



### Puntos clave

El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica heterogénea en la que coexisten alteraciones metabólicas y vasculares cuya concurrencia aumenta la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.

Su prevalencia ha aumentado en todo el mundo en los últimos años en la infancia y adolescencia, paralelamente al aumento de la obesidad.

En 2007, la International Diabetes Federation (IDF) publicó la primera definición de consenso específica para niños y adolescentes.

Los componentes fundamentales del SM son la obesidad, la resistencia insulínica, la hipertensión, las anomalías lipídicas y la alteración en la tolerancia a la glucosa.

La grasa visceral está relacionada con el aumento del riesgo cardiovascular, independientemente de la grasa corporal total.

Actualmente no existe un tratamiento específico para el agrupamiento de factores de riesgo en los niños más allá de reducir la obesidad, incrementar la actividad física y tratar los diferentes componentes del SM.

# Síndrome metabólico en el adolescente

M.<sup>a</sup> ESPERANZA SÁEZ DE ADANA

Equipo de Atención Primaria Gallur, Servicio Aragonés de la Salud, Gallur, Zaragoza, España.  
esaezdeadana@salud.aragon.es

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado la obesidad infantil como el reto en salud pública más importante del siglo XXI y ha estimado que en el año 2010, globalmente, 42 millones de niños menores de 5 años presentan sobrepeso<sup>1</sup>. En España, el estudio enKid en 2003 informó de una prevalencia de un 13,9% para la obesidad y de un 26,3% para el sobrepeso y obesidad en conjunto<sup>2</sup>. La obesidad se asocia con un incremento de los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares. El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica heterogénea en la que coexisten múltiples alteraciones metabólicas y vasculares cuya concurrencia aumenta la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (DM2). Hasta 2007, cuando la International Diabetes Federation (IDF) propuso una definición de consenso, se había intentado caracterizar el SM en los niños y adolescentes a través de la adaptación de definiciones propuestas para adultos.

## Definiciones

El SM puede considerarse el agrupamiento de numerosos factores de riesgo, entre ellos la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la alteración en la tolerancia a la glucosa y la adiposidad de distribución central. Las descripciones sobre su agrupamiento se han desarrollado por lo menos durante los últimos 90 años. En 1988, Reaven acuñó el término de síndrome X para describir la conjunción de diferentes alteraciones metabólicas que aparecían simultáneamente y propuso la resistencia a la insulina como el hecho explicativo de la dislipemia, de la HTA y de la diabetes. Se propusieron diferentes nombres para este

síndrome, como síndrome plurimetabólico, síndrome X plus o síndrome de resistencia insulínica, entre otros. Sin embargo, desde mediados de la década de los noventa la denominación más utilizada ha sido la de "síndrome metabólico". En esta última década la definición del SM ha sido objeto de controversia, incluso su propia existencia como entidad ha sido debatida.

En 1998, la OMS<sup>3</sup> propuso una definición del SM que fue seguida de otras. En 2001, la propuesta de simplificar el diagnóstico clínico realizada en el informe del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)<sup>4</sup> significó un importante cambio. Actualmente, las definiciones más utilizadas son las de la IDF de 2005<sup>5</sup> y la del NCEP ATP III revisada<sup>6</sup> (tabla 1).

### Definiciones pediátricas

Se han realizado numerosos intentos de caracterizar el SM en el niño y adolescente. A lo largo de los últimos años los estudios que se han publicado han utilizado modificaciones de las definiciones existentes para adultos con unos criterios y puntos de corte para esos valores variables en función del autor<sup>7-10</sup>. Este hecho ha puesto de manifiesto la necesidad de un consenso en los criterios como base para futuros estudios; una definición unificada que pueda ser utilizada para valorar la prevalencia y los factores de riesgo en niños y adolescentes (tabla 2).

### Definición de Consenso de la IDF para niños y adolescentes

En 2007, la IDF publica su definición de SM en niños y adolescentes<sup>11</sup>. Su intención ha sido la de proporcionar una herramienta que sea aceptada universalmente, fácil de utilizar para el diagnóstico precoz y que permita estimar la prevalencia global del SM y realizar

## Lectura rápida



### Introducción

El síndrome metabólico (SM) puede considerarse el agrupamiento de numerosos factores de riesgo, entre ellos la hipertensión, la dislipemia, la alteración en la tolerancia a la glucosa y la adiposidad de distribución central. Las descripciones sobre el agrupamiento de los diferentes factores se han desarrollado por lo menos durante los últimos 90 años.

### Definiciones

A lo largo de los últimos años, los estudios que se han publicado han utilizado modificaciones de las definiciones existentes para adultos con unos criterios y puntos de corte para los valores variables en función del autor. La definición para niños y adolescentes de la International Diabetes Federation (IDF) de 2007 los divide por su edad en 3 grupos: a) de 6 a < 10 años; b) de 10 a < de 16 años, y c)  $\geq 16$  años. La obesidad visceral, medida a través del perímetro abdominal, es factor sine qua non en los 3 grupos. El resto de los criterios son los triglicéridos elevados:  $\geq 150$  mg/dl, el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) reducido < 40 mg/dl, la presión arterial sistólica elevada  $\geq 130$  o diastólica  $\geq 85$  mmHg y la glucemia plasmática en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o diabetes tipo 2 previamente conocida.



