

6° Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria

19, 20 y 21 de noviembre de 2014

**Sedes: Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center
Ciudad de Buenos Aires**

***Curso Endocrinología: Preguntas de pasillo,
respuestas de consultorio***

Miércoles 19 de noviembre

14:00 a 18:30

“Obesidad y Síndrome metabólico”

Dra. Viviana Pipman

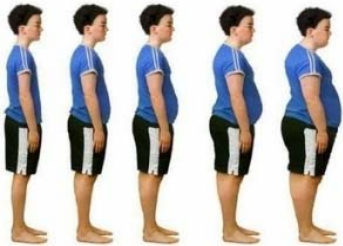
Hospital E Tornú

Endocrinóloga Infantil

vivipipman@gmail.com

Sobrepeso en los niños cada vez a edades más tempranas.

Problema de salud epidémico



Carmen- 13 años 7 meses

Consulta preocupada por su cuerpo, si bien siempre había sido “gordita”, desde el ingreso a la escuela primaria el aumento había ido en progreso afectando su autoestima. Concorre acompañada por su madre, quien presenta una obesidad severa.

¿Qué debo considerar en la anamnesis?

Historia Fliar de diabetes, obesidad, hipertensión, CHD y/o ACV

Historia de diabetes gestacional, SGA (+ frec) or LGA (- frec)

Riesgo de IR



D. Jaquet · S. Deghmoun · D. Chevenne · D. Collin · P. Czernichow · C. Lévy-Marchal Diabetologia 2005

Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth

- ◆ Síndrome metabólico en **2.3%** PEG y en **0.4%** AEG
- ◆ En sujetos PEG, el tercil superior de insulinemia de ayunas se asoció a valores más altos de
 - ✓ PAS & PAD
 - ✓ TG
 - ✓ glicemia

Caso Carmen
Síndrome metabólico

	Abril 2010
Edad a la consulta	13 a 7 m
EO	15.5
PN	2700 gr
Inicio aumento peso	6 a
Menarca	Menarca 11.5a
Antecedentes personales	Hija única, s/p
Antecedentes fliares	Talasemia Abuelo mat fallec x ACV 66 a Padre ?
Obesidad en la flia	Madre 135kg y flia materna
Diabetes en flia	No refiere
Distribución grasa	Generalizada

¿Estamos simplemente ante un problema cosmético o de comportamiento?

¿Cómo evaluamos la presencia o no de Síndrome metabólico?

Genética

Obesidad común: (95% de los casos)
Etiología multifactorial empujada por el ambiente social/familiar y que opera en sujetos genéticamente susceptibles

Varios genes candidatos han sido asociadas a la obesidad humana o sus complicaciones metabólicas

Obesidad sindrómica (3-5%)
La obesidad es una de las manifestaciones entre un número de características clínicas en un síndrome genético

Prader Willi
Laurence Moon–Biedl

Obesidad monogénica:
La variación de un gen ejerce un efecto profundo sobre la acumulación de grasa corporal

Leptina
Receptor de Leptina
Receptor 3 de Melanocortina
Receptor 4 de Melanocortina

Rankinen et al. Obesity. 2006
Peter G. Kopelman Nature Vol 404 6 April 2000
NEJM 2007;356:237-247

¿Cómo se define Síndrome metabólico?

SM es el conjunto de anomalías asociadas con riesgo cardiovascular mayor que cada uno de sus componentes por separado.

Es descriptivo y no implica la presencia de resistencia a la insulina. La RI y la grasa abdominal (grasa visceral) son los factores principales desencadenantes del mecanismo fisiopatológico que lleva a las principales complicaciones médicas del SM

Cada elemento del SM empeora a través del espectro de grados de OB, independiente de edad, sexo o estadio puberal

Síndrome metabólico: con 3 ó más de los siguientes componentes (J Pediatr 2008;152:177-84)

Table I. Definitions of the metabolic syndrome

Definition	Components of the metabolic syndrome				
	Obesity	Blood pressure	Triglycerides	HDL	Glucose intolerance*
Weiss et al ¹⁰	BMI z score ≥ 2 (age- and sex-specific)	$>95^{\text{th}}$ percentile for age-, sex-, and height-specific ⁴⁵	$>95^{\text{th}}$ percentile for age-, sex-, and race-specific ⁴⁶	$<5^{\text{th}}$ percentile for age-, sex-, and race-specific ⁴⁶	Impaired glucose tolerance ²⁰
Cook et al ²	Waist circumference $\geq 90^{\text{th}}$ percentile for age- and sex-specific	$\geq 90^{\text{th}}$ percentile for age-, sex-, and height-specific ⁴⁵	≥ 110 mg/dL	≤ 40 mg/dL	Fasting plasma glucose ≥ 110 mg/dL or impaired glucose tolerance ²⁰
Ford et al ⁹	Waist circumference $\geq 90^{\text{th}}$ percentile for age- and sex-specific	$\geq 90^{\text{th}}$ percentile for age-, sex-, and height-specific ⁴⁵	≥ 110 mg/dL	≤ 40 mg/dL	Fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dL or impaired glucose tolerance ²⁰
Cruz et al ⁸	Waist circumference $\geq 90^{\text{th}}$ percentile for age-, sex-, and race-specific ⁴⁷	$>90^{\text{th}}$ percentile for age-, sex-, and height-specific ⁴⁵	$\geq 90^{\text{th}}$ percentile for age- and sex-specific ⁴⁸	$\leq 10^{\text{th}}$ percentile for age- and sex-specific ⁴⁸	Impaired glucose tolerance ²⁰

