetes tipo 2<sup>12-13</sup>.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

NCEP-ATP III 2001	IDF 2005
* 3 o más de los siguientes:	
<b>Obesidad central</b> Perímetro de cintura $\geq$ 102/88 cm	<b>Obesidad central</b> Perímetro de cintura $\geq$ 94/80 cm (Europeos) y 2 de entre los siguientes
<b>Hipertrigliceridemia</b> TG > 150 mg/dl	<b>Hipertrigliceridemia ó tratamiento</b> TG > 150 mg/dl
<b>Descenso HDL-C</b> < 40/50 mg/dl	<b>Descenso HDL-C ó tratamiento</b> < 40/50 mg/dl
<b>Hipertensión</b> TA > 130/85 o trat <sup>o</sup>	<b>Hipertensión ó tratamiento o diagnóstico previo</b> TA > 130/85 o trat <sup>o</sup>
<b>Glucemia ayunas</b> $\geq$ 110 mg/dl	<b>Glucemia ayunas</b> > 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM2

En cuanto a su prevalencia en la población pediátrica, sólo conocemos datos en población adolescente de Norteamérica, estimándose entre un 4.2% y 9.2%, según los criterios empleados para su diagnóstico. Es de destacar la casi nula presencia de SM en la población con peso normal (0.1 %), aumentando discretamente (6.9%) cuando ya hay presente un sobrepeso (IMC > p85) y drásticamente (28.7-36%) cuando hay presente obesidad (expresada como un IMC > p95)<sup>14-16</sup>.

Por tanto parece claro que el SM puede estar presente desde la edad pediátrica, y ello estaría muy relacionado con la presencia de sobrepeso-obesidad, así como con el tiempo de evolución de la misma.

### OBESIDAD ABDOMINAL

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la relación que existe entre la presencia de un sobrepeso en el adulto y el desarrollo precoz de ECV y/o DM-2; especialmente cuando el acúmulo del tejido adiposo es predominantemente intraabdominal (perivisceral). Aunque no existen trabajos prospectivos en la edad pediátrica a este respecto, se ha demostrado igualmente una asociación entre la obesidad abdominal (estimada mediante perímetro de cintura o estudios de imagen) y la mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular<sup>14,17-20</sup>. Siendo el perímetro de cintura también un buen predictor de la presencia de SM en niños y adolescentes<sup>21-22</sup>.

Por todo ello, consideramos útil realizar la medición rutinaria del perímetro de cintura a nuestros pacientes pediátricos con el objeto de identificar a aquellos cuyo acúmulo de grasa sea de predominio abdominal y, por ende, mayor riesgo metabólico.

### RESISTENCIA A LA INSULINA PATOGÉNESIS

Se entiende como la incapacidad de la insulina para ejercer su acción en los tejidos diana (principalmente músculo, hígado y tejido graso). Las **acciones clásicas** de la insulina atañen al metabolismo intermediario.

A nivel del metabolismo hidrocarbonato disminuye la producción hepática de glucosa y promueve su utilización por el músculo, por lo que en un estado de insulinoresistencia se produciría una tendencia a la hiperglucemia, que a su vez estimularía la secreción de insulina por la célula beta del páncreas, apareciendo la hiperinsulinemia compensadora. Posteriormente, por agotamiento celular, el páncreas es incapaz de responder adecuadamente y aparece la intolerancia a la glucosa (elevación de la glucemia postprandial, diagnosticada mediante una sobrecarga oral de glucosa). Tras años de evolución se produce el fracaso de la célula beta y aparece la diabetes<sup>23</sup>.

En lo referente al metabolismo lipídico, la resistencia a su acción provocaría un aumento de la

lipólisis con incremento secundario de los ácidos grasos libres (AGL). El mayor aflujo de AGL al hígado a través de la circulación portal, procedentes de la grasa visceral, estimularía la síntesis de partículas VLDL cargadas de triglicéridos. El aumento en plasma de las VLDL produce un descenso en las partículas de HDL-C (por intercambio de ésteres de colesterol y triglicéridos); conduciendo finalmente a la aparición de una hipertriglicerinemias y descenso de las HDL-Colesterol, lo que constituye el perfil lipídico de los pacientes afectados del SM. Por otro lado, las partículas de LDL-Colesterol se ha visto que pueden no estar elevadas en el SM, pero son más pequeñas y densas (VLDL-C), y por tanto con mayor poder aterógeno<sup>24</sup>.

En cuanto al metabolismo proteico, se produce un aumento de la neoglucogénesis y del catabolismo proteico, y disminución de la síntesis de proteínas.

El incremento de la producción hepática de ácido úrico junto a un menor aclaramiento hepático conducen a la hiperuricemia<sup>25</sup>.

Los mecanismos potenciales por los que la resistencia a la insulina podría causar HTA incluyen: retención renal de sodio y agua, hiperactividad del sistema nervioso simpático, anormal reactividad del endotelio a la acción vasodilatadora de la insulina (vía óxido nítrico) y proliferación de las células musculares de la pared vascular (mayor síntesis de factores de crecimiento)<sup>26,27</sup>.