**Tabla 1.** Definición del síndrome metabólico en adultos

<b>World Health Organization, 1999<sup>10</sup></b>	Resistencia a la insulina, identificada por uno de los siguientes: 1. Diabetes tipo 2 2. Alteración de la glucosa en ayunas 3. Alteración en la tolerancia a la glucosa o para aquellos con valores normales de glucemia en ayunas (< 110 mg/dl), captación de glucosa por debajo del cuartil más bajo de población de referencia objeto de la investigación en condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia Más 2 de las siguientes: • Presión sanguínea elevada $\geq 140/90$ mmHg y/o estar en tratamiento farmacológico antihipertensivo • Triglicéridos plasmáticos $\geq 150$ mg/dl ( $\geq 1,7$ mmol/l) • Colesterol HDL < 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l) en varones o < 39 mg/dl (< 1,0 mmol/l) en mujeres • IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> y/o cociente cintura:cadera > 0,9 en varones, > 0,85 en mujeres • Tasa de excreción urinaria de albúmina (microalbuminuria) $\geq 20$ µg/min o cociente albúmina/creatinina $\geq 30$ mg/g
<b>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report, 2001<sup>11</sup></b>	Tres de los 5 siguientes: • Obesidad abdominal: perímetro cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres • Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl • Colesterol-HDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres • Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mm Hg • Glucemia en ayunas $\geq 110$ mg/dl <sup>a</sup>
<b>International Diabetes Federation, 2005<sup>4</sup></b>	Obesidad central definida como perímetro abdominal $\geq 94$ cm en varones y $\geq 80$ cm en mujeres de origen europeo (hay valores específicos para otros grupos étnicos) <sup>b</sup> más 2 de los otros 4: • PAS $\geq 130$ o PAD $\geq 85$ mmHg o HTA ya diagnosticada y en tratamiento • Triglicéridos aumentados $\geq 150$ mg/dl (1,7 mmol/l) o estar ya en tratamiento específico para esta anomalía lipídica • Colesterol-HDL disminuido < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) en varones y < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) en mujeres o estar ya en tratamiento específico para esta anomalía lipídica • Glucemia en ayunas $\geq 100$ mg/dl (5,6 mmol/dl) o padecer una diabetes tipo 2 ya diagnosticada <sup>c</sup>

AAD: Asociación Americana de Diabetes; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PAS presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

<sup>a</sup>La AAD estableció en 2003 el punto de corte en  $\geq 100$  mg/dl, por encima del cual las personas presentan una alteración de la glucemia en ayunas o diabetes.

<sup>b</sup>Si el IMC es  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> se asume la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro abdominal.

<sup>c</sup>Si la glucemia plasmática en ayunas se encuentra por encima de 100 mg/dl se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa, pero no es necesaria para realizar el diagnóstico del síndrome metabólico.

comparaciones válidas entre diferentes países (tabla 3).

La definición de la IDF divide a los niños y adolescentes por su edad en 3 grupos:

- De 6 a < 10 años.
- De 10 a < de 16 años.
- $\geq 16$  años.

Los menores de 6 años han sido excluidos al no haber datos suficientes sobre este grupo de edad.

La obesidad abdominal, medida a través del perímetro abdominal, es factor sine qua non en los 3 grupos. Esta decisión se apoya en el hecho de que el perímetro abdominal en los niños es un factor predictor independiente

de resistencia a la insulina, valores lipídicos y presión arterial, además de la presencia de una evidencia inequívoca del peligro que la obesidad abdominal supone en el adulto. La decisión de establecer el punto de corte en el percentil 90 ha sido motivada por el hecho de que varios estudios de prevalencia previos<sup>7,10</sup> habían establecido ese punto, así como porque los niños con un perímetro abdominal por encima de ese percentil tienen más posibilidades de tener múltiples factores de riesgo<sup>12</sup>.

Para los valores de corte de los triglicéridos y del cHDL, la IDF ha tomado los del adulto del ATP III. El punto de corte para la alteración de la glucosa en ayunas es el recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (AAD) y

