



Fisioterapia

www.elsevier.es/ft



REVISIÓN

Síndrome metabólico en la infancia

J. Seco Calvo^{a,*}, P. Prieto Matos^b, C. Avila Ordas^d, R. Martínez Castañeda^d
y G. Villa Vicente^c

^aDepartamento de Enfermería y Fisioterapia, Universidad de León, Campus de Ponferrada

^bServicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Salamanca

^cInstituto de Biomedicina y Dpto. de Educación Física y Deportiva, Universidad de León

^dDepartamento de Educación Física y Deportiva, Universidad de León

Recibido el 9 de octubre 2007; aceptado el 14 de enero 2008

PALABRAS CLAVE

Síndrome metabólico;
Infancia;
Obesidad;
Ejercicio físico

Resumen

El síndrome metabólico es hoy un problema de salud pública. Incluye diferentes grados de hipertensión, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica, obesidad central, a los que se asocian estados proinflamatorios y protrombóticos. Presenta una prevalencia muy alta y creciente; se asocia a estilos de vida poco saludables. Su diagnóstico implica aumentar en 5 veces el riesgo de tener diabetes mellitus tipo 2 y en 2-3 veces el de enfermedad cardiovascular. El diagnóstico clínico es simple y su tratamiento no farmacológico debiera indicarse en todos los pacientes. Falta información sobre el impacto en el riesgo cardiovascular, del uso de fármacos que reducen la resistencia a la insulina (glitazonas) y del efecto de los tratamientos combinados para las dislipemias aterogénicas. La morbilidad y la mortalidad prematuras que acarrea son extraordinariamente costosas. Es necesario prevenir, con el fomento de hábitos saludables de vida (dieta adecuada al gasto calórico y la práctica regular de ejercicio físico).

© 2008 Publicado por Elsevier España, S.L.

KEYWORDS

Metabolic syndrome;
Infancy;
Obesity;
Physical exercise

Metabolic syndrome in the infancy

Abstract

The metabolic syndrome is turning into one of the principal problems of public health of the 21st century. This term is used to indicate that clinical situation that includes different degrees of hypertension, intolerance to the glucose, resistance to the insulin, dislipidemia aterogenic, central obesity with that conditions are associated proinflammatory and protrombotics. The metabolic syndrome is presented by a very high and increasing prevalencia, which is associated with slightly healthy ways of life. The diagnosis implies

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.seco@unileon.es (J. Seco Calvo).

increasing in 5 times the risk of suffering diabetes type 2 and in 2 or 3 times that of cardiovascular disease. The clinical diagnosis is simple and his treatment not pharmacologist must be indicated in all the patients. The constitutive pathology of the syndrome must treat integrally. Nevertheless, still lacking information about the impact in the cardiovascular risk, of the use of medicaments that reduce the resistance to the insulin and of the effect of the therapies combined for the own dislipidemias aterogenics of the Syndrome. The premature morbidity and mortality that it transports might unbalance the sanitary budget of many developed countries or in routes of development. A prevention is necessary orientated to fomenting healthy habits of life, such as a diet adapted to the caloric expense, and the regular practice of physical exercise.

© 2008 Publicado por Elsevier España, S.L.

Introducción

En general, el aumento del sobrepeso se acompaña de otras manifestaciones asociadas, como el síndrome metabólico (SM), que hace unos años eran prácticamente desconocidas en la infancia: hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2. Las causas de este incremento del sobrepeso y de los problemas asociados se sustentan en 2 pilares fundamentales. Por una parte, una alimentación hipercalórica rica en azúcares rápidos y en grasas saturadas y pobre en variedad de alimentos. Por otra parte, el sedentarismo generalizado que afecta a gran parte de los niños, sobre todo a los que habitan en los grandes núcleos urbanos. En algunos casos, y sobre todo en niñas, la falta de ejercicio físico llega a ser absoluta.

La prevalencia de obesidad infantil ha aumentado de forma epidémica en los últimos 30 años. La obesidad desempeña un papel central en el desarrollo del SM, que incluye hiperinsulinemia/resistencia a la insulina (RI), hipertensión arterial y dislipemia. Estudios realizados en niños y adolescentes indican que el proceso de aterosclerosis comienza en la infancia y se asocia con obesidad y otros componentes del SM¹. El diagnóstico temprano del SM es importante en adultos, ya que identifica a los individuos con más riesgo de presentar enfermedad cardiovascular y diabetes^{2,3}.

Concepto y definición

Hace casi 2 décadas, Reaven⁴ describió la asociación entre hiperinsulinemia y enfermedad cardiovascular (ECV). Estos pacientes presentaban lo que se denominó síndrome X, formado por un conjunto de alteraciones patológicas, entre las que destacaban la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y una dislipemia caracterizada por hipertrigliceridemia y valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). En los últimos años, este síndrome ha recibido diversas denominaciones, de las cuales la más aceptada es la de SM. Se han agregado otros atributos: obesidad visceroabdominal, aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, hiperuricemia, aumento del factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y del fibrinógeno, hiperandrogenismo y ovario poliquístico en mujeres en edad fértil, hígado graso con estratohepatitis

no alcohólica, marcadores proinflamatorios y de disfunción endotelial^{4,5}.

En la actualidad, para definir el SM nos apoyamos en criterios aún no unificados del todo. Éstos varían según sean de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 1) o del Panel III de Tratamiento de Adultos (ATP-III, del inglés Adult Treatment Panel III) del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP, del inglés National Cholesterol Education Program) de Estados Unidos (tabla 2).

El NCEP introdujo la definición nombrada como ATP-III⁶, en la que la RI era un criterio equiparable al resto de los componentes del síndrome y se cuantificaba según la determinación de glucemia en ayunas. La definición de la ATP-III alcanzó gran notoriedad debido a su sencillez, ya que sus componentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación. De hecho, ha sido el punto de partida para intentar obtener criterios de definición en otros grupos etarios, como es el de adolescentes americanos. Mientras que unos autores han utilizado el percentil 90 de los puntos de corte de los diferentes componentes, a partir de los datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) (NHANES III)⁷, otros han utilizado el percentil 75⁸.

Podemos definir el SM como una condición patológica asociada a RI e hiperinsulinemia, que presenta un riesgo alto de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y ECV aterosclerótica. Reaven denominó este proceso "síndrome X"⁴. Otros factores, como las alteraciones de proteína C reactiva

Tabla 1 Criterios de la Organización Mundial de la Salud³⁹

Presentar diabetes mellitus, glucosa alterada en ayunas, IGT o resistencia a la insulina por HOMA y 2 o más de los parámetros siguientes:

1. Relación cintura/cadera mayor de 0,9 en varones o de 0,8 en mujeres
2. Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl o cHDL < 35 mg/dl en varones o < 39 mg/dl en mujeres
3. Albúmina urinaria > 20 mg/min
4. Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HOMA: Homeostasis Model Assessment; IGT: tolerancia a la glucosa alterada.

Tabla 2 Definición en adultos y en niños según el Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación del Colesterol de Estados Unidos

	Adultos		Percentiles		Niños
Hipertrigliceridemia	$\geq 1,65$ mmol/l		Varones: 75	Mujeres: 85	$\geq 1,1$ mmol/l
Con HDL	Varones: $< 1,04$ mmol/l	Mujeres: $< 1,3$ mmol/l	40		$< 1,3$ mmol/l (varones 15-19 años, $< 1,17$ mmol/l)
Glucemia alterada en ayunas	$\geq 6,1$ mmol/l		No hay		$\geq 6,1$ mmol/l
Obesidad central (CC)	Varones: > 102 cm	Mujeres: > 88 cm	Varones: 72	Mujeres: 53	> 75 percentil según la edad y el sexo
Hipertensión arterial	PAS ≥ 130 mmHg	PAD ≥ 80 mmHg	No hay		> 90 percentil según la edad y el sexo

HDL: lipoproteínas de alta densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.
Adaptada de Ferranti et al⁸.

(PCR), leptina, ácido úrico, modificaciones de la coagulación y el ovario poliquístico, se han ido relacionando con la RI, sin ser esenciales para el diagnóstico del SM⁹.

