

COMPLICACIONES ENDOCRINOMETABÓLICAS DE LA OBESIDAD EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

CHIARPENELLO J, GUARDIA M, PENA C, BAELLA A, RICCOBENE A, FERNÁNDEZ L, STRALLNICOFF M.

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

Resumen

La obesidad es la causa más común de insulinoresistencia en niños y adolescentes. La misma presenta un aumento de su prevalencia involucrando a todos los grupos etarios. La insulinoresistencia determina disturbios metabólicos que son deletéreos para el árbol vascular y otros tejidos. Además se demostró una asociación entre insulinoresistencia e hiperinsulinemia con mayor prevalencia de nódulos tiroideos y aumento del tamaño de la tiroides, que estaría relacionado a la acción bociógena de la insulina y el IGF-1. El objetivo fue evaluar la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, la presencia de esteatosis hepática y su asociación con hiperinsulinismo. Realizamos un estudio transversal descriptivo de 75 niños entre 2 y 14 años que consultaron al Servicio de Endocrinología en un lapso de 14 meses. Se analizaron las siguientes variables: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), glucemia, insulinemia, índice HOMA, acantosis nigricans, transaminasas hepáticas, perfil lipídico, cortisol 8 hs, perfil tiroideo con anticuerpos, ecografía tiroidea y abdominal. Encontramos que 60% de la población presentó niveles de insulina elevados ($>15 \mu\text{UI/ml}$) con aumento progresivo de la prevalencia de acantosis nigricans, el 12,3% tuvo glucemias alteradas de ayuno y 66,6% índice HOMA >3 . El 90% de los pacientes con ecografía tiroidea heterogénea presentó hiperinsulinismo ($p < 0,05$), hallándose nódulos tiroideos en 5 (9,8%) de ellos. Evaluamos la posible relación entre nódulos tiroideos e hiperinsulinismo, y encontramos una asociación positiva en el 80%. La obesidad infantil debe ser considerada un problema de salud pública.

Palabras clave: obesidad infantil, hiperinsulinismo, acantosis nigricans, esteatosis hepática, ecografía tiroidea heterogénea, bocio

ENDOCRINE AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Summary

Obesity is the most common cause of insulin resistance in children and adolescents. It has increasing prevalence and involves all age groups. Insulin resistance determines metabolic disturbances that are deleterious to the vasculature and other tissues. An association between insulin resistance and hyperinsulinemia on the one side and increased prevalence of thyroid nodules and enlargement of the thyroid gland on the other has been demonstrated, which could be related to the goitrogenic action of insulin and IGF-1. The aim of this study was to evaluate the prevalence of cardiovascular risk factors, the presence of hepatic steatosis and its association with hyperinsulinism. We performed a cross sectional study of 75 children between 2 and 14 years (mean 10 years) who visited the Department of Endocrinology during a span of 14 months. We

analyzed the following variables: weight, height, body mass index (BMI), glucose, insulin, HOMA, acanthosis nigricans, liver transaminases, lipid profile, cortisol at 8 AM, thyroid function tests and thyroid antibodies, thyroid and abdominal ultrasonography. In our study we found that 60% of the population showed elevated insulin levels (>15 μ IU/ml) with progressive increase in the prevalence of acanthosis nigricans, and 12.3% showed inappropriate glucose levels. Ninety per cent of patients with heterogeneous thyroid ultrasonography had hyperinsulinemia ($p < 0.05$), and thyroid nodules were found in 5 of them (9.8%). We assessed the possible relationship between thyroid nodules and hyperinsulinism, and found a positive association in 80% of the cases. Childhood obesity should be considered a public health problem.

Key words: *childhood obesity, hiperinsulinism, acanthosis nigricans, heterogeneous thyroid parenchima, goiter.*

INTRODUCCIÓN

La obesidad es la causa más común de insulinoresistencia en niños y adolescentes. El aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha sido exponencial en los últimos años e involucra a todos los grupos etarios, incluidos niños y adolescentes.¹

La grasa corporal total es el principal factor que influye la sensibilidad insulínica, mientras que la grasa visceral ejerce un efecto aditivo sobre la secreción basal de insulina. Ambos depósitos grasos contribuyen de manera independiente a la disminución de la sensibilidad a la insulina.

La obesidad y la insulinoresistencia determinan disturbios metabólicos que son deletéreos para el árbol vascular y otros tejidos, acelerando el proceso aterosclerótico^{2,3} y aumentando el riesgo de aparición de otras patologías tales como hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, patología ósea e incluso depresión.^{1,4}

Los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad pueden tener complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo. Entre los factores de riesgo cardiovasculares se encuentran la elevación de la tensión arterial y de los triglicéridos, disminución de HDL, obesidad central y glucemia basal alterada.

La asociación entre obesidad y dislipemia observada en adultos también es reconocida en niños y adolescentes, postulándose que la insulinoresistencia juega un rol etiopatogénico fundamental. La misma se relaciona con mayor riesgo de alteraciones lipídicas.

El hígado grasoso no alcohólico se postula como otra manifestación de resistencia a la insulina y, por lo tanto,

como complicación de la obesidad infantil, siendo considerado un factor predictor de diabetes tipo 2.⁵

El cuadro incluye desde la infiltración grasa del hígado (esteatosis), hasta la infiltración grasa con cambios inflamatorios conocida como citoesteatohepatitis no alcohólica (NASH) con riesgo de progresión a fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática terminal.^{6,7}

Dado que no tiene manifestaciones clínicas, puede ser detectada por elevación asintomática de las transaminasas hepáticas.

Además se ha demostrado una asociación entre insulinoresistencia e hiperinsulinemia con mayor prevalencia de nódulos tiroideos y aumento del tamaño de la glándula tiroidea,^{8,9} que estaría relacionado a la acción bociógena de la insulina y el factor de crecimiento insulinosímil 1 (IGF1).

El control de la obesidad contribuye en gran medida a revertir los procesos a través de la reducción de la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia compensadora. Por lo tanto, es importante la prevención y la detección temprana de los pacientes de alto riesgo para poder intervenir en forma oportuna y evitar la instauración de dichas patologías, disminuyendo así la morbimortalidad futura.^{8,9}

OBJETIVOS

Evaluar en una población de niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y dislipemia, la presencia de esteatosis hepática y alteraciones en las transaminasas séricas y la asociación entre ecografías heterogéneas e hiperinsulinismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo de 75 niños entre 2 y 14 años (media 10 años) que consultaron al Servicio de Endocrinología por sobrepeso u obesidad desde marzo 2011 hasta mayo 2012.

Se evaluaron variables como peso, talla, índice de masa corporal (IMC), glucemia, insulinemia, índice HOMA, acantosis nigricans, colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos, transaminasas glutámicooxalacética (TGO) y glutámicopirúvica (TGP), cortisol 8 hs, TSH, T4 libre, anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales. La ecografía tiroidea y abdominal fueron realizadas por el mismo observador.⁶⁻⁸

Se definió *sobrepeso* a la presencia de IMC percentilo ≥ 85 para sexo y edad, y *obesidad* a IMC percentilo ≥ 97 para sexo y edad.⁹

Dentro del perfil lipídico se consideraron valores anormales la presencia de colesterol total ≥ 160 mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl, LDL ≥ 110 mg/dl y HDL < 40 mg/dl. Las cifras de colesterol LDL se calcularon con la fórmula Friedewald-Levy-Fredrickson: $LDL = CT - (HDL + TG/5)$.

La esteatosis hepática se definió mediante niveles de transaminasas séricas ≥ 40 UI/L y valorando la alteración de la ecogenicidad hepática a través de la ecografía abdominal.