**Tabla 2.** Definiciones del síndrome metabólico en la infancia y adolescencia

	Requisitos para realizar el diagnóstico de SM	Obesidad	Presión arterial elevada	Triglicéridos aumentados	Colesterol-HDL disminuido	Intolerancia a la glucosa
Cook et al (NHANES III), 2003 <sup>7</sup>	3 o más criterios de los siguientes	Perímetro abdominal $\geq$ p90	$\geq$ p90	$\geq$ 110 mg/dl	$\leq$ 40 mg/dl	Glucemia en ayunas $\geq$ 110 mg/dl
de Ferranti et al (NHANES III), 2004 <sup>8</sup>	3 o más criterios de los siguientes	Perímetro abdominal $\geq$ p75 para edad y sexo	PAS > p90 para edad, sexo y talla	$\geq$ 100 mg/dl	< 50 mg/dl, menos en varones de 15-19 años < 45 mg/dl	Glucemia en ayunas $\geq$ 110 mg/dl
Cruz et al (SOLAR Diabetes Project), 2004 <sup>9</sup>	3 o más criterios de los siguientes	Perímetro abdominal $\geq$ p90 para edad, sexo y etnia hispana (datos de NHANES)	> p90 para edad, sexo y talla	$\geq$ p90 ajustado por edad y sexo	$\leq$ p10 ajustado por edad, sexo	Criterios de la AAD (2002)
Weiss R et al, 2004 <sup>10</sup>	3 o más criterios de los siguientes	IMC: > p97 o puntuación $Z \geq 2$ ajustada para edad y sexo	PAS o PAD > p95 para edad y sexo	> p95 ajustado por edad, sexo y raza o grupo étnico	< p5 ajustado por edad, sexo y raza o grupo étnico	Glucemia $\geq$ 140 mg/dl y < 200 a las 2 h del TTOG (AAD)

AAD: Asociación Americana de Diabetes; HDL: lipoproteínas de alta densidad; PAS presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

aceptado también en la revisión del ATP III<sup>6,13</sup> y el punto de corte para la presión arterial sigue las recomendaciones del National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)<sup>14</sup>. La IDF considera esta definición un punto de partida, cuyos criterios deberán ser revisados en función de los resultados de los estudios que se publiquen.

## Prevalencia

Los estudios prevalencia del SM en los niños y adolescentes tienen la limitación de que al no haber existido hasta 2007 una definición de consenso como tal los criterios diagnósticos no son homogéneos. Cook et al en 2003<sup>7</sup> estudiaron un grupo de adolescentes entre 12-19 años procedentes del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1988-1994). Encontraron una prevalencia del 4,2% y pusieron de manifiesto que aumentaba mucho en sujetos con sobrepeso u obesidad (28,7% en obesos, 6,8% en sujetos con sobrepeso y 0,1% en sujetos normales). Cerca del 80% de los adolescentes que presentaba SM tenían sobrepeso u obe-

sidad. Duncan et al<sup>15</sup>, sobre 991 adolescentes entre 12-19 años procedentes del NHANES 1999-2000, informaron que la prevalencia había ascendido al 6,4%. En 2007, Goodman et al<sup>16</sup>, en una población escolar de 1.098 adolescentes, encuentran una prevalencia entre el 3,4 y el 5,2% en función de la definición utilizada, siendo en los obesos de entre el 14,8 y 23,6%. También observa que el diagnóstico categórico de SM durante la adolescencia es inestable. En España, López Capapé et al en 2006<sup>17</sup> estudian una población con un índice de masa corporal (IMC) por encima de 2 desviaciones estándar y encuentran una prevalencia del 18%. Tapia et al en 2007<sup>18</sup> estudiaron una población de obesos de entre 6-14 años y encontraron SM en el 18,6% de los sujetos con una frecuencia mayor en sujetos puberales (26,2%) que en prepuberales (12,7%). Esta prevalencia es más baja que la hallada en los estudios realizados en niños obesos americanos por Cook et al (28,7%)<sup>7</sup>, Cruz et al (30%)<sup>9</sup>, Weiss et al (38,7%)<sup>10</sup> y de Ferranti et al (31,2%)<sup>8</sup>, pero similar a la encontrada por Yoshinaga et al en Japón (17,7%)<sup>19</sup> y Agirbasli et al en Turquía (21%)<sup>20</sup>.

## Lectura rápida



### Prevalencia

Los estudios prevalencia del SM en los niños y adolescentes tienen la limitación de que al no haber existido hasta 2007 una definición de consenso como tal los criterios diagnósticos no sean homogéneos. En EE.UU. la prevalencia en adolescentes del estudio NHANES (1988-1994) fue del 4,2% y puso de manifiesto que aumentaba mucho en sujetos con obesidad (28,7%). Cerca del 80% de los adolescentes que presentaba SM tenían sobrepeso u obesidad. El estudio sobre el grupo procedente del NHANES 1999-2000 reveló que la prevalencia había ascendido al 6,4%. En España, en 2007 un estudio de una población de obesos de entre 6-14 años encontró el SM en el 18,6% de los sujetos, con una frecuencia mayor en sujetos puberales (26,2%) que en prepuberales (12,7%).



## Lectura rápida



### Obesidad

El estudio Bogalusa mostró que el sobrepeso infantil está relacionado con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular en el adulto. En adultos está bien establecido que el exceso de grasa visceral está asociado a un aumento del riesgo cardiovascular, independientemente de la grasa corporal total. Hay evidencias de que el perímetro abdominal en los niños es un predictor independiente de resistencia a la insulina, valores lipídicos y presión arterial, todos ellos componentes del SM. La correlación entre el perímetro abdominal y la grasa visceral se ha demostrado en niños y jóvenes.



**Tabla 3.** Definición de consenso de la IDF del síndrome metabólico en niños y adolescentes

#### Grupo de edad entre 6 y menos de 10 años

No puede realizarse el diagnóstico de SM en este grupo

Perímetro abdominal  $\geq$  al p90

Deberían realizarse además otras determinaciones si hay una historia familiar de SM, diabetes tipo 2, dislipemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad

#### Grupo de edad entre 10 y menos de 16 años

Diagnóstico de SM cuando:

Perímetro abdominal  $\geq$  al p90 o el punto de corte para adultos si es inferior, más 2 de los siguientes 4 factores:

1. Triglicéridos elevados:  $\geq 1,7$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl)
2. Colesterol HDL reducido:  $< 1,03$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl)
3. Presión arterial elevada: sistólica  $\geq 130$  o diastólica  $\geq 85$  mmHg
4. Glucemia plasmática en ayunas:  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl)\* o diabetes tipo 2 previamente conocida

#### Grupo de edad de 16 años o mayores

Diagnóstico de SM cuando:

Se recomienda utilizar los mismos criterios que en los adultos (4).

Obesidad central (definida como un perímetro abdominal  $\geq 94$  cm para varones y  $\geq 80$  cm para mujeres de origen europeo, existiendo valores específicos para otros grupos étnicos), más 2 de los siguientes 4 factores:

1. Triglicéridos elevados:  $\geq 1,7$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl) o estar ya en tratamiento específico para hipertrigliceridemia
2. Colesterol HDL reducido:  $< 1,03$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl) en varones y  $< 1,29$  mmol/l ( $< 50$  mg/dl) en mujeres, o estar ya en tratamiento específico para estas anomalías lipídicas
3. Presión arterial elevada: PAS  $\geq 130$  o PAD  $\geq 85$  mmHg, o estar ya en tratamiento por HTA
4. Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l ( $\geq 100$  mg/dl) o diabetes tipo 2 previamente conocida

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica;

PAS: presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico.

\*Por motivos clínicos, aunque no para el diagnóstico del SM, si la glucemia plasmática en ayunas se encuentra entre 100-125 mg/dl y no se conoce que el paciente tenga diabetes, debería realizarse un test de sobrecarga oral de glucosa.

## Componentes del síndrome metabólico

### Obesidad

En 2004, la OMS comunicó que se estimaba que 22 millones de niños menores de 5 años y el 10% de los niños entre los 5 y 17 años presentaban sobrepeso o eran obesos. Actualmente estima que son unos 42 millones, y que 35 millones de ellos habitan en países en vías de desarrollo<sup>1</sup>. En España, el estudio enKid en 2003 ya informó de una prevalencia de la obesidad de un 13,9% y de un 26,3% de sobrepeso y obesidad<sup>2</sup>.

El estudio Bogalusa mostró que el sobrepeso infantil está relacionado con el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular en el adulto y esto es atribuible a la tendencia que existe a mantener el sobrepeso u obesidad de la infancia al pasar a la edad adulta<sup>21</sup>.

El grado de adiposidad durante la infancia es un fuerte predictor de obesidad, resistencia a

la insulina<sup>22</sup> y anomalías lipídicas en la edad adulta<sup>23</sup> y se ha asociado significativamente con el desarrollo del riesgo cardiovascular en los adultos jóvenes<sup>24</sup>.

En adultos, está bien establecido que el exceso de grasa visceral está relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular, independientemente de la grasa corporal total<sup>25</sup>. Hay evidencias de que el perímetro abdominal en los niños es un predictor independiente de resistencia a la insulina<sup>26</sup>, valores lipídicos y presión arterial, todos ellos componentes del SM<sup>27</sup>. La correlación entre el perímetro abdominal y la grasa visceral se ha demostrado en niños y jóvenes<sup>28</sup>. En la actualidad se dispone de curvas percentiladas de perímetro abdominal para niños españoles<sup>29</sup>.

La grasa visceral produce citocinas proinflamatorias (interleucina 6 [IL-6] y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) y adipocitocinas (adiponectina y leptina) cuya función secretora parece estar directamen-



**Tabla 4.** Criterios para el diagnóstico de la diabetes de la Asociación Americana de Diabetes<sup>48</sup>

1.  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ : el análisis deberá realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por el Programa nacional de estandarización de la glucohemoglobina (NGSP) de Estados Unidos y estandarizado para el Estudio sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT)\*
2. Glucemia en ayunas en plasma venoso  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l): el ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h\*
3. Glucemia en plasma venoso a las 2 h  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa: la prueba deberá realizarse tal y como lo describe la Organización Mundial de la Salud, es decir, con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua\*
4. Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o de crisis hiperglucémica: glucemia al azar en plasma venoso  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l)

\*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los criterios del 1 al 3 deberían ser confirmados repitiendo la prueba.

te asociada con la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>30</sup>. La hiperexpresión por el tejido adiposo y sus macrófagos de IL-6 y TNF- $\alpha$  participa indirectamente en un aumento de la lipólisis y de la síntesis hepática de ácidos grasos, aumentando de esta forma los valores séricos de ácidos grasos y triglicéridos. La cascada inflamatoria desencadenada por estas citocinas se incrementa con la hiperinsulinemia. Además, la IL-6 y el TNF- $\alpha$  disminuyen la señal del receptor de la insulina produciendo el aumento de la RI<sup>31</sup>.