Epidemiología

La prevalencia del SM en adultos es distinta, según se utilice para definirlo los criterios de la OMS o de la ATP-III¹⁰; varía según la edad, la raza y el estilo de vida, pero se estima que el porcentaje de adultos afectados de este síndrome ronda el 20%¹¹, porcentaje que aumenta hasta el 43% en los mayores de 60 años¹¹, mientras que en la población que nos comprende, los adolescentes y los niños, varía entre el 4,2 y el 10%^{8,10}; aunque al no estar claros los criterios de SM en la infancia, no se puede establecer de forma correcta. Estudios epidemiológicos en nuestro medio cifran la prevalencia de SM en la comunidad canaria en gente de 18 años en el 4%¹². Estas cifras aumentan si lo que se estudia es población obesa. En adolescentes americanos obesos entre los 12 y los 19 años, se ha encontrado una prevalencia del 28,7%⁷, mientras que en poblaciones europeas entre los 8 y los 18 años, las cifras son del 8,9%¹³. Recientemente, nuestro grupo ha estudiado esta situación clínica en un grupo de 103 obesos aragoneses, 54 varones y 49 mujeres de entre 8 y 14 años, y se ha encontrado una prevalencia del SM en el 29,9%, similar a la de alguna de las poblaciones americanas estudiadas⁷.

Etiopatogenia (fig. 1)

Evidencias epidemiológicas indican que el conjunto de componentes del SM incrementa el riesgo de ECV en la edad adulta^{15,16}. Hirschler et al¹⁷ indican que los niños que presentan SM podrían conformar un grupo de riesgo en la población pediátrica. Diversos estudios describieron este síndrome en adolescentes, mientras que en los resultados mostrados por Hirschler et al¹⁷, casi el 80% de los individuos eran niños prepúberes (Tanner I, edad promedio $6,7 \pm 3$ años), lo cual confirma la importancia de este síndrome también en la infancia. Normalmente, el diagnóstico de obesidad se realiza con el índice de masa corporal (IMC); sin

embargo, éste no es un buen indicador de la distribución de grasa. En la población adulta, la circunferencia de cintura (que se utiliza para definir la obesidad central) es un componente del SM¹⁸ y se asocia a un riesgo mayor de ECV. Contrariamente a lo que describe este estudio, un trabajo previo¹⁹ indicó que la circunferencia de cintura no era un buen predictor de RI en niños. Sin embargo, nuestro estudio demostró que la circunferencia de cintura en niños es un buen predictor de esta anomalía (*odds ratio* [OR] = 2,04; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,4-2,8; $p < 0,001$) y puede ser un marcador útil del SM. En coincidencia con Hirschler et al¹⁷, el Bogalusa Herat Study demostró que la distribución de grasa abdominal determinada por la circunferencia de cintura en niños de 5-17 años estaba asociada con concentraciones anormales de triglicéridos, bajas concentraciones de HDL e insulinemia alterada^{20,21}. Recientemente, se ha demostrado^{17,22} la asociación entre RI y obesidad central. La asociación entre PCR y diferentes componentes del SM son conflictivas. Estudios previos²³ demostraron que la PCR aumentada predisponía a cambios estructurales y funcionales de aterosclerosis en la infancia, lo que indicaba que la PCR podría desempeñar un papel en la patogenia de aterosclerosis temprana²³. Otros autores^{17,22} no encontraron asociación entre los valores de PCR y el SM. En otros estudios^{22,24}, en una cohorte de 470 niños obesos, los valores de PCR no se asociaron ni a la insulinemia basal ni al HOMA (Homeostasis Model Assessment). Aunque el 40-50% de los individuos presentaban el SM, los valores de PCR no estaban significativamente asociados con los componentes del SM²³. Otro estudio²⁴ realizado en 79 niños finlandeses demostró que no había una asociación significativa entre los valores de PCR y la presión arterial o el perfil lipídico²⁴. En otro importante trabajo²⁵, se observó que, aunque las concentraciones de PCR se asociaron significativamente con 4 de los componentes del SM en el análisis univariante²⁵, cuando se ajustaron por las medidas antropométricas muchas de estas asociaciones desaparecieron. Estudios epidemiológicos en adultos mostraron que la hipoadinectinemia se asocia a distintos componentes del SM, como hipertensión arterial, RI, intolerancia a la glucosa, dislipemia, hiperuricemia y valores bajos de HDL^{26,27}. La obesidad