El índice HOMA-IR estima la resistencia insulínica mediante glucemia e insulinemia en ayunas. Para su cálculo se aplicó la siguiente fórmula:⁹

$$\text{Glucemia} \times \text{Insulinemia} / 405$$

El IMC se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{Peso/Talla (kg/m}^2\text{)}$$

Se consideró *hiperinsulinismo* cuando había un nivel de insulinemia basal ≥ 15 $\mu\text{UI/ml}$.⁸

Se consideró *ecografía tiroidea heterogénea* a aquella que presentaba nódulos sólidos, pseudonódulos, quistes o alteraciones anatómicas de la glándula tiroidea.⁷

Todos los pacientes fueron evaluados en la consulta endocrinológica obteniéndose datos clínicos y antropométricos. Para determinar obesidad de acuerdo al IMC se utilizaron los gráficos de la Organización Mundial de la Salud. Se pueden consultar en la página de la Sociedad Argentina de Pediatría (http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf).

Los exámenes de laboratorio fueron realizados en

el laboratorio central del Hospital. Todos los pacientes concurren en ayunas.

De los parámetros evaluados en el presente trabajo se analiza la relación entre hiperinsulinismo y ecografía tiroidea heterogénea, para intentar correlacionar si existe la misma relación ya demostrada en la población adulta.

RESULTADOS

De los 75 niños estudiados, se diagnosticó obesidad en 86% de los niños mayores de 12 años, en 97,5% del grupo de 6 a 11 años, y en 100% de los menores de 6 años.

De 66 pacientes (28 niños y 38 niñas) en los que se dosó insulinemia basal se observaron valores elevados en 64% de los niños y 57,9% de las niñas, siendo la mayor prevalencia en mayores de 12 años de ambos sexos. El valor promedio de insulina fue para los varones de 25,2 $\mu\text{UI/ml}$ (rango 15,3-76,3) y para las mujeres 30,79 $\mu\text{UI/ml}$ (rango 16,4-82).

Se evidenció glicemia elevada en 12,3% de los niños estudiados con valores entre 100 y 111 mg/dl. En estos pacientes se analizó el índice HOMA; del total (n=66) se encontraron valores elevados en 66,6% de ellos (44 pacientes), con mayor prevalencia en el grupo de 6 a 11 años (54,5%).

Asimismo se evaluó la presencia de acantosis nigricans en los niños con hiperinsulinemia; se observó aumento progresivo de la misma en ambos sexos a partir de los 6 años (38,2% entre 6 y 11 años y 60,2% en mayores de 12 años).

Se estudió el perfil lipídico en 67 niños, hallándose valores elevados de colesterol total en 37,3% con un promedio de 183 mg/dl (rango 160-244) y de triglicéridos en 19,4% con un promedio de 207,5 mg/dl (rango 150-432).

El 18% presentó valores elevados de colesterol LDL con un promedio de 127 mg/dl (rango 110-155,2) y un 36,3% tuvo valores ≥ 130 mg/dl. Se encontraron además valores de colesterol HDL bajos en 35,5% de ellos, promedio 30,7 mg/dl (rango 15-39).

En 53 niños se dosaron los niveles de transaminasas hepáticas, observándose aumento de TGP en 7 de ellos (13,2%; valor promedio 56 UI/l).

Se realizó ecografía abdominal en 23 niños hallándose esteatosis hepática en 9 (39,1%), correspondiendo principalmente al grupo etario de 6 a 11 años.

Se correlacionó la variable TGP elevada con eco-

grafía abdominal alterada, encontrándose que 57% de los niños con aumento de TGP (4 de 7) presentaron esteatosis hepática mediante ultrasonografía.

Otro punto de análisis fue evaluar la asociación

entre insulinoresistencia y ecografías tiroideas heterogéneas. Se realizaron 51 ecografías de tiroides (todas ellas por el mismo operador médico) encontrándose patrón heterogéneo en 10 pacientes (19,6%). Ver Figura 1.