Por otra parte, la proteína C reactiva (PCR) se produce en el hígado y está regulada por las citocinas inflamatorias, fundamentalmente IL-6 y TNF- $\alpha$ . Se ha localizado en las placas ateroscleróticas y en el infarto agudo de miocardio (IAM), donde inicia la activación del complemento. En adolescentes sanos se ha asociado significativamente con la RI y los componentes del SM. Sin embargo, al ajustar sus valores en función de la grasa corporal esta asociación resulta atenuada, lo cual sugiere que la obesidad precede el incremento de la PCR<sup>32</sup>. Las relaciones temporales y causales son inciertas.

Respecto al papel que podría desempeñar el estrés oxidativo, modelos experimentales en animales sugieren que la obesidad precoz ocasionada por una dieta muy calórica y rica en grasas produce un aumento del estrés oxidativo vascular y disfunción endotelial, previamente al desarrollo de la RI y al estrés oxidativo sistémico<sup>33</sup>. En adolescentes, se ha documentado una asociación significativa entre la HTA y el estrés oxidativo, independiente del IMC<sup>34</sup>. También existen relaciones significativas entre el estrés oxidativo con

la adiposidad y la RI<sup>35</sup>. Este tema se perfila como una importante área para futuras investigaciones.

El papel del cortisol como mediador de la acumulación visceral de grasa, de la RI y de la DM2 se ha demostrada en animales. Hay evidencias convincentes de la asociación entre el cortisol elevado y el estrés psicológico con la distribución grasa de predominio abdominal en adultos<sup>36</sup>. Los datos sugieren que el cortisol es importante tanto para el aumento de la adiposidad visceral como en la promoción del SM.

### Hipertensión

La HTA es un componente fundamental del SM<sup>6</sup> y se comporta como un factor de confusión respecto a la RI dada la relación independiente existente entre HTA y obesidad.

El aumento en el tono del sistema nervioso simpático (SNS) se ha asociado en los adolescentes con la obesidad y tanto la insulina como la leptina parecen tener un efecto directo sobre la actividad de éste.

Algunos estudios han mostrado la correlación entre los valores de insulina en ayunas con la presión arterial en niños y adolescentes<sup>37</sup>. Otros estudios en adolescentes<sup>38</sup>, sin embargo, no han encontrado correlaciones significativas entre la presión arterial con la insulina en ayunas, la RI, el nivel de triglicéridos, el cHDL y el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Sin embargo, cuando los factores del SM se consideraron como un *cluster* en vez que de forma independiente, y la comparación se realizó entre los niños con presión arterial alta y con presión arterial baja, en los niños con presión arterial alta la presencia del *cluster* de factores fue significativamente

## Lectura rápida



### Resistencia insulínica y alteración en la tolerancia a la glucosa

La resistencia insulínica (RI) como el eje central de la patogenia del SM es defendida por muchos autores. En la práctica clínica diaria, la medida analítica del grado de RI resulta muy complicada, por lo que se ha sustituido por la medida de la grasa visceral a través del perímetro abdominal. La hiperinsulinemia en ayuno, marcador de RI, se asocia con la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Mientras el páncreas es capaz de compensar la RI la glucemia permanece dentro de los límites normales. Sin embargo, en algunos individuos la capacidad de las células  $\beta$  se erosiona a través del tiempo y desemboca en una diabetes tipo 2 (DM2). Los factores que hacen que en algunos individuos progrese la alteración hasta una DM2 no son actualmente bien conocidos, aunque se sabe que existe una fuerte predisposición familiar.



## Lectura rápida



### Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) se comporta como un factor de confusión respecto a la RI dada la relación independiente existente entre HTA y obesidad. El aumento en el tono del sistema nervioso simpático (SNS) se ha asociado en los adolescentes con la obesidad, y tanto la insulina como la leptina parecen tener un efecto directo sobre la actividad de éste. Cuando los factores del SM se consideran como un cluster en vez de forma independiente y se comparan niños con presión arterial alta y con presión baja, en los niños con presión arterial alta la presencia del cluster de factores es mayor.



**Tabla 5. Recomendaciones terapéuticas de la American Heart Association**

Comentario general	Paso 1	Paso 2
<b>Estilo de vida</b>		
Todos: evaluación de la dieta, educación	Adecuar las calorías al crecimiento. Calorías en forma de grasa 25-35% de las que en forma de grasa saturada < 7% y grasa trans < 1%; colesterol < 300 mg/día	
IMC p85-p95	Mantener ese IMC para conseguir que < p85 al aumentar de edad Si el IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> , mantener el peso En los niños de 2-4 años conseguir reducciones del IMC logrando un aumento de peso < 1 kg por cada 2 cm de crecimiento lineal	
IMC > p95	Adolescentes: pérdida de 1-2 kg/mes para reducir IMC; niños más jóvenes: mantener el peso	Remitir al dietista
IMC ≥ p95 y comorbilidad	Pérdida de 1-2 kg/mes para lograr un IMC más saludable; evaluar la necesidad de tratamiento de las comorbilidades	Remitir al dietista ± tratamiento farmacológico
Actividad física	Realizar una historia individualizada enfocada al tiempo que se emplea en el juego activo y frente a una pantalla. Objetivo: ≥ 1 h de juego activo diario + TV-ordenador-videojuegos ≤ 2 h al día. Fomentar la actividad en cada encuentro	Remitir a un especialista en ejercicio físico
<b>Presión arterial</b>		
PAS ± PAD = p90-95 o PA > 120/80 mmHg (obtenida en 3 momentos diferentes a lo largo de 1 mes) más exceso de peso	Pérdida de peso 1-2 kg/mes para lograr un IMC más saludable mediante la disminución de la ingesta calórica y el aumento de la actividad física	Remitir al dietista
PAS ± PAD > p95 inicial (confirmada en el plazo de 1 semana) o durante 6 meses PAS o PAD > p95		Tratamiento farmacológico
<b>Triglicéridos</b>		
TG = 150-400 mg/dl	Disminuir los azúcares simples; dieta baja en grasa saturadas y trans	
TG = 150-1.000 mg/dl más exceso de peso	Remitir al dietista para el manejo de la pérdida de peso; formación sobre equilibrio energético y recomendaciones sobre actividad física (véase arriba)	Si TG 700-1.000 mg/dl: considerar fibratos o niacina si > 10 años de edad
TG ≥ 1.000 mg/dl	Considerar fibratos o niacina	
<b>Glucosa</b>		
Glucemia en ayunas 100-126 mg/dl más exceso de peso	Pérdida de peso 1-2 kg/mes para lograr un IMC más saludable mediante la disminución de la ingesta calórica y el aumento de la actividad física	
Glucemia en ayunas 100-126 mg/dl repetidamente	Remitir al endocrinólogo	Tratamiento farmacológico sensibilizador a la insulina por el endocrinólogo
Glucemia casual > 200 mg/dl o > 126 mg/dl en ayunas Mantener HbA <sub>1c</sub> < 7%	Remitir al endocrinólogo; tratamiento para la diabetes	

IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos. Tomada de Steinberger et al. Circulation. 2009.

te mayor. En 2007 el estudio longitudinal Fels describió una fuerte asociación entre la HTA en la infancia y el desarrollo del SM en la edad adulta<sup>39</sup>.

### Anomalías lipídicas

Las anomalías lipídicas y en particular la elevación de los TG y el descenso del cHDL están fuertemente asociadas con la RI<sup>40</sup>. Sin embargo, se desconoce aun si es la RI la que induce la dislipemia o si ambas son consecuencia de un mecanismo subyacente común. Los datos del Bogalusa Heart Study han mostrado que los niños con sobrepeso presentan unos valores significativamente más elevados de colesterol total, cLDL, TG y más bajos de cHDL que los niños con un peso normal<sup>41</sup>. Se ha propuesto la existencia del “fenotipo de la cintura hipertrigliceridémica” en adultos como predictor del SM. En un estudio en adolescentes y tomando como puntos de corte los criterios del ATP III modificados para TG séricos ( $\geq 110$  mg/dl) y perímetro abdominal  $\geq p90$  para edad y sexo se muestra la presencia simultánea de estos criterios junto a una acumulación de otras anomalías metabólicas, característica del SM<sup>42</sup>.

La apolipoproteína CIII, un marcador de lipoproteínas ricas en TG que están aumentadas en el SM, retrasa el aclaramiento de TG. Esto puede explicar por qué hay una preponderancia de partículas LDL pequeñas y densas en el contexto de síndrome metabólico, junto con la hipertrigliceridemia. Estas partículas pueden tener un potencial aterogénico aumentado. Se ha demostrado en niños una alta prevalencia de estas partículas en asociación con obesidad abdominal, grasa visceral y RI<sup>43</sup>. En la raza negra la hipertrigliceridemia es menos frecuente y el nivel de apolipoproteína CIII es racialmente más bajo. Dado que la dislipemia como en la actualidad está definida es menos frecuente en ellos, aunque ello no signifique que presenten un menor riesgo de DM2 o de enfermedad cardiovascular, se postula que quizás deberían establecerse en la raza negra otro tipo de umbrales para definir la dislipemia.

### Resistencia a la insulina

La RI como el eje central de la patogenia del SM es defendida por muchos autores y queda reflejado este hecho en su importancia como criterio diagnóstico en los criterios de la OMS<sup>3</sup>. Dada la dificultad que conlleva en la clínica diaria la determinación analítica del grado de RI, la medida de la grasa visceral a

través del perímetro abdominal se ha posicionado como el factor sine qua non en la definición de la IDF por su relación con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y la RI.

El papel de la insulinemia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular es objeto de controversia. Se sabe que la hiperinsulinemia en ayuno, marcador de RI, se asocia con la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular<sup>44</sup>. Hay evidencias de que la insulina actuaría directamente en la patogenia de la enfermedad cardiovascular pero contrariamente también se le han constatado efectos que dificultan la aterogénesis. Es posible que la hiperestimulación crónica del receptor de la insulina por la hiperinsulinemia produzca respuestas alternativas y la acción de la hormona se vea modificada.