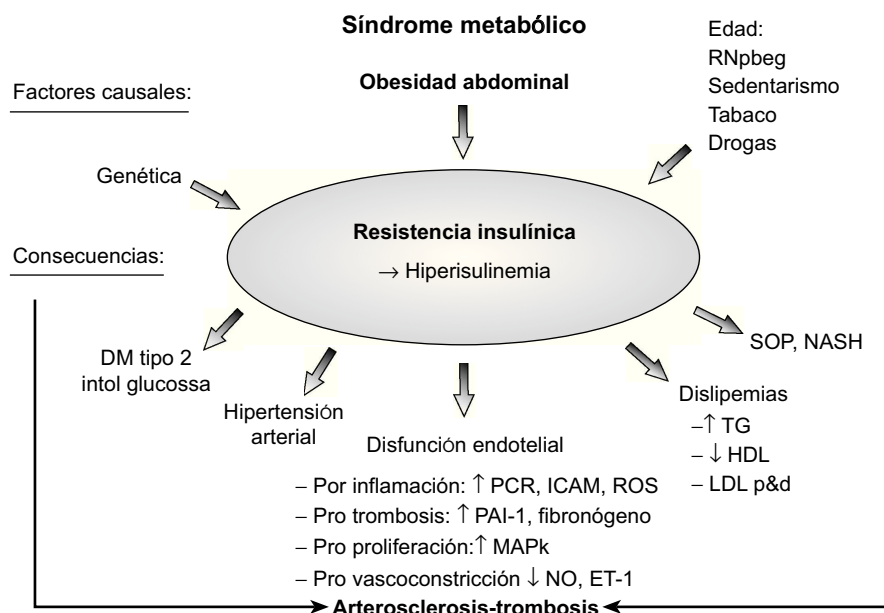


Figura 1 Patogenia y consecuencias del síndrome metabólico. cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM: diabetes mellitus; ET-1: endotelina 1; ICAM: moléculas de adhesión intercelular; LDL p&d: lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas; MAPk: cinasas de proteínas mitogénicas activadas; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; NO: óxido nítrico; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1; PCR: proteína C reactiva; RNpbeg: recién nacido con peso bajo para su edad gestacional; ROS: especies reactivas de oxígeno; SOP: síndrome de ovario poliquístico; TG: triglicéridos. Tomada de Maiz¹⁴.

y el IMC también se asociaron negativamente con la adiponectina en niños^{28,29}. Valores bajos de esta adipocitocina incrementa el riesgo de ECV. Este estudio muestra una asociación estrecha entre el SM y la hipoadinectinemia. Los valores de adiponectina, un marcador biológico de sensibilidad a la insulina, disminuyen en presencia del SM³⁰. Según Hirschler et al²², el 22% de los niños obesos y 11% del total de la muestra de su investigación²² presentaban SM, lo que indica que el síndrome es común en la infancia. La prevalencia de SM se incrementa directamente con el incremento de la obesidad central. Más aún, la circunferencia de cintura fue el factor de riesgo más común en esta población, y se encontró que estaba estrechamente asociado a RI²².

Fisiopatología y clínica

Hay publicaciones³¹ que dicen literalmente que entre los mejores predictores del SM se encuentran valores disminuidos de cHDL y aumentados de colesterol unido a LDL (cLDL), en los que los valores alterados marcan 150 mg/dl para los triglicéridos, y son de 100-110 mg/dl para la edad infantil⁸, y de 40-50 mg/dl de cHDL, según sean varones o mujeres, respectivamente. Estos valores pueden usarse como predictores de la RI en la infancia. Es frecuente encontrarlos alterados en niños prepúberes nacidos con bajo peso para su edad gestacional³².

En cuanto al cHDL, hay una relación inversa entre sus valores y el riesgo cardiovascular. Por cada miligramo que aumente el cHDL, se produce un descenso del 2-3% del riesgo cardiovascular, pero, por el contrario, por cada mg menos el riesgo aumenta en proporción similar. Un 50% de los niños con colesterol total o cLDL superior al percentil 75 en la infancia continúan en igual percentil en la edad adulta.

Se ha encontrado que los niños con antecedentes familiares de ECV temprana tienen más riesgo de presentar dislipemias, lo que fija ese riesgo en un 21%, frente al 13% de la población infantil normal³³.

La nefropatía diabética es la causa de la mitad de las muertes en pacientes aquejados de diabetes mellitus tipo 1. La nefropatía no sólo aparece en pacientes diabéticos, sino también en obesos. En enero del presente año, se ha publicado un artículo en el que se encuentra un índice mayor de microalbuminuria y de beta-2-microglobulinuria en la población obesa infantil que en la no obesa³⁴. La microalbuminuria se ha relacionado con un aumento de la filtración glomerular de las proteínas ingeridas y cambios estructurales asociados; una vez aparecida, el buen control metabólico puede hacer que no progrese hacia estadios más avanzados de alteración renal³⁵.

En la población infantil, la hipertensión suele ser secundaria a otros procesos, como pueden ser las enfermedades renales, pero en la población adolescente cada vez es más frecuente la hipertensión esencial o primaria, que en muchos casos se asocia a obesidad. Se ha encontrado correlación positiva entre valores de insulina y cifras alteradas de presión arterial en niños³⁶.

Se ha observado el aumento de la prevalencia en poblaciones cada vez más jóvenes, que afecta en un porcentaje nada despreciable a la población pediátrica³⁷. Los antecedentes familiares son frecuentes en familiares de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que da una idea de la importancia de los factores genéticos en el desarrollo de esta enfermedad. El Diabetes Prevention Program (DPP) se creó para prevenir el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, y actúa en los factores de riesgo o mediante fármacos en los pacientes con una intolerancia a la glucosa. Según el DPP, cuando se actúa en el estilo de vida se consigue una

reducción de un 58%, y mediante la utilización de antidiabéticos orales, de un 31%. Además, mientras la RI es reversible, la diabetes mellitus tipo 2 no lo es y sólo se puede paliar mediante medicación, ya sea con antidiabéticos orales o, en el caso de que se llegue a un fracaso absoluto de secreción pancreática, con tratamiento con insulina. En la obesidad se produce un estado inflamatorio, ya sea por aumento de la celularidad o de los marcadores inflamatorios³⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico del SM se hace por la presencia de sus atributos. La OMS definió unos criterios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o intolerantes a la glucosa o resistentes a la insulina, con 2 o más de las características siguientes: a) obesidad según el IMC o relación de perímetro de cintura y cadera; b) dislipemia según triglicéridos o cHDL, o c) hipertensión arterial y microalbuminuria. Esta definición, que se ha aplicado en estudios epidemiológicos, tiene la limitación de exigir la realización de exámenes de test de tolerancia a la glucosa y determinaciones de insulinemia y microalbuminuria³⁹. El NCEP-ATP III reconoce por primera vez que el SM condiciona un un riesgo mayor de enfermedad coronaria, plantea su diagnóstico y tratamiento como un objetivo secundario después de alcanzar las metas para el cLDL y señala los criterios de diagnóstico (tabla 3), que son muy simples y de fácil aplicación clínica⁶.

Tratamiento

Por el momento, no hay un tratamiento global para el SM. Al igual que en la diabetes mellitus tipo 2, lo que mejor resultado ha dado es la combinación de: aumento en la actividad física, una dieta hipocalórica pobre en grasas saturadas y el cambio a hábitos de vida saludables. Cuando la situación progresa o se mantiene, siempre en el adulto, se puede iniciar el tratamiento farmacológico de cada uno de sus componentes. Para la obesidad, la sibutramina y el orlistat (Xenical[®]) han mostrado efectos beneficiosos. Un fármaco prometedor para la pérdida de peso (5-10% en 2 años) es el Rimonabant[®], que actúa como antagonista del

receptor 1 cannabinoide, con disminución de la hiperfagia. Para la hipertensión, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los inhibidores del receptor de la angiotensina. Para la diabetes mellitus tipo 2, la pioglitazona ha mostrado en el adulto que es capaz de disminuir la RI y mejorar la dislipemia. Esta última, junto a las estatinas, los fibratos o el ácido nicotínico mejoran además los fenómenos protrombóticos y proinflamatorios^{40,41}. En la infancia, lo mejor es prevenir la aparición de los diferentes componentes del SM; sobre todo, evitando la obesidad. Para ello, es necesario promover hábitos de vida saludable en las poblaciones de riesgo, como son: niños procedentes de familias con riesgo cardiovascular, los recién nacidos con crecimiento intrauterino retrasado o los hijos de madre con diabetes gestacional. El consejo nutricional debe basarse en favorecer la actividad física y seguir una dieta normocalórica y rica en fibra. Cuando aparece diabetes mellitus tipo 2, por el momento, la metformina es el fármaco de elección para corregir la hiperglucemia⁴². En conclusión, en este momento de controversia sobre si se produce o no el SM en el adulto, el papel del pediatra debe ser, como en otras ocasiones, el de prevenir el riesgo, con el control de la aparición de cada uno de los componentes implicados⁴³.

Prevención: ejercicio físico

Hoy día se ha detectado que los niños cada vez tienden más a utilizar su tiempo libre en actividades sedentarias, y en ellos se identifica una cada vez mayor prevalencia de enfermedades hipocinéticas^{44,45} (hiperlipemia, obesidad, hipertensión arterial, trastornos musculoesqueléticos). Sallis et al⁴⁶ observaron que la actividad física descende en un 50% entre los 6 y los 16 años. Las horas vistas de televisión no se relacionan con el detrimento de la actividad física durante la semana; el aumento de las horas de consumo de TV es un indicador fuerte de obesidad en niños, ingesta alta de grasa, cantidad elevada de ingesta de azúcares o disminución en el metabolismo, y con todo ello un menor gasto energético⁴⁶.

La conducta hacia la actividad física que pueden tener los niños en las diferentes edades escolares tiene importantes consecuencias en su salud, de ahí la necesidad de valorarla y cuantificar su grado. Owens et al⁴⁷ prescriben ejercicio físico para poder reducir el tejido adiposo visceral, el tejido adiposo subcutáneo abdominal y el porcentaje de grasa corporal. En cuanto a la capacidad anaeróbica, Medbo et al⁴⁸ han observado que los niños entrenados obtienen mejoras significativas en la capacidad anaeróbica (6% más), los no entrenados entre los 11-12 años obtienen marcas muy discretas, aunque si bien hay que decir que esta cualidad mejora en esta edad en niños entrenados y no entrenados. Además, los niños deportistas presentan resultados mejores en el porcentaje de grasa corporal, masa magra, área muscular del brazo^{49,50}, diámetro torácico, etc.

A comienzos del año 2000, la Asociación Americana de Medicina Deportiva⁵¹ señalaba que el ejercicio físico es fundamental en los programas para controlar el peso corporal, debido a: que se produce un gasto calórico, en algunos casos se disminuye el apetito, contrarresta los

Tabla 3 Diagnóstico del síndrome metabólico según el Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación del Colesterol de Estados Unidos ⁶ Tres o más de los factores siguientes		
Obesidad abdominal CC (cm)		
	Varones	> 102
	Mujeres	> 88
Triglicéridos (mg/dl) ≥ 150		
cHDL (mg/dl)	Varones	< 40
	Mujeres	< 50
Presión arterial (mmHg)	≥ 130/ ≥ 85	
Glucemia (mg/dl)	≥ 110	
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.		

efectos perjudiciales de la obesidad, mejora el funcionamiento psicológico, disminuye la pérdida de masa magra y contrarresta el declive metabólico inducido por la dieta.

Conclusiones

Es preciso detectar con la suficiente antelación las alteraciones de salud que puedan presentar los niños en relación con su situación metabólica.

Es preferible orientar a la población infantil hacia la adquisición de hábitos saludables de vida, como una dieta adecuada y ejercicio físico.

Los niños que presenten algún factor de riesgo deben tratarse de forma conveniente.

