

Obesidad y síndrome metabólico en la infancia

R. BARRIO, M. LÓPEZ-CAPAPÉ, E. COLINO, C. MUSTIELES
Y M. ALONSO

Unidad de Endocrinología y Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN CHILDHOOD

In the last decade, overweight and obesity have increased in children and adolescents in all countries. These patients, especially those from certain ethnic groups, are now being diagnosed with impaired glucose tolerance and even type 2 diabetes. Early signs of insulin resistance syndrome and cardiovascular risk are also present. These risk factors appear to act in an additive fashion.

Key words: Type 2 diabetes. Obesity. Insulin resistance. Cardiovascular risk factors. Childhood. Adolescence.

La obesidad está aumentando de manera ostensible en el niño y en el adolescente en la última década en todos los países. En estos pacientes, sobre todo los de ciertas etnias, se han comenzado a encontrar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y se ha llegado incluso a presentar diabetes tipo 2. También muestran signos precoces de insulinoresistencia y factores de riesgo cardiovascular. La presencia de diferentes factores de riesgo tiene un efecto aditivo.

Palabras clave: Diabetes tipo 2. Obesidad. Insulinoresistencia. Factores de riesgo cardiovascular. Infancia. Adolescencia.

OBESIDAD

La prevalencia de obesidad se ha incrementado en las últimas 2 décadas de forma alarmante y ha alcanzado valores de pandemia. Se estima que más de 1.000 millones de personas en el mundo son obesos¹. En Estados Unidos, el 65% de la población adulta y el 15% de los niños presentan sobrepeso u obesidad^{2,3}, sin objetivarse una tendencia descendente de esas cifras en los estudios epidemiológicos publicados en el año 2004⁴.

En la actualidad, la obesidad en la población pediátrica es el trastorno nutricional más frecuente. La incidencia de sobrepeso en la infancia se ha triplicado en los últimos 30 años⁵. Deckelbaum et al⁶ refieren que unos 22 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso en el mundo, con una prevalencia creciente en los países desarrollados. En una valoración reciente realizada en España se muestra que el 16% de los niños entre 6 y 12 años presentan obesidad, datos muy próximos a los de la población infantil norteamericana.

El último estudio NHANES⁴ (Estados Unidos), realizado entre los años 1999 y 2002 en población pediátrica, demuestra un incremento de la obesidad comparado con datos de 1988-1994⁷. La obesidad ha pasado del 7,2 al 10,3% en los niños de 2-5 años; del 11,3 al 15,8% en los de 6-11 años y del 10,5 al 16,1% en los de 12-19 años; la prevalencia de sobrepeso es del 22,6, el 31,2 y el 30,9% en cada grupo de edad, respectivamente⁴, sin evidenciarse tampoco mejoría en relación con los datos del estudio NAHNS de 1999-2000³. Se han encontrado resultados semejantes en otras partes del mundo.

La presencia de obesidad en estas edades es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la obesidad en la época adulta. Más de 2 terceras partes de los niños mayores de 10 años con obe-

Correspondencia: Raquel Barrio.
Hospital Ramón y Cajal Madrid. España
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 27-09-2004; aceptado para su publicación el 30-09-2004.

sidad son obesos de adultos, lo que conlleva una mayor morbilidad a corto y largo plazo⁸ con un sustancial efecto en el riesgo cardiovascular. La obesidad en los adultos jóvenes disminuye la esperanza de vida en 5-20 años. El incremento en la frecuencia y gravedad de la obesidad infantil lleva a un aumento de las complicaciones médicas y de los costes sanitarios. Entre las consecuencias de la obesidad infantil están la apnea de sueño, los problemas ortopédicos, el hiperandrogenismo, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular⁹.

Las modificaciones ambientales (incremento de la ingesta calórica y disminución de la actividad física)¹⁰ se pueