

Endocrinología pediátrica en el siglo XXI. El modelo de la obesidad: pasado, presente y futuro

M. Bueno Sánchez

Catedrático Emérito de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

La obesidad actualmente constituye un grave problema de salud a nivel mundial^{1,2}. En épocas precedentes se limitaba a los países industrializados; en el momento presente se ha extendido a los países en vías de desarrollo³.

En los Estados Unidos la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes entre 6 y 19 años de edad se ha triplicado desde 1980 a 2000⁴. El estudio AVENA realizado en España en una muestra representativa de adolescentes de ambos sexos (13-18 años) durante el periodo 2001-2002, encuentra una prevalencia de sobrepeso en varones del 20,01% y en mujeres del 16,05%; en la misma muestra la prevalencia de obesidad fue del 5,68% y 3,8% respectivamente⁵.

Existe un interés cada vez mayor por la obesidad, tanto a nivel clínico, como a nivel investigador. Los clínicos intentan encontrar estrategias prácticas que consigan tratamientos eficaces para sus pacientes; la investigación se ocupa, especialmente, de la etiología y fisiopatología de la enfermedad⁶.

La obesidad en Pediatría ha pasado de ser una enfermedad rara, a tratarse de una epidemia emergente, con el interés añadido del riesgo que supone en etapas ulteriores de la vida⁷⁻⁹. Un importante número de niños son remitidos a las consultas de endocrinología pediátrica por dos razones: la primera, porque en la etiología de la enfermedad se conocen cada vez nuevas hormonas que intervienen en la ingesta de alimentos y en el gasto energético, que se secretan en el tejido adiposo; la segunda, por la frustración que genera el tratamiento en el pediatra de "amplio espectro"¹⁰.

En el pasado la obesidad o *polisarcia* no era un tema de interés pediátrico: No obstante, el "Tratado Enciclopédico de Pediatría" de Pfaundler y Schlossmann (1909) incluye un capítulo dedicado al tema, redactado en la edición española por el profesor Criado y Aguilar, entonces catedrático de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid¹¹. Marañón en su ya clásico "El crecimiento y sus trastornos"¹² dedica el capítulo XXVI al estudio de las obesidades infan-

tiles, en el que las de etiología endocrina ocupan un lugar protagonista, en tanto que de las "exógenas" afirma que "son prácticamente muy raras en la edad infantil".

Algunos años más tarde, Labhart en su libro "Clínica de las Secreciones Internas" destaca que "la única obesidad de condición endocrina en niños es la del síndrome de Cushing, todas las demás formas de obesidad, tanto la del niño grueso con genitales al parecer pequeños, la lipodistrofia del tipo de *calzones de montar*, como la del síndrome de Laurence-Moon-Biedl, no son provocadas por un exceso o un defecto de hormonas, ni por una composición hormonal falsa"¹³.

Wilkins en el "Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia" dedica el capítulo XXIII a la Obesidad y precisa que "más del 25% de los pacientes vistos en la clínica endocrina para niños han sido remitidos a causa de obesidad, la cual ha hecho sospechar a los padres, al médico o a la enfermera la existencia de una alteración glandular. Cuando se encuentra un niño con sobrepeso y crecimiento y desarrollo normal o adelantado, en general, la posibilidad de endocrinopatías (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, síndrome de Froelich, etc.) puede ser desestimada, sin más estudios"¹⁴.

ALTERACIONES ENDOCRINAS Y OBESIDAD

Los niños obesos en un 95% de los casos padecen una obesidad simple, nutricional o exógena; sólo en el 5% restante van a reconocer una etiología endocrina o sindrómica (obesidad secundaria o endógena). En esta presentación nos ocuparemos fundamentalmente del primer grupo de niños obesos.

La obesidad nutricional ha venido siendo objeto de estudio por nuestro grupo durante los últimos 20 años^{15,16}. Las alteraciones endocrinológicas pueden analizarse en un triple aspecto:

- Modificaciones hormonales secundarias a la hipernutrición, que se normalizan con la pérdida de peso.

- El tejido adiposo como órgano endocrino.
- Síndromes con participación endocrina (Prader-Willi, otros).

Cambios hormonales en la obesidad nutricional durante la infancia

Como ocurre en la malnutrición, la mayor parte de las alteraciones hormonales descritas en niños obesos son consecuencia del estado nutricional alterado y no un factor etiológico¹⁷.

Las principales modificaciones encontradas son la hiperinsulinemia y la respuesta disminuida de la hormona de crecimiento a los diversos estímulos de provocación de su secreción. Datos de nuestro grupo confirman estos hallazgos y demuestran una correlación positiva entre niveles de insulina plasmática y distribución troncular del exceso de adiposidad. No hemos encontrado alteraciones en los ritmos circadianos de cortisol, ni en las tasas de hormonas tiroideas y FSH y LH. Las tasas elevadas de insulina plasmática se normalizan con la pérdida de peso; también la respuesta GH regresa a la normalidad cuando se alcanza el normopeso¹⁸.

El tejido adiposo como órgano endocrino

La obesidad infantil es algo más que un factor de riesgo, ya que presenta todas las características de una enfermedad endocrina: control central, producción hormonal por un tejido efector, tejidos diana y sistemas de retrocontrol. El órgano endocrino sería el tejido adiposo y, más concretamente, el adipocito. Las regiones talámicas e hipotálamicas (núcleos paraventricular, arqueado e hipotálamo lateral) poseen áreas reguladores del balance energético. De acuerdo con las señales periféricas, el neuropéptido Y (NPY) o la promelanocortina (POMC) se activan. El NPY aumenta la ingesta de alimentos y disminuye el gasto energético; la POMC tiene efecto inverso, siendo, además antagonista de otras señales, como la de la proteína relacionada con el gen Agouti¹⁹. El papel central de estos mecanismos corresponde a la hormona derivada de los adipocitos denominada *leptina*. La leptina es codificada por el gen OB y es transportada en plasma por una proteína hasta que se acopla a un receptor específico en hipotálamo, en donde estimulará al NPY²⁰⁻²². Estudios recientes han comunicado receptores para leptina no sólo en hipotálamo, sino también en diversos órganos periféricos, lo que sugiere otras funciones de la leptina. Los valores circulantes de leptina en individuos obesos de cualquier edad están paradójicamente muy elevados, ya que se correlacionan con el número de adipocitos y su tamaño (masa grasa). La leptina es capaz, por ejemplo, de modificar la sensibilidad central a los estrógenos, permitiendo el inicio de la pubertad. Datos nuestros en obesidad no sindrómica y sindrómica (s. de Prader-Willi) demuestran tasas elevadas en ambas situaciones, aunque en el último

grupo aún lo estaban más²³. Estos hallazgos coinciden con los de otros grupos^{24,25}.

La dosificación de rutina de leptina no es justificable, ya que sólo parece un buen marcador nutricional y no se ha confirmado su valor predictivo. De cualquier forma no puede descartarse, por el momento su posible relación con la producción y/o resistencia periférica a la insulina.

La adiponectina es otra proteína secretada por el tejido adiposo que está implicada en la regulación de la distribución de nutrientes. La resistina, ASP PAI-1 son otras proteínas liberadas en los adipocitos que pueden contribuir al desarrollo de las complicaciones médicas de la obesidad.

Recientemente ha sido identificada la *ghrelina*, un péptido acilado de 28 aminoácidos que interviene en el control de la ingesta de alimentos, balance energético y crecimiento²⁶. La ghrelina es secretada principalmente en estómago y duodeno, pero también en hipotálamo, hipófisis y pulmón. La ghrelina tiene dos receptores segregados específicos. El GHS-1Ra está involucrado en la secreción de la GH. La ghrelina es un buen marcador del estado nutricional²⁷.

La falta de ejercicio físico contribuye de forma decisiva al desarrollo de la obesidad. La termogénesis adaptativa es una posible diana de estrategias para el control de la obesidad²⁸. En el tejido adiposo marrón interviene la *termogenina* o proteína desacoplante 1 (UCP1), que en su forma activa transporta protones hacia la matriz mitocondrial, disipando en forma de calor el gradiente generado por la actividad de la cadena respiratoria. Posteriormente al conocimiento de la UCP1 se identificaron UCP2 y UCP3 que se expresan en otros tejidos, como el sistema muculoesquelético. Ambas desacoplan la respiración cuando se estimula su expresión fuera del tejido adiposo marrón.

El interés de UCP2 y UCP3 se centra en el desarrollo de posibles drogas anti obesidad.

Obesidad sindrómica

El síndrome de Prader-Willi es el prototipo de este grupo de obesidades en Pediatría. Se caracteriza por hiperfagia, obesidad, hipotonía muscular, dificultades de aprendizaje e hipogonadismo. En el 75% de los pacientes diagnosticados con síndrome de Prader-Willi se comprueba una delección cromosómica de la región 15q11-q13 en el cromosoma de origen paterno; en un 25% se trata de disomía uniparental del cromosoma 15 materno; entre un 2 y un 5% de los pacientes presentan una mutación en el centro del *imprinting* que regula la desmetilación (activación) de la región 15q11-q13 de origen paterno²⁹. Ya se ha comentado anteriormente la notable elevación de las tasas plasmáticas de leptina en estos pacientes, así como su moderada deficiencia en la secreción de GH. Recientemente se han comunicado datos sobre el comportamiento de la ghrelina, cuyos valores están muy elevados respec-

to a otros tipos de obesidad (mutaciones del receptor de leptina, mutaciones del receptor 4 de melanocortina, etc.). Se especula con el posible papel de la hiperghrelinemia en la patogénesis de la hiperfagia característica de los niños afectos del síndrome.

ALGUNAS PERSPECTIVAS FUTURAS EN OBESIDAD INFANTIL

Resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos

Hasta fechas recientes la diabetes mellitus tipo 2 estaba considerada como una enfermedad rara en niños y adolescentes. En los últimos años distintos estudios indican un incremento en la incidencia de este desorden, como es el caso de los Indios Pima en los que se ha diagnosticado la enfermedad en menores de 3,5 años de edad³⁰.

En Europa recientemente se han comunicado estudios de resistencia a insulina e intolerancia a la glucosa en niños obesos. Nuestro grupo ha comunicado datos obtenidos en un grupo de 95 niños y adolescentes obesos (53 varones y 42 mujeres) de edades comprendidas entre los 4 y 16 años. La prevalencia de intolerancia a la glucosa fue del 7,4%; la resistencia a la insulina, definida por un índice HOMA mayor de 4 fue del 35,8%. No hemos encontrado en esta serie ningún caso de diabetes tipo 2³¹.

El mayor interés de los anteriores resultados es el de identificar a estos niños y adolescentes obesos para un tratamiento precoz que impida la progresión del fallo de las células beta-pancreáticas³².

Acciones endocrinas de la ghrelina

La ghrelina es el primer péptido gástrico estimulante del apetito que sigue una vía de señalización hipotalámica cuando se origina un aumento de la demanda energética. Sus interacciones con las neuronas NPY/AgRP en el núcleo arqueado, dos potentes moléculas orexigénicas, parecen apoyar la hipótesis de que estas sean diana para su acción orexigénica en el hipotálamo³³.

También se ha demostrado recientemente que existe una interacción competitiva entre ghrelina y leptina. Otra acción endocrina podría ser sobre la actividad ansiogénica. En humanos la administración de ghrelina origina un incremento importante del cortisol.

Otra línea de gran interés, como se había comentado con anterioridad, es el comportamiento de la ghrelina en el síndrome de Prader-Willi. Especial relevancia tiene estudiar su evolución en niños tratados y no tratados con GH.

Fármacos y obesidad

El diseño de drogas anorexígenas que, con mínimos efectos secundarios, pudieran ser eficaces en el tratamiento de la obesidad infantil es un objetivo posible, aprovechando el gran desarrollo que ha experimentado

el tejido adiposo como órgano endocrino. Las monoaminas son neurotransmisores vinculados a los circuitos de control del apetito. Los fármacos que incrementan la liberación o la actividad de la serotonina suprimen el apetito; los liberadores de dopamina (anfetaminas) son también supresores del apetito³⁴. Su uso en Pediatría no está exento de riesgo. La sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, aunque eficaz en el mantenimiento de la pérdida de peso, tiene efectos secundarios, especialmente elevación de la presión arterial.

El descubrimiento de la leptina despertó grandes expectativas. En la actualidad su eficacia terapéutica está restringida a los raros casos de mutación del gen Lep.

Los inhibidores de las lipasas gastrointestinales impiden la absorción de hasta un 30% de la grasa de la dieta. No está aprobado su uso en niños debido a las molestias gastrointestinales que originan³⁵.

Los antagonistas del NPY (PYX1, PYX2, anticuerpos monoclonales del PNY) están en fase I.