Agradecimientos

Esta revisión forma parte de un proyecto de investigación subvencionado por la Excm. Diputación Provincial de León. Del mismo modo se agradece la colaboración imprescindible de María José Escudero (Complejo Hospitalario de León).

Bibliografía

- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman 3rd WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2001;24:683-9.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
- Reaven G. Role of the insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1283-9.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
- De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.
- Yudkin JS. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diab Care* 1999(Suppl 3):C25-30.
- Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence and demographics disparities in the world Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescent. *J Pediatr* 2004;4:427-30.
- Ford ES, Giles WH, Dietz J. Prevalence of the Metabolic Syndrome among US adults: Finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;16:356-9.
- Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del SM en la población de la comunidad canaria. *Med Clin (Barc)* 2003;5:172-4.
- Csabi G, Török K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000;159:91-4.
- Maiz A. El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Bol Esc Med* 2005;30:25-30.
- Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1842-7.
- Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (syndrome X) in a biracial (black-white) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:667-74.
- Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Síndrome metabólico en la infancia y su asociación con insulinorresistencia. *Arch Argent Pediatr* 2006;104:486-91.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- Weiss R, Dzura J, Burget T. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- Freedman DS, Serdula MK, Sat Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:308-17.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-82.
- Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:740-4.
- Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003;108:1053-8.
- Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1323-8.
- Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chang JB. Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol* 2003;56:94-100.
- Yamamoto Y, Hirose H, Saito I. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci* 2002;103:137-42.
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002;10:1104-10.
- Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K, et al. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003;11:1072-9.
- Stefan N, Brunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationship with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4652-6.
- Zietz B, Herfarth H, Paul G, Ehling A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes. *FEBS Lett* 2003;545:103-4.
- Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr* 2003;78:902-3.

32. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age. *Clin Endo* 2005;62:44–50.
33. Grande Benito, A. Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en niños con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, hipertensión arterial y dislipemias. [Tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca. Facultad de Medicina, 1994.
34. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D. Effect of childhood obesity and obesity related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005; 164:44–9.
35. Gorman D, Sochett E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1999;134:333–7.
36. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Jacobs Jr DR. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 2002;20:509–17.
37. Singh R, Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatr Diabetes* 2004;5: 154–68.
38. Lin Y, Rajala MW. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001;157:495–503.
39. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org, 1999 (Tech. Rep. Ser. n° WHO/NCD/NCS/99.2).
40. Grundy SM. Metabolic Syndrome. Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1093–100.
41. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Cardiol Rev* 2005;13:322–7.
42. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GDC, Goran MI. Chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr* 2005;25:435–68.
43. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
44. Sallis JF, Buono M, Roby J, Micale F, Nelson JA. Seven-day recall and other physical activity self-reports in children and adolescents. *Med Sci Sports Exer* 1993;1:99–108.
45. Ross JJ. Contemporary patterns and trends in physical activity in New Zeland children and adolescents. *J Phys Ed* 2000;2: 99–109.
46. Sallis JF, Simons-Morton B, Stone E, Corbin CH, Epstein L, Faucette N, et al. Determinants of physical activity and interventions in youth. *Med Sci Sports Exerc* 1992;6:248–57.
47. Owens S, Gutin B, Allison J, Riggs S, Ferguson M, Litaker M, et al. Effect of physical training on total and visceral fat in obese children. *Med Sci Sports Exerc* 1999;1:143–8.
48. Medbo JI, Mohn AC, Tabata I, Bahr R, Vaage O, Sejersted OM. Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O₂ deficit. *J Appl Physiol* 1988;64:50–60.
49. Plowman SA, Liu NY, Wells CL. Body composition and sexual maturation in premenarcheal athletes and nonathletes. *Med Sci Sports Exer* 1991;23:36–8.
50. Rankinen T, Fogelholm M, Kujala U, Rauramaa R, Uusitupa M. Dietary intake and nutritional status of athletic and nonathletic children in early puberty. *Int J Sports Nutr* 1995;5:136–50.
51. American College of Sports Medicine (ACSM). Manual de consulta para el control y prescripción del ejercicio. Barcelona: Paidotribo; 2000.