*For all definitions of metabolic syndrome, subjects with type 2 diabetes were classified as having the glucose intolerance component.

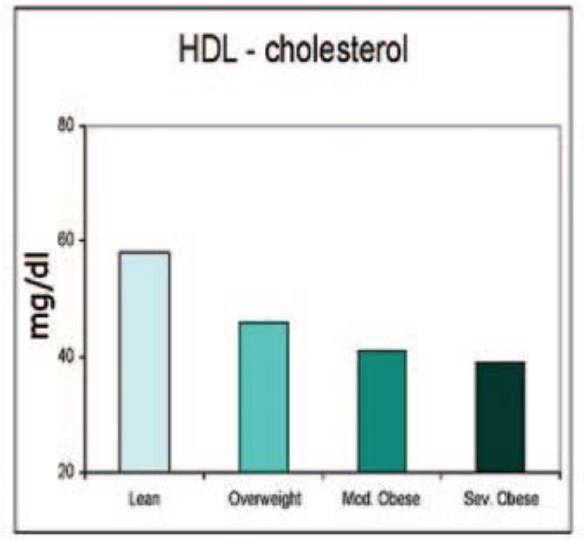
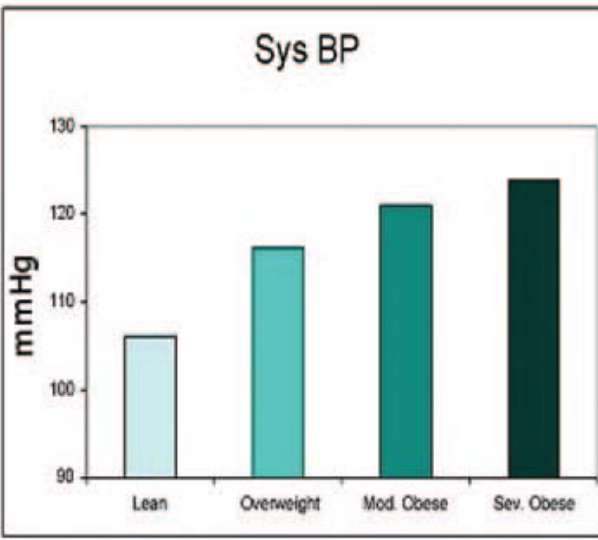
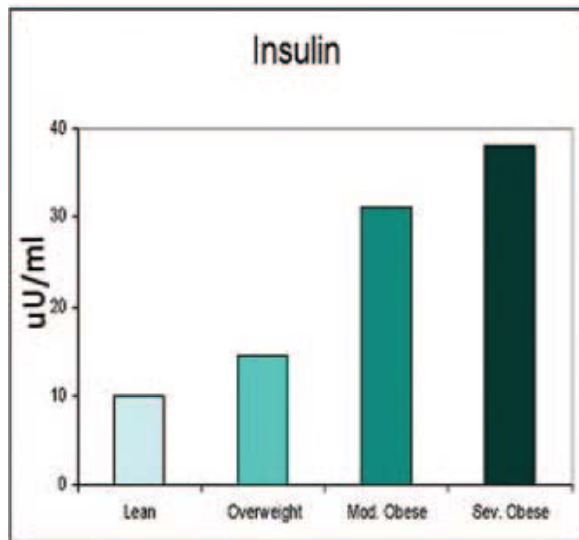
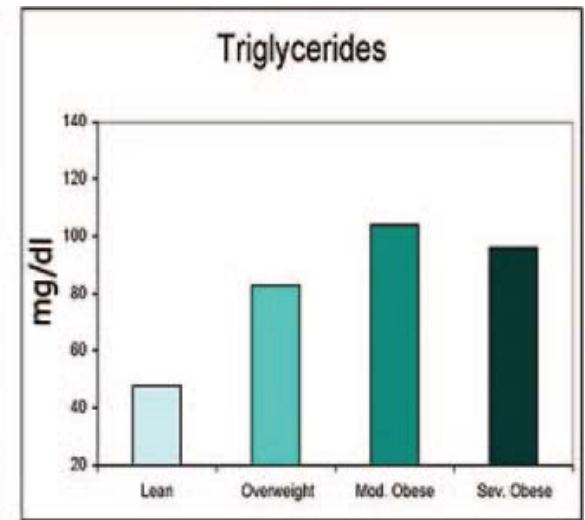
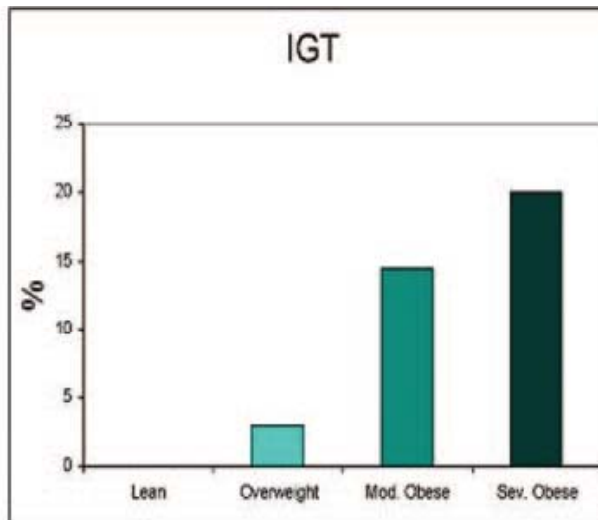
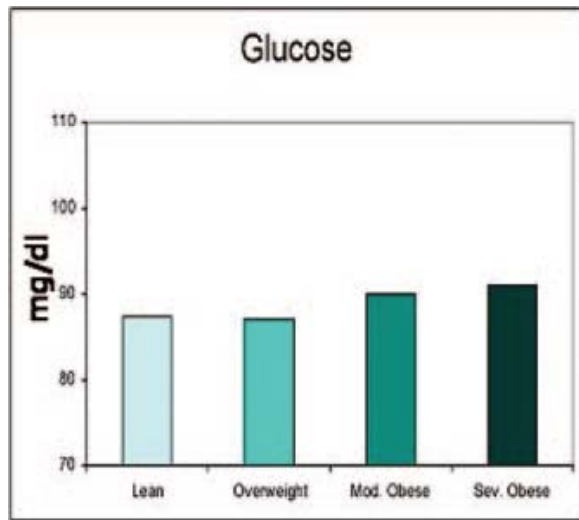
Se define generalmente como la asociación de obesidad u obesidad central con por lo menos otros 2 factores de riesgo cardiovascular, entre ellos: homeostasis anormal de la glucosa, tensión arterial sistólica y/o diastólica elevada, triglicéridos elevados y HDL-C disminuido

Weiss R, et al. N Engl J Med 2004;350:2362-74.

Cook S, et al.. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:821-7.

Ford ES, et al. Diabetes Care 2005;28:878-81

Cruz ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:108-13.



Obesity in Children and Adolescents

Cali AMG 2008. J Clin Endocrinol Metab; 93(11):S31–S36

¿Cuál es la prevalencia del SM?

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA2002;287(3):356-9.

Población pediátrica : 3-4%

Adolescentes obesos: **28,7%**,

Adolescentes con sobrepeso: 6,1%

Adolescentes Normopeso: 0,1%

Cali AMG 2008. J Clin Endocrinol Metab 93: S31–S36

38.7 % en OB moderada

49.7 % en OB severa

0% en normopeso y sobrepeso

Metabolic Syndrome in Overweight and Obese Adolescents: A Comparison of Two Different Diagnostic Criteria

Ann Nutr Metab 2014;64:71–79

Comparan dos criterios:

- 1) Criterio del NCEP-ATPIII adaptado por Ferranti y col, quienes eligen puntos de corte más bajos para Perímetro de cintura (75 perc para edad y sexo) y lípidos para identificar un mayor número de adolescentes con mayor riesgo metabólico: **40,4%**
- 2) Criterio de IDF : **26,6%**

Para Ambos

Frecuencia significativamente más alta en los adolescentes obesos que en los sobrepeso

La circunferencia de cintura y el HDL más bajo fueron los componentes más prevalentes

¿Contamos con instrumentos simples y poco costosos para definir sobrepeso y obesidad?

IMC (peso/talla²) para edad y sexo

Correlaciona con incidencia de alteraciones crónicas severas, incluyendo diab 2, hipertens art, enf cardiovasc y colelitiasis

Perímetro de cintura:

Estrechamente relacionado a insulino-resistencia y un típico perfil dislipidémico
Permite identificar niños con riesgo de presentar en el futuro enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes tipo 2 (tienen 2,3 mayor riesgo de S Metab)

Cintura/talla: ≥ 0.55 más riesgo de insulino-resistencia

La medida más precisa de distribución grasa en la clínica pediátrica es el índice C/T, que permite diferenciar los niños de alto y bajo riesgo en el nivel de atención primaria

PESO Y TALLA



Guntsche, Z et col Hospital Pediátrico H. Notti y Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza JPEM 23 (3):245-256, 2010.

