



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Prevención precoz, prevención más eficaz.
Un axioma para los estados comórbidos de la obesidad**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Manuel Moya Benavent

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. José Viña Ribes

Leídos el 30 de septiembre de 2014

VALENCIA

Sumario

Discurso de recepción del académico electo Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Moya Benavent, <i>Prevención precoz, prevención más eficaz. Un axioma para los estados comórbidos de la obesidad</i>	7
Reconocimientos	9
Bases reales de la prevención precoz	13
Enfermedades Infecciosas	14
Osteoporosis	17
Enfermedades de base genética	21
Comorbidades de la obesidad pediátrica	25
Prevalencia	26
Causas de los estados comórbidos	30
Interés y fases de la resistencia a la insulina en relación con la aparición de comorbidades	32
Síndrome metabólico	43
Hígado graso no alcohólico (HGNA)	47
Enfermedad cardiovascular	53
Diabetes de tipo 2 (DT2)	58
Bases generales de prevención y tratamiento de las comorbidades de la obesidad pediátrica	63
Referencias bibliográficas	69
Discurso de contestación del académico numerario Ilmo. Sr. Dr. D. José Viña Ribes	93

Abreviaturas

DAG:	diacilglicerol
DT2:	Diabetes tipo 2
DXA:	Dual-energy X-ray Absorptiometry
EC:	Estados comórbidos (o comorbidades)
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EHNA:	Esteatohepatitis no alcohólica
G6-P:	Glucosa 6 fosfato
GNG:	Gluconeogénesis
GWAs:	Estudios de Secuenciación del Genoma
HGNA:	Hígado graso no alcohólico
IMC (r):	Índice de Masa Corporal (relativo)
IR:	Insulín resistencia
SM:	Síndrome metabólico
SNPs:	Polimorfismos de Nucleótido único
TG:	Triglicéridos
VDR:	Vitamin D Receptor
VLDL:	Lipoproteínas de muy baja densidad
WES:	Whole Exome Sequencing

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Manuel Moya Benavent

Prevención precoz, prevención más eficaz.
Un axioma para los estados comórbidos de la obesidad

*Hacer que dure bien lo perecedero,
atrasar la hora prevista.*

MARGUERITE YOURCENAR,
Opus Nigrum 1968

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMOS. E ILMOS SRS. ACADÉMICOS,
EXCMAS. E ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

LAS REFLEXIONES que provoca el ingreso en la Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana son sentadas, distintas y todas ellas con un evidente componente de respeto. El hecho de entrar a formar parte de una institución de 200 años de existencia y que ha tenido una trayectoria científica firme y sin inconstancias no deja de impresionar ni de satisfacer. Esta vivencia fue patente ya en los lejanos tiempos donde tras el paso por la Facultad de Ciencias, llegamos al impresionante hall con su doble escalinata y junto al antiguo decanato conocimos la Academia con su cálida decoración.

Su carácter científico puede ser visto de una forma más concreta si se toman como ejemplo las personas que han ocupado el sillón número 6 en un pasado en el que he podido llegar hasta el profesor Manuel Beltrán Báguena origen de una memorable saga médica bien firme hasta hoy. A partir del doctor José Selfa va adquiriendo un perfil pediátrico que se consolida con el paso por el mismo del doctor Jorge Comín. El doctor Jorge Comín, al que me unió una sincera y gratificante amistad, fue un hombre muy valioso como se evidenció en la brillante *laudatio* que el doctor Carlos Guillén presentó ahora hace dos años. Me gustaría señalar sin embargo dos aspectos del quehacer médico del doctor Comín, el primero es su actividad innovadora que le llevó a crear la primera unidad neonatal de esta

Comunidad con el carácter del cuidado intensivo propio de la época. El eficaz servicio que prestó a la sociedad civil valenciana y el carácter de semilla que tuvo este nuevo escalón asistencial no debería olvidarse nunca. El segundo aspecto está en su interés por la formación científica que le llevó hasta Ginebra y luego a Zúrich siguiendo a uno de los líderes de la neonatología europea, el profesor Gabriel Duc y precisamente a través suyo conocí de sus actividades científicas. Finalmente diré que fue un buen hombre y un buen amigo y que esto último no ha influido en esta mención sobre su persona. Con ello nos adentraríamos en la etapa actual de la Academia y que está marcada por unos cambios bien definidos con respecto a etapas anteriores y que en mi opinión podrían sintetizarse en dos: el primero es el mantenimiento de un alto nivel científico de estructura transversal con la dificultad que implica el hecho del crecimiento exponencial de la ciencia como ya enunciara el siglo pasado DeSolla Price. El segundo descansa en la actividad de dinámica y periódica distribución de esos conocimientos por medio de sus tradicionales conferencias, de sus novedosos actos científicos y publicaciones clásicas pero también ad hoc con los media del presente. La visibilidad de la Academia es un hecho innegable. A estas positivas características no es ajena la labor de su Presidente.

Tras estas reflexiones de justicia surge otra de gratitud hacia las personas que han contribuido desinteresadamente a la consecución del status de académico de número, tan importante para mí. En este sentido deseo expresar en primer lugar mi profundo reconocimiento a toda la Junta de Gobierno y de modo especial y afectivo a su Presidente el Excelentísimo Señor Don Antonio Llombart por su capacidad de cambio y de atracción hacia la Academia y cómo no, al cuerpo de académicos de número que otorgó su confianza hacia mi persona. Al profesor Justo Medrano, Vicepresidente de la misma quien con su capacidad de impulso ha sido crucial en esta académica operación, al profesor Rafael Carmena, querido compañero desde el curso selectivo y entrañable amigo y al profesor José Viña quien

a tenor de su probada amistad, luego aceptaría sin titubeos el encargo de responder a este discurso; a todos ellos que desde su alta condición de académicos me apadrinaron para esta querida empresa quiero darles las gracias y quiero subrayar este agradecimiento porque los tres y desde diversos puntos han constituido un estímulo crucial.

Si bien esta última fase ha sido determinante, es preciso decir que no hubiera sido posible sin una base previa que arranca mucho antes. El paso por nuestra Facultad de Medicina fue muy importante en los aspectos formativos gracias a sus actores principales con una capacidad de liderazgo bien patente. Las disciplinas básicas nos imprimieron unos criterios de exactitud que luego a lo largo de nuestra vida profesional nos llevaría a considerar al rigor como un elemento indispensable en nuestras líneas de trabajo. Los grandes profesores clínicos todavía no sujetos totalmente al progresivo fenómeno del especialismo nos inculcaron el respeto por la asistencia y un enfoque del paciente en su conjunto. El paso por esta fase formativa no fue totalmente idílico como quizá pudiera presuponerse, pero estos hechos han sido evidentes y han perdurado hasta ahora.

De forma específica desearía expresar públicamente mi agradecimiento al Prof. Tomás Sala, primer catedrático de pediatría, académico y decano de esta facultad que conocí más de cerca, él me enseñó e inculcó muchas cosas pero sobre todo el valor del estudio regular. Del Prof. Joaquín Colomer, persona tan relevante no sólo en esta Comunidad sino también en España, sólo podría decir palabras de gratitud; con él fui catedrático de pediatría, fui un joven jefe de servicio y además supo inculcarnos o inculcarme la importancia de la investigación clínica y de la traslacional. Su imagen crece y es muy viva en mi memoria. Desearía también mencionar al Prof. Manuel Suárez, catedrático de pediatría de Sevilla; él nos mostró en ese magnífico tiempo formativo postdoctoral cómo en algunas partes más allá de nuestras fronteras, existía una pediatría que

podría ser arquetípica, facilitándome la aproximación al mismo, además fue militante convencido de la investigación traslacional (GH extractiva). Su duradera amistad cada vez menos paternalista, fue fuente de conocimientos y actitudes cuyo recuerdo no se ha borrado. Deseo expresamente referirme en este sentido de gratitud a mis compañeros los profesores Emilio Borrajo, Juan Brines, Eduardo Doménech (hoy rector de la Universidad de La Laguna) y Eduardo González Pérez-Yarza, todos ellos catedráticos de pediatría, porque en un marco de lícita competencia y perdurable amistad aprendimos todos de todos. En la esfera académica deseo mencionar también dos nombres singulares, el de la profesora Mercedes Juste quien es responsable en este momento del área de conocimiento y asistencial de pediatría en mis queridos universidad y hospital universitario de San Juan y al profesor Max Vento al que su capacidad docente y específica para la investigación le ha llevado a ocupar unas cotas en neonatología ampliamente reconocidas primero fuera y luego también dentro de nuestro país. En la esfera asistencial casi todo es similar y los nombres se repetirían probablemente en los vértices, pero no se podría ignorar a todos aquellos compañeros que con su dedicación hospitalaria en Valencia, Tenerife y Alicante permitieron el desarrollo de unos niveles asistenciales que fueron primordiales para nuestra misión de curar, siempre desde verdaderos grupos de trabajo. Como paradigma de todos ellos debo citar el nombre del Prof. Vicente Marco Vincent. De forma incuestionable contribuyeron a mi formación fuera de nuestro país, el Prof. Charles E. Dent del University College Hospital de Londres, allí nos iniciamos en la patología del metabolismo calcio fosfórico y de su regulación al tiempo que abordamos las determinaciones de los metabolitos polares de la vitamina D. El Prof. Donald Barltrop del St. Mary's Hospital también de Londres fue básico en la instrucción para la realización de balances metabólicos en el pretérmino con la consecuencia de algunas líneas de trabajo que desarrollamos aquí y cuya publicación ulterior tanto han contribuido a nuestro progreso. En tercer lugar (cronológico) debo citar al Prof. Reginald Tsang del

University Medical Center de Cincinnati (Ohio), con el que abordamos el problema de la osteopenia y de su cuantificación absorciométrica y allí también es donde con el Prof. Mark Sperling nos iniciamos en los problemas del sobrepeso pediátrico. Conforme el ciclo vital progresa y la investigación clínica se hace menos eficaz, uno se va adaptando a campos donde el trabajo puede ser más apropiado y en este sentido quiero agradecer aquí a los profesores Andreas Konstantopoulos y Bill Keenan, presidente y director ejecutivo de la International Pediatric Association mi incorporación a las tareas organizativas de la prevención en el área de nutrición.

Finalmente pero nunca en último lugar manifestar mi profundo agradecimiento a mis compañeros de las sociedades científicas que anónimamente tanto han contribuido a su altruístico funcionamiento, a mis amigos médicos y no médicos y singularmente a mi familia.

Bases reales de la prevención precoz

La prevención de enfermedades que aparecen en la etapa adulta y de comienzo en las edades pediátricas en el marco del siglo XXI, no se puede comprender sin el incremento profundo de la salud infantil acontecida en los países desarrollados durante el siglo precedente. El control de las enfermedades infecciosas, el mejor conocimiento de la nutrición, el seguimiento del desarrollo y la mejor atención a las enfermedades crónicas han propiciado un estado de salud en el niño y en el adolescente impensable sólo cien años antes o en los países en desarrollo en el momento actual. La creación de redes estatales de supervisión de salud o consultas para el niño sano no ha sido ajena a este logro. Los cometidos tanto de la *prevención pri-*

maria, la que se aplica a toda la población, como de la secundaria, la que se aplica a una población o grupo de riesgo, no han hecho sino aumentar generalmente de forma lógica. Piénsese por ejemplo cómo el screening o cribado universal al recién nacido que tantos casos de deficiencia mental por hipotiroidismo o fenilcetonuria ha evitado y que en el momento actual y aquí detecta cinco enfermedades más cuyo diagnóstico en fase sintomática acarrearía un defecto mental irreversible. Desde la década de 1960 hemos contribuido a la generalización de esta importante acción preventiva que se inició en la maternidad del Hospital Clínico Universitario de Valencia y siguió en diversos lugares y administraciones con resultados progresivamente comprendidos (hipotiroidismo, 1/4.000 recién nacidos vivos y fenilcetonuria 1/9.000 r n vivos) y que finalmente se generalizó en nuestro país en 1977 y así se ha reconocido (figura 1).

La prevención avanza de forma continua pero a un ritmo consecuente con los progresos científicos y tecnológicos de un lado y de otro con el soporte económico y de infraestructura que estas acciones requieren. La erradicación de algunas enfermedades infecciosas como hechos conseguidos, la osteoporosis como un más que probable éxito a medio plazo y la perspectiva de una ampliación preventiva mucho más ambiciosa que proporcionan los inicialmente denominados estudios de genoma ampliado (GWA) a más largo plazo constituyen el marco introductorio de lo que constituirá el objetivo primordial de este trabajo y que no es otro que el de la prevención de los estados comórbidos de la obesidad que se inician en las edades pediátricas.

Enfermedades infecciosas

Merece la pena considerar como modelo de prevención primaria la evolución que ha sufrido la viruela por su importancia en medicina ya que ha sido una enfermedad grave, muy contagiosa y porque ha

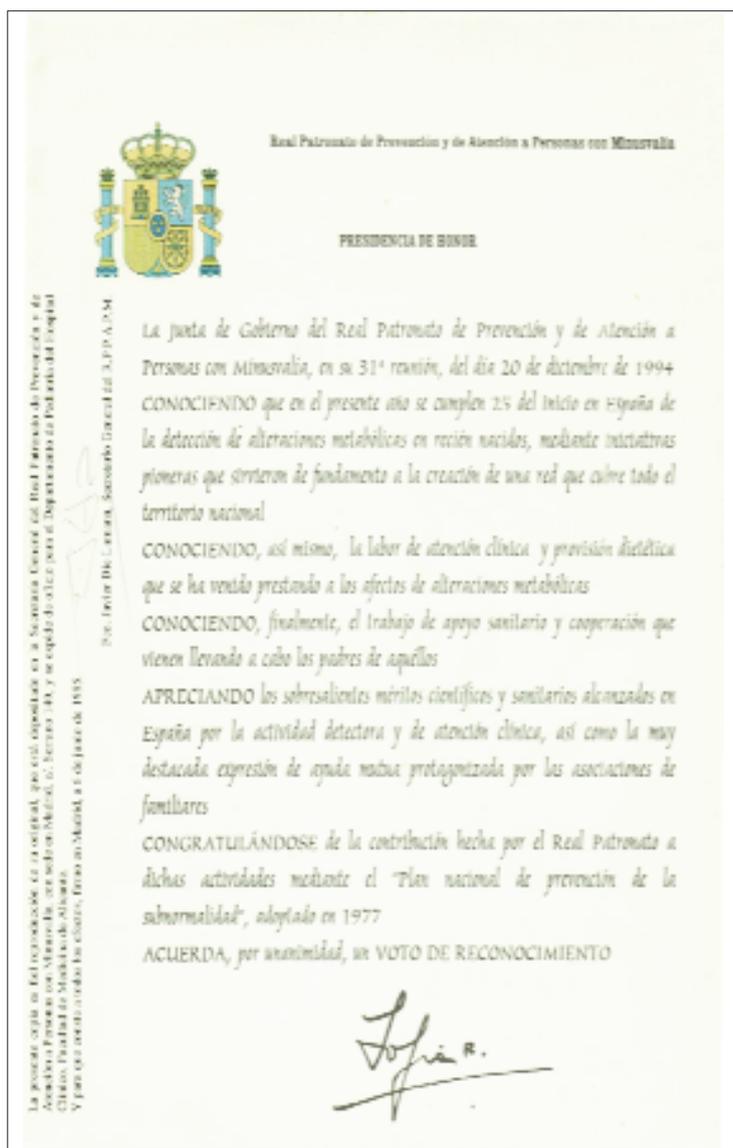


Figura 1. Voto de Reconocimiento del Real Patronato de Prevención y Atención a Personas con Discapacitación. Por la contribución al desarrollo del Plan Nacional de Prevención Neonatal de nuestros sucesivos departamentos.

sido la única enfermedad que ha sido erradicada gracias a la vacunación. Como enfermedad vírica grave (mortalidad del 30% en la segunda semana) su evolución clínica varió poco durante los dos milenios que conocemos que azotó a la humanidad mediante importantes epidemias, la última en 1977 en Somalia (1, 2). El análisis de su evolución a lo largo de los últimos siglos puede ser paradigmático para otras enfermedades infecciosas. Los siglos XVI y XVII aportan fundamentalmente la descripción de las grandes epidemias en todo el mundo. En el siglo XVIII comienza la no exenta de riesgo variolización y a cuya difusión contribuyeron Lady Montagu y Catalina la Grande que no dudaron en variolizar a sus hijos. A finales de ese siglo Edward Jenner da un enfoque racional a la prevención mediante el uso del material procedente de la enfermedad en las vacas (cowpox) o vacuna. El siglo XIX es crucial en la larga guerra contra la enfermedad, en primer lugar porque se produce un cambio desde la variolización a la vacunación con el consiguiente aumento de eficacia y de seguridad. Francisco de Balmis con su ingenioso método para mantener activas las pústulas durante la travesía del Atlántico en 1803, comenzó a utilizar la vacuna en las colonias españolas de América. En segundo lugar aparecen datos fidedignos tales como la aparición de brotes epidémicos cuando la tasa de vacunación decae, tal y como se describe tras la epidemia de Indiana. El éxito de la vacunación lleva por ejemplo al cierre de hospitales monográficos como fue el del King Cross en Londres. El siglo XX viene marcado por la vacunación masiva y especialmente porque la Organización Mundial de la Salud en 1959 y en su 12 Asamblea (World Health Assembly, WHA) fija el objetivo de la Erradicación Global de la Viruela. Dos décadas después, en 1980, se produce la Declaración de Erradicación de la Viruela. Esta erradicación global tiene dos posibles amenazas, los depósitos de virus, conteniendo también los del dengue, influenza, fiebre Q y rickettsia, en dos centros de Estados Unidos y en uno de Rusia y quizá de menor importancia sea la existencia de la enfermedad en monos (monkeypox).

Con respecto a otras enfermedades infecciosas prevenibles la situación evolutiva de la poliomielitis puede ser comparable, pero en un estadio más retrasado. En 1988 la World Health Assembly, órgano decisorio de todos los estados miembros de la OMS, adoptó la Iniciativa Global para la Erradicación de la Polio. De los 125 países con polio endémica de entonces se ha pasado en 2012 a tres: Afganistán, Nigeria y Pakistán y en Europa y merced al seguimiento de las parálisis flácidas ha podido considerarse como un continente libre de polio al que modestamente también hemos contribuido (figura 2). Dadas las favorables circunstancias, el lanzamiento del Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018 (3) supondrá la desaparición probablemente tanto del poliovirus salvaje como de los poliovirus circulantes derivados de las vacunas orales. La erradicación del sarampión, rubeola y síndrome de la rubeola congénita sigue unos pasos paralelos a los de la polio y en mayo de 2012 los 194 estados miembros de la WHA adoptaron y apoyaron el Global Vaccine Action Plan (GVAP) y junto con otras acciones altruistas muy verosímilmente conseguirán la eliminación de los virus del sarampión y de la rubeola (4).