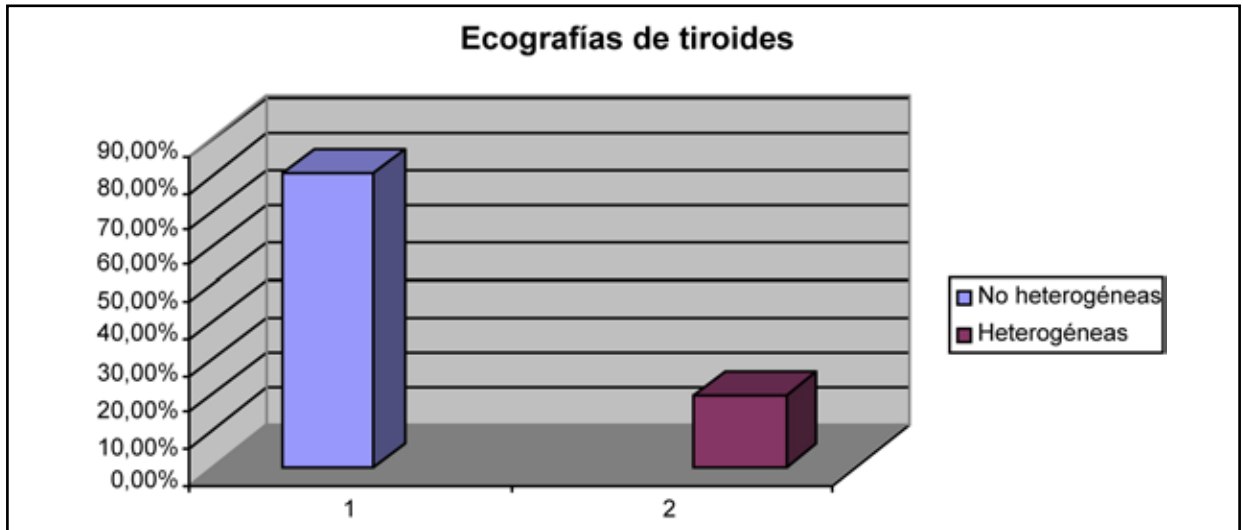


Figura 1. De las 51 ecografías tiroideas realizadas 19,6% presentaron patrón heterogéneo.

En 90% de los pacientes con ecografía heterogénea se encontraron valores elevados de insulina (OR: 7,36 [1,07-48,2]; $p < 0,05$). Ver Figura 2.

Además, como parte del estudio, se evaluó la relación entre los pacientes que presentaron ecografías he-

terogéneas e hiperinsulinismo y la expresión clínica de dicho hiperinsulinismo (acantosis nigricans).

Del total de 9 pacientes con ecografías heterogéneas más hiperinsulinismo, 6 presentaron acantosis nigricans. Ver Figura 3.

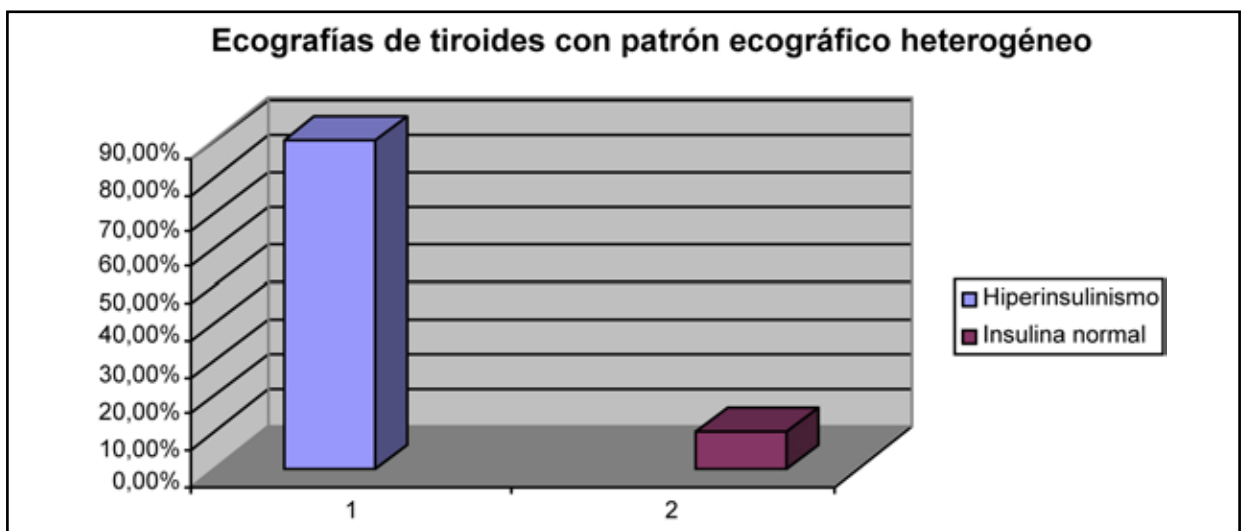


Figura 2. Se observa que del total de pacientes con patrón ecográfico heterogéneo, 90% presentaron hiperinsulinismo.