La ghrelina y otras hormonas gastrointestinales, como el péptido YY, pueden ser en un futuro una posible alternativa terapéutica en el tratamiento de la obesidad, una vez que sean mejor conocidos sus mecanismos de acción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bueno M, Bueno G, Moreno LA, Sarriá A, Bueno O. Epidemiología de la obesidad infantil en países desarrollados. En: Serra L, Aranceta J, eds. Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid. Barcelona: Masson 2001;2:55-62.
2. Bueno M. Obesidad. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. 8ª ed. Madrid: Ergon 2001;63:635-42.
3. Bueno M, Sarriá A. Obesidad. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana 2002;74:1247-58.
4. Odgen CL, Carroll MD, Flegal KM. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32:741-60.
5. Moreno LA, Mesana MI, Gil CM, Fleta J, González-Gros M, de Rufino P et al. Overweight and Obesity Prevalence in Spanish Adolescents. The Avena Multicentre Study. *Circulation* 2004; 109:P236.
6. Pi-Sunyer FX. Obesity. Preface. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:xiii-xiv.
7. Bueno M, Bueno O, Sarriá A. Obesidad en el niño y adolescente. En: Beas F, ed. Endocrinología del niño y el adolescente. 2ª ed. Santiago de Chile, Mediterráneo 2002;27:351-63.
8. Bueno M, Bueno O, Sarriá A. Obesidad infantil. En: Bueno M, Sarriá A, Pérez-González JM, eds. Nutrición en Pediatría. 2ª ed. Madrid: Ergon 2003;37:343-54.
9. Bray GA. Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:784-804.
10. Cruz M. Bases de la enseñanza de la Pediatría. *An Esp Pediatr* 1997;59:1-3.
11. Criado y Aguilar F. Obesidad (Polisarcia). En: Pfaundler M, Schlossmann A, eds. Tratado Enciclopédico de Pediatría. Tomo I. Barcelona: Seix 1909; p. 708-18.

12. Marañón G. El crecimiento y sus trastornos. Madrid: Espasa-Calpe 1953.
13. Labhart A. Clínica de las secreciones internas. 1.ª ed. Madrid: Morata, 1958.
14. Wilkins L. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia. Barcelona: Espaxs, 1966.
15. Legido A, Sarriá A, Bueno M, Garagorri J, Fleta J, Ramos F, Abös MD, Pérez-González JM. Relationship of body fat distribution to metabolic complications in obese prepubertal boys: Gender related differences. *Acta Paed Scand* 1989;78:440-6.
16. Bueno M, Bueno-Lozano M, Garagorri JM, Legido A, González I. Cambios endocrinos en la obesidad nutricional infantil. *An Esp Pediatr* 1996;76S:26-8.
17. Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA et al. Múltiple endocrine abnormalities of growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short-and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2076-83.
18. Bueno M, Sarriá A, Legido A, Garagorri J, González-Morán I, Bueno-Lozano M, Bueno G. Alteraciones endocrino-metabólicas de la obesidad nutricional en edad pediátrica. En: Pombo M, ed. *Endocrinología Pediátrica*. 1.ª ed. Madrid: Diaz de Santos 1990;16:235-52.
19. Cauderay M. Adipositas, eine endokrinologische Erkrankung. *Paediatrica*. 2003;14:66-8.
20. Palou A, Bonet ML, Picó C. Etiopatogenia de la obesidad infantil. En: Serra L, Aranceta J, eds. *Obesidad infantil y juvenil*. Estudio enKid. Barcelona: Masson 2001;2:11-37.
21. Palou A, Picó C, Bonet ML. The Molecular Basis of Body Weight Control. En: Elmadfa I, Anklam E, König JS, eds. *Modern Aspects of Nutrition*. Basel: Karger 2003;56:164-8.
22. Friedman JM. Obesity in the new millenium. *Nature* 2000;404:632-4.
23. Bueno G, Moreno LA, Pineda I, Campos J, Ruibal JL, Juste G, Casado E, Bueno M. Serum leptin concentrations in children with Prader-Willi Syndrome and Non-Syndromal Obesity. *J Pediatr Endocr Metab* 2000;13:425-30.
24. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Shina MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997;131:833-8.
25. Butler MG, Moore W, Wiecki A, Nicolson M. Comparison of leptin protein levels in Prader-Willi Syndrome and control individuals. *Am J Med Genet* 1998;75:7-12.
26. Seoane LM, Tovar SA, Caminos JE, Nogueiras R, Dieguez C. Ghrelin: un péptido regulador de la ingesta. *Rev Esp Ob* 2004;2:31-41.
27. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barrios A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:36-42.
28. Vidal AJ. Homeostasis energética: Regulación de la ingestión y del gasto. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana 2002;72:1213-27.
29. Bueno M, Bueno G. Algunas controversias sobre el síndrome de Prader-Willi. En: Cañete R, Fernández JM, eds. *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica*. Madrid, Ergon 2002;22:281-92.
30. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41:404-10.
31. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003;59:217-24.
32. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJP et al. Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *N Engl J Med* 2004;350:865-75.
33. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyayama F, Takaya K et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuro-peptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001;50:232-77.
34. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
35. Ferrer B, Dalmau J. Tratamiento de la obesidad pediátrica. *Pediatrka* 2003;23:389-94.