Osteoporosis

En el marco de la *prevención secundaria*, es decir aquella cuyo objetivo son los pacientes o personas con riesgo a padecer una determinada enfermedad se encuentra el caso de la osteoporosis, donde la prevención desde edades tempranas puede considerarse otro modelo con posibilidades de éxito. Desde el punto de vista epidemiológico, la International Osteoporosis Foundation (5) y con datos de 1992 estimaba que 200 millones de personas en el mundo padecían osteoporosis; esta cifra se ha ido repitiendo en razón de la falta de criterios específicos de valoración. Por ello hoy se habla más de la tendencia evolutiva de las fracturas osteoporóticas, que permiten una estimación más fidedigna. Un importante estudio de revisión (6) con



Figura 2. Certificado de reconocimiento de la Oficina para Europa de la Organización Mundial de la Salud por la erradicación de la poliomielitis en Europa, tras el apoyo al diagnóstico de las parálisis flácidas prestado desde nuestro paso por la presidencia de la Asociación Española de Pediatría.

adecuada estrategia de búsqueda sobre la tendencia secular de la fractura de cadera, concluye que en Europa, Norteamérica y Oceanía no ha hecho sino aumentar en los últimos 60 años aunque con una menor proporción en las dos últimas décadas. Pero con datos proyectivos previos (5) de los 1,6 millones de fracturas de cadera que acon-

tecieron en el año 2000 en todo el mundo pasarán a 6,3 millones en 2050 por el creciente envejecimiento y siempre con la mayor proporción de mujeres. La carga clínica y social de semejantes datos es impresionante ya en el momento actual (7). En este mismo estudio se analiza como marcador la prevalencia de fracturas osteoporóticas en las 6 Regiones de la WHO, siendo determinadas zonas de Las Américas, Europa y Pacífico Occidental las que presentan los valores de prevalencia más elevados. En España con una estimación de más de tres millones de personas con osteoporosis, la situación es concordante con la de países occidentalizados (8). Pues bien y con datos de la International Osteoporosis Foundation, en esas zonas es donde predominan los niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng/mL. Este límite fue rebajado desde los 30 ng/mL que inicialmente diese Hollis (9) merced a la controversia de diversas sociedades y tras la que finalmente se ha impuesto el criterio defendido por el Institute of Medicine (10) y que es precisamente el de 20 ng/mL. Este sería el primer punto para iniciar la prevención secundaria para la población que vive por encima del 33° latitud norte o por debajo de 33° latitud sur. Pero además la disponibilidad creciente de la técnica de DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry), permite la valoración de la densidad mineral ósea del esqueleto total o de zonas específicas con una radiación casi despreciable (0,2 uGy). En las dos últimas décadas una amplia base de investigación clínica con esta técnica y contrastada en muchas ocasiones (resonancia magnética o TAC específico) ha permitido esclarecer la evolución de la masa ósea en circunstancias normales y sus desviaciones más frecuentes. Quizá la representación de estos cambios más aceptada (11) indica cómo el pico de masa ósea se adquiere entre los 20 y 25 años de edad que es seguido de un largo periodo de meseta que duraría hasta los 50 años y a partir de ese punto se inicia la disminución de la masa ósea. La desviación más importante es que no se alcance dicho pico y siga una trayectoria paralela pero inferior a la normal, con lo cual la entrada en la zona de fracturas que normalmente estaría en los 70 años se adelantaría a los 50 años. Las causas de la dis-

minución del pico de masa ósea que condicionaría el no aumentable contenido ulterior son múltiples y pueden agruparse en nutricionales, inactividad física, hormonales, genéticas y miscelánea. Sólo se hará mención a aquellas circunstancias en las que una prevención precoz pueda ser eficaz. En el caso de la nutrición el status nutricional de la vitamina D en la embarazada, condiciona la densidad mineral ósea en sus hijos cuando alcanzan la edad de 20 años (12). La importancia de unos niveles de repleción especialmente en el periodo puberal hasta la adquisición del pico máximo, las cifras de 25-OH D y de incidencia de fracturas osteoporóticas en la Patagonia habla por sí misma. La malnutrición primaria incluida la anorexia nervosa siempre se acompaña de mayor riesgo de osteoporosis. La inactividad física es un extendido problema de las sociedades occidentalizadas. Durante la niñez y adolescencia el ejercicio físico continuado y de intensidad alta puede suponer hasta un 17% más en densidad mineral ósea (11). El ejercicio físico a partir del momento del pico máximo mantiene y prolonga la masa ósea (13). Las causas hormonales rebasan este enfoque preventivo y únicamente merecería señalar que si se consigue que la pubertad acontezca en su momento la masa ósea futura será mejor (14). Finalmente en este aspecto preventivo de la osteoporosis deben considerarse los factores genéticos que son responsables de la variabilidad del pico de masa ósea hasta en un 80% (15). Entre ellos los mejor conocidos son los polimorfismos génicos del receptor de la vitamina D (VDR) o polimorfismos que afectan a genes que codifican la síntesis de colágeno, pero dado que los estudios de secuenciación del genoma (o de genoma ampliado, GWAs) no han hecho más que extenderse, la identificación de variantes comunes en los genes asociados a la variabilidad de la densidad mineral ósea (16) ha comenzado a constreñir el componente idiopático de determinadas osteoporosis. Bien es verdad que determinados polimorfismos de nucleótido único (SNPs) tienen un efecto modesto, pero éste es prolongado y con capacidad sumatoria como ocurre en otras acciones de la vitamina D (17). Los estudios de meta análisis han mostrado cómo puede haber polimorfismos del gen codifi-

cante del VDR que predisponen y otros, los menos, que protegen. Ello hace que la prevención que además de los puntos vistos y a los que se debe añadir los bien demostrados del tabaquismo, enfermedades crónicas o determinadas medicaciones que afectan la integridad ósea del adolescente, se irá incorporando a poblaciones genómicamente de riesgo y que deben mantenerse por mucho que avance la terapéutica (inhibición de la sclerostina).

Enfermedades con base genética

La genómica constituye un elemento claro de prevención precoz y quizá podría encuadrarse dentro de lo que se ha dado en llamar *prevención primordial*, por su capacidad de actuar sobre factores predisponentes. Un poco más de 6 décadas tras el descubrimiento de la doble hélice del DNA por Watson y Crick estamos en una época de estudios masivos de secuenciación del genoma y del exoma, debido al conocimiento más profundo del genoma humano y de la interacción del medio ambiente sobre el mismo. Ello ha abierto una posibilidad real de plantear unas acciones preventivas y terapéuticas en una determinada población o incluso en un paciente determinado, implicando una aproximación de la investigación básica a la aplicada o clínica en nuestro caso. Esta integración de la genómica dentro de las acciones de la salud pública es un nuevo concepto que implica la traslación responsable y efectiva del conocimiento obtenido de los estudios del genoma y de la tecnología paralela a las políticas de salud en beneficio de la salud pública (18). Si esta posibilidad no está más extendida es porque existen una serie de obstáculos que podrían enumerarse como falta de evidencia suficiente de su beneficio, inadecuado enfoque clínico del proveedor de estos estudios, preocupación por la privacidad del estudio y menor sensibilidad y en ocasiones disponibilidad del sistema proveedor de salud. A pesar de estos obstáculos el hecho actual de que la secuenciación del DNA sea rápida, asequible y fidedigna ha hecho que se plantease su apli-

cación a la prevención de las enfermedades consideradas comunes, ello basado en el principio de que la reducción aunque menor de riesgo que pueden producir al afectar a una población muy numerosa implica finalmente un beneficio mayor. Sin embargo y hasta ahora estos beneficios no han sido concluyentes, primero porque la genética es un componente etiológico relativamente pequeño de las enfermedades comunes; segundo porque el riesgo absoluto persiste sustancialmente, precisamente por tratarse de una enfermedad común y por último porque el hecho de una estratificación del riesgo no lleva consigo cambios de comportamiento preventivo por el sujeto (19, 20). El intento preventivo de obesidad a partir de las alteraciones del gen FTO (21) podría ser un ejemplo representativo de este menor éxito preventivo de las enfermedades comunes.

Sin embargo estos avances tecnológicos en la secuenciación han permitido un nuevo enfoque preventivo y que está basado en la búsqueda de mutaciones (individualmente raras) pero que comportan una gran predisposición a padecer enfermedades graves pero que pueden ser prevenidas (22). Este es el caso del síndrome de Lynch. Aproximadamente un 0,2% de la población es portadora de mutaciones deletéreas en uno de los 4 genes que se asocian con el mencionado síndrome, tiene un riesgo del 80% de padecer cáncer de colon (23, 24), por lo tanto la realización de colonoscopias con exéresis de pólipos puede ser realmente preventiva, especialmente si se consideran también familiares próximos. Este es el ejemplo más paradigmático pero también existen una serie de loci con alta penetrancia en genes que predisponen a determinados cánceres o accidentes vasculares. Dado que el coste de estos análisis parciales se sitúa en torno a los 150€ su factibilidad es clara. Sin embargo el establecimiento de estos programas a gran escala no es de fácil solución por el momento, además debe tenerse en cuenta el hecho ansio-génico de que el descubrimiento de una mutación predisponente no es un diagnóstico.

A pesar de los obstáculos a los grandes proyectos genéticos en los que se incluye el análisis de polimorfismos (25) y su dependencia bioinformática, estos van produciendo avances preventivos y posiblemente la publicación en este año del Cancer Genome Atlas (26) que recoge diez mil genomas de cánceres pueda constituir un hito en el panorama preventivo. A la vista de los resultados adversos que presentan los adultos que fueron tratados de cáncer durante su etapa pediátrica y que se estima en un 65,2% con función pulmonar anormal, un 62,1% de sordera, un 62,0% de alteraciones endocrinas y reproductivas junto con una larga lista de alteraciones en diversos órganos y sistemas sin olvidar el riesgo de la segunda neoplasia (27, 28), indicaría no sólo la máxima firmeza en la prevención del cáncer pediátrico si no también la actitud vigilante de estas complicaciones en los supervivientes. Los estudios genómicos y epigenéticos hacen que estas fronteras entre prevención primaria y secundaria se difuminen por el hecho de la predisposición. La medición de la transactivación simultánea de hasta 28 factores de transcripción, puede aplicarse a un cuadro clínico bien definido y de causalidad desconocida, qué duda cabe que irá reduciendo el capítulo de patología idiopática.

Quizá la acción preventiva más crucial radica en la posibilidad actual de secuenciar el genoma fetal a partir del DNA fetal presente en sangre periférica de la madre gestante desde el primer trimestre (29). Estos análisis prenatales (amniocentesis y biopsia corial) son realizados por equipos médicos y con capacidad de proporcionar información sobre situaciones médicas concretas. Como sagazmente se editorializa (30), con este avance tecnológico los futuros padres pueden obtener información genética no sólo acerca del riesgo de enfermedades pediátricas, si no sobre la situación de portador de ese feto para trastornos autosómico recesivos (ej. Tay-Sachs), el riesgo de enfermedades complejas de debut más tardío (diabetes), la presencia de genes causantes de enfermedades autosómico dominantes (síndrome del cáncer de mama y ovario hereditario) o incluso tra-

zos tan triviales como puede ser la calvicie. De esta forma los padres pueden conocer el riesgo de enfermedades que quizá nunca lleguen a manifestarse o de variaciones genéticas de significado incierto. Por lo tanto esta técnica no invasiva de secuenciación puede desdibujar los límites entre lo que es el riesgo y el diagnóstico de la futura enfermedad. Ello plantea interesantes cuestiones éticas que rebasan el presente objetivo, aunque una de ellas es que una de las bases del screening neonatal en el que instaurando un tratamiento en la fase asintomática de la enfermedad se previene sus consecuencias (ej. el hipotiroidismo congénito) aquí no se cumpliría.

La realidad es que cuando existe disponibilidad de determinados análisis genéticos, como el secuenciado de nueva generación (NGS) que permite el análisis simultáneo de múltiples genes, éstos se realizan. Prueba de ello es la oferta masiva de momento a profesionales, pero ya también al público general (anuncio en TV norteamericana) por parte de compañías comerciales de pruebas para detectar la susceptibilidad para 34 enfermedades absolutamente comunes (cáncer, enfermedad cardiovascular, Parkinson, DT1, gota, etc.) y con el señuelo “Al conocer más sobre los riesgos subyacentes para su salud, usted y su médico pueden tomar decisiones más correctas acerca del cuidado de su salud” (sic). En Europa y quizá de forma menos agresiva se oferta a laboratorios la tecnología totalmente automatizada (resultados en 30 minutos) para aplicaciones epigenéticas. Todo ello crea un marco preventivo cuya eficacia está por determinar, pero que es accesible no sólo al profesional si no al propio ciudadano. Seguramente y más a largo plazo contribuirá a mejorar el nivel de salud con una base más racional que la proporcionada por las ventanas de programación metabólica de las primeras etapas de la vida.

Este enfoque general de la diversidad preventiva ha sido circunscrito a tres ejemplos, porque la diversidad es tan grande que puede ir del síndrome de alcohol fetal al despistaje de las sorderas de base genética (31). Por ello la gran prevención deba ser dirigida proba-

blemente a las cinco enfermedades con mayor letalidad y que no son otras que: enfermedades cardiovasculares, cáncer, accidentes cerebrovasculares, enfermedades pulmonares y diabetes (32). El hecho de que algunas de ellas pueda realizarse desde las edades pediátricas, hace que entremos al tema principal que no sería otro que el de la prevención de las comorbidades de la obesidad.

Comorbidades de la obesidad pediátrica

Concepto: En la década de 1970 se generaliza el término de comorbidades o estados comórbidos (EC), para indicar una condición o condiciones médicas que coexisten con la enfermedad o trastorno primario, normalmente añadiendo complejidad al paciente de cualquier edad como es el caso de la obesidad. La frontera entre lo que es puramente clínica de la obesidad, por ejemplo la apnea del sueño o el genu valgum frente a la aparición de una comorbidad (hipertensión, hiperuricemia...) no está siempre bien definida. La lista de estados comórbidos puede ser muy variable según el enfoque que se le quiera dar como puede ser el caso de los seguros médicos, pero normalmente se incluyen aquellas que tienen un substrato patogénico propio, un contexto terapéutico también propio y suelen ser graves. De ahí que normalmente se incluyan en el campo pediátrico, entre otras la hipertensión/ enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes tipo 2 (DT2) y el hígado graso no alcohólico (HGNA), siendo más propios de edades adultas los trastornos respiratorios, hemostásicos, artrósicos, infecciosos de tejidos blandos, cerebrovasculares o depresivos. La DT2, la hipertensión y el hígado graso no alcohólico se consideran las más importantes porque pueden resultar en una muerte prematura. Aunque estas tres aparecen en la obesidad pediátrica, muy

frecuentemente no son evaluadas de modo adecuado debido a su sutileza clínica y a la idea general de que son problemas del adulto con lo que se pierde una oportunidad preventiva precoz.

Prevalencia

Para el análisis de prevalencia de las comorbidades y de sus bases fisiopatológicas se ha realizado una búsqueda de la literatura a través de PubMed, Cochrane database of systematic reviews, Medscape (para el tratamiento) y Scopus. Tras la búsqueda el número de referencias obtenidas ha sido: Scopus 286, PubMed 142, Medscape 78 y Cochrane Database 17. En las dos primeras búsquedas el límite temporal fue de 10 años y limitada a humanos. Solamente la base de PubMed permitió una búsqueda controlada y los descriptores utilizados fueron: Fatty liver, Metabolic síndrome X, Comorbidity, Obesity y Abdominal Obesity, tras la selección primaria los resultados obtenidos a partir de la base de datos de PubMed fueron escogidos debido al hecho de que combinaban la búsqueda libre y la combinada.

Es lógico pensar que conforme aumenta la prevalencia de la obesidad se incrementa la de las comorbidades, esto que claramente acontece en la obesidad del adulto (33), no es tan evidenciable en las edades pediátricas debido a la falta de estudios multicéntricos longitudinales. No obstante es importante conocer las tendencias del sobrepeso y obesidad porque éstas marcarán las de las diversas comorbidades. Por ello es necesario valorar la frecuencia y las tendencias presentes de la obesidad. Los datos de prevalencia del sobrepeso aportados por el Global Burden of Disease Study 2013 (34) son claramente informativos debido a una impecable metodología que ha recogido la evolución durante los últimos 33 años de datos de 188 países (desarrollados y en desarrollo) de las seis regiones sanitarias del mundo y referidas a grupos poblacionales definidos por género y por edades. Un resumen de este serio y global incremento apare-

ce en la tabla 1. Se entiende en el adulto por sobrepeso cuando el índice de masa corporal (IMC o de Quetelet: peso en kg/talla en m al cuadrado) es superior a 25 kg/m² y por obesidad cuando es superior a 30 kg/m² y orientativamente el perímetro abdominal es mayor de 100 cm. Respectivamente en el niño cuando el IMC relativo (IMC real/IMC percentil 50 x 100) es mayor de 110% o de un z-score > 1 SD en el caso del sobrepeso o de un IMC relativo (IMCr) de 120% o de un z-score > 2 SD, en el caso de la obesidad. El perímetro abdominal se valora también por medio del z-score. Todo ello en razón del crecimiento que invalida la fórmula del IMC.

Tabla 1

Prevalencia mundial estimada de sobrepeso y obesidad según edad y género, 1980-2013 (34)

<i>Población</i>	<i>1980</i>	<i>2013</i>
Hombres > 20 años	28,8%	36,9%
Mujeres > 20 años	29,8%	38,0%
Chicos < 20 años	17,1%	23,8%
Chicas < 20 años	16,3%	22,6%
Chicos P. en desarrollo	8,1%	12,9%
Chicas P. en desarrollo	8,4%	13,4%

Es de destacar cómo en los países desarrollados y a partir de 2006 se percibe una ralentización de esta tendencia, pero ello debe ser acogido con prudencia ya que los sesgos específicos (35) que se dan en la epidemiología de la obesidad pueden contribuir a estas variaciones. Particularmente en España incluida en la región de Europa Occidental (EO) y con datos referidos a 2013 la prevalencia estimada de sobrepeso y obesidad para hombres es del 62,3% (EO 61,3%), para mujeres 46,5% (EO 47,6%), para muchachos menores de 20 años de 27,6% (EO 24,2%) y para muchachas menores de 20 años de 23,8% (EO 22,0%). En esta ingrata clasificación nuestro país ocupa el cuarto lugar por detrás de Malta, Grecia e Italia. Otro dato

inquietante es el del incremento en la incidencia de la obesidad pediátrica (36), si por tal término entendemos la aparición dentro de un conjunto de un nuevo caso de obesidad en un niño que previamente no lo era durante un periodo de tiempo determinado (1 año), la incidencia acumulada durante 9 años en estos 13.614 escolares americanos fue del 7,9% para los que inicialmente (5 años de edad) fueron normopeso y del 31,8% para los sobrepeso. Esto plantea una prevención desde esta edad. Para finalizar esta aproximación epidemiológica los estudios predictivos de la OMS y de otras entidades, indican que la epidemia global seguirá aumentando hasta la década 2020-30 (37) y sólo a partir de esas fechas declinará. Por otra parte y con datos del CDC (38) las tasas de incidencia anual para toda la población norteamericana habrán descendido pero seguirán siendo del 40%.

Además del serio problema que supone esta tendencia ascendente de la prevalencia hay que considerar también la carga social que la obesidad comporta (34); en 1910 y en todo el mundo se estimó que el sobrepeso y la obesidad causaron 3,4 millones de muertes, un 4% de años de vida perdidos y un 4% también de años de vida ajustados por discapacidad. En el campo pediátrico el coste de un chico obeso con respecto a uno normal es de 20.000\$ más hasta llegar a la edad adulta (39). Por último y dentro de este panorama no demasiado optimista hay que considerar la falta de adherencia de los facultativos a las guías para el diagnóstico y tratamiento de las comorbidades de la obesidad pediátrica (40) donde a día de hoy y en el área germánica la hipertensión sólo se valora en el 88% de los casos, y la dislipemia o el screening para la diabetes de tipo 2 en el 60%.

Prevalencia de las comorbidades. Resulta complicado estimar la frecuencia de las mismas debido a la falta de uniformidad para el diagnóstico de la DT2, ECV o el HGNA en las edades pediátricas. En una valiosa revisión no sistemática (41) se hizo una estimación para

toda la población pediátrica europea de 20.000 casos de DT2, de 400.000 de tolerancia alterada a la glucosa y de más de un millón de estigmas cardiovasculares. Más recientemente el estudio NHANES 1999-2008 (42) sobre más de 3.000 participantes con edades entre 12-19 años mostró una prevalencia del 14% para la prehipertensión/hipertensión, del 22% para la pre/hiper LDL colesteroemia, 6% de niveles bajos de HDL colesterol y 15% para la prediabetes/diabetes. Los valores del riesgo cardiovascular se incrementaron en el caso de adolescentes con sobrepeso u obesidad. Uno de los problemas que subyace para el infradiagnóstico de la hipertensión es la falta de rigor en la toma de la misma, en 2/3 partes de los casos ésta no fue medida y la ingesta de sodio ignorada (43, 44). Por último y dentro del capítulo de hipertensión, una revisión sistemática con meta análisis sobre más de 50.000 niños (45) mostró cómo el hecho tener sobrepeso o ser obeso implicaba una presión sistólica de 4,54 mm Hg y 7,49 mm Hg respectivamente más alta con respecto a controles normales. De acuerdo con nuestra propia experiencia (46) y valorando el espesor del septo interventricular, éste fue significativamente superior en los casos de sobrepeso y obesidad que fueron considerados cardiológicamente ‘sanos’. Es curioso cómo las cifras relativas al HGNA no aparecen en estos estudios, pero serán considerados más tarde. Junto a los estados comórbidos es oportuno incluir el síndrome metabólico (S Met) por el carácter precursor de los mismos y de ahí que se considere aquí la frecuencia del mismo. Con datos del estudio NHANES III (47) y que valoró a cerca de 2.500 adolescentes ente 1988-94 a través del National Cholesterol Education Program, NCEP, (Adult Treatment Panel III), la prevalencia del síndrome metabólico fue del 4,2% en la población adolescente general y del 28,7% en los casos de sobrepeso. Datos muy similares aparecen en diferentes estudios durante la misma época. Si tomamos como referencia esta población en los últimos 20 años y utilizando la misma definición (NCEP) la prevalencia se ha duplicado (48), incluso en áreas emergentes como pueda ser Corea (49) o Brasil (50) la frecuencia está aumentando significativamente.

Causas de los estados comórbidos

Por qué aparecen éstos y el síndrome metabólico es un hecho no esclarecido, sin embargo existe una asociación entre los mismos con los hábitos dietéticos, el estilo de vida sedentario y determinados factores socio ambientales, pero resulta evidente que estos factores están relacionados también con la obesidad. Por ello se deben analizar algunos hechos que podrían ser más específicos para las comorbidades abordadas.

Alimentación: El estudio Raine, llevado a cabo en Australia (51) mostró cómo incrementos de la carga glicémica evaluados tras tres días de encuesta incrementan el riesgo de síndrome metabólico. A conclusiones similares llega el extenso estudio realizado en adolescentes estadounidenses (52). Datos del estudio nutricional de cohortes alemán (GINI) en su más reciente y coincidente análisis, incluye además a las proteínas animales. Aumentos en los niveles plasmáticos de ácido úrico en preadolescentes (104) coexisten con otros factores de riesgo cardiometabólico. Datos del estudio NHANES 1999-2006 (53) son concordantes especialmente cuando existe un incremento de la circunferencia abdominal. Este dato es tan importante que se comienza a estudiar la tendencia específica de la obesidad abdominal en niños y adolescentes. Factores que podrían ser considerados como acogidos al síndrome metabólico tales como la insulinemia en ayunas, la HbA1c, la PCR de alta sensibilidad o el mismo ácido úrico no hacen sino incrementar el nivel predictivo del mismo (54) especialmente si van acompañados de un incremento del perímetro abdominal (55), además y si hay una ingesta excesiva de energía y grasas ello constituye un componente importante de riesgo para el desarrollo de las comorbidades.

Actividad física: si se consideran en primer lugar los estilos de vida sedentarios está claro que el tiempo de solaz ante pantallas superior a 35 horas semanales incrementa la prevalencia del síndrome metabólico y de comorbidades (56). Además cuando este tiempo de solaz ante pantallas es superior a 2 horas al día, esta costumbre tan gene-

realizada seguirá durante la vida adulta. Es interesante como en el estudio NHANES 2003-4 (57) se ha demostrado como contraprueba que el ejercicio vigoroso no se asocia con estados comórbidos. La duración del sueño inferior a 8 horas diarias en el niño obeso también se asocia con el síndrome metabólico (58). Todas estas circunstancias cuando están añadidas de la mecanización, calefacciones y menores sitios de juego seguros, contribuirán a la obesidad y ulteriormente a las comorbidades.

Este enfoque causal se podría concluir con los estudios llevados a cabo en Méjico en adolescentes con obesidad severa (59): el 13% de ellos no padecieron el síndrome metabólico y tampoco lo hicieron en un elevado porcentaje los chicos obesos con síndrome de Prader-Willi (60). Los estudios de prevalencia siempre muestran una pequeña proporción de muchachos sin sobrepeso que están afectados de comorbidades o síndrome metabólico. En el estudio US/Korea (103) esta proporción fue del 0,7% en una población de 12 a 19 años. Esto constituye un marco adecuado para evaluar la predisposición individual. Tras el estudio génico y estudios de secuenciación del genoma (61), los resultados preliminares han mostrado que unos determinados genes pleiotrópicos (responsables de trazos fenotípicos diferentes) están relacionados con su aparición pero con un efecto moderado, por ejemplo y en el caso del síndrome metabólico sólo un 10% de su variabilidad está en relación con bases génicas (62). La haploinsuficiencia del gen PTEN (tumor suppressor phosphatase and tensing homologue) conduce a una menor resistencia a la insulina y a la obesidad (63) en los casos de síndrome de Cowden, pero también a una variación de la actividad de la adiponectina o de la SRBP-1c (sterol regulatory binding protein 1c) (64), por lo tanto estos pacientes podrían constituir un modelo de estudio sobre la aparición de distintas comorbidades. Los modelos de Cox con o sin SNPs (polimorfismos de nucleótido único) o incluso incluyendo factores de transcripción, no están dando una significativa mejoría predictiva, pero qué duda cabe que contribuirán también al esclarecimiento de esta mayor o menor predisposición a padecer comorbidades.

Interés y fases de la resistencia a la insulina en relación con la aparición de comorbidades

El contenido energético de reserva del organismo y su paralela cuantía del depósito graso, tiene dos factores regulatorios principales. El primero es debido al incremento en la positividad del balance energético y que es propio del capítulo de etiología de la obesidad. El segundo hace referencia a los mecanismos endógenos del control del peso, que son: equilibrio bioenergético, circuitos reguladores de la homeostasis energética y tejido adiposo. La regulación de los mismos es compleja e implica la acción sinérgica, a día de hoy, de más de 100 péptidos y hormonas siendo el papel de la insulina crucial como veremos a continuación.

La resistencia a la insulina (insulín resistencia, IR) se define como un estado de respuestas menguadas a los niveles circulantes de insulina. Dado que la insulina tiene una multiplicidad de acciones que van más allá de la mera conservación de la euglicemia, ellas pueden explicar ciertos aspectos patogénicos de los estados comórbidos. Normalmente un aumento de los niveles de glucemia, casi siempre postprandial, estimula las células beta del páncreas para que liberen insulina hacia la circulación. Estos niveles más altos actuando sobre los tejidos sensibles (músculo, hígado, tejido adiposo...) incorporarán glucosa en sus células restaurando los niveles normales de glucemia los cuales a su vez suprimen la liberación de insulina por parte de las células beta con lo cual se mantienen los niveles de glucemia de 90 mg/dL habituales. En un individuo con insulín resistencia los niveles normales no mantienen los niveles de glucemia pero a esta situación se llega tras tres fases. La primera es la fase de compensación donde niveles más altos de insulina mantienen cifras normales de glucemia. Tras un periodo normalmente prolongado esta fase es seguida por otra donde la hiperglucemia postprandial es muy prolongada o incluso aparente en ayunas. En la tercera fase la glucemia se mantiene elevada a lo largo de las 24

horas del día, llegando así a la diabetes tipo 2 finalizando el status de insulín resistencia. En esta fase existe una deficiente producción de insulina junto con un incremento de células alfa con una producción aumentada de glucagón (figura 3).

El test de sobrecarga oral de glucosa puede identificar el estado de sensibilidad o resistencia a la insulina pero siempre teniendo en cuenta que este tránsito es un continuum en los diferentes tejidos. Los estudios clásicos con *clamps* hiper y euglicémicos en sujetos normales (65) demostraron que la hiperglucemia decrece la sensibilidad beta celular frente a la variación de la concentración sanguínea de glucosa. Existe una amplia evidencia (66) de cómo la coexistencia de insulín resistencia (insulinemia > 2SD) incrementa el riesgo de otros trastornos metabólicos componentes del síndrome metabólico y comorbidades subsiguientes. Cuáles son los mecanismos principales que

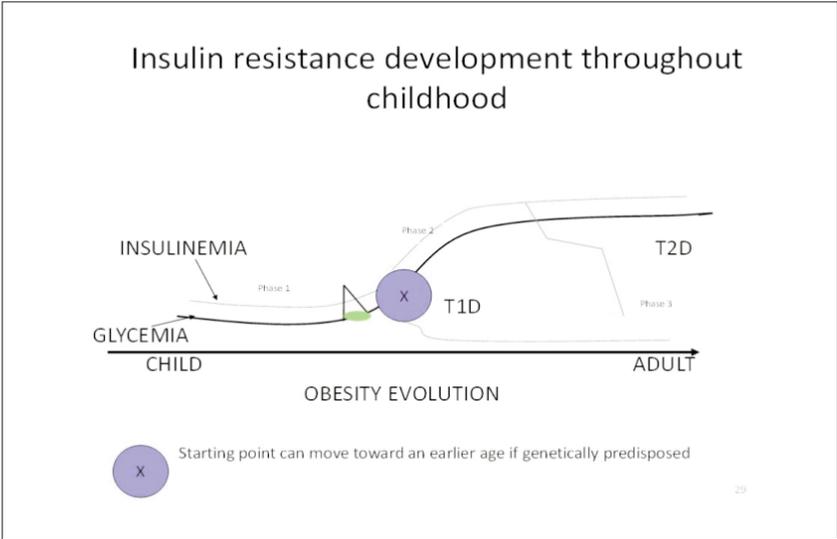


Figura 3. Evolución de la Insulín resistencia durante la infancia y adolescencia. La fase 1 se corresponde con la normalidad, la fase 2 con la prediabetes y la fase 3 con la DT2. El paso de la fase 1 a la 2 (elipse) es variable en cuanto a la edad y duración (72).

conducen a la insulín resistencia. El punto de partida es el crónico balance energético positivo en el chico obeso y la consecuente elevación de glucemia, ácidos grasos y otros lípidos que siguen a la ingesta frecuente de alimentos. Esos niveles elevados de insulinemia son cruciales para aumentar el contenido de grasa del adipocito debido a la estimulación de la actividad de la lipoproteín lipasa que facilita la entrada de ácidos grasos. La insulina favorece también la entrada directa al adipocito de glucosa que es el precursor natural del glicerol intracitoplásmico, con lo que la síntesis de triacilgliceroles, que son casi el único componente de la gútula citoplásmica, acontece a ese tenor. Cuando este incremento ocurre en el tejido graso de la cavidad abdominal tendrá unas consecuencias más importantes que cuando lo hace en el tejido adiposo subcutáneo como se verá más tarde. Durante el estado de insulín resistencia también la lipólisis en los adipocitos abdominales está incrementada con una liberación directa al sistema porta y por tanto al hígado con las consecuencias que veremos a continuación. La rica inervación vagal de la grasa perivisceral implica una mayor facilidad para la lipólisis e incremento de ácidos grasos libres en la circulación (67). Con respecto a la obesidad abdominal la amplia experiencia en el adulto (68) indica que incluso cuando es evaluada por medio del perímetro abdominal tiene una capacidad predictiva de los EC superior a la del índice de masa corporal (IMC) (69) y esto también ha sido reconocido en las edades pediátricas (70, 71). Las consecuencias de la acumulación visceral de grasa quedan recogidas en la figura 4 (72).

El siguiente paso es el mecanismo celular que no es idéntico en el hepatocito, miocito o en el adipocito. En el hepatocito y en circunstancias normales la llegada directa a través de la porta de la insulina liberada por las células beta se une a su receptor y como consecuencia se produce una fosforilización de la proteína Fox O1 lo que implica una reducción de la expresión de los genes de la gluconeogénesis (GNG) con la consiguiente limitación de la salida de glucosa desde el hígado (73). Además de esta acción existe otra quizá más

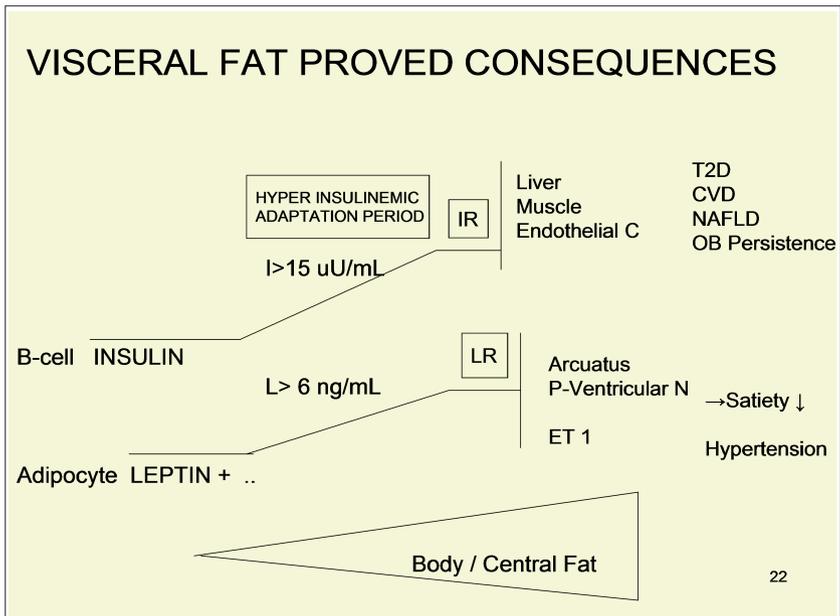


Figura 4. Consecuencias clínicas del incremento progresivo de la grasa abdominal. Los niveles altos de insulina actúan sobre los tejidos diana (hígado, músculo y células endoteliales) que conducirán a las comorbidades objeto del presente estudio, el HGNA, la DT2 y la ECV. Los niveles altos de leptina contribuirían al mantenimiento de la obesidad (72).

importante y que no es otra que la activación de la sterol regulatory element binding protein-1c (SRE BP-1c) que incrementa la transcripción de genes necesarios para la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (de novo lipogénesis), parte de los cuales se unirán a la lipoproteína B y exportados como VLDL que pueden ser utilizadas por el músculo o por el tejido adiposo (74). Por el contrario en caso de insulín resistencia el aumento de ácidos grasos libres en el hepatocito bien sea post absortivo o por síntesis de novo merman la acción hepática de la insulina de decrecer la tasa de la gluconeogénesis lo cual conduce a una liberación de glucosa en ayunas (75). Ha que-

dado demostrado cómo los chicos obesos tienen unos niveles sanguíneos de ácidos grasos libres superiores a los de los controles y que además éstos suelen ser coincidentes con los predominantes en la dieta (16:0 y 18:1 n-9). Con respecto al componente graso del hepatocito, la lipogénesis de novo limita la beta oxidación de los mismos debido a un déficit relativo de carnitina que disminuiría la incorporación de ácidos grasos a la mitocondria, entonces el contenido intracelular de triglicéridos se incrementa y el exceso es liberado en forma de VLDL contribuyendo a la dislipemia que de forma importante valora la definición de síndrome metabólico. Es preciso aclarar aquí que muchos de estos hallazgos están basados en modelos caninos (76, 77). Esto añadido a los aportes post absortivos y de la síntesis de novo explica el aumento intracelular (78) y ello constituye una situación crucial para el desarrollo de la insulín resistencia (y DT2) como fue indicado hace más de 10 años con el uso de la resonancia magnética espectroscópica (79, 80): es poco verosímil que los inertes triacilgliceroles sean capaces de alterar la acción de la insulina, por lo tanto los productos de su metabolismo como es el diacilglicerol (DAG) podría ser la pieza que conecte el depósito graso aumentado del hepatocito (y del miocito) con la acción mermada de la insulina (81, 82). El incremento en DAGs contribuye a una mayor actividad de la diacilglicerol kinasa delta que por sí misma puede causar resistencia periférica a la insulina (83). Además este incremento intracelular de DAGs actúa sobre alguna de las isoenzimas de la familia de la proteína kinasa C que a su vez lo hace sobre una proteína endocelular, el insulín receptor substrate-1 (IRS-1) y también sobre el IRS-2, típico del hígado, lo que daría lugar a una fosforilización anómala de la serina/treonina en lugar de hacerlo en la tirosina. Ello causa una disminución del transporte de la glucosa plasmática hacia la célula debido a que el transportador de alta afinidad para la glucosa (GLUT 4) no alcanza la membrana celular externa en cantidades suficientes como debería ocurrir una vez que la insulina se une a su receptor específico en el hepatocito. Además el aumento de los DAGs hace decrecer la actividad de la fosfoinositol 3-kinasa (PI 3-

kinasa) la cual a su vez reduce la actividad de la glicogén sintasa y consecuentemente del glucógeno (81). A ello se suma el incremento de la GNG (75) con la subsiguiente exportación a la circulación de glucosa que ya tenía niveles elevados debido a la menor actividad de función de la GLUT 4. Esta línea unificadora de pensamiento del grupo de Connecticut (84) explica las consecuencias de la insulín resistencia asociadas a la obesidad. A favor de la misma está el hecho del aumento de la GNG en pretérminos de menos de 1.000 g y con alimentación parenteral total (85). En el hígado la resistencia a la insulina ocasiona una lipogénesis de novo dos veces superior (77) lo cual incrementa en un 60% el nivel de triglicéridos plasmáticos y decrece en un 20% los niveles de HDL colesterol, lo cual no es más que una dislipemia aterogénica.

En el miocito y en una situación normal la glucosa sanguínea entra por la acción del GLUT 4 siendo fosforilada a glucosa 6 fosfato (G6P) y puede seguir dos rutas a tenor de la actividad muscular, la de ser oxidada o la de formar glucógeno (glicogén sintasa). En esta situación de normalidad y administrando una infusión de lípidos (86) a sujetos con clamp euglicémico-hiperinsulinémico, acontecen dos cosas: una, la disminución en un 50% incorporación de glucosa al miocito debido a la disminución de formación de G6P y síntesis disminuida de glucógeno con la consiguiente elevación en plasma y dos, un incremento en la oxidación de ácidos grasos (80). Este tipo de experiencias han demostrado también que el mencionado incremento de ácidos grasos tras la infusión aumenta también la producción endógena de glucosa a través de la GNG (87). Esto ha sido recientemente probado en el hígado por medio de la nueva ruta del glicerol-gluconeogénesis (88). En el caso de una insulín resistencia prolongada y tras el análisis de resonancia magnética espectroscópica con diferentes isótopos y diferentes clamps glicémicos (77), puede constatar-se que el glucógeno muscular se reduce en un 30% y su tasa de síntesis en un 50% incluyendo la tasa postprandial, lo que contribuye a la hiperglucemia. El mecanismo de la insulín resistencia es

ahora mejor conocido tras la estrecha correlación entre la concentración del triacilglicerol intramiocítico y la gravedad clínica. La base celular (82) es muy similar a la descrita en el hígado (DAGs y actividad insulínica reducida) y quizá vale la pena añadir que los DAGs intramiocíticos a través de su acción sobre la enzimas de la familia de la proteín kinasa C (89, 90) hacen decrecer la actividad de la diacilglicerol kinasa delta (DGK delta) la cual por sí misma causa resistencia periférica a la insulina (82) a la que se añade la del fosfoinositol 3-kinasa que implica una reducción del actividad de la glicogén sintasa como se señaló arriba (87).

Adipocito. Previamente se considerará el tejido adiposo como importante sede de sus importantes funciones. Constituye éste la reserva energética más abundante de los mamíferos, aunque el depósito energético puede tener diversos asentamientos, incluido el epicárdico. Tres son cuantitativamente los más relevantes: el tejido adiposo propiamente dicho, el músculo y el hígado. Cada uno de ellos puede en un momento determinado movilizar energía de una forma regulada a través de la liberación de ácidos grasos. En el caso del tejido graso pasan a la circulación aportando energía a otros tejidos, en el caso del músculo son un substrato natural para ser oxidados y en el hígado constituyen la pieza base para la re-esterificación en el retículo endoplásmico, re-exportando los TG en forma de las VLDL, todo ello según lo analizado arriba. Como se verá además al tratar el síndrome metabólico la insulina juega un papel clave en la regulación de este acúmulo graso.

En 1551 y en Zurich el naturalista Conrad Gesner describe por primera vez el tejido adiposo marrón (91) como un tejido que no es grasa ni carne sino algo intermedio. Hoy sabemos que el tejido adiposo no es otra cosa que un tejido conectivo especializado y que en los mamíferos aparece bajo tres formas: el tejido adiposo blanco (TAB), el tejido adiposo marrón (TAM) y el tejido adiposo beige. La

presencia y distribución de cada uno de ellos depende de las especies y de la edad. El TAM merecedor de la descripción inicial debe su color a la rica vascularización y a la gran cantidad de mitocondrias que posee. La célula del TAB posee una gútula grasa unilocular que llena el citoplasma, mientras que las células del TAM poseen varias gúttulas de grasa, más pequeñas dándoles un aspecto multilocular. El tejido adiposo beige se encuentra en el seno del TAB y no sería si no pequeños acúmulos de TAM.

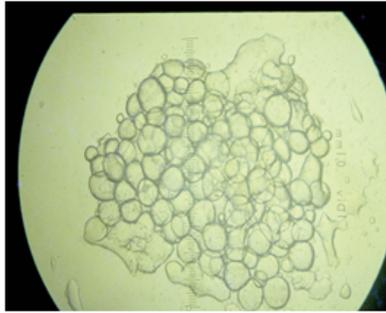
El TAB tiene tres funciones más importantes, el aislamiento térmico debido a su localización subcutánea ya que la conducción de calor a su través es un tercio de la de otros tejidos y por tanto en relación directa con su espesor. En segundo lugar su función de almohadillado visceral en caso de traumatismos mecánicos, evitando su rotura o desgarró. En tercero y la más importante como reservorio de energía y muy en relación con esto está su función secretora de hormonas y de adipokinas.

El TAM es muy importante para la regulación y mantenimiento de la temperatura corporal vía de la termogénesis sin escalofrío. Es más abundante en el recién nacido donde se localiza en el espacio interescapular. En el adulto con una totalidad estimada de 10 g se localiza en las zonas supraclaviculares y cervicales y en menor proporción en zonas paraespinales y perirrenales (208). Debido a que aquí los lípidos liberan energía térmica directamente gracias a un sistema específico mitocondrial, que no produce ATP y sí calor que el sistema circulatorio disiparía a través de su red, podrían contrapesar el exceso de ingesta calórica. Las células precursoras de ambos tipos son morfológicamente idénticas pero tanto en su origen inmediato como en su destino son distintas (92). Si bien el primitivo origen es común, las células mesodermales y posteriormente las células similo fibroblastos, ante determinados estímulos externos se re-diferencian por un lado en células uniloculares (TAB) y por otro en mio-citos multiloculares (TAM), según la acción de las previamente deno-

minadas proteínas morfogénicas óseas. Aunque más recientemente se le concede mayor importancia a la expresión de determinados factores o genes en los diversos estadios de diferenciación. En el caso de los precursores de las células TAM existe un momento decisivo en el que pueden diferenciarse hacia miocitos o hacia células grasas multiloculares dependiendo de las señales externas, una de las cuales podría ser la miogenina (miocitos) o el factor de transcripción PRDM16 (células del TAM) y que en este último caso conservan dotaciones enzimáticas propias de las células musculares (93).

Tejido adiposo blanco. En los mamíferos la mayor proporción de tejido adiposo es precisamente el blanco y está integrado por células llenas de lípidos llamados adipocitos, estando sostenidos por un marco de fibras colágenas. Además de los adipocitos se encuentran estructuras estromales vasculares ya que cada adipocito está en contacto al menos con una célula endotelial capilar a través del cual su metabolismo repercute y es repercutido por los cambios en el organismo en relación con el peso corporal y periodos postprandiales, de ayuno y cuantía de los mismos. Además contiene los preadipocitos cuyo citoplasma no está lleno todavía de grasa. El adipocito maduro presenta una única gútula (unilocular) que empuja al núcleo y las mitocondrias contra la membrana plasmática dándole un aspecto de anillo de unos 100 μ m de diámetro (figura 5). Contrariamente a las ideas iniciales el crecimiento hiperplásico ocurre también el adulto cuando el aumento de volumen (hipertrofia) ha llegado a un límite. Con la pérdida de peso disminuye el tamaño de adipocitos únicamente y se desconoce la cuantía de la apoptosis que podría afectar a los preadipocitos. Finalmente añadir que el contenido lipídico del adipocito está formado por triacilgliceroles en un 90% y el 10% restante ácidos grasos libres, diacilgliceroles, fosfolípidos y ésteres del colesterol; y los ácidos grasos predominantes de los triacilgliceroles suelen ser el mirístico 14:0, palmítico 16:0, palmitoleico 16:1 n-7, esteárico 18:0, oleico 18:1 n-9 y linoleico 18:2 n-6, pero pueden variar según la dieta.

ABDOMINAL FRESH ADIPOCYTES



Moya, M. y Díaz, N.M.
"Obesidad. Aspectos histológicos actuales".
Rev. Esp. Ped. 1983; 39: 226-230.

50

Figura 5. Visión en fresco de los adipocitos tratados con nitrógeno líquido y cuyo tamaño hoy se conoce que no sigue los patrones de hipertrofia o hiperplasia.

Localizaciones del TAB. La grasa visceral, o grasa perivisceral está localizada en la cavidad abdominal, entre los órganos internos y torso e incluye también el mesenterio, la grasa perirrenal y la del epidídimo. La grasa intramuscular está localizada entre las fibras musculares esqueléticas. La grasa subcutánea se encuentra bajo la piel pero no de forma uniforme, la grasa almacenada en caderas, nalgas y muslos es de tipo subcutáneo y ello posiblemente justifica su mejor pronóstico frente a la obesidad de cuerpo superior que sería grasa de tipo visceral.

El metabolismo del tejido graso (lipogénesis, lipólisis y secreción de adipocinas y hormonas) ya se ha considerado en alguno de sus aspectos a través de las bases celulares y así en el adipocito, cuando la insulina resistencia está establecida además de la lipólisis incrementada aumenta también la secreción de adipocinas normalmente con una actividad proinflamatoria, las cuales también son producidas por las células estromovasculares del tejido graso perivisceral (94). Entre

las adipokinas proinflamatorias se considera también la leptina, aunque ésta sea más bien una hormona adipocítica con un feedback diencefálico negativo gracias al cual contribuye a la sensación de saciedad además de su acción sobre los receptores de las células alfa pancreáticas. Pero tiene una capacidad proinflamatoria ejercida a través de la síntesis del ET 1, un potente vasoconstrictor endógeno que contribuye a la hipertensión (95). La resistina tiene diferentes acciones en modelos animales pero en humanos se ha relacionado con la esteatosis hepática en pacientes obesos (96). La visfatina tiene dos formas, siendo la extracelular la que actúa como adipokina del tejido adiposo blanco y ha sido relacionada con la aparición de DT2 (97). El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) induce la resistencia a la insulina a través del mencionado mecanismo de la fosforilización de la serina. La adiponectina con una estructura terciaria similar al TNF-alfa, se expresa ampliamente en los adipocitos tras la acción de la NO sintasa y se une a sus receptores existentes en los tejidos insulín sensibles (hígado y músculo). Tiene una serie de acciones que son distintas de las de las adipokinas antes mencionadas (98) dado que incrementa la sensibilidad a la insulina, disminuye la presión arterial y la inflamación endotelial por la reducción de la molécula de adherencia vascular (VCAM-1), todo ello descrito ya en chicos obesos (99). En resumen se puede decir que las adipokinas son polipéptidos excretados de forma ordenada por el tejido adiposo blanco, macrófagos y células del estroma vascular y que contribuyen a una reacción inflamatoria, que en el caso de la adiposidad abdominal drenan especialmente al sistema porta, pero también a la circulación sistémica. En consecuencia se comprende que la DT2 comienza mucho antes de que sea evidente y el estudio de las variaciones de la leptina y adiponectina (100) puede contribuir a un diagnóstico más temprano. En el mismo sentido el estudio del TNF-alfa y de la interleukina-6 (IL-6) con una acción directa sobre el hígado (101) que varía desde la infiltración grasa, a la inflamación y hasta la fibrosis, podría contribuir a un mejor enfoque de este inicialmente silencioso problema. Una vez conocido el mecanismo molecular a

través del cual las adipokinas actúan, nuevas aproximaciones terapéuticas pueden surgir como ha ocurrido en el caso de la dermatitis atópica.

Síndrome metabólico

Abordar el concepto del síndrome metabólico (SM) es quizá obligado antes de entrar en la descripción de las enfermedades relacionadas con la obesidad, comorbidades, o estados comórbidos (EC) por su papel diagnóstico precoz y por tanto preventivo que tiene cara a la etapa adulta de la diabetes tipo 2 (DT2) y la enfermedad cardiovascular (ECV) en razón de la muerte prematura que ocasionan (102). Otro tipo de EC no pueden ignorarse como son la enfermedad del hígado graso no alcohólico (103), la hiperuricemia (104), las alteraciones en la hemostasia (105) o la apnea obstructiva del sueño (106) por citar las más recientemente descritas entre otras ya mejor conocidas. Al menos en las tres primeras circunstancias la insulín resistencia es uno de los factores comunes y determinantes de las mismas. El síndrome metabólico (SM) como se acepta actualmente está integrado por obesidad, alteración del metabolismo de la glucosa, hipertensión y dislipemia y su interés radica en que es altamente predictivo de la ECV y de la DT2 particularmente cuando aparece en niños y adolescentes obesos (107) y ello a través de mecanismos cada vez mejor conocidos, como son la insulín y leptín resistencia y las adipokinas producidas en el seno del tejido graso blanco.

El SM fue descrito inicialmente en 1920 en Suecia, fue dado a conocer en la literatura inglesa de la década de los 50s (108) y en la década de los 80s Reaven (109) vincula estos hallazgos precoces con la insulín resistencia (Síndrome X), pero es en 2006 y en Inglaterra donde se alcanza un consenso merced a la iniciativa de la International Diabetes Federation (110). De acuerdo con esta definición

un adulto está afecto del SM cuando tiene una circunferencia abdominal ≥ 94 cm en el caso de hombres europeos o ≥ 80 cm para mujeres europeas y además tiene uno de los siguientes factores: triglicéridos ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol ≤ 40 mg/dL o ≤ 50 mg/dL respectivamente según el género masculino o femenino, glucemia ≥ 100 mg/dL y tensión sistólica ≥ 130 torr o diastólica ≥ 85 torr. Más recientemente el criterio de la circunferencia abdominal se ha suprimido como exigible (111) pero se sigue considerándolo un parámetro básico del screening. Ello es debido a la evidencia que muestra como la adiposidad visceral es común a cada uno de los restantes componentes del SM. Esta definición del SM, constituye un método unificado de diagnóstico en la práctica clínica y que puede ser utilizado en todo el mundo permitiendo comparaciones de adultos de diferentes países o áreas.

Desafortunadamente un criterio claro definitorio de estas situaciones no existe en el caso de niños y adolescentes. Con motivo de este estudio, hemos encontrado 11 definiciones diferentes con distintos puntos de corte e incluso una que utiliza directamente los parámetros enumerados en el caso del adulto para la población pediátrica (tabla 2).

De nuevo un consenso de la International Diabetes Federation (112), propone una definición para las edades pediátricas estratificadas en segmentos etarios (6-10 a, 10-16 a, >16 a) y curiosamente los puntos de corte son idénticos a los del adulto cambiando solo el criterio de obesidad, es decir la circunferencia abdominal superior al 90 centil, y omitiendo la circunstancia de estar tratado farmacológicamente (tabla 3).

Es importante porque según la definición que se adopte la frecuencia puede duplicarse (113) o valorar parámetros poco predictivos (microalbuminuria) de los estados comórbidos (114). La situación actual refleja una creciente aceptación de la definición pediátrica de SM de

Tabla 2

Interés de la utilización de una única definición de SM. Las grandes variaciones en su prevalencia se habrían evitado al utilizar la de la International Diabetes Federation.

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME (Met S) IN PEDIATRICS. STUDY OF COHORTS (LEVEL 4 OF EVIDENCE) IN 13 COUNTRIES :	
USA, Canada, Turkey, Italy, Japan, Korea, Brazil, Hungary, Portugal, Mexico, France, Saudi Arabia]	
Number of studies	15
Number of patients	25433
Number of patients /study	128-13383
Number of studies using IDF	8
Met S in total population	2.3% - 11.5%
Met S in overweight	6.7% - 30.8%
Moya M. 2013	

la IDF (115). El diagnóstico del SM en estas edades requiere la presencia de la obesidad central más dos de las otras cuatro condiciones (TG, HDL, Tensión arterial o glucemia). Los puntos de corte se expresan en valores absolutos, ya que resultan más fáciles de aplicar en un contexto clínico. En esta definición de importante consenso (112) a diferencia de la del adulto de la misma IDF, la obligatoriedad del criterio de adiposidad visceral se mantiene en razón de su probada acción como factor independiente para el desarrollo de la insulín resistencia y probablemente también por el cambio en la distribución de la grasa que implica la pubertad. Merece la pena recordar aquí también cómo en dicho documento en una de las recomendaciones para investigaciones futuras propone efectuar estudios étnicos específicos de la circunferencia abdominal y enfrentándolos a los de grasa abdominal (troncal) obtenidos por DXA o resonancia magnética.

Tabla 3

Definición de síndrome metabólico para niños y adolescente a riesgo, según la International Diabetes Federation (112).

Age group (years)	Obesity (WC)	Triglycerides	HDL-C	Blood pressure	Fasting plasma glucose
6-<10	$\geq 90^{\text{th}}$ percentile				
10-<16	$\geq 90^{\text{th}}$ percentile or adult cut-off if lower	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	Systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg	FPG 100 mg/dL or known T2DM
16 + (Adult criteria)	WC ≥ 94 cm for Europid males and ≥ 80 cm for Europid females, (with ethnic-specific values for other groups)	≥ 150 mg/dL or specific treatment for high triglycerides	< 40 mg/dL in males and < 50 mg/dL in females, or specific treatment for low HDL	Systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg or treatment of previously diagnosed hypertension	FPG 100 mg/dL* or known T2DM

* For clinical purposes, but not for diagnosing the MetS, if FPG 5.6-6.9 mmol/L (100=125 mg/dL) and not know to have diabetes, an oral glucose tolerance test should be performed. Diagnosing the metabolic syndrome requires the presence of central obesity plus any two of the other four factors.

Desde el punto de vista conceptual se puede concluir que el SM no es más que un conjunto de anomalías casi siempre subclínicas en las edades pediátricas pero que su presencia trae consigo una elevación del riesgo de DT2 o ECV ulteriores e incluso del HGNA, por lo tanto debe formar parte de la evaluación de cualquier muchacho que presente no sólo obesidad sino también sobrepeso, ya que aunque sea normal siempre será un punto de referencia en la posiblemente larga evolución del proceso.

Hígado graso no alcohólico (HGNA)

El hígado graso no alcohólico (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), va a ser tratado con especial atención porque es la anomalía hepática más común en las edades pediátricas, porque puede tener una evolución hacia la esteatohepatitis (y cirrosis) y particularmente por las dificultades de un diagnóstico precoz. En esta parcela los resultados de nuestros propios pacientes serán incluidos.

Se puede definir al HGNA como una comorbidad de la obesidad causada por una acumulación macrovesicular de grasa, triglicéridos, en el hepatocito que empeora con la hiperinsulinemia y que puede tener una negativa e impredecible progresión hacia la esteatohepatitis (116). Fue descrito por primera vez en 1952 por Zelman en adultos obesos y en 1983 en pacientes pediátricos por Morant (117). El hígado graso se desarrolla cuando la incorporación y la síntesis de novo de ácidos grasos exceden a la oxidación de los mismos y a su exportación como VLDL es decir triglicéridos. La incorporación de ácidos grasos al hepatocito tiene dos orígenes, el postprandial y el tejido adiposo. Alrededor del 20% de la grasa de la dieta va directamente al hígado, lo que en sí constituye una importante cuota, pero además se debe tener en cuenta que los carbohidratos de la dieta también promueven la síntesis de novo de ácidos grasos a partir del acetil-coenzima

A y del SREBP-1c que es estimulado por los niveles superiores de insulina como vimos anteriormente y por el estímulo del factor de transcripción carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP) que también estimula la mencionada síntesis (118). La fructosa juega un papel especial debido a que a diferencia de la glucosa circulante es solamente incorporada al hígado (119) y porque su fosforilización en el carbono 1 no permite su acceso a la vía metabólica de la síntesis del glucógeno siendo convertida en gliceraldehído 3-fosfato que constituye un sustrato adecuado para lipogénesis de novo. Este hecho es importante a la luz del progresivo consumo de sacarosa. En el tejido adiposo perivisceral durante el ayuno la hidrólisis de triglicéridos es llevada a cabo por la TG hidroxilasa celular y una fracción de los ácidos grasos es transportada por la albúmina al hígado. Este depósito graso hepático tiene tres destinos: su oxidación en la mitocondria, reesterificación y almacenado como TG o su unión a lipoproteínas y excreción como VLDL. De acuerdo con la definición de Orsi, si la incorporación es mayor que la suma de las cuotas de oxidación y exportación el depósito irá creciendo. Esto no ocurre en todos los individuos ni en todos los obesos con balance energético positivo por lo tanto otras circunstancias o causas genéticas (120) deban tenerse en cuenta, de menor importancia sería el caso de los raros defectos monogénicos (PNPLA3; Apo A5...) y más posiblemente a tener en cuenta los derivados del género, etnicidad o predisposición y que tras la posibilidad de la secuenciación del genoma (o de la más simple del exoma) pueden dar un giro en el abordaje de este proceso. El mejor conocimiento de los mecanismos celulares (121) revela cómo en humanos el contenido de DAG hepático es el mejor predictor de la insulín resistencia actuando a través de la protein kinasa épsilon y las consecuencias subsiguientes descritas más arriba.

Prevalencia del HGNA. Varía considerablemente según el método de evaluación. Si por ejemplo el criterio es el ultrasonográfico más la elevación de aminotransferasas oscila entre el 10-77% de los casos de obesidad pediátrica (122), lo que implica una baja especifi-

cidad. Schwimmer (123) revisó 742 autopsias de niños y adolescentes fallecidos por accidente, el hígado graso (cuando el 5% de hepatocitos contenían una vesícula grasa igual o mayor que el núcleo) se encontró en 97 casos. Los chicos con sobrepeso y obesidad lo presentaron en un 38%. Ello da una idea quizá más realista de la prevalencia. A tenor del incremento en la prevalencia de la obesidad así lo han hecho las comorbidades especialmente el HGNA. Éste ha sido considerado como una enfermedad común en el paciente obeso adulto y en la edad pediátrica y con los nuevos métodos de detección lleva un idéntico camino.

Histología del HGNA. La esteatosis queda definida cuando el contenido hepático de triglicéridos es mayor del percentil 95 (~55mg/g de hígado) en adultos delgados y sanos (124), o la que es más utilizada cuando más del 5% de los hepatocitos contienen gúttulas grasas que son iguales o mayores que el núcleo celular (123). La esteatosis hepática frecuentemente es autolimitada pero puede progresar hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Existen dos tipos de HGNA (125). El tipo I implica una balonización degenerativa (irregular) del hepatocito con daño o muerte celular y con un infiltrado inflamatorio y fibrosis perisinusoidal. Es la forma propia del adulto siendo más rara en pediatría y en el caso de darse casi siempre lo hace en niñas. El tipo II es la forma típica de la obesidad pediátrica y se caracteriza por una esteatosis macrovesicular de contorno regular con inflamación portal y periportal y fibrosis en ocasiones pero que no llega a las zonas perisinusoidales, la infiltración celular es predominantemente mononuclear. Hemos estudiado (Hospital Universitario S. Juan) a 11 niños y adolescentes obesos afectados de HGNA, de ellos 8 presentaron una esteatosis de tipo II, dos un patrón de esteatohepatitis y uno resultó ser un caso (obeso) de enfermedad de Wilson. La histología es el patrón oro para evaluar el hígado graso, pero también para evaluar su gravedad y fundamentalmente para diferenciar la esteatohepatitis de la esteatosis simple y cómo no, descartar otras patologías que también pueden

incrementar el contenido graso hepático. Sin embargo la biopsia hepática es un procedimiento invasivo y por lo tanto requiere criterios estrictos para su ejecución. En nuestra Unidad eran: grasa troncal >40% (DXA), elevación de AST, ALT y gamma GT y una insuliniemia en ayunas >15 uU/ mL. Las bases y técnicas de biopsia hepática y de evaluación están ya descritas con mayor detalle (126).

Aspectos clínicos. A pesar de su prevalencia el HGNA permanece ciertamente subdiagnosticado, probablemente debido a que en realidad es un diagnóstico clínico-patológico y la mayoría de los afectados son asintomáticos. El diagnóstico clínico depende de la eventual presencia de hepatomegalia y elevación de aminotransferasas. Si el perímetro abdominal está por encima del percentil 90 o superior a 2 SD entonces la sospecha crece e incluso se puede pensar en

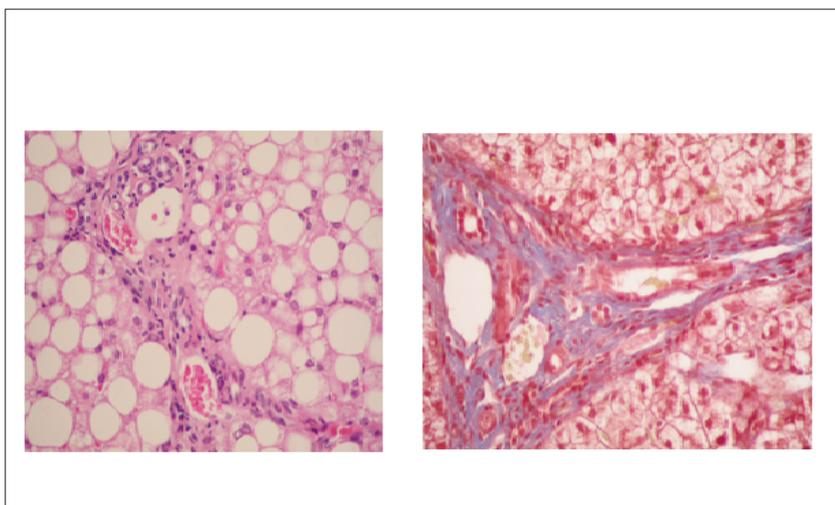


Figura 6. Espacio porta de uno de nuestros pacientes con patrón pediátrico típico: esteatosis macrovesicular (sin balonización degenerativa) y un patrón inflamatorio de células mononucleadas. En la imagen de la derecha (tricromico de Masson) una fibrosis ya aparente podía ser vista (72).

una posible fibrosis hepática (127). Los valores plasmáticos de las enzimas hepáticas por sí mismas tienen una baja sensibilidad y especificidad cuando son consideradas frente a la biopsia previa, pero pueden suponer una ayuda importante junto con la elevación de la gamma-GT cuando aparecen en chicos obesos de más de tres años de edad, con incremento de la circunferencia abdominal y con antecedentes de HGNA en parientes cercanos (128, 129). La biopsia percutánea hepática como ya se ha dicho es el patrón oro ya que permite valorar el grado de esteatosis, el estadio de fibrosis hepática y el daño celular, pero que tiene un cierto riesgo de sangrado y requiere experiencia y hospitalización. La correlación clínico patológica es necesaria en cada caso debido a que la histología puede ser similar, independientemente de la etiología: toxicidad medicamentosa (esteroides, antirretrovirales), enfermedades metabólicas (enfermedad de Wilson, tirosinemia, nutrición parenteral total) subnutrición pediátrica severa, hepatitis C, autoinmune o consumo de alcohol en el adulto (130). Precisamente por esos pros y contras las técnicas de imagen han ido ganando espacio diagnóstico. La resonancia magnética puede ser utilizada inicialmente ya que permite un diagnóstico preciso y medición del depósito graso hepático. Se realiza e interpreta fácilmente y en el adulto ha demostrado una buena correlación con los datos histológicos. En la edad pediátrica y utilizando esta técnica la fracción grasa hepática tanto en chicos delgados como en obesos puede medirse y cuando es superior al 8,7% indica una esteatosis media (131). Nuevos procedimientos y mediante el uso de contrastes permiten la valoración del grado de fibrosis. La resonancia magnética espectroscópica es capaz de detectar mínimas cantidades de grasa hepática pero su disponibilidad en la práctica clínica está restringida. Las técnicas basadas en ultrasonografía aunque menos precisas son las más empleadas debido a su seguridad, disponibilidad y coste. Sus puntos más débiles son que sólo detectan esteatosis superiores al 30%, que además existe una atenuación del haz ultrasónico por el contenido de grasa extrahepática y la subjetivi-

dad interpretativa. Con la utilización del score (0-3) ultrasónico basado en el contraste ecoico hepatorenal, la visualización de vasos intrahepáticos y la visualización del parénquima hepático y del diafragma se consigue una buena correlación con la clasificación histológica (132). La elastografía ultrasónica temporal (ultrasonic transient elastography) sola o conjuntamente con el índice pediátrico para el HGNA, se utiliza más para el seguimiento de la fibrosis hepática en determinados pacientes crónicos (133).

Pronóstico. Aunque la esteatosis simple es casi siempre benigna y no progresiva, el hígado graso se asocia con la enfermedad cardiovascular y con la DT2 más que cuando existe solamente obesidad sin este EC. El riesgo es que el HGNA puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y una vez en este estadio la progresión a fibrosis o cirrosis puede ser un hecho (125). Debido a este espectro de seria cronicidad resulta pertinente considerar aquí que con datos del adulto (134, 135) la cirrosis aparece en una proporción del 10-30% transcurridos 10 años y que el carcinoma hepatocelular tras la cirrosis lo hace en una menor proporción. Tal evolución está en relación con la genómica (polimorfismos), con factores étnicos (136) e incluso ambientales, siendo estos últimos los que pueden modificarse, de ahí la importancia de tratar precozmente la obesidad abdominal (122, 137). Sin embargo en el caso del HGNA y debido a que el depósito graso es cuantitativamente diferente en individuos con adiposidad equivalente otros factores genéticos o inflamatorios como el TNF-alfa, IL-6, el stress del retículo endoplásmico puedan tener una posición prominente en el manejo clínico de niños y adolescentes obesos. Esto es particularmente digno de tenerse en cuenta debido a la asociación del HGNA con la enfermedad cardiovascular a través de los mecanismos proinflamatorios, aumentos del espesor de la íntima-media de la carótida y de la propia hipertensión (138).

Enfermedad cardiovascular

Quizá pueda resultar oportunista hablar de fenotipos cardiovasculares (139), pero queda claro que el incremento del IMC desde el normopeso, a sobrepeso y a obesidad comporta una elevación moderada de la tensión arterial sistólica y diastólica, de un aumento del débito cardiaco y de la masa ventricular. Ello no sólo supone la base de riesgo cardiovascular para el futuro si no que ya tiene implicaciones clínicas en el joven y adolescente. El Finns-Study (140) que valoró además los niveles de colesterol en un amplio estudio prospectivo demuestra cómo se incrementan la tensión arterial y la lipemia a tenor del sobrepeso y cómo este incremento se mantiene en la edad adulta. Es evidente que la presencia de dislipemia, hipertensión, coagulopatía e inflamación crónica, propicia el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. La presencia de dos o más factores de riesgo cardiovascular (glucemia en ayunas, hipertensión, disminución del HDL colesterol o elevación de triglicéridos) lo aumenta a tenor del índice de masa corporal según ha demostrado el análisis de los datos del estudio NHANES en el periodo de 2001-08 (141). A las conocidas alteraciones del ventrículo izquierdo (pared posterior, septo y masa ventricular) hay que añadir el llenado diastólico precoz y estas alteraciones son debidas exclusivamente a la obesidad de los adolescentes, sin que tengan que ver con la génesis de las mismas las modificaciones metabólicas de los carbohidratos y de los lípidos, (142) que sí que conservarían su capacidad de incrementarlas como se demuestra en el estudio canadiense (143) con unas prevalencias claramente estimadas y donde ya se observa la disminución de la buena forma cardiorrespiratoria. El aumento de masa del ventrículo izquierdo debe ser valorado cuidadosamente ya que podría encubrir una cardiopatía hipertrófica idiopática, algunas de ellas ya con una base génica conocida (144).

El interés de la ECV subclínica del niño y adolescente obeso es su continuidad hacia la edad adulta. En el importante estudio danés (145) se valoran 25 años después a más de 275.000 chicos de 7-13 años

según el reiterado factor de riesgo, es decir, el incremento del IMC que poseían en esa etapa de su vida. Se demuestra cómo cuando el IMC-zs aumenta y cuando este aumento es más tardío, es decir hacia la pubertad, el riesgo de enfermedad coronaria (letal o no) es significativamente creciente: por cada unidad de zs del IMC en las edades de 7 a 13 años el riesgo aumenta de 1,05 a 1,18. Este riesgo es mayor en el caso del género masculino y con prácticamente nula influencia del peso al nacimiento. En otro estudio de duración similar (146) pero en el que además se incorporan los parámetros propios del síndrome metabólico pediátrico, la predicción de la ECV del adulto resulta más ajustada y con más alto valor (OR 6,2; 2,8-13,8; <0,001). Los estudios de proyección indican una tendencia muy similar, pero como están sujetos a múltiples incertidumbres no van a ser considerados en este momento. La ventaja que puede suponer este conocimiento es que permite identificar a una serie de pacientes en edades pediátricas con riesgo real de ECV ulterior y por lo tanto merecedores de intervenciones preventivas (147).

Hipertensión. Es éste un problema de gran actualidad porque en el caso de la hipertensión primaria la detección e intervención precoz en niños y adolescentes conduce a una normalización, pero los estudios son de tan corta duración que el resultado a largo plazo está por determinar (148); ello ha contribuido quizá a que el screening de la hipertensión propia de los estados comórbidos no tenga el reconocimiento y consideración clínica que realmente merece. Contrarresta esta actitud el mencionado posicionamiento de la U.S. Preventive Services Task Force, que concluye que entre los niños obesos la hipertensión afecta al 11% de los mismos y el aumento de la prevalencia está muy en relación con el de la obesidad (149). La importancia de la elevación de la tensión arterial radica en que ya existe un daño orgánico en el momento del diagnóstico en un considerable número de chicos afectados. Por ejemplo, en el estudio llevado a cabo en nuestra Unidad (46) que se recoge en la figura 7 donde no sólo se observa un aumento del espesor del septo interventricular sino también de la masa ventricular izquierda.

US STRUCTURAL
MEASUREMENT AND LEFT
VENTRICULAR FUNCTION IN
OBESE CHILDREN. HUSJ

US TELESYSTOLIC/DIASTOLIC
MEASUREMENTS AND LEFT
VENTRICULAR FUNCTION IN OBESE
CHILDREN (n=101) AND CONTROLS
(n=38)



	OB	CONTR	P<
IV septum thickness (mm)	9.1	7.4	0.06
LVED mm	43.3	39.4	0.06
LV mass height related (g)	38.5	32.8	0.06

27

Figura 7. Aumento del espesor del septo interventricular y de la masa del ventrículo izquierdo en niños obesos (46).

Ello resulta concordante con otros estudios similares en los que la hipertensión conduce a la hipertrofia ventricular izquierda (15) y quizá lo más importante es que la insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria y muerte en personas de edades inferiores a 55 años se han asociado con hipertensión arterial en las edades pediátricas (151). Con este marco la identificación del estado hipertensivo resulta imprescindible. Desde el punto de vista clínico es preciso conocer como la hipertensión sistémica casi siempre aparece en la preadolescencia, particularmente si coexiste con sobrepeso, obesidad y hay antecedentes familiares de hipertensión. La anamnesis debe recoger además de la encuesta alimentaria, los hábitos de sueño, patrón de actividad física (horas semanales e intensidad del ejercicio físico) y medicación que pueda elevar la presión arterial, caso de TADH o asma, así como tabaquismo o consumo de otras sustancias en el caso

del adolescente. La exploración debe ser precisa para descartar patologías renales o aórticas que puedan ocasionarla. El concurso de especialistas incluido el examen de fondo de ojo es fundamental para valorar adecuadamente el impacto presente. A diferencia del adulto donde existen unos umbrales definidos para la prehipertensión e hipertensión, en la edad pediátrica éstos varían con la edad y desde que en 2004 el Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents publicase su informe, (152) los límites allí marcados han gozado de una amplia aceptación. Las tablas se refieren al género y a la talla del chico en ese momento (en lugar de a la edad) y tensión obtenida, que se encuadraría en el percentil 50, 90, 95 y 99 para ambas sistólica y diastólica. Se considera como prehipertensión cuando está entre el percentil 90 y 95 y como hipertensión cuando está por encima del percentil 95. Es muy importante la técnica de valoración de la tensión arterial. Tradicionalmente se ha venido recomendando la técnica auscultatoria (aparatos de columna de mercurio o aneroides), pero la variabilidad de los propios aparatos, la subjetividad que implican y la frecuente falta de desaparición del 5º ruido de Korotkoff, ha hecho que los modernos oscilómetros automatizados se hayan impuesto. Este tipo de instrumentos electrónicos tienen las ventajas de su precisión (miden las oscilaciones de la pared arterial y a partir de ahí derivan la presión sistólica y diastólica) y de evitar la subjetividad del observador. Pero pocos de ellos han sido validados en pacientes pediátricos y desviaciones de +/- 5 mm de Hg no son infrecuentes. El siguiente paso es la técnica propiamente dicha que requiere unos manguitos distintos según se trate de un lactante, niño o adolescente. En cada visita la tensión debe tomarse 3 veces y promediar los resultados. La experiencia desde hace más de 10 años con el uso de Seinaptracker (153) que incluye en su software las mencionadas tablas ha avalado estos positivos resultados. Por último las precisiones sobre la técnica de la toma de tensión son muy importantes. Otra manera que parece que evita más el aumento por el stress del propio acto (154) es la que se realiza en la primera visita y tras haber auscultado al

chico, se repite tres veces, se descarta el primer valor y se promedian el 2º y el 3º. Si resultase alta se cita al paciente en 15 días para repetir las mediciones con ocasión de una visita de seguimiento. A veces es preciso recurrir a un ambiente emocionalmente más tranquilo (155).

Alteraciones respiratorias. Por su relación y contribución a la enfermedad cardiovascular merecen un breve análisis toda vez que la apnea obstructiva del sueño implica una mayor cardiomorbilidad (106). Dentro de este apartado se incluyen otros aspectos relacionados como es la intolerancia al ejercicio, el síndrome de hipoventilación y la apnea obstructiva del sueño entre otros.

Las alteraciones respiratorias derivan de los efectos mecánicos que la obesidad produce sobre la dinámica respiratoria principalmente en el pulmón pero también sobre las vías respiratorias y pueden ser de tal magnitud que pueden reproducir un cuadro asmático pero que remite con la pérdida de peso. En el pulmón de niños y adolescentes obesos existe una disminución de la capacidad funcional residual y del volumen residual (156). Los depósitos grasos del tórax y del abdomen disminuyen los movimientos de la pared torácica y del diafragma lo que trae consigo una disminución de la compliance de la pared torácica y supone un trabajo respiratorio aumentado a tenor del grado de obesidad. Esto ya se describió en un clásico estudio (157) en el que las disminuciones de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado acontecían según aumentaba el grado de obesidad. Si a ello se añade una cierta disminución de la difusión gaseosa (156) y si la obesidad es además valorada con el concurso de la técnica de DXA se aprecia el efecto nocivo de la obesidad por sí misma, con el hecho positivo de la reversibilidad de estas alteraciones con la pérdida de peso, incluso en el adulto. La asociación entre asma y obesidad no ha podido ser demostrada, bien es verdad que la presencia de tos y respiración sibilante es más frecuente en el niño y adolescente obesos pero ni clínicamente ni inmunológica-

mente se confirma el asma de acuerdo con los criterios actuales que la definen. En la vía aérea también la obesidad tiene sus efectos negativos debido a que a diferencia con el adulto la laringe es relativamente más superior, el cuello más corto, la lengua más grande y en muchas ocasiones adenoides y amígdalas de mayor tamaño, todo ello crea una relativa obstrucción de este tramo superior de la vía, que claramente se ve aumentada por el depósito graso de los músculos de la zona cervical y desde luego añadiendo dificultad para la intubación caso de ser necesaria (158).

Síndrome de Pickwick. Así denominado tras la descripción que hiciese Charles Dickens de Joe el chico obeso en 'The Pickwick papers' y también conocido hoy como síndrome de hipoventilación de la obesidad. Está integrado por obesidad y una pCO₂ arterial superior a 45 mm de Hg estando despierto. Frecuentemente se añaden hipersomnolencia, cansancio, cefaleas matutinas, apnea del sueño, hipercapnia e hipoxia crónicas, policitemia y finalmente hipertensión pulmonar. Es un cuadro propio del adulto y las descripciones en las edades pediátricas son más bien escasas y siempre acontecen en obesidades mórbidas con IMC-zs > 5 SD o en obesidades sindrómicas. La causa estaría relacionada con la mencionada sobrecarga mecánica del aparato respiratorio donde la hipoventilación ya también diurna, conduce a una hipoxia-hipercapnia que trae consigo una menor respuesta de los quimiorreceptores y la alteración del control de la respiración. Los estudios polisomnográficos han permitido demostrar cómo la excesiva somnolencia diurna del niño o adolescente obeso puede guardar relación con la alteración respiratoria durante el sueño de los mismos (159).

Diabetes tipo 2 (DT2)

La DT2 antiguamente conocida como diabetes no insulín dependiente, puede definirse como un trastorno heterogéneo caracteriza-

do por resistencia periférica a la insulina a la que pasado un tiempo se añade un fallo de las células beta que impide producir la creciente demanda insulínica (hígado, músculos y tejido adiposo). A diferencia de la DT1, estos pacientes presentan una deficiencia relativa de insulina en lugar de absoluta y una casi nula tendencia a la cetoacidosis. Además no existe una destrucción autoinmune de las células beta. También se la conoció como diabetes de tipo adulto porque en el 90-95% de los casos su comienzo es en esa etapa de la vida (160 CDC). El concepto de prediabetes es más del adulto pero con el aumento de DT2 en el preadolescente, tiene un creciente interés aquí y se valora por medio de la elevación de la Hb A1C o de la glucemia en ayunas y a menudo es un paso previo para la DT2, enfermedad cardiaca e ictus.

Desde el punto de vista epidemiológico específico merece señalar cómo la mayoría de estudios están hechos en jóvenes con edades entre los 10 y 20 años, lo que indica la edad de aparición del proceso. Los estudios clásicos como el NHANES 1999-2002 (161) estiman para este grupo etario una prevalencia del 1,46 /1.000 y con más de 5.000 casos nuevos por año. Esta tendencia según el más reciente informe del SEARCH study (162) es creciente y tras el estudio de 1,7 millones de jóvenes (10-19 años) en 2001, la prevalencia fue de 0,24/1.000 (95% IC, 0,31-0,37) y en 2009 sobre una población de 1,8 millones la prevalencia fue de 0,46/1.000 (95% IC, 0,43-0,49) con una gran acumulación en indios americanos, seguida de la población de color, hispana y finalmente de blanca. La prevalencia en Europa es muy variable dependiendo de la diversa precisión de datos. En el estudio llevado a cabo en Suecia sobre 1.126 muchachos de 11-13 años con sobrepeso, el 2,1% presentó prediabetes (163). La población asiática en general es más proclive al desarrollo de DT2 que la europea para similares índices de masa corporal.

La causa primordial de la DT2 radica según se vio antes, en la insulín resistencia secundaria a la hiperglucemia (e hiperlipemia) cróni-

ca, pero no todos los obesos tienen el mismo grado de resistencia, ni dentro de los que la tienen todos presentan la misma disfunción de células beta. Por ello los factores genómicos, epigenéticos y ambientales deben ser considerados. Los factores genéticos son conocidos desde antiguo tras la concordancia de DT2 en gemelos monocigóticos, pero la realidad es que las alteraciones de un gen son raras, sin embargo su número va creciendo como es el caso de la delección de 19 pares de bases en el gen LIPE que codifica la síntesis de la hormone-sensitive lipase (HSL) y que condiciona en los Amish la aparición de DT2 y otras comorbidades (164). En el mismo sentido y con una cohorte más numerosa estudiada mediante la secuenciación completa del exoma, una mutación de sentido (missense) del gen HNF 1A produce una proteína que se asocia con alta prevalencia (OR 5,48, 95% IC 2,8-10,6) de la DT2 (165). Los estudios de secuenciación del genoma completo, anteriormente conocidos como GWAS, permiten identificar variaciones genéticas, también conocidas como polimorfismos genéticos, y que estadísticamente se asocian con la mayor susceptibilidad e influencia para determinadas enfermedades, en nuestro caso la DT2. Las variaciones en el locus genómico del transcription factor 7 –like2 (TCF7L2) confieren un determinado riesgo para el padecimiento de la DT2, al igual que como vimos antes lo hacen los polimorfismos del gen FTO al sobrepeso y la obesidad (166). Las mencionadas variantes son responsables de una proporción moderada de predisposición, pero como ésta afecta a muchas personas, su conocimiento pudiera en un futuro tener interés preventivo. El descubrimiento de nuevas locis variantes no ha hecho sino comenzar en el caso que nos ocupa (167) pero a diferencia de otras patologías donde la epigenética y a través de determinados factores de transcripción puede modificar el desarrollo de la enfermedad, en nuestro caso y por el momento, no deja de ser un planteamiento teórico.

Factores medioambientales. Normalmente interactúan entre sí siendo difícil adscribir una causalidad directa. Ya se analizó el importante papel del balance energético positivo en la génesis de la insu-

lín resistencia, pero éste es también la primera causa del sobrepeso y obesidad junto a la inactividad física. En este sentido vale la pena citar por su mayor especificidad el estudio canadiense realizado en adolescentes con riesgo de DT2, en el que se cuantifica el depósito graso abdominal y hepático y además la ingesta de grasas y de azúcares a través de un reconocido cuestionario (168). En él se concluye que la ingesta excesiva de grasa conduce a la esteatosis hepática mientras que la de azúcares refinados conduce más a la obesidad visceral y DT2. Otros factores como es el peor nivel socioeconómico (169) y el hecho de pertenecer a determinados grupos étnicos son claramente favorecedores de la DT2 (y también de la obesidad). El peso al nacimiento es un factor importante y se conoce cómo el incremento del mismo, cuando es valorado por medio del z-score, implica aumentos significativos (hazard ratio, HR) del riesgo de DT2 en el adulto joven. Una multiplicidad de causas ha sido también invocada y que irían desde el tabaquismo materno, stress psicosocial, administración de antidepresivos, pero quizá requieran de estudios más informativos.

Desde el punto de vista patogénico es poco lo que se puede añadir a lo anteriormente expuesto. Quizá añadir el efecto incretina (170) o lo que pueda ser más interesante cual es la asociación con la pubertad que afecta la función de la célula beta y la sensibilidad a la insulina (tolerancia a la glucosa deteriorada) (171).

El perfil clínico de la DT2 es diferente de la DT1, siendo su comienzo en la edad puberal, con historia familiar de primero o segundo grado positiva y con obesidad presente. El cuadro diabético es atenuado con muy discreta polidipsia-poliuria y rara cetoacidosis y sí es típica la presencia de acantosis nigricans. En la figura 8 aparecen de un lado la evolución favorable de la obesidad y del crecimiento de un adolescente y el establecimiento de la DT2.

Desde el punto de vista bioquímico merece la pena señalar cómo las cifras de hemoglobina glicosilada superiores a 5,7% como establece

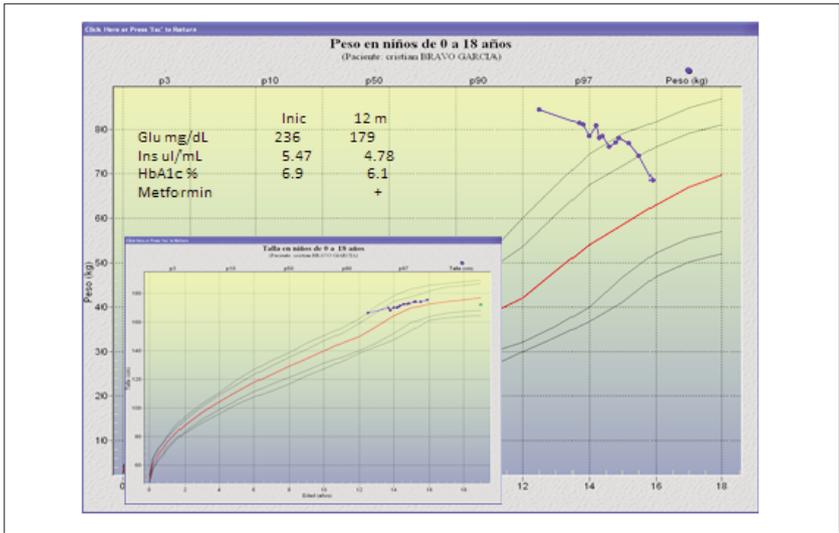


Figura 8. Diabetes de tipo 2 en un adolescente obeso. A destacar sus antecedentes familiares, presencia acantosis axilar y tolerancia a la glucosa deteriorada. A pesar de la normalización de IMC y de su crecimiento normal la DT2 ha quedado instaurada.

la American Diabetes Association es mejor indicador que la glucemia en ayunas (> 100 mg/dl) para realizar el test de tolerancia oral a la glucosa (172). La práctica de glucemia en ayunas, HbA1c y en su caso el test de tolerancia oral a la glucosa vendrían a confirmar la frecuente situación de prediabetes (173). En este sentido merece la pena considerar el eventual tracking desde el mero sobrepeso inicial hasta la insulín resistencia y DT2 y otras comorbidades ya que el primero es por sí mismo un factor de riesgo (174).

Tras el análisis de estas comorbidades es oportuno un comentario acerca del valor del engrosamiento de la íntima media arterial en la edad pediátrica. Mediante una cuidadosa técnica ultrasonográfica que se aplica a ambas carótidas (a 1cm del bulbo y sobre la pared posterior de la arteria en corte longitudinal) se obtiene la medición de

esta definida distancia (0,20 a 0,60 mm). El depósito de colesterol hace que aumente el espesor de esta parte de la arteria por lo que en el adulto clásicamente (175) se ha considerado un marcador de la arteriosclerosis subclínica. Entre los factores de riesgo para el engrosamiento hay que considerar la hipercolesterolemia familiar, la obesidad, hipertensión arterial y DT2. Todos ellos pueden darse también en la edad pediátrica, pero repercuten menos en la magnitud del depósito, no permitiendo la interesante identificación que correspondiese a las estrías lipídicas del vaso. Por otra parte este espesor puede verse alterado por otras circunstancias tales como la infección por chlamidya o por la ganancia de peso en el primer año de vida (176, 177). En nuestra experiencia y utilizando los transductores apropiados la exploración es compleja y su reproductibilidad ha sido muy variable.

Bases generales de prevención de las comorbidades de la obesidad pediátrica

Teniendo en cuenta el elevado porcentaje en el que la obesidad coexiste y precede a la aparición de comorbidades, es el propio estamento sanitario el que debe asumir dos principios preventivos; uno, la importancia de la primera ley de la termodinámica, según la cual la energía que aportan los alimentos si no es consumida se almacenará (en tejido graso) y dos, la facilidad metabólica (figura 9), cómo ese exceso energético es transformado en lípidos (178). Con respecto al primero y en términos clínicos se debe considerar el 'energy gap' o diferencia entre la energía total ingerida y la energía total gastada (TEE) y cómo esta diferencia aunque sea sutil conducirá en el tiempo a la obesidad y cómo debe ser ajustada tras la pérdida de

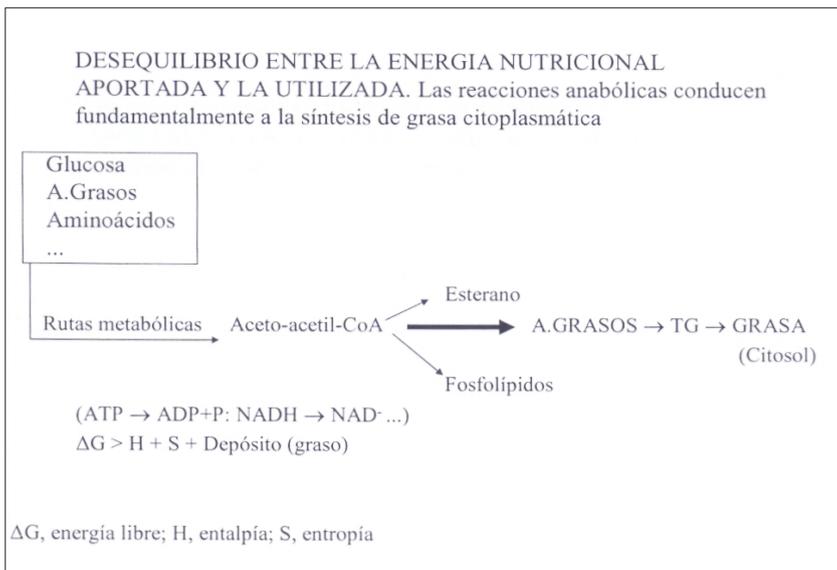


Figura 9. Desequilibrio entre la energía nutricional aportada y la utilizada. Las reacciones anabólicas conducen a la síntesis grasa citoplásmica.

peso. Aunque la medición exacta no es posible pero sí se puede tener una aproximación suficiente en el plano asistencial. Con respecto al segundo, el modelo prestado por el síndrome de Pader-Willi, en el que algunas comorbidades están menos relacionadas con la insulín resistencia que con el exceso de grasa de la composición corporal, debe ser tenido en cuenta y valorado prospectivamente.

Merece la pena que las acciones preventivas se aborden cuanto antes para ganar eficacia, de ahí el interés de controlar la situación de sobrepeso u obesidad de la embarazada además de las normas preventivas generales (179). Está plenamente documentado cómo la obesidad de la futura madre tiene consecuencias adversas tanto para ella como para su descendencia, una de las cuales es el nacimiento de pretérminos extremos (180). Además la reducción de peso previa

al embarazo y ganancia ponderal moderada durante la gestación hace decrecer el número de partos prematuros y de ruptura prematura de membranas (181). El crecimiento fetal óptimo depende de la nutrición intrauterina mediada por el eje materno-fetal, de la glucosa, insulina y del insulin-like growth factor -1 (IGF-1). El hecho a tener en cuenta es que tanto la restricción del crecimiento fetal como el sobrecrecimiento, (grandes para la edad gestacional) se relacionan con el desarrollo ulterior de obesidad (182). Estudios epidemiológicos dignos de toda consideración han demostrado cómo a esta obesidad materna se asocia un alto índice de masa corporal a los 2 años de vida (183) y obesidad abdominal (184). Una vez se ha producido el nacimiento, clásicamente se venía diciendo que el sobrepeso antes de los 3 años de vida no comportaba riesgo para la obesidad ulterior. Hoy sabemos gracias a estudios epidemiológicos prolongados que aunque el comienzo suele estar entre los 5-6 años de vida, los lactantes con sobrepeso entre los 6-12 meses tienen también un mayor riesgo de obesidad posterior (185). La regulación futura del apetito/saciedad está muy influenciada por dos hechos que acontecen durante la gestación: la subnutrición fetal (pequeños para la edad gestacional) y la obesidad de la madre especialmente cuando toma dietas ricas en grasas, ambos se asocian a una hiperfagia ulterior que contribuye a la obesidad (186). La proliferación de las neuronas orexigénicas del núcleo arcuato es de más difícil prevención en el primer caso pero claramente puede y debe realizarse en el segundo. Una vez producido el nacimiento y si se considera la casi invariable proyección de la obesidad pediátrica y del adolescente hacia la etapa adulta y por tanto de las comorbidades, entonces los cambios de comportamiento y de hábitos dietéticos (187) incluido el moderado incremento de peso del pequeño para la edad gestacional en el primer año de vida, deben considerarse además algunos puntos concretos como es el tabaquismo y el consumo de alcohol en el adolescente. El control de peso, de la dieta y nutrición y de la actividad física mediante actitudes específicas es necesario especialmente en los chicos con riesgo de obesidad, en la práctica todos aquellos cuyo

IMC se aproxima al sobrepeso (~ 1 SD). El abordaje de estos grandes apartados rebasa los límites del presente enfoque pero sí es oportuno mencionar algunos aspectos por su interés. La adecuada repleción de vitamina D (188) es un objetivo irrenunciable. La importancia de la sustitución o no de la grasa-trans (189), o las recomendaciones de ingerir alimentos ricos en proteínas tras el requerido ejercicio físico, pueden ser factores predisponentes y que no son bien enfocados en nuestra sociedad.

Los aspectos terapéuticos de los estados comórbidos habituales en el adulto, cuando se aplican en la edad pediátrica están rodeados de cierta controversia especialmente en lo referente al tratamiento farmacológico. El tratamiento general de la obesidad es probablemente lo más razonable y lo más seguro y para que sea mínimamente exitoso se requiere un enfoque multidisciplinar donde el cambio de estilo de vida tenga un adecuado soporte y control. Una reducción del 10% estimada por el índice de masa corporal relativo (IMCr) es eficaz incluso para mejorar la histología hepática. Los detalles de este amplio programa han sido tratados previamente (179). Dentro de este enfoque general debe considerarse la cirugía bariátrica que habiendo demostrado su eficacia en adultos, comienza a realizarse en adolescentes en determinadas unidades donde existen apoyos específicos, incluido el psicológico. La cirugía bariátrica no sólo ha demostrado su capacidad para mantener a largo plazo el control de peso sino que mejora considerablemente el de la DT2, el perfil lipídico, la hipertensión e incluso la apnea obstructiva del sueño (190, 191). En este último caso el uso de monitores de apnea tipo II personales para uso domiciliario ha demostrado ser útil (192). Con respecto a la DT2, la aparición de nuevos tratamientos es incesante, el exanítide y empagliflozin (193) (disminución de la reabsorción tubular de glucosa), liraglutide (agonista del receptor del glucagón-like peptide-1, GLP-1) (194) entre otros. Este tipo de terapias no son de aplicación por el momento a la DT2 pediátrica donde incluso el entusiasmo inicial del uso de la metformina se ha desvanecido proba-

blemente a favor de la asociación con insulina (195). Los análogos de la insulina de acción prolongada como la detemir, glargina o degludec (196) pueden ser de utilidad ya que reducen la tasa de hipoglucemias nocturnas, incluso la renacida insulina inhalada podría tenerse en cuenta. En este punto es importante también la ayuda que supone la utilización de edulcorantes hipocalóricos (197). Con respecto al desarrollo de la enfermedad cardiovascular la principal acción específica es el tratamiento de la hipertensión y el uso de inhibidores de la ACE o los agentes bloqueantes del receptor de la angiotensina son los más utilizados en las edades pediátricas. Con respecto a la ingesta de sodio (y su monitorización urinaria) la ingesta baja de sodio no es preventiva de la hipertensión, aunque como bien es conocido las altas ingestas de sodio correlacionan con los niveles hipertensivos. En resumen, mantenerse con ingestas diarias no inferiores a 500 mg en el niño y 1.500 mg en el adulto. La tradicional ventaja del ejercicio físico en el control de la hipertensión se ha visto quizá cuestionada por el estudio AHEAD (198) en el que más de 5.000 adultos fueron sometidos a un cambio intensivo del estilo de vida. Sorprendentemente y a pesar de la mejoría de otras comorbidades los eventos cardiovasculares no disminuyeron, ello bajo ningún concepto debe suponer una relajación con respecto al mantenimiento del ejercicio físico (199).

Con respecto al HGNA incluso moderadas reducciones del IMC conducen a una mejoría del mismo. Por las razones mencionadas las dietas ricas en precursores de glucosa y fructosa deben ser minimizadas y reemplazadas por dietas con baja carga glicémica y bajo contenido en grasa. La calidad de la grasa es quizá menos importante de lo que inicialmente se pensaba, incluso la administración de ácido docosahexaenoico (22: 6 n-3) u otros ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga incluido el ácido linoleico conjugado, no han tenido la eficacia esperada (200, 201). El tratamiento medicamentoso del HGNA es rara vez utilizado en las edades pediátricas (202), el uso de antioxidantes incluido el probucol (inhibidor de la oxidación del

colesterol y consecuentemente del desarrollo de la células espumosas) han sido utilizados tanto en adultos como en niños con resultados irregulares. El uso de agentes sensibilizadores de la insulina (glitazonas, agonistas del PPAR-gama) ha sido muy limitado en pediatría y finalmente la utilización de metformina (203) con o sin vitamina E no ha sido superior a la del placebo (204). La línea terapéutica es siempre más densa y con mayor número de nuevas aportaciones que la línea preventiva. Así nuevos fármacos como la pentoxifilina (derivado de la xantina con acción anti TNF-alfa (205, 206), la fentermina/topiramato (207) son posibilidades que al menos inicialmente parecen eficaces. La disponibilidad de anticuerpos monoclonales que se unen a diversas interleukinas puede suponer otra vía terapéutica no lejana. Dentro de este aspecto de nuevas terapias merece considerarse que además del tejido adiposo blanco (depósito grasoso) y del marrón (termogénico) existe el llamado tejido adiposo beige y que se desarrolla en el seno del blanco tras determinados estímulos. El interés radica en que en sus mitocondrias existe la uncoupling protein-1 (UCP1) y ésta cuando se activa en lugar de la síntesis, estimula la actividad de la cadena respiratoria y el calor resultante de la combustión de los diversos sustratos se distribuye al resto del cuerpo a través de la circulación contribuyendo a un equilibrio energético y pérdida de peso. El conocimiento progresivo de los genes responsables de dicha estimulación (Ucp-1, Cidea y Pgc1-alfa) permitiría nuevos objetivos terapéuticos a través de una termogénesis incrementada (208). Con respecto a la dislipemia en las edades pediátricas raramente se alcanzan los niveles de LDL-C que indicarían el tratamiento con estatinas en el adulto pero si esto ocurre la administración de ezetimibe solo o asociado a ellas es aconsejable (209) y con el adecuado control en el tiempo. Este enfoque preventivo y curativo se podría concluir con una reflexión que no es otra que la de su relativa eficacia. Las revisiones sistemáticas (210) pueden ayudar a la hora de plantear acciones específicas en el abordaje terapéutico que normalmente es de larga duración, de nuevo y con la experiencia a largo plazo (~60 años) resulta evidente que las

acciones generales que se toman frente a la obesidad y en este largo periodo de tiempo fueron fundamentalmente dietéticas, conllevan un riesgo disminuido para la mortalidad general y particularmente la de origen cardiovascular.

Se podría concluir que la obesidad y la insulín resistencia son los factores básicos más comunes para el desarrollo sutil de las comorbidades y que la práctica del sencillo quehacer clínico que implica el síndrome metabólico en la población pediátrica con sobrepeso u obesa contribuirá a un diagnóstico más precoz de las mismas, resultando en una prevención quizá poco específica por el momento, pero eficaz a través de las acciones antiobesidad para el HGNA, la ECV o la DT2 entre otras en etapas posteriores. Y ello en el marco del aumento de prevalencia de la obesidad en todo el mundo.

Referencias bibliográficas

1. THE COLLEGE of Physicians of Philadelphia. The History of Vaccines Timelines. History of Smallpox. *www.historyofvaccines.org* 2013.
2. FOEGE WH, MILLAR JD, LANE JM. Selective epidemiologic control in smallpox eradication. *Am J Epidemiol* 1971; 94 (4): 311-9.
3. WHO. Polio Global Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame. Strategic Plan 2013.2023. *www.polioeradication.org* 2013.
4. MEASLES & Rubella initiative. Annual Report 2012. *www.MeaslesRubellainitiative.org*.

5. COOPER C, CAMPION G, MELTON LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteopos Int* 1992; 2 (6) 285-9.
6. COOPER C, COLE ZA, HOLROYD CR, EARL SC, HARVER NC, DENNISON EM. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteopos Int* 2011; 22 (5): 1277-88.
7. JOHNNELL O, KANIS JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteopos Int* 2006; 17 (9): 1726-33.
8. NOGUÉS X. Epidemiología de la osteoporosis. Capítulo 3. En: *SEMI Protocolos Osteoporosis*. Ed M. Sosa Henríquez. ASO 43G150-5000. ACTO1142 p. 43.
9. HOLLIS BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: Implications for establishing a new effective dietary intake. Recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 125: 317-22.
10. ROSEN CJ, ABRAMS SA, ALOIA JF, BRANNON PM, CLINTON SK, DURAZO-ARVIZU RA. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocr Metab* 2012; 97 (4): 1146-52.
11. DAVIES JH, EVANS BAJ, GREGORY JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child* 2005; 90: 373-8.
12. ZHU K, WHITEHOUSE AJ, HART P, KUSEL M, MOUNTAIN J, LYE S. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2013; Nov 5. doi 10.1002/jbmr.2138.
13. BIELEMANN RM, MARTINEZ-MESA J, GIGANTE DP. Physical activity during life course and bone mass: a systematic review of methods and findings from cohort studies with young adults. *BMC Musculoskelet Disorders* 2013 Mar 4; 14: 77. doi 10.1186/1471-2474-14-77.

14. ZEMEL B. Bone mineral accretion and its relationship to growth, sexual maturation and body composition during childhood and adolescence. *World Rev Nutr Diet* 2013; 106: 39-45.
15. PITUKCHEEWANONOT P, AUSTIN J, CHEN P, PUNYASAVATSUR N. Bone health in children and adolescents: risk factors for low bone density. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 (3): 318-35.
16. KOLLER DL, ZHENG HF, KARASIK D, YERGES-ARMSTRONG L, LIU CT, MCGUIGAN F. Meta-analysis of genome-wide studies identifies WNT 16 and ESR 1 SNPs associated with bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 2013; 28 (3): 547-58.
17. MOYA M. Vitamin D, calcium absorption and actions beyond: A facilitating approach. EPA Newsletter issue 18. July 2013. doi: 10.11633. [Http://www.epa-unep.org/newsletter](http://www.epa-unep.org/newsletter).
18. WILLIAMS MS. The public health genomics translation gap: what we don't have and why it matters. *Public Health Genomics* 2012; 15 (3): 132-8.
19. MARTEAU TM, OGILVIE D, ROLAND M, SUHRCKE M, KELLY MP. Judging nudging: can nudging improve population health? *BMJ* 2011 Jan 25; 342: d228. doi: 10.1136/bmj.d228.
20. BONELL C, MCKEE M, FLETCHER A, WILKINSON P, HAINES A. One nudge forward, two steps back. *BMJ* 2011 Jan 25; 342: d401. doi: 10.1136/bmj.d401.
21. FRAYLING TM, TIMPSON NJ, WEEDON MN, ZEGGINI E, FREATHY RM, LINDGRAN CM. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. [Sciencexpress/www.sciencexpress.org](http://www.sciencexpress.org) 12.04.2007 p1/10 1441634.
22. EVANS JP, BERG JS, OLSHAN AF, MAGNUSON T, RIMER BK. We screen newborns, don't we? - realizing the promise of public health genomics. *Genetics in Medicine* 2013; 15 (5): 332-4.

23. STOFFEL E, MUKHERJEE B, RAYMOND VM, TAYOB N, KASTRINOS F, SPARR J. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1149-67.
24. RAYMOND VM, MUKHERJEE B, WANG F, HUANG SC, STOFFEL EM, KATRINOS F. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; May 10; 31 (14): 1713-8.
25. GOVERNMENT Accountability Office. Direct-to-consumer genetic tests: misleading tests results are further complicated by deceptive marketing and other questionable practices. <http://www.gao.gov/new.items/d10847>. 2012.
26. STEENSMA DP, The beginning of the end of the beginning in cancer genomics. *N Eng J Med* 2013; 368: 2138-40.
27. HUDSON MM, NESS KK, GURNEY JC, MULROONEY DA, CHERMAITILLY SW, KRULL KR. Clinical ascertainment of health outcomes among adults, treated for childhood cancer. *JAMA* 2013; 309 (22): 2371-81.
28. WALLACE WHB, THOMPSON L, ANDERSON RA AND THE GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *BMJ* 2013; 346: f1190-8.
29. FAN HC, GU W, WANG J, BLUMENFELD YJ, EL-SAYED YY, QUAQUE SR. Non-invasive prenatal measurement of fetal genome. *Nature* 2012; 487: 320-4.
30. YURKIEWICZ IR, KORF BR, LEHMANN LS. Prenatal whole-genome sequencing –is the quest to know a fetus’s future ethical? *N Eng J Med* 2014; 370 (3): 195-7.
31. LEWIS SJ, ZUCCOLO L, SMITH GD, MACLEOD J, RODRIGUEZ S, DRAPER ES. Fetal alcohol exposure and IQ at age 8: Evidence

- from population based birth control study. *PLOS ONE* 7 (11): e49407. Doi 10.1371/ journal.pone 0049407.
32. SMITH BP. Knock out the top 5 preventable diseases. <http://www.vandenberg.af.mil/news/story.asp?id=123103015>.
 33. BERRINGTON DE GONZALEZ A, HARTGE P, CERHAN JR, FLINT AJ, HANNAN L, MACINNIS RJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults *N Eng J Med* 2010; 363: 2211-9.
 34. NG M AND THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. Published online May 29 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)).
 35. LISSNER L, VISSCHER TLS, RISSANEN A, HEITMANN BL. Monitoring the obesity epidemic into the 21st century- Weighing the evidence. *Obesity Facts* 2013; 6: 561-5.
 36. CUNNINGHAM SA, KRAMER MR, NARAYAN V. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Eng J Med* 2014; 370: 403-11.
 37. WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
 38. CDC. 'F as in Fat' How obesity threatens America's future 2012; Healthyamericans.org/report/100/.
 39. FINKELSTEIN EA, GRAHAM KWC, MALHOTRA R. Lifetime direct medical costs in childhood obesity. *Pediatrics* 2014; 133: 854-62.
 40. FLECHTNER-MORS M, WIEGAND S, GELLHAUS I, SIEFKEN-KALETKA H, WIDHALM K, REINEHR T. screening for co-morbidity in 65,397 obese pediatric patients from Germany, Austria and Switzerland: adherence to guidelines improved from the year 2000 to 2010. *Obesity Facts* 2013; 6: 360-8.

41. LOBSTEIN T, JACKSON-LEACH R. Estimated burden of pediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 2 numbers of children with indicators of obesity-related disease. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1: 7-10.
42. MAY AI, KUKLINA EV, YOON PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents 1999-2008. *Pediatrics* 2012; 129: 1035-41.
43. SHAPIRO DJ, HERSH AL, CABANA MD, SUTHERLAND SM, PATEL AI. Hypertension screening during ambulatory pediatric visits in the United States 2000-2009. *Pediatrics* 2012; 130: 604-610.
44. YANG Q, ZHANG Z, KUKLINA EV, FANG J, AYALA C, HONG Y. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics* 2012; 130: 611-9.
45. FRIEDEMANN C, HENEGAN C, MAHTANI K, THOMPSON M, PERERA R, WARD A. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345e4759 doi: 101136/bmj.e4759
46. RUIPEREZ C, JUSTE M, MOYA M. Alteration of left ventricular myocardial characteristics associated to obesity in children. *Invest Nutr Alim Pediatr.* 2008; # 16. www.seinap.org.
47. 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. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
48. DE FERRANTI SD, OSGANIAN SK. Epidemiology of pediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 283-4
49. PARK J, HILMERS DC, MENDOZA JA, STUFF JE, LIU Y, NICKLAS TA. Prevalence of Metabolic Syndrome and obesity in adolescents aged 12 to 19 years. Comparison between the United States and Korea. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 75-82.

50. PERGHER RN, DE MELO ME, HALPERN A, MANCINI MC. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr [Rio J]* 2010; 86: 101-8.
51. O'SULLIVAN TA, LYONS-WALL P, BREMMER AP, AMBROSINI GL, HUANG RC, BELIN LJ. Dietary glycaemic carbohydrate in relation to the metabolic syndrome in adolescents: comparison of different metabolic syndrome definitions. *Diabet Med* 2010; 27: 770-8.
52. BREMER AA, BYRD RS, AUINGER P, Racial trends in sugar-sweetened beverage consumption among US adolescents: 1998-2004. *Int J Adolesc Med Health* 2012; 23: 26-30.
53. DEBOER MD, GURKA MJ. Ability among adolescents for the metabolic syndrome to predict elevations in factors associated with type 2 diabetes and cardiovascular disease: data from the national health and nutrition examination survey 1992-2006. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010; 8: 343-53.
54. OKOSUN IS, SEALE JP, BOLTRI JM, DAVIS-SMITH M. Trends and clustering of cardiometabolic risk factors in American adolescents from 1999 to 2008. *J Adolesc Health* 2012; 50: 132-9.
55. ZEELIE A, MOSS SJ, KRUGER HS. The relationship between body composition and selected metabolic syndrome markers in black adolescents in South Africa: the play study. *Nutrition* 2010. Jun 10 e-pub ahead.
56. KANG HT, LEE HR, SHIN JR, PARK BJ, LEE YJ. Association between screen time and metabolic syndrome in children and adolescents in Korea: the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Prac* 2010; 89: 72-8.
57. OKOSUN IS, BOLTRI JM, LYN R, DAVIS-SMITH M. Continuous metabolic syndrome risk score, body mass index percentile and leisure time physical activity in American children. *J Clin Hypertens [Greenwich]* 2010; 12: 636-44.

58. PIN G, CUBEL M, MARTIN G, LLUCH M, MORELL M. Hábitos y problemas con el sueño en la Comunidad Valenciana. Opinión del propio niño. *An Pediatr [Barc]* 2011; 74: 103-15.
59. JUÁREZ-LÓPEZ C, KLÜNDER M, MEDINA-BRAVO P, MADRIGAL-AZCÁRATE A, MASS-DÍAZ E, FLORES-HUERTA S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC public health* 2010; 10: 318-21.
60. BAMBRILLA P, CRINO A, BEDOGNI G, BOSIO L, CAPPÀ M, CORRIAS A. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome. The effect of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, Jan 18. e-pub ahead.
61. POVEL CM, BOER JM, REILING E, FESKENS EJ. Genetics variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12: 952-67.
62. LUSIS AJ, ATTIE AD, REUE K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 819-30.
63. PAL A, BARBER TM, VAN DE BUNT M, RUDGE SA, ZHANG Q, LACHLAN KL. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. *N Engl J Med* 2012; 367: 1002-11.
64. OWEN JL, ZHANG Y, BAE SH, FAROOQI MS, LIANG G, HAMMER RE. Insulin stimulation of SERBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 16184-9.
65. DIMITRIADIS G, CRYER P, GERICH J. Prolonged hyperglycemia during infusion of glucose and somatostatin impairs pancreatic A- and B-cell responses to decrements in plasma glucose in normal man: evidence for induction of altered sensitivity to glucose. *Diabetologia* 1985; 28: 63-9.
66. ZAVARONI I, BONORA E, PAGLIARA M, DALL'AGLIO E, LUCHETTI I, BUONANNO G. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 702-6.

67. BODEN G, HOELDTKE RD. Nerves Fat and Insulin resistance. *N Engl J Med* 2003; 349: 1966-7
68. GRUNDY SM, CLEEMAN JL, DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN BA. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
69. KIM SH, REAVEN G. Obesity and insulin resistance: an on-going saga. *Diabetes* 2010; 59: 2105-06.
70. LEE S, BACHA F, GUNGOR N, ARSLANIAN SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006; 148: 188-94.
71. LEE S, BACHA F, ARSLANIAN SA. Waist circumference, blood pressure and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 809-16.
72. MOYA M, JUSTE M. Fatty liver disease among other comorbidities requiring early diagnosis in pediatric obesity. *Obes Control Ther* 2013; 1 (1), 02. www.symbiosisonlinepublishing.com.
73. PETERSEN KF, HENDLER R, PRICE T, PERSEGHIN G, ROTHMAN DL, HELD N. 13C/ 31PNMR studies on the mechanism of insulin resistance in obesity. *Diabetes* 1998; 47: 381-6.
74. HORTON JD, GOLDSTEIN JL, BROWN MS. SREBP activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125-31.
75. MAGNUSSON I, ROTHMAN DL, JUCKER B, CLINE GV, SHULMAN RG, SHULMAN GI. Liver glycogen turnover in fed and fasted humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994; 266: E796-803.
76. BERGMAN RN, KIM SP, CATALANO KJ, HSU IR, CHIU JD, KABIT M. Why visceral fat is bad: Mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity* 2006; 14: 16-19S.

77. BERGMAN RN, KIM SP, CATALANO KJ, HSU IR, CHIU JD, KABIT M. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med* 2007; 120: 3-8S.
78. WEISS R. Metabolic Syndrome in Childhood- Causes and Effects. *Endocr Dev* 2010; 19: 62-72.
79. SHULMAN G. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-6.
80. RODEN M, PRICE TB, PERSEGHIN G, PETERSEN KF, ROTHMAN DL, CLINE GW. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996; 97: 2859-65.
81. SAVAGE DB, PETERSEN KF, SHULMAN GI. Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Physiol Rev* 2007; 87: 507-20.
82. TIMMERS S, SCHRAUWEN P, DE VOGEL J. Muscular diacylglycerol metabolism and insulin resistance. *Physiol Behav* 2008; 94: 242-51.
83. CHIBALIN AV, LENG Y, VIEIRA Y, KROOK A, BJÖRNHOLM M, LONG YC. Down regulation of diacylglycerol kinase delta contributes to hyperglycemia-induced insulin resistance. *Cell* 2008; 132: 375-86.
84. ERION DM, SHULMAN GI. Diacylglycerol-mediated insulin resistance. *Nature Medicine* 2010; 16: 400-2.
85. CHACKO SK, SUNEHAG AL. Gluconeogenesis continues in premature infants receiving total parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F413-8.
86. PETERSEN KF, DUFOUR S, SAVAGE DB, BILZ S, SOLOMON S, YONEMITSU S. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12587-94.

87. SAVAGE DB, PETERSEN KF, SHULMAN GI Mechanisms of Insulin Resistance in Humans and Possible Links with Inflammation. *Hypertension* 2005; 45: 828-33.
88. JIN ES, BEDDOW SA, MALLOY CR, SAMUEL VT. Hepatic glucose production pathways after three days of high fat diet. *Metabolism* 2013; 62: 152-62.
89. SAMUEL VT, PETERSEN KF, SHULMAN GI. Lipid induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 2010; 375: 2267-77.
90. SAMUEL VT, SHULMAN GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-71.
91. CANNON B, NEDERGAARD J. Developmental biology: Neither fat nor flesh. *Nature* Aug 21; 454: 947-8.
92. TSENG YH, KOKKOTON E, SCHULZ TJ, HUANG TH, WINNAY JN, TONIGUCHI CM. New role of bone morphogenic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* 2008; 454: 1000-4.
93. SEALE P, BJORK B, YANG W, KAJIMURA S, CHIN S, KUAN S. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454: 961-7.
94. GUSTAFSON B, HAMMARSTEDT A, ANDERSON CX, SMITH U. Inflamed adipose tissue a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2276-83.
95. VERMA S, ANDERSON TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546-9.
96. LABENSZTEJN DM, WOJTKWSKA M, SKIBS E, WERPACHOWSKA I, TOBLICZY KJ. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Aci* 2009; 54: 177-82.

97. LANDER M, OBERHAUSER F, SCHULTE DM, FREUDE S, BILKOWSKI R, MOUER J. Visfatin/PBEF/Nompt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans. *Human Metab Res* 2010; Jan 20.
98. DIEZ JJ, IGLESIAS P. The role of a novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293-300.
99. JEFFERY AN MURPHY MJ, METCALF BS, HOSKING J, VOSS LA, ENGLISH D. Adiponectin in childhood. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3: 130-40.
100. GULCELİK NE, USMAN A, GÜRLEK A. Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications. *Endocrine* 2009 Sep 25 PM ID 19779867.
101. MARRA F, BERTOLANI C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009; 50: 957-69.
102. DE FILIPPO G, RENDINA D, STRAZZULLO P. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362: 485-93.
103. SCHUPPAN D, GORRELL MD, KEIN T, MARK M, AFDHAL NH. The challenge of developing novel pharmacological therapies for non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2010; 30: 795-808.
104. HONGO M, HIDAKA H, NAKANISHI K, ICHIKAWA M, HIROTA N, TANAKA N. Association between serum uric acid levels and cardiometabolic risk factors among Japanese junior high school students. *Circ J* 2010; 74: 1570-7.
105. FRITSCH P, KLEBER M, RUSEN KRANZ A, FRITSCH M, MUNTEAN W, MONGGE H. Haemostatic alterations in overweight children: Association between metabolic syndrome, thrombin generation and fibrinogen levels. *Atherosclerosis* 2010; Jun 23 [epub ahead of print].

106. BASNER RC. Cardiovascular morbidity and obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2014; 370: 2339-41.
107. MOYA M. A review of pediatric obesity in Europe from a clinical perspective. *Eur Pediatrics* 2010; 4: 54-7.
108. 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.
109. REAVEN G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1989; 37: 1595-607.
110. ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. Metabolic Syndrome – a new World-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetes Med* 2006; 23: 469-80.
111. ALBERTI KG, ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ, CLEEMAN JI, DONATO KA. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
112. ZIMMET P, ALBERTI KG, KAUFMAN F, TAJIMA N, SILINK M, ARSLANIAN S. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 299-306.
113. DI BONITO P, FORZIATO C, SANGUIGNO E, DI FRAIA T, SAITTA F, LARDINO M.R. Prevalence of the metabolic syndrome using ATP-derived definitions and its relation to insulin-resistance in a cohort of Italian outpatient children. *J Endocrinol Invest* 2010; Mar 10 [epub ahead of print].

114. PERGHER RN, DE MELO ME, HALPERN A, MANCINI MC. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86:101-8.
115. DRUET C, ONG K, MARCHAL CL. Metabolic syndrome in children. Comparison of the International Diabetes Federation 2007 Consensus with an Adapted National Cholesterol Education Programme Definition in 300 overweight and Obese French Children. *Horm Res Pediatr* 2010; 73: 181-6.
116. ORSI CM, HALE DE, LYNCH JL. Pediatric obesity epidemiology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18: 14-22.
117. DEVADASON CA, SCHEIMANN AO. Overview of screening methods for fatty liver disease in children. *World J Hepatol* 2012; 4: 1-4.
118. GE Q, HUANG N, WYNN RM, LI Y, DU X, MILLER B. Structural characterization of a unique interface between carbohydrate response element-binding protein [ChREBP] and 14-3-3beta protein. *J Biol Chem* 2012; 287: 41914-21.
119. AERBERLI I, HOCHULI M, GERBER PA, SZE L, MURER SB, TAPPY L. Moderate amounts of fructose consumption impair insulin sensitivity in healthy young men: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 150-6.
120. TILG H, MOSCHEN A. Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 391-6.
121. KUMASHIRO N, ERION DM, ZHANG D, KHAN M, BEDDOW SA, CHU X. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16381-5.
122. BARSHOP NJ, FRANCIS CS, SCHWIMMER JB, LAVINE JE. Non-alcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped Health* 2009; 3: 271-81.

123. SCHWIMMER JB, DEUTSCH R, KAHEN T, LAVINE JE, STANLEY C, BEHLING C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-93.
124. SZCZEPANIAK LS, NUREMBERG P, LEONARD D, BROWNING JD, REINGOLD JS, GRUNDY S. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 288: E462-8.
125. SCHWIMMER JB, BEHLING C, NEWBURY R, DEUTSCH R, NIEVERGELT C, SCHORK NJ. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-9.
126. BRUNT EM, TINIAKOS DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5286- 96.
127. MANCO M, MARCELLINI M, DE VITO R, COMPARCOLA D, SARTORELLI MR, NOBILI V. Metabolic syndrome and liver histology in pediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes [Lond]* 2008; 32: 381-7.
128. VAJRO P, LENTA S, SOCHA P, DHAWAN A, MCKIERNAN P, BAUMANN U. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepathology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 700-13.
129. NOBILI V, SVEGLIATI-BARONI G, ALISI A, MIELE L, VALENNTI L, VAJRO P. A360-degree overview of pediatric NAFLD: Recent insights. *J Hepatol* 2012 Dec 10. pii: S0168-8278. Doi: 10.1016
130. PATTON HM, LAVINE JE, VAN NATTA ML, SCHWIMMER JB, KLEINER D, MOLLESTON J. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1961-71.
131. PACIFICO L, DI MARTINO MD, CATALANO C, PANEBIANCO C, BEZZI M, ANANIA C. T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3012-9.

132. SHANNON A, ALKHOURI N, CARTER-KENT C, MONTI L, DEVITO R, LÓPEZ R. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease [NAFLD]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 190-5.
133. ALKHOURI N, SEDKI E, ALISI A, LOPEZ R, PINZANI M, FELDSTEIN AE. Combined pediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int* 2013; 33: 79-85.
134. MOLLESTON JP, WHITE F, TECKMAN J, FITZGERALD JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2460-2.
135. FELDSTEIN AE, CHARATCHAROENWITTHAYA P, TREEPRASERTSUK S, BENSON JT, ENDERS FB, ANGULO P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-44.
136. DEBOER MD, WIENER RC, BARNES BH, GURKA MJ. Ethnic differences in the link between insulin resistance and elevated ALT. *Pediatrics* 2013; 132: e718-e726.
137. DAY CP. Clinical spectrum and therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis* 2012; 30 supp 1: 69-73. DOI: 10.1159/000341128.
138. SANCHES PL, DE PIANO A, CAMPOS RM, CARNIER J, DE MELLO MT, ELIAS N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular risk factors in obese adolescents: The role of interdisciplinary therapy. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (3): 265-72.
139. ZHU H, YAN W, GE D, TREIBER FA, HARSHFIELD GA, KAPUKU G. Relationship of cardiovascular phenotypes with healthy weight, at risk overweight and overweight in US youths. *Pediatrics* 2008; 121: 115-21.
140. JUHOLA J, MAGNUSSEN CG, VIKARII JSA, KÄHÖNEN M, HUTRIKAHONEN N, JULA A. Tracking of serum lipid, blood pressure and

- body mass index from childhood to adulthood: The cardiovascular risk in Young Finns-Study. *J Pediatr* 2011; 159: 584-90.
141. CAMHI SM, KATZMARZYK PT. Prevalence of cardiometabolic risk factor clustering and body mass index in adolescents. *J Pediatr* 2011; 159 (2): 303-7.
 142. VAN PUTTE-KATIER N, RODMAN RP, HAAS L, VERHUULST SL, DESAGER KN, RAMET J. Early cardiac abnormalities in obese children: Importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res* 2008; 64: 205-9.
 143. FLOURIS AD, CANHAM CH, FAUGHT BE, KLENTROU P. Prevalence of cardiovascular disease risk in Ontario adolescents. *Arch Dis Child* 2007; 92: 521-3.
 144. MORITA H, REHM HL, MENESSES A, McDONOUGH B, ROBERTS AE, KUCHELAPATI R. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Eng J Med* 2008; 358: 1899-908.
 145. BAKER JF, OLSEN LW, SORENSEN TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Eng J Med* 2007; 357: 2329-37.
 146. MORRISON JA, FRIEDMAN LA, GRAY-McGUIRE C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: The Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007; 120: 340-5.
 147. ÁLVAREZ P, DIAZ JJ, RIAÑO I, PÉREZ D, VENTA R, MÁLAGA S. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes en escolares asturianos. *An Pediatr (B)* 2011; 74: 388-95.
 148. MOYER VA. Screening for primary hypertension in children and adolescents: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*; <http://annals.org/> on 10/08/2013.

149. FLYNN JT. The changing face of pediatric hypertension in the era of the childhood obesity epidemic. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1059-66.
150. THOMPSON M, DANA T, BOUGATSOS C, BLAZINA I, NORRIS SL. Screening for hypertension in children and adolescents to prevent cardiovascular disease. *Pediatrics* 2013; 131: 490-525.
151. FRANKS PW, HANSON RL, KNOWLER WC, SIEVERS ML, BENNET PH, LOOKER H. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors and premature death. *N Eng J Med* 2010; 362: 485-93.
152. NATIONAL High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (Sup 2, 4th report: 555- 76.
153. ARGEMÍ J, MOYA M. Seinaptracker. An easy-to-run computer software programme for assessing growth and nutrition in pediatrics. 2007. Available at *www. Seinap.org*.
154. CHIOLERO A, BOVET P, PARADIS G, PACCAUD F. Has blood pressure increased in children in response to the obesity epidemic? *Pediatrics* 2007; 119 (3): 544- 53.
155. LURBE E. ambulatory blood pressure in children: confidence and wisdom. *J Hypertens* 2013; 31(11): 2125-7.
156. LI AM, CHAN D, WONG E, YIN J, NELSON EA, FOK TF. The effects of obesity on pulmonary function. *Arch Dis Child* 2003; 88: 361-3.
157. LAZARUS R, COLDITZ G, BERKEY CS, SPEIZER FE. Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population of school children. *Pediatr Pulmonology* 1997; 24: 187-94.
158. DEANE S, THOMSON A. Obesity and the pulmonologist. *Arch Dis Child* 2006; 91; 188-91.

159. GOZAL D, KHEIRANDISH-GOZAL L. Obesity and excessive Daytime Sleepiness in Prepubertal Children with Obstructive Sleep Apnea. *Pediatrics* 2009; 123: 13-18.
160. CENTERS for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: estimates of Diabetes and its burden in the United States 2014*. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services; 2014.
161. CENTERS for Disease Control and Prevention. SEARCH for Diabetes in youth. Fact sheet. 2014 <http://www.searchfordiabetes.org>
162. DABELEA D, MAYER-DAVIES EJ, SAYDAH S, LINDER B, DIVERS J, BELL R. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311 (17): 1778-86.
163. BERHAN YT, MÖLLSTEN A, CARLSSON A, HÖGBERG L, IVARSSON A, DAHLQUIST G. Five-region study finds no evidence of undiagnosed type 2 diabetes in Swedish 11 to 13- year-olds. *Acta Paediatr* 2014 Jun 27. doi 10.1111/apa.12729.
164. ALBERT JS, YERGES-ARMSTRONG LM, HORENSTEIN RB, POLLIN TI, SREENIVASAN UT, SUMBUL CHAI MS. Null mutation in Hormone-sensitive Lipase Gene and Risk of Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2014; 370: 2307-15.
165. ESTRADA K and the SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. *JAMA* 2014; 311 (22): 2305-14.
166. BASILE KJ, JOHNSON ME, XIA Q., GRANT SF. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: Follow-up of findings from genome-wide association studies. *Int J Endocrinol* 2014. doi: 10.1155/2014/769671.

167. RASK-ANDERSEN M, PHILPPOT G, MOSCHONIS G, DEDOISSIS G, MANIOS Y. Insulin resistance in a cross-sectional cohort of Greek children. *PLoS ONE* 2014 Apr 2; 9(4). doi: 10.1371/journal.Pone.0093193.
168. MOLLARD RC, SÉNÉCHAL M, MACINTOSH AC, HAY J, WICKLOW BA, WITTMEIER KDM. Dietary determinants of hepatic steatosis and visceral adiposity in overweight and obese youth at risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 804-12.
169. PULGARON ER, DELAMATER AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep* 2014 Aug 14 (8). doi: 10.1007/s11892-014-0508-y.
170. MICHALISZYN SF, MARI A, LEE S, BACHA F, TFAYLI H, FARCHOUKH L. Beta-cell function, incretin effect and incretin hormones in obese youth along the span of glucose tolerance from normal to prediabetes to type2 diabetes. *Diabetes* 2014; Jun 19. Pii: DB_131951.
171. CAPRIO S. The development of type 2 diabetes in the obese adolescents: a growing challenge. *Abstracts of the XIII International of Pediatric Laboratory Medicine*. doi: 10. 1016/j.clinbiochem. 2014.05.027.
172. BRAR PC, MENGWALL L, FRANKLIN BH, FIERMAN AH. Screening obese children and adolescents for prediabetes and/or type 2 diabetes in pediatric practices: A validation study. *Clin Pediatr (Phila)* 2014; 53 (8): 771-6.
173. EK AF, ROSSNER SM, HAGMAN E, MARCUS C. High prevalence of prediabetes in a Swedish cohort of severely obese children. *Pediatr Diabetes* 2014 Mar 17. Doi: 10.1111/pedi.12136.
174. KOSKINEN J, MAGNUSSEN CG, SABIN MA, KÄHÖNEN M, HUTRI-KÄHÖNEN N, LAITINEN T. Youth overweight and metabolic disturbances in predicting carotid intima-media thickness, type 2 diabetes and metabolic syndrome in adulthood: The cardiovascular risk in young Finns study. *Diabetes Care* 2014; 37 (7): 1870-7.

175. JÄRVISALO MJ, JARTTI L, NÄNTÖ-SALONEN K, IFRJALA K, RÖNNENMAA T, HARTIALA JJ. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943-7.
176. VOLANEN L, KALLIO K, SAARINEN M, JÄRVISALO MJ, VAINIONPÄÄ R, RÖNNENMAA T. Arterial intima-media thickness in 13-year-old adolescents and previous antichlamydia antimicrobial use: a retrospective follow-up study. *Pediatrics* 2008; 122: e675-81.
177. SKILTON MR, MARKS GB, AYER JG, GARDEN FL, GARNETT SP, HARMER JA. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics* 2013; 131: e1821-8.
178. HILL JO, WYATT HR, PETERS JC. The importance of energy balance. *US endocrinology* 2013; 9 (1): 27-31.
179. MOYA M. An update in prevention and treatment of pediatric obesity. *World J Pediatr* 2008; 4: 173-85.
180. CNATTINGIUS S, VILLAMOR E, JOHANSSON S, EDSTEDT BONAMY AK, PERSSON M, WIKSTRÖM AK. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309: 2362-70.
181. MASHO SW, BISHOP D, MUNN M. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? *Pregnancy Childbirth* 2013, May 24; 13: 120 [e-pub ahead of print].
182. BLOOMFIELD FH, SPIROSKI AM, HARDING JE. Fetal growth factors and fetal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013, Apr 30. doi 10.16/j siny 2013. 03. 003.
183. FLORES G, LIN H. Factors predicting overweight in US kindergartners. *Am J Clin Nutr* 2013; 97 (6): 1178-87.
184. ENSENAUER R, CHMITORZ A, RIEDEL C, FENSKE N, HAUNER H, NENNSTIEL-RATZEL U. Effects of suboptimal or excessive gestational weight gain on childhood overweight and abdominal adiposity: results from a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37 (4): 505-12.

185. GORTMAKER SL, TAVERAS EM. Who becomes obese during childhood- Clues to prevention. *N Eng J Med* 2014; 370: 475-6.
186. ROSS MG, DESAI M. Developmental programming of appetite/satiety. *Ann Nutr Metab* 2014; 64 (Sup 1): 36-44.
187. EZZATI M, RIBOLI E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. *N Eng J Med* 2013; 369: 954-64.
188. GUTIERREZ-MEDINA S, GAMELA-PÉREZ T, DOMÍNGUEZ-GARRIDO MN, BLANCO-RGEZ M, GARCÉS C, ROVISA A. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en niños y adolescentes obesos. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80 (4): 229-33.
189. BROWNELL KD, POMERANZ JL. The trans-fat ban-Food regulation and long-term health. *N Eng J Med* 2014; 370: 1773-5.
190. MEYVIS K, DE BLOCK, C, VAN GAAL LF. Can bariatric surgery be considered standard therapy to treat type 2 diabetes? *European Endocrinology* 2013; 9 (2): 86-91.
191. SCHAUER PR, BHATT DL, KIRWAN JP, WOLSKI K, BREHAUER SA, NAVANEETHAN SD. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes. *N Eng J Med* 2014; 370: 2002-13.
192. QASEEM A, DALLAS P, OWENS DK, STARKEY M, HOLTY JEC, SHEKELLE P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American college of Physicians. *Ann Intern Med* 2014; 161: 210-20.
193. US Food and Drug Administration. FDA approves Jardiance to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.ht>, Aug 1 2014.
194. KAWATA T, KANAMORI A, KUBOTA A, MAEDA H, AMAMIYA H, TAKAI M. Is a switch from insulin therapy to liraglutide possible in Japanese type 2 diabetes patients? *J Clin Med Res* 2014; 6 (2): 138-44.

195. COPELAND KC, SILVERSTEIN J, MOORE KR, PRAZAR GE, RAYMER T, SHIFFMAN RN. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [T2DM] in children and adolescents. *Pediatrics* 2013; 131: 364-82.
196. MOGHISSI E. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *US Endocrinology* 2013; 9: 6-12.
197. JOHNSTON CA, STEVENS B, FOREY JP. The role of Low-calorie Sweeteners in Diabetes. *US Endocrinology* 2013; 9: 13-5.
198. WING R and the Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-54.
199. GERSTEIN HC. Do Lifestyle Changes Reduce serious Outcomes in Diabetes? *N Eng J Med* 2013; 369: 189-90.
200. MOYA M, JUSTE M, CATURLA J. Changes in adiposity estimated by dual energy X-ray attenuation (DXA) in obese pediatric patients. In: *Advances in Allergy, Asthma & Immunology: From Basic Science to Clinical Management*. Edited by R Sepiashvili. Medimond. Bologna. ISBN 978-88-7587-559-6. 2010, pp 179-84.
201. JENKINS DJA, KENDALL CWC, VUKSAN V, FAULKNER D, AUGUSTIN LSA, MITCHELL S. Effect of lowering the glycemic load with canola oil on glycemic control and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2014, June 14. doi: 10.2337/dc13-2990.
202. FELDSTEIN A. *NAFLD in children. In Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide*. Edited by GC Farrell, AJ McCullough and CP Day. Wiley-Blackwell. ISBN 978-0-470-67317-1. 2013, pp 171-81.
203. ARCHIVIST. Metformin in obesity. *Arch Dis Child* 2014; 99: 231-2.

204. REINEHR T, SCHMIDT C, TOSCHKE AM, ANDLER W. Lifestyle intervention in obese children with non-alcoholic fatty liver disease: 2-year follow-up study. *Arch Dis Child* 2009; 94: 437-42.
205. DEREJ J, MARTINS JO, MELBOSTAD H, LOOMIS WH, COIMBRA R. Insights into the regulation of TNF-alpha production in human mononuclear cells: the effects of non-specific phosphodiesterase inhibition. *Clinics [SP]* 2008; 63: 321-8.
206. DOR Y, GLASER B. Beta-cell differentiation and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 368: 572-3.
207. GAVIN JR. The role of phentermine/topiramate extended-release in the treatment of obesity and obesity-related adverse health consequences. *US endocrinology* 2013; 9 (2): 139-45.
208. HARMS M, SEALE P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine* 2013; 19 (10): 1252-71.
209. NEHME MA, UPADHYAY A. Ezetimibe in the treatment of patients with metabolic diseases. *US Endocrinology* 2013; 9 (1): 48-53.
210. WANG X, OUYANG Y, LIU J, ZHU M, ZHAO G, HU FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349:g4490 doi: 10.1136/bmj.g4490.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. José Viña Ribes

EXCMO. SEÑOR PRESIDENTE,
ILMOS. SEÑORAS Y SEÑORES ACADÉMICOS,
SEÑORAS, SEÑORES, QUERIDOS AMIGOS:

CUANDO HACE YA MUCHO TIEMPO, entré por primera vez en esta Facultad de Medicina, no podía –ni en mis mejores sueños–, imaginar que me sería concedida la suerte de encontrarme en una situación tan grata como ésta, dando la bienvenida, en acto solemne de esta Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana al Prof. Manuel Moya, eminente médico, brillante investigador, gran persona y mejor amigo.

El Prof. Manuel Moya que hoy recibimos con júbilo en esta Real Academia, es valenciano, de Utiel, y se siente muy unido a esta tierra. Su paso por esta Facultad fue para él, como para quien les habla, una experiencia clave en la vida. Los maestros, muchos ya desaparecidos, pero no por ello menos recordados, trazaron en la joven mente líneas maestras que forjaron al gran profesional, y a la gran persona.

Pronto se decantó por la Pediatría espoleado –según él mismo confiesa–, por los éxitos en la promoción de la salud infantil y también por el entorno familiar.

Se formó en Valencia –con los añorados D. Tomas Sala y D. Joaquín Colomer. Continuó sus estudios en el University College de Londres con Dent y en el St Mary’s Hospital con Barltrop. Completó su formación en America con Reginal Tsang.

Qué duda cabe que el Prof. Moya es hombre de gran valía. A guisa de ejemplo diré que recibió el premio extraordinario de fin de carrera, que a los treinta años ya había obtenido por oposición la plaza de jefe de servicio hospitalario de Pediatría y que poco después obtuvo la cátedra de Pediatría de la Universidad de La Laguna y posteriormente la de la Universidad de Alicante.

Hace ya muchos años nuestro recordado José María López Piñero me dijo, hablando de Ramón y Cajal, que ningún científico surge de la nada. Todos hemos tenido maestros y discípulos y todos aprendemos de nuestros maestros y también de nuestros discípulos.

No voy a nombrar aquí a los grandes maestros ni a los formidables discípulos del Prof. Moya en aras de la brevedad y porque ya los ha nombrado él mismo. Señalaré, sí, que él ha sabido crear una fértil escuela, que su labor no ha sido solamente la del clínico exitoso y la del investigador perspicaz, que ha sabido transmitir sus ideas, y sobre todo sus actitudes, a la generación posterior y eso, Señoras y Señores, es lo que le convierte en un auténtico profesor universitario, en un verdadero maestro.

Y magistral ha sido el discurso que acaba de pronunciar el profesor Moya. Sus ideas sobre la importancia de la prevención precoz, tanto primaria como secundaria, nos ha recordado cuando en la década de los 70 aún no estaba generalizada la prevención de enfermedades tales como el hipotiroidismo neonatal y la fenilcetonuria en nuestra Comunidad. Aún recuerdo cómo esporádicamente hacíamos en el laboratorio análisis del perfil de aminoácidos en niños que ya habían desarrollado la enfermedad. Fue pionero el papel del Hospital Clínico en esta labor tan importante a la cual contribuyó el Dr. Moya de modo decisivo.

Nos ha hablado también el Dr. Moya de la importancia de la prevención de la osteoporosis. De hecho, se sabe que los niveles de 25-hidroxi colecalciferol son bajos en proporciones muy importantes de

la población que vive, en el hemisferio norte, por encima del paralelo 33. Además de la importancia de la suplementación nutricional, el ejercicio físico es fundamental para mantener la densidad ósea. Nombraré la importancia del ejercicio físico más adelante.

Los avances en los análisis de la genética molecular, que se ha desarrollado en los últimos quince años desde que el grupo de Weindruch hiciera el primer estudio genómico en el envejecimiento (1), nos permite recoger información detallada del perfil génico de cada persona, a un precio razonable. Comenta mi buen amigo el Dr. José María Ordovás (2) que la medicina personalizada no se debe exclusivamente limitar a la integración génica de cada persona y que puede entenderse también como medicina personalizada cuando se trata a grupos de personas con características génicas afines. Nos dice hoy el Prof. Moya que tiene sentido en este momento la prevención mediante análisis génico específico de grupos poblacionales especialmente en las cinco enfermedades con mayor letalidad, tales como las cardiovasculares, el cáncer, los accidentes cerebrovasculares, la enfermedad pulmonar y finalmente la diabetes.

Ha señalado en su discurso el Dr. Moya el papel de las comorbilidades asociadas a la obesidad pediátrica; ha nombrado la hipertensión, las enfermedades vasculares, el hígado graso no alcohólico y la diabetes de tipo 2. Distingue entre obesidad y sobrepeso. Nosotros mismos contribuimos a esta importante distinción en un informe publicado en el *JAMA* donde se aclara que la obesidad sin duda acorta la vida, pero que el sobrepeso no lo hace (3).

La obesidad conlleva un aumento en hipertensión, la diabetes, y el hígado graso no alcohólico especialmente si consideramos (como nos ha hecho el Dr. Moya) que la obesidad en, por ejemplo mujeres ha pasado del 29 a 38% en el corto periodo que va de 1980 a 2013. Este aumento nos debe hacer pensar en la necesidad de tomar medidas drásticas para corregir esta tendencia. Si no se hace, la expectativa de vida en la especie humana va a disminuir por primera vez en

muchos siglos. Naturalmente, el aumento de bebidas refrescantes carbohidratadas (que son extraordinariamente ricas en azúcares de bajo peso molecular) y que se ha triplicado en el periodo de 1977 a 2000 (4) así como el aumento del consumo de alimentos ricos en grasa han sido factores determinantes para aumentar la grasa visceral y, probablemente debido a la presencia de diacilglicéridos, para inducir alteraciones metabólicas que conllevan a la resistencia a la insulina.

Muchas de estas alteraciones se corrigen con el ejercicio físico, incluso con la actividad física diaria que cada vez es menor debido al hecho de que los niños cada vez juegan más con vídeo consolas y otros juguetes electrónicos que no requieren ninguna actividad física. En colaboración de la Dra. Cecilia Martínez, la Dra. Carmen Gómez Cabrera en nuestro laboratorio ha visto que el ejercicio en niños, no sólo aumenta el IGF1 sino también los niveles de BDNF, importante factor neurotrófico. En niños obesos, este aumento también se produce pero en menor medida (5).

Otra comorbilidad importante y muy estudiada por el Prof. Moya es el hígado graso no alcohólico. La ingesta excesiva de grasas, pero también la de carbohidratos, especialmente aquellos que contienen fructosa contribuye al lipogénesis de novo y por ende al hígado graso no alcohólico. Sin duda los factores genéticos tienen una gran importancia, pero la prevención temprana es fundamental.

Ha señalado el Dr. Moya también de la importancia de la obesidad infantil en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, especialmente hipertensión en el niño y en el adolescente. Igualmente nos ha hablado de la asociación de la obesidad con las enfermedades respiratorias y, sobre todo con la diabetes de tipo 2. Es notable el aumento de la incidencia de esta enfermedad en los adolescentes. Sin duda hay un factor genético que predispone, pero también es fundamental la importancia de los factores ambientales.

En conclusión, nos ha documentado hoy el Prof. Moya en su discurso la transcendencia de la prevención en la infancia de enfermedades que pueden ocurrir en la edad adulta pero también en la adolescencia. La importancia de la dieta y del ejercicio físico es mayúscula. Lo trágico es que nos movemos en la dirección equivocada en los dos campos: se come más y sobre todo, peor. Y se hace menos ejercicio. El discurso de Prof. Moya nos debe hacer reflexionar sobre esta crítica situación.

Las ideas de Manuel Moya se han plasmado en más de 250 trabajos en las mejores revistas de pediatría del mundo. También en capítulos de libro y en forma de editoriales. Ha contribuido al avance de la pediatría mediante la muchas veces no reconocida pero ardua tarea de ser editor de grandes revistas como la *Newsletter* de la International Pediatric Association.

Su prestigio se ha visto reconocido en muchos foros. Ha presidido las Sociedades Canaria y Valenciana de Pediatría, la Sociedad Española de Nutrición Pediátrica y finalmente la Asociación Española de Pediatría.

Pero los reconocimientos también han venido de allende las fronteras: ha sido Secretario General del Working Group on Mineral Metabolism (grupo de la European Society for Pediatric Research), sociedad que presidió en 1994. Llegó a Vicepresidente de toda la European Pediatric Association y fue miembro del Standing Committee de la International Pediatric Association y dentro de esta sociedad internacional fue miembro del panel de nutrición y posteriormente de la Global Alliance Policy Group for Obesity Prevention, grupo creado por la OMS en Ginebra y presidido por el Dr. Valentín Fuster. Su proyección internacional se completa en primer lugar con su posición actual como máximo responsable del Technical Advisory Group on Nutrition que cubre las 6 regiones en las que la International Pediatric Association ha dividido el mundo. En segundo con su participación en el programa conjunto de la FAO y WHO para la

prevención de las desviaciones en nutrición pediátrica tanto en países de renta económica baja o alta.

Quiero señalar que la universalidad de sus inquietudes no le ha hecho desligarse de sus raíces y, de hecho el doctor Moya ha desarrollado la mayor parte de su labor profesional en Valencia y sobre todo, en Alicante.

Dejo para el final su espléndida calidad humana. Recientemente se ha ocupado de problemas nutricionales en el África Subsahariana, Nigeria, Sudán y en otras áreas del mundo como Filipinas o Uzbekistán. Allí donde ve sufrimiento siempre está Manuel Moya. Nunca deja a nadie sin atender. Ningún problema humano –y más en concreto infantil–, le es ajeno.

Del Prof. Moya, el médico, se puede decir, como Borges dijo de Joyce que “Es audaz como una proa y universal como la rosa de los vientos”. A Manuel Moya el amigo se le puede dar, como a Alonso Quijano –el Quijote–, “el sobrenombre de *Bueno*”.

Sé bienvenido en esta casa, apórtanos tu conocimiento y tu sensato saber hacer y sobre todo, recorramos este camino juntos y al hacerlo, ayúdanos a ser más sabios y, sobre todo, más buenos.

He dicho.

Referencias

1. LEE CK, KLOPP RG, WEINDRUCH R, PROLLA TA., Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science*. 1999 Aug 27; 285 (5432): 1390-3.
2. TUCKER KL, SMITH CE, LAI CQ, ORDOVAS JM. Quantifying diet for nutrigenomic studies. *Annu Rev Nutr*. 2013; 33: 349-71.
3. VIÑA J, BORRAS C, GOMEZ-CABRERA MC. Overweight, obesity, and all-cause mortality. *JAMA*. 2013 Apr 24; 309 (16): 1679.
4. BROWNELL KD, FRIEDEN TR. Ounces of prevention—the public policy case for taxes on sugared beverages. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30; 360 (18): 1805-8.
5. PAREJA-GALEANO H, BRIOCHE T, SANCHIS-GOMAR F, MONTAL A, JOVANÍ C, MARTÍNEZ-COSTA C, GOMEZ-CABRERA MC, VIÑA J. Impact of exercise training on neuroplasticity-related growth factors in adolescents. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013 Sep; 13 (3): 368-71.