Freedman et al Pediatr 2006; 150: 12-17.

Cole et al BMJ 2000;320;1240

Valeria Hirschler y col Arch.argent.pediatr 2005; 103(1)

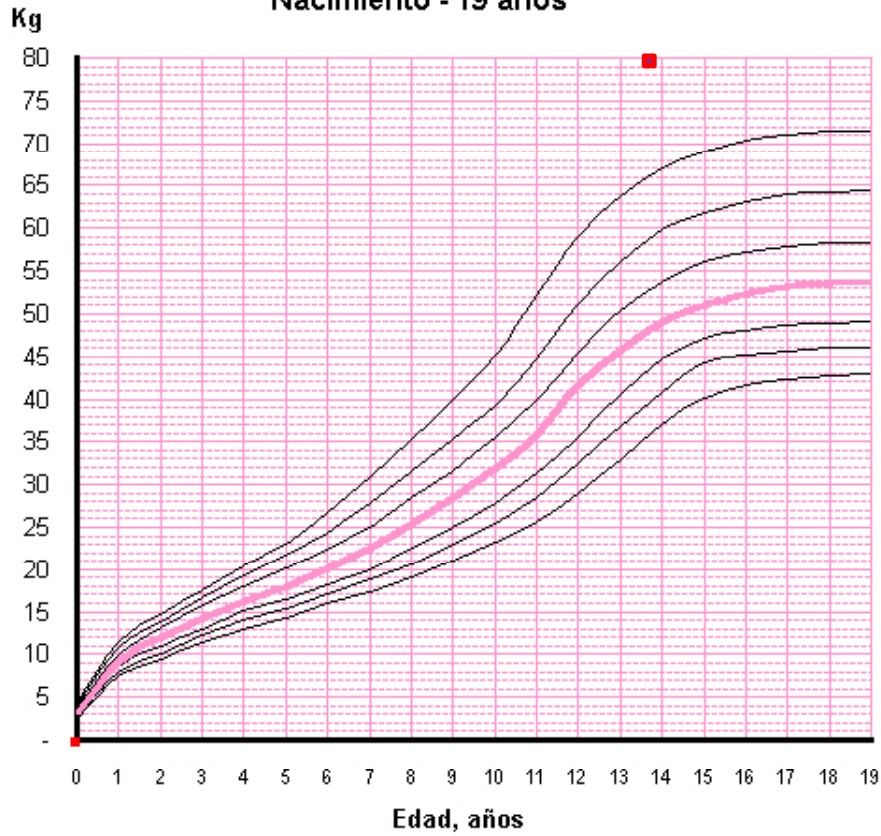
Consenso ALAD 2009: VOL. XVII - N° 1 - Año 2009

Exámen clínico y antropometría de Carmen

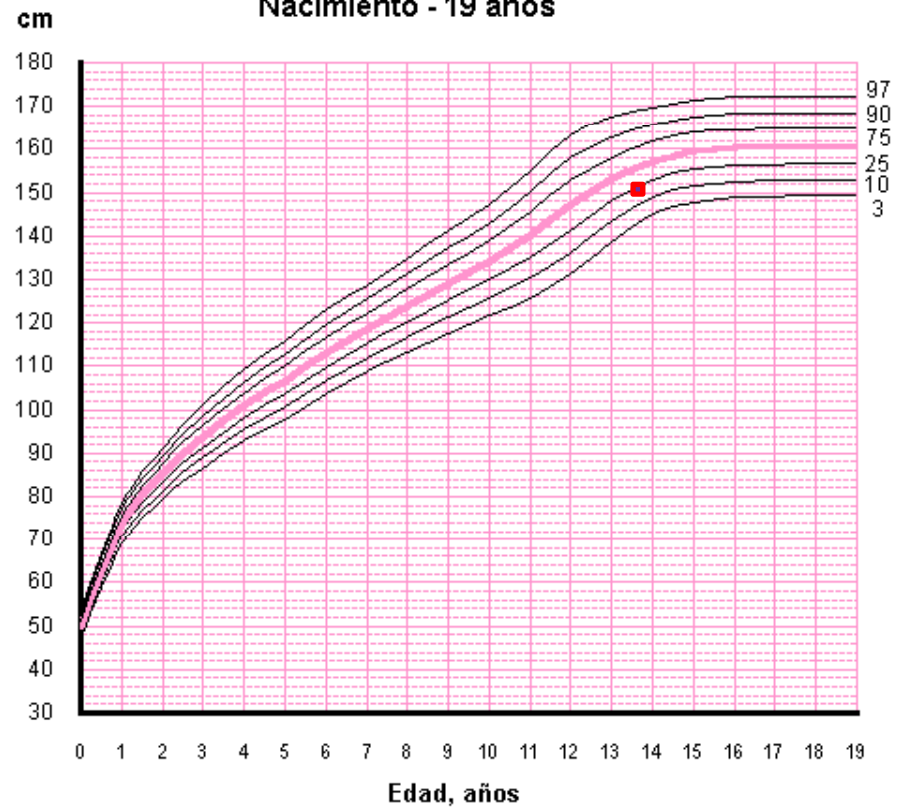
Caso CA	13 a 7 m
Acantosis	cuello y axilas
Peso Kg	85.3 (>97 p)
Talla cm	151.2 (25p)
IMC	37.3
PR 100+-10%	265% obes mórbida
SDS IMC	3.5 obes mórbida
Perc IMC	99.9
Perím cintura	112 > 95p
Indice cintura/talla	0,74 : >0,55
TA VN <p90	140/80 p95 p90



Peso Niñas
Nacimiento - 19 años



Talla Niñas
Nacimiento - 19 años



IMC de Carmen : 37,3 (>3,5 DS 99,9 Pc)

IMC (peso/talla²) para edad y sexo

Pc > 85 sobrepeso

Pc > 95 obesidad (>2SDS)

Pc ≥ 99 obesidad extrema (>3DS) (Freedman DS et al)

En menores de 5 años:

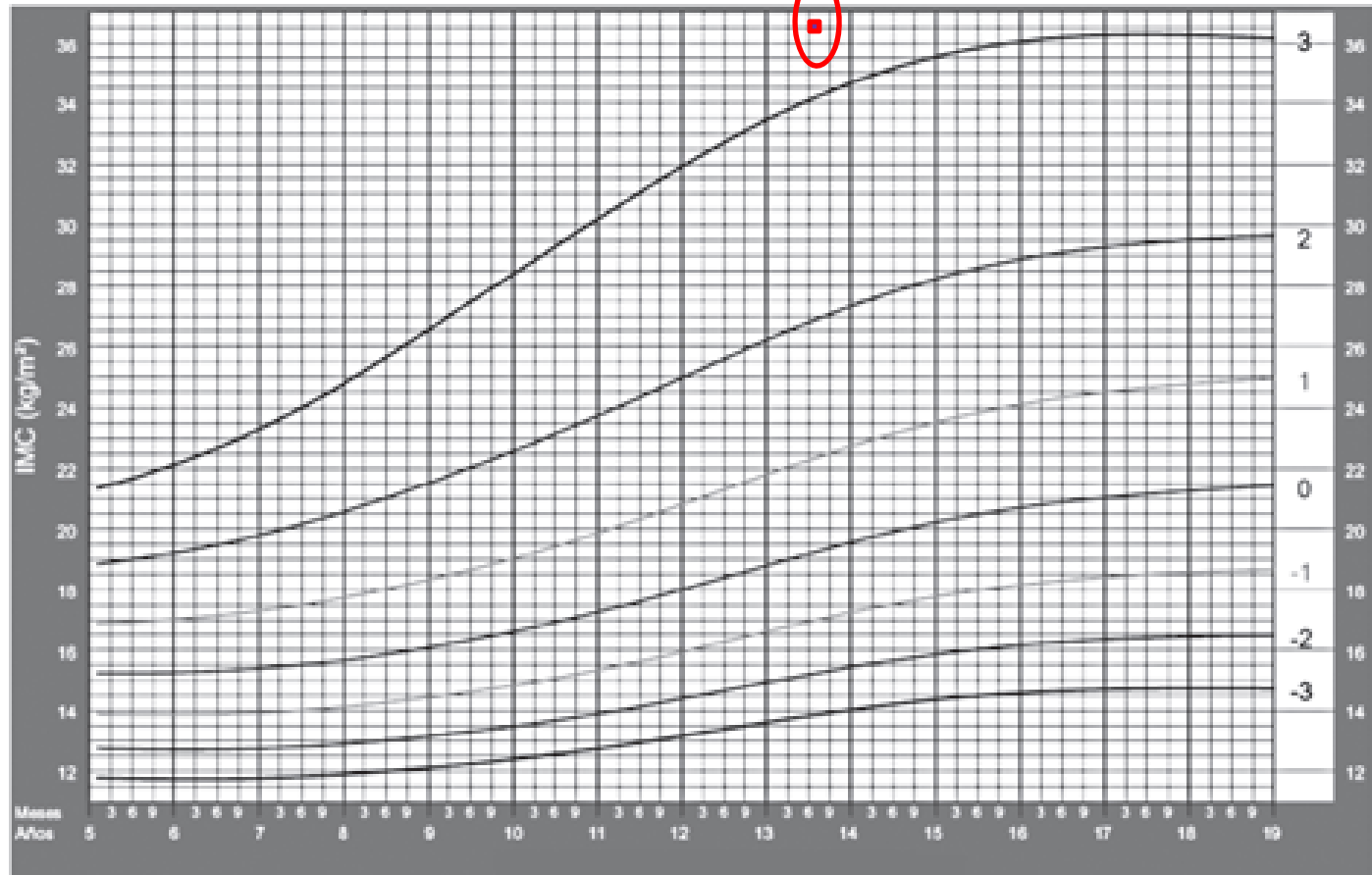
Score Z de peso para talla

1-2 DS : sobrepeso

>2 DS: obesidad

OMS 2007- IMC para la edad - Niñas

Puntuación Z (5 - 19 años)



Perímetro de cintura de Carmen: 112 (>Pc 95)

4 métodos para tomar perím cintura:

1: Cintura mínima (A nivel última costilla) (Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 490-495.)

2: a nivel de cresta ilíaca (Fenández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. *J Pediatr* 2004;145:439-44)

3: punto medio entre cresta iliaca y última costilla
(Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD, et al. *Circumferences*. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual*. Campaign: Human Kinetics Books, 1991:44-5.

4: por el ombligo (Hirschler V; *Arch. argent. pediatr* 2005; 103(1)



Sitio de medición de la CC, tomando como referencia el borde superior de la cresta ilíaca

Para el diagnóstico de Síndrome Metabólico se recomienda esta referencia de CC

Existe controversia sobre cuál de los cuatro sitios es el óptimo, pero todos se correlacionan con el aumento de la grasa intrabdominal. (Mason C, Katzmarzyk PT.

Variability in waist circumference measurements according to anatomic measurement site. Obesity 2009;17(9):1789-95.)

El Comité de Nutrición de SAP en 2011 sugiere (*Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):256-266)

- **Medir CC siempre en el mismo sitio para seguir la evolución.**
- **Registrar valor y sitio donde se midió.**
- **Usar la tabla de referencia correspondiente al sitio de medición.**
- **Medir CC con el individuo de pie, posición anatómica, ambos brazos al costado del cuerpo, al final de la espiración.**

Obesidad

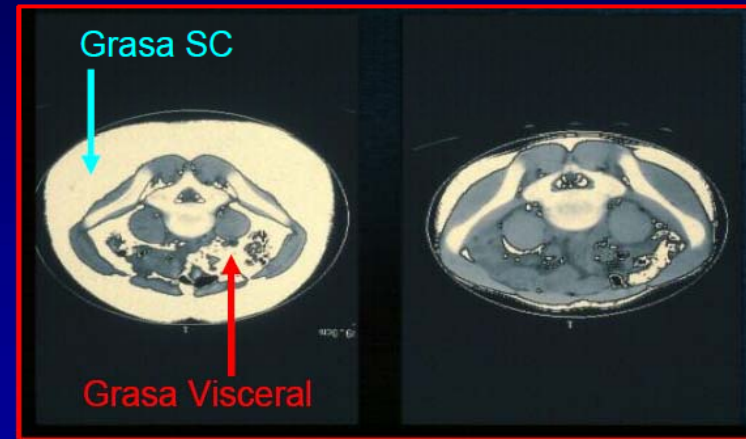
Grasa intra-abdominal visceral



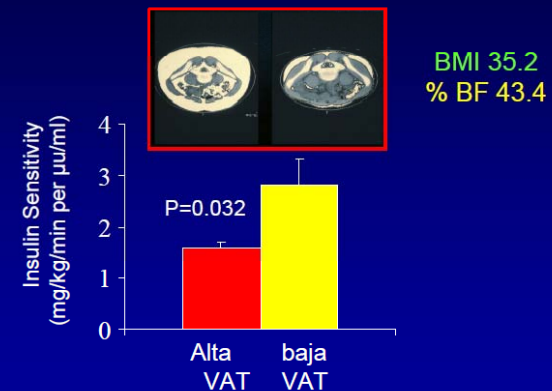
La Circunferencia de Cintura (CC) es un buen predictor de la distribución central de grasa. Los estudios por imágenes muestran que se correlaciona bien con la grasa intrabdominal.