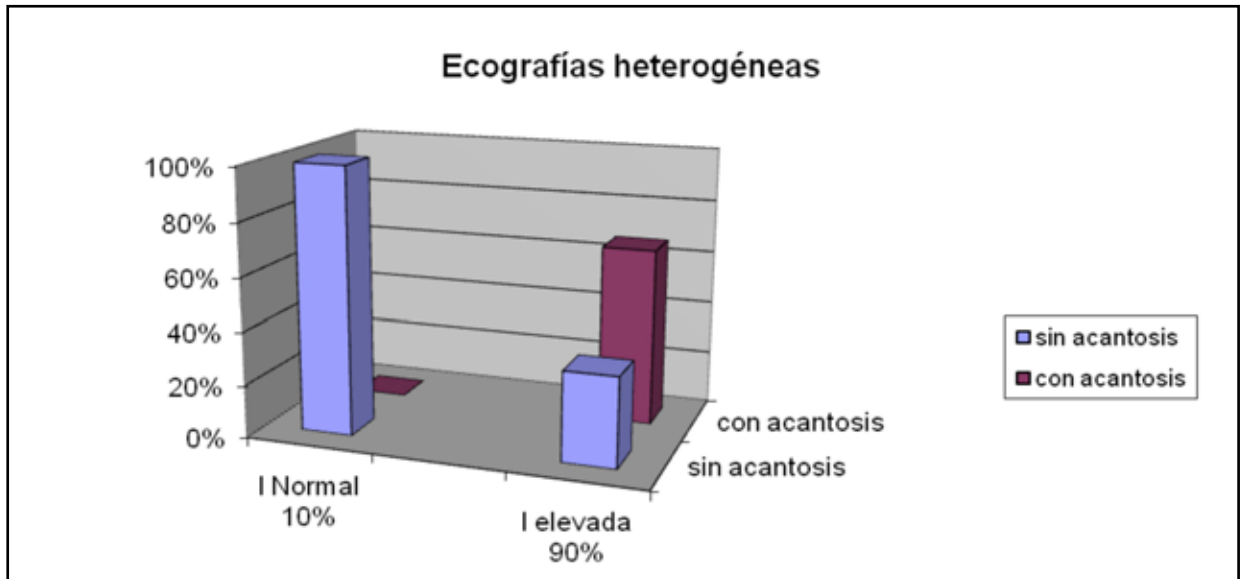


Figura 3. Relación entre la presencia semiológica de acantosis nigricans y ecografía tiroidea heterogénea más hiperinsulinismo (I= insulina).

Se observó la presencia de nódulos en 5 (9,8%) del total de las ecografías realizadas.

Cuando evaluamos la posible relación entre los pacientes con nódulos tiroideos e hiperinsulinismo, encontramos una relación positiva entre ambas variables en 80% de ellos.

DISCUSIÓN

La obesidad infantil debería ser considerada un problema de salud pública, dado el altísimo porcentaje de niños de ambos sexos con esta problemática desde edades tempranas de la vida. De la población evaluada en nuestro trabajo el 60% presentó niveles de insulina superiores a los considerados normales para la edad, encontrándose en 12,3% de ellos glicemia alterada en ayunas; como expresión de esto, es notoria la cantidad de chicos que presentan acantosis nigricans como manifestación clínica de insulinoresistencia. Consideramos de suma importancia buscar, como parte del examen clínico, la presencia de dicho signo en cuello, axilas y pliegue inguinal en esta población, ya que estuvo presente en 6 de cada 10 chicos mayores de 12 años, y está directamente relacionada con el hiperinsulinismo que tienen.

Los niños con sobrepeso y obesidad no quedan exentos de sufrir (como ocurre en la población adulta) complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo.