La hiperhomocistinemia también se ha asociado al SM y es una de las causas de hipercoagulabilidad al incrementar la adhesión y agregación plaquetaria (aumento de la producción de tromboxano A2). También produce disfunción endotelial, aumento de la producción de radicales libres, y descenso del óxido nítrico y prostaciclina<sup>28,29</sup>.

Se han propuesto **nuevas acciones de la insulina** que incluyen propiedades antiaterógenas, antitrombóticas, antiagregantes, vasodilatadoras, antiinflamatorias y antioxidantes en las que estarían implicados numerosos mediadores (citocinas, reactantes de fase aguda, etc.) cuyas complejas acciones e interrelaciones aún no están completamente dilucidadas. La hipercoagulabilidad está mediada un aumento del fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), mayor adhesividad

plaquetaria y la disfunción endotelial<sup>30</sup>. La existencia de un estado inflamatorio de bajo grado se manifiesta por un incremento de la PCR, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), y el descenso de la adiponectina e IL-10<sup>31-35</sup>.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Ya hemos comentado el aumento en la prevalencia de la obesidad infantojuvenil, tanto en países de nuestro entorno como en vías de desarrollo. Aumento que ha venido acompañado de un incremento paralelo de la obesidad abdominal y de la prevalencia del SM en adolescentes<sup>36,37</sup>. Esta obesidad central con frecuencia conlleva una resistencia a la acción de la insulina. Esta última ha mostrado ser buena predictora de la aparición de enfermedades tales como: DM2, accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria, HTA y cánceres de diferentes tipos<sup>38</sup>. Por tanto, es fácil concluir que nuestros pacientes tendrán un mayor riesgo de padecer estas enfermedades y podrán ver disminuidas sus expectativas de vida.

## CONCLUSIONES

El SM es la presencia de 3 ó más FRCV en un individuo.

Ello confiere un riesgo metabólico y cardiovascular superior a la suma de cada uno de sus componentes.

Los componentes principales son la obesidad central, dislipemia, hipertensión arterial y alteración del metabolismo de la glucosa.

Existen diferentes criterios diagnósticos en el adulto, que han dificultado la comparación de resultados entre grupos. No existe aún una definición para la edad pediátrica.

Al igual que en el adulto, la presencia de SM está aumentada en niños y adolescentes con sobrepeso-obesidad.

El perímetro de cintura es un buen indicador de obesidad abdominal.

La obesidad abdominal se asocia con una mayor resistencia a la acción a la insulina, y por tanto, aumenta la presencia factores de riesgo cardiovascular y SM.

La obesidad central y la insulinorresistencia parecen jugar un papel patogénico central en el mismo. Los mecanismos por los que las citokinas inducen la resistencia a la insulina son complejos y aún sin dilucidar por completo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Isomaa B, Algren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24 (4): 683-9.
2. Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27 (11): 2676-81.
3. Sattar N, Gaw A, Sherbakova O. Metabolic syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-9.
4. Golden SH, Folsom AR, Coresh J et al. Risk factor grouping related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002; 51:3069-76.
5. Kylin E. Studien über das hypertensive-hyperglykämie-hyperuricämiesyndrom. *Zentralblatt für innere Medizin*. 1923; 44: 105-127.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37 (12):1595-607.
7. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.
8. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16 (5):442-3.
9. 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.
10. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa T et al. The metabolic syndrome: a global health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12 (6):295-300.
11. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 (1-2):91-4s.
12. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E. et al. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005; 90(1):10-4.
13. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(1):108-13.
14. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. 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(8):821-7.
15. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 110(16):2494-7.
16. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145(4):445-51.
17. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Nutr* 1999; 69:308-17.
18. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body

- fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999; 2(4):541-5.
19. Savva SC, Tomaritis M, Savva ME, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24(11):1453-8.
  20. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, et al. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 14(2):e198-205.
  21. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9(3):179-87.
  22. Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, et al. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 2002; 91(12):1307-12.
  23. Khan CR. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43:1066-82.
  24. Goldberg IJ. Clinical review: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(3):965-71.
  25. Leyva F, Wingrove CS, Godsland IF, Stevenson JC. The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis. *Metabolism*. 1998; 47(6):657-62.
  26. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2):713-8.
  27. Daly PA, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM: Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991; 14:240-8.
  28. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev* 1999; 20(5):738-59.
  29. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *JAMA*. 1999; 281(13):1189-96.
  30. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8:s635-53.
  31. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Cytokines and insulin resistance. *Am J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:447-52.
  32. Moran A, Steffen L, Jacobs DR, et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care* 2005; 28:1763-8.
  33. Das UN. Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002; 227:989-97.
  34. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2792-800.
  35. Dandona P, Aljada A, Chaudury A, et al. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448-54.
  36. Rudolf MCJ, Greenwood DC, Cole TJ, et al. Rising obesity and expanding waistlines in schoolchildren: A cohort study. *Arch Dis Child* 2004; 89:235-7
  37. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2438-43.
  38. Faccini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven G. Insulin resistance as predictor of age related disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug; 86(8):3574-8.