Circunferencia de cintura es el sine qua non del Sd Metabólico en niños. (*Consenso de IDF Silva Arslanian 47 th ESPE 2008*)

Scanner L₄-L₅



Sensibilidad a Insulina en adolescentes con alta vs. baja grasa visceral



Indice cintura/talla de Carmen: 0,74

≥ 0.55 más riesgo de insulino-resistencia

La medida más precisa de distribución grasa en la clínica pediátrica es el índice C/T, que permite diferenciar los niños de alto y bajo riesgo en el nivel de atención primaria

Indice cintura/talla e índice de masa grasa troncal (DXA) como predictores de resistencia a la insulina en niños obesos con historia familiar de síndrome metabólico

Guntsche, Z; Saraví, F; Colombi, L; Ayub, E; Coll, S; Maniero, S; López A., C; Cestino, L; Guntsche, E; Hospital Pediátrico H. Notti y Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza
JPEM 23 (3):245-256, 2010.

Mokha et al. *BMC Pediatrics* 2010, **10**:73
<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/73>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study

Jasmeet S Mokha, Sathanur R Srinivasan, Pronabesh DasMahapatra, Camilo Fernandez, Wei Chen, Jihua Xu, Gerald S Berenson*

Estudios complementarios solicitados a Carmen

Laboratorio caso CA	13 a 7m
Gluc B VN 60-100 mg/dl	103
Gluc 2hs <140	119
HBA1c VN 4.8-5.9 %	5.2
Insulina <15 μ UI/ml	13
GPT VN 5-33 UI/L	10
HDL VN >40	45
TRI \leq 110 mg/dl	133
HOMA < 3.0	3.28
QUICKI > 0.3	0.32
ESD 1-10 mm	18
PCRU VN 2m -15 años 0.1-2.8 mg/L	4.64

Índices de resistencia insulínica y función beta en ayunas

- **HOMA:** modelo matemático que utiliza insulina y glucemia basal para predecir resistencia a la insulina y función de la célula beta.
Validado con clamp euglucémico hiperins en Niños y Adultos
- **HOMA-IR:** $\frac{(\text{Gluc} / 18) \times \text{Ins}}{22.5} = > 3.0$ definiría IR.

Algunos autores proponen un punto de corte más alto para adolescentes, y otros cuestionan este método

- **HOMA%Beta:** $\frac{20 \times \text{Ins}}{(\text{G}/18) - 3.5} = 100\%$

	Valor corte	S (%)	E (%)	ROC Area %
Global	2.5	72	87	86
Prepúb	1.5	82	100	97
Púb	3.0	74	87	88

Carmen: características metabólicas

- Glucemia 103 en ayunas **elevada**, y 2 hs post glucosa oral: 119 normal
- HOMA-R 3.3 y HOMA % Beta 117 %
- Insulina “normal” 13 uU/ml no alcanza para mantener glucemia en ayunas N
- Leve incremento de TG

SM:

¿Inicio de disfunción de cél. Beta con HOMA cercano a N?

Riesgo de diabetes en adolescentes obesos

La Asociación Americana de Diabetes, recomienda la detección de diabetes tipo 2 en pediatría cuando un niño/joven presenta sobrepeso u obesidad + 2 factores de riesgo:

- Antecedentes familiares en primer o segundo grado de diabetes tipo 2
- Dislipemia
- Hipertensión
- Poliquistosis ovárica

La detección debe realizarse a partir de los 10 años de edad o comienzo de la pubertad y cada 2 años.

Estado prediabético normoglucémico con insulinoresistencia



Tolerancia anormal a la glucosa



Diabetes tipo 2: fallo de la célula beta e hiperglucemia en ayunas.

“Tiempos acortados en la infancia”

¿Entonces cuál es el fenotipo de riesgo en adolescentes obesos?

- Los niños con **IMC y circunferencia de la cintura** que exceden los criterios establecidos, tienen un riesgo aumentado de SM del adulto:
Riesgo de SM 5 veces >
- Elevada relación grasa visceral / s.c. abdominal
- Aumento de grasa en tejido no adiposo: hepática e intra-miocelular (IMCL)
- Ligado a IR, con severas complicaciones metabólicas y alto riesgo de diabetes aún con OB moderada.

Acumulación grasa IMCL:

- Determinación genética e influencia dieta y actividad física

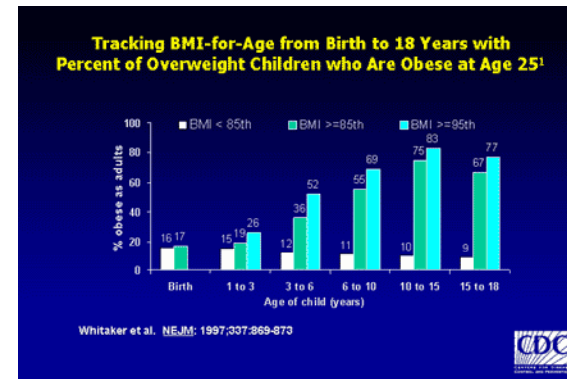


- Alteración del nº y función de mitocondrias miocelulares

•Cali AMG 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 93: S31–S36
•Sun SS, Arslanian S. *JPediatr.* 2008 Feb;152(2):191-200. *The Fels Longitudinal Study*
•V Primeau, L Coderre, AD Karelis, M Brochu, M-E Lavoie, V Messier, R Sladek and R Rabasa-Lhore. (Montreal-Canada) “Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy” *International Journal of Obesity* (26 october 2010) 1–11

¿Cuál es la proyección a la vida adulta?

- El 80% de los adolescentes OB serán adultos OB



- La OB en la infancia crea la plataforma de la enfermedad cardiovascular del adulto. **Mahoney LT, 2001** J Am Coll Cardiol 27:277–284; **Davis PH, 2001**. Circulation 104: 2815–2819; PDAY Research Group, 1990. JAMA 264:3018–3024; **Grundy SM 2002**. Circulation 105:2696–2698
- Los factores de riesgo CV presentes en la infancia predicen enfermedad arterial coronaria del adulto. **Bogalusa Heart Study. Berenson GS 1998**. NEnglJMed 338:1650–1656
- LDL-C y BMI predicen espesor intima-media carotídeo en adultos jóvenes. **Li S, 2003**. JAMA 290:2271–2276 20 **Raitakari TO, 2003**. JAMA 290:2277–2283
- Niños DM2: complicac macrovasculares más pronto que los pacientes DM2 adultos. **Pinhas-Hamiel O 2007**. Lancet 369 (9575); 1823-31

“Generación de hijos que morirán antes que sus padres”.

¿Cómo evolucionó Carmen en 1 año?

Caso CA	Inicio 13 a 7 m	14.0 a	14 a 4m	14 a 8m
Acantosis	cuello y axilas	Más leve		
Peso Kg	85.3 (>97 p)	80.6 >97 p	77.6 >97 p	76.3 >97 p
Talla cm	151.2 (25p)		152.3 10-25p	
IMC	37.3	34.75	33.46	32.25
PR 100+-10%	265% obes mórbida	183% ob severa	176% ob severa	173% ob severa
SDS IMC	3.5 (obes mórbida)	3.21	3.04	2.86
Perc IMC	99.9	99.9	99.88	99.79
Perím cintura	112 > 95p	109	105	103
TA VN <p90	140/80 p95 p90	120/80 p90 p90		
Tratamiento	No	Dieta	Agregó caminatas	Dieta y ejercicio

¿Por qué mejoró Carmen?



© www.123rf.com

- Cambios estilo de vida
- Disminución ingesta
- Aumento actividad física: ↑ la insulino sensibilidad
- Prevención: es la mejor intervención: capacitar a los padres en el Jardín de infantes (Muller MJ, Int J Obes 2001)

Consenso SAP 2011

Addition of Metformin to a Lifestyle Modification Program in Adolescents with Insulin Resistance

KATHY LOVE-OSBORNE, MD, et al *J Pediatr* 2008

Evid Pediatr. 2009; 5: 17 La cirugía bariátrica es efectiva en población pediátrica y adolescente, pero sus complicaciones deben cuantificarse de forma más precisa. Alejandro Suwezda y col

¿Tratamiento farmacológico: cuándo estaría indicado?

Iniciar tratamiento farmacológico en todo paciente con SM en quien no se haya alcanzado las metas óptimas de buen control con las medidas de modificación de estilo de vida. (ALAD 2009)

Metformina (biguanida, disminuye la gluconeogenesis hepática, NO produce hipoglucemia, se metaboliza por riñón, No pasarse de los 2 gr diarios)

- *La metformina no ha sido aprobada para el tratamiento de niños con insulino resistencia; por lo tanto, se necesitan ensayos adecuados y bien controlados*
- Mejora la insulino sensibilidad en adolescentes con DT2 y niñas con PCOS con IGT, justificándose su uso en esos casos.

Insulin Resistance in Children: Consensus, Perspective, and Future Directions

Claire Levy-Marchal, Silva Arslanian, Wayne Cutfield, Alan Sinaiko, Celine Druet, M. Loredana Marcovecchio, and Francesco Chiarelli, on behalf of ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE, and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group

(J Clin Endocrinol Metab 95: 5189–5198, 2010)

Reflexiones finales

- La obesidad juvenil, que ha alcanzado proporciones pandémicas, se asocia con aumento de la morbilidad y mortalidad y consecuentemente con una expectativa de vida menor
- La mayoría de las consecuencias perjudiciales para la salud se deben a las alteraciones metabólicas inducidas por la excesiva acumulación de grasa que lleva a enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular
- Es importante el diagnóstico precoz y las intervenciones tempranas, ya que el SM tiende a persistir en el tiempo

Lectura recomendada:

Ministerio de Salud de la Nación. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes.

Orientaciones para su prevención, diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria de la Salud. 1° ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2013



Muchas gracias!