Tanto la alteración en la respuesta a la insulina del hígado como del tejido adiposo como de ambas, puede llevar a la acumulación de ácidos grasos (AGL) circulantes que pueden conducir al aumento compensatorio de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas<sup>45</sup>. Con el paso del tiempo los individuos con RI llegan a presentar hiperinsulinemia. Mientras el páncreas es capaz de compensar la RI la glucemia permanece dentro de los límites normales. Sin embargo, en algunos individuos la capacidad de las células  $\beta$  se erosiona a través del tiempo y desemboca en una DM2<sup>46</sup>.

Considerada una enfermedad del adulto, en la última década y paralelamente al aumento de la obesidad infantil, el diagnóstico de la DM2 ha sido mucho más frecuente. En función de la composición étnica de la población estudiada, entre el 8 y 50% de los adolescentes diagnosticados de diabetes presentan una DM2. Datos del estudio NHANES III revelan que la prevalencia de DM2 en los adolescentes es de 4,1/1.000<sup>47</sup>, coincidiendo su aumento con el aumento del sobrepeso y el sedentarismo en la infancia (tabla 4)<sup>48</sup>.

Los niños con DM2 normalmente están asintomáticos y presentan de una leve a moderada hiperglucemia durante la adolescencia junto con obesidad, signos de RI y otros componentes del SM. Debido a lo relativamente reciente del problema en los adolescentes, hay pocos datos de seguimiento a largo plazo.

Los individuos obesos desarrollan diferentes grados de RI, pero no todos desarrollan intolerancia a la glucosa. Los factores que hacen que en algunos individuos progrese la alteración hasta una DM2 no son actualmente bien conocidos, aunque se sabe que existe una fuerte predisposición familiar. Cuando la DM2 comienza en la

## Lectura rápida



### Dislipemia

Las anomalías lipídicas y en particular la elevación de los triglicéridos (TG) y el descenso del c-HDL están fuertemente asociadas con la resistencia insulínica. Sin embargo se desconoce aún si la RI es la que induce la dislipemia o si ambas son consecuencia de un mecanismo subyacente común.

### Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento específico para el agrupamiento de factores de riesgo en los niños más allá de reducir la obesidad, incrementar la actividad física y tratar los diferentes componentes del SM.



## Bibliografía recomendada

American Diabetes Association.  
Diagnosis and classification  
of diabetes mellitus. Diabetes  
Care. 2010;33 Suppl 1:62-9.

*Este artículo, incluido en el  
suplemento anual que publica  
la AAD a principios de año,  
recoge los criterios actuales para  
el diagnóstico de la diabetes.*

Cook S, Weitzman M,  
Auinger P, Nguyen M,  
Dietz WH. Prevalence  
of a metabolic syndrome  
phenotype in adolescents.  
Arch Pediatr Adolesc Med.  
2003;157:821-7.

*Estudio de prevalencia en  
el que el autor elabora una  
modificación de los criterios  
para adultos del NCEP ATP  
III, que posteriormente se ha  
utilizado en otros estudios.*

IDF consensus definition of  
the metabolic syndrome in  
children and adolescents.  
Disponible en: [http://www.  
idf.org/webdata/docs/Mets\\_  
definition\\_children.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf)

*Acceso libre. Se puede descargar  
un folleto específico sobre  
la definición del síndrome  
metabólico en niños y  
adolescentes. También se  
pueden encontrar los valores  
del perímetro abdominal para  
diferentes etnias.*

infancia, el riesgo de aterosclerosis acelerada es mayor que cuando la enfermedad comienza en la edad adulta.

### Otras enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico

En las mujeres, el exceso de grasa visceral se relaciona con el hiperandrogenismo y éste, frecuentemente, se asocia con la RI<sup>49</sup>. Estas alteraciones metabólicas tienen lugar claramente en las mujeres adolescentes con SM y que presentan también un alto riesgo de padecer un síndrome del ovario poliquístico.

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica, otra enfermedad asociada al SM, es difícil de estimar en niños, ya que su diagnóstico se realiza mediante biopsia hepática. Un estudio de 2006<sup>50</sup> encontró una prevalencia del 38% en autopsias de niños obesos.

## Factores de riesgo y líneas para futuras investigaciones

Los hijos cuyos padres presentan el SM tienen un riesgo alto de desarrollarlo ellos mismos, dado que comparten factores genéticos y ambientales. La importancia de una identificación precoz de estos niños no debe de ser minusvalorada.

Los resultados de los estudios longitudinales a largo plazo que se están realizando aportarán una importante información sobre la etiología y progresión del SM en los niños y adolescentes.

Las líneas de investigación sobre las que se han realizado recomendaciones de estudio son<sup>11,31</sup>:

- Las bases moleculares del SM.
- El papel que la predisposición genética y el entorno prenatal y neonatal tienen en el desarrollo de una futura RI y el SM; el bajo peso al nacer y el patrón de crecimiento.
- Las diferencias raciales/étnicas que existen en los mecanismos y las vías que conducen al SM.
- La relación entre exposición al medio ambiente o a toxinas y el desencadenamiento del síndrome.
- El estudio de la leptina y su mecanismo de regulación del peso corporal, así como de la adiponectina durante la infancia y adolescencia. Determinar su valor como predictores de la aparición del SM en la edad adulta.
- Estudio en la primera infancia de las vías que unen la RI y la obesidad con otros componentes del SM.

— El papel que desempeña el tratamiento médico de la RI, en la prehipertensión, en los cambios vasculares precoces, en la elevación de los triglicéridos y en el descenso del cHDL.

— La estabilidad del fenotipo del SM a lo largo de la infancia y adolescencia en estudios a gran escala.

— Seguimiento de cohortes multiétnicas hasta la edad adulta que determinen la historia natural y la efectividad de las intervenciones, en concreto sobre el estilo de vida.

## Prevención y tratamiento

Las intervenciones con una combinación de dieta y actividad física son las que parecen proporcionar las mayores mejoras en los componentes del SM. Actualmente, no existe un tratamiento específico para el agrupamiento de los factores de riesgo en los niños más allá de reducir la obesidad, incrementar la actividad física y tratar los diferentes componentes del SM. Además, Goodman et al en 2007<sup>16</sup> realizaron el seguimiento de un grupo de adolescentes y encontraron una inestabilidad en el diagnóstico categórico de SM que podría reflejar una baja utilidad clínica durante esta época de la vida y el uso de fármacos específicos para el SM durante la adolescencia, por tanto, podría ser prematuro (tabla 5).

## Bibliografía



- Importante
- ● Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight. Disponible en: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood\\_what/en/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/index.html) [consulta en mayo 2010].
2. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). Med Clin. 2003;121:725-32.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf) [consulta mayo de 2010].
4. 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.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome-a new world-wide definition from the International Diabetes Federation Consensus. Lancet. 2005;366:1059-62.



## Bibliografía recomendada

Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009;119:628-47.

*Documento del actualización del publicado por la asociación en 2003, en el que se recogen los aspectos fundamentales del síndrome metabólico, enfocado hacia los factores de riesgo cardiovascular.*

Zimmer P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8:299-306.

*Este artículo plasma la definición de consenso de la IDF y la justificación del porqué de sus criterios, haciendo especial hincapié en el perímetro abdominal como criterio sine qua non.*

6. 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. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
7. ● Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-827.
8. 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.
9. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:108-113.
10. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
11. ● Zimmer P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al.; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8:299-306.
12. Maffei C, Pietrobello A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. 2001;9:179-87.
13. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
14. NHBPEP. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1996;98:649-58.
15. Duncan GE, Sierra ML, Zhou X-H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004;27:2438-43.
16. Goodman E, Daniels SR, Meigs BJ, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*. 2007;115:2316-22.
17. López-Capapé M, Alonso, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:313-9.
18. Tapia L, López JP, Jurado A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr*. 2007;67:352-61.
19. Yoshinaga M, Tanaka S, Shimago A, Sameshima K, Nishi J, Nomura Y. Metabolic syndrome in overweight and obese Japanese children. *Obes Res*. 2005;13:1135-40.
20. Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metab Clin Exp*. 2006;55:1002-6.
21. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108:712-8.
22. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001;138:469-73.
23. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescents overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996;45:235-40.
24. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation*. 1999;99:1471-6.
25. Björntorp P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20 (Suppl 8): S26-8.
26. 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.
27. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care*. 2006;29:1599-604.
28. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes*. 2006;30:23-30.
29. AEP-SENC-SEEDO, editores. Dossier de consenso. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Madrid: IM&C; 2002.
30. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 (Suppl 3):24-34.
31. ● Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009;119:628-47.
32. Moran A, Steffen LM, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Pankow JS, Hong CP, et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care*. 2005;28:1763-8.
33. Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H904-11.
34. Túri S, Friedman A, Bereczki C, Papp F, Kovács J, Karg E, et al. Oxidative stress in juvenile essential hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:145-52.
35. Sinaiko A, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005;111:1985-91.
36. Andrew R, Gale CR, Walker BR, Seckl JR, Martyn CN. Glucocorticoid metabolism and the metabolic syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002;110:284-90.
37. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Åkerblom HK. Insulin and blood pressure among healthy children: cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens*. 1996;9:194-9.
38. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens*. 2002;20:509-17.
39. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119:237-46.
40. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23:201-29.
41. 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(pt 1):1175-82.
42. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:36-46.
43. Kang HS, Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Allison J, Le NA. Low-density lipoprotein particle size, central obesity, cardiovascular fitness, and insulin resistance syndrome markers in obese youths. *Int J Obes*. 2002;26:1030-5.
44. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation*. 1998;97:996-1001.
45. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest*. 2000;106:329-33.
46. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346:1756]. *N Engl J Med*. 2002;346:802-10.
47. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Englauf MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*. 2000;136:664-72.
48. ● American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 (Suppl 1):S62-9.
49. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Böckmann A, Benz R, Mayer H, et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3469-75.
50. 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.