Haciendo una evaluación de los factores de riesgo cardiovascular, en nuestro trabajo, encontramos una prevalencia de hipertrigliceridemia de 19,4%, en comparación con otro estudio realizado en residentes españoles que presentó una prevalencia del 15,4%, siendo comparables ambas poblaciones.²⁻⁴

Hay evidencia demostrada que los niveles elevados de colesterol LDL se relacionan con mayor probabilidad de eventos ateroscleróticos.¹⁰ Al analizar nuestra población observamos que aproximadamente 1 de cada 5 niños o adolescentes presentó niveles por encima de los considerados normales. Como consecuencia de esto, el 39% mostró ecografía hepática alterada (esteatosis), encontrándose esta alteración en 57% de los niños que tenían TGP elevada. Sugerimos solicitar ambos estudios al momento de evaluar esta variable.

Otro punto que se quiso demostrar fue la existencia o no de una correlación entre hiperinsulinismo y ecografía de tiroides con patrón heterogéneo en niños, como ya fue reportado en la población adulta⁷ (no hemos encontrado reportes en la población pediátrica). Hallamos una relación directamente proporcional entre niveles de insulina elevados y heterogeneidad ecográfica (OR: 7,36 [1,07-48,2]; p <0,05). Destacamos además la mayor prevalencia de nódulos tiroideos en pacientes con hiperinsulinismo. Por lo expuesto anteriormente,

consideramos de importancia solicitar (como parte de la evaluación de estos pacientes) ecografía tiroidea a todos los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad e hiperinsulinismo. La presencia de nódulos tiroideos en la población pediátrica nos obliga a descartar malignidad dada la mayor probabilidad de ésta en niños, y considerando los resultados obtenidos en el presente trabajo es que resaltamos la necesidad de realizar la correspondiente ecografía.

Como conclusión encontramos que nuestra población estudiada presentó alteraciones en cuatro de los componentes que conforman el síndrome metabólico: hiperinsulinismo (60%), hipertrigliceridemia (19,4%), colesterol HDL bajo (35,5%), glucemia alterada de ayunas (12,3%).

Por todo lo mencionado previamente, se recomienda la solicitud de laboratorio específico y exámenes complementarios arriba descriptos para realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno en esta población. Sería necesario tomar medidas preventivas poblacionales tendientes a reducir la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

Agradecimiento: Al Dr. Ariel Sánchez por sus muy oportunos consejos.

(Recibido: julio de 2013.
Aceptado: septiembre de 2013)

REFERENCIAS

1. Yeste D, Carrascosa A. *El manejo de la obesidad en la infancia y adolescencia: de la dieta a la cirugía*. *Endocrinol Nutr* 59: 403-6, 2012.
2. Eyzaguirre F, Bancalari R, Román R, y col. *Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birthweight among overweight and obese children and adolescents*. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25: 51-6, 2012.
3. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, y col. *Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. Consensus statement*. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5189-98, 2010.
4. Guijarro de Armas G, Monero Megías S, Merino Viveros M, y col. *Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad*. *Endocrinol Nutr* 59: 155-9, 2012.
5. D'Adamo E, Marcovecchio ML, Giannini M, y col. *The possible role of liver steatosis in defining metabolic syndrome in prepubertal children*. *Metabolism* 59: 671-6, 2010.
6. Jin R, Le NA, Liu S, y col. *Children with NAFLD are more sensitive to adverse metabolic effects of fructose beverages than children without NAFLD*. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E1088-98, 2012.
7. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, y col. *High prevalence of thyroid nodules in patients with achrochordons (skin tags). Possible role of insulin resistance*. *Medicina (B Aires)* 69: 302-4, 2009.
8. Piazza N, Casavalle P, Ferraro M, y col. *Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad*. *Arch Arg Ped* 109: 256-66, 2011.
9. Mazza C, Krochik A, Ozuna B. *Síndrome metabólico en la infancia y la adolescencia*. *Separata Montpellier* 20(4), 2012.
10. Psaty B, Rivara F. *Universal screening and drug treatment of dyslipidemia in children and adolescents*. *JAMA* 307: 257-8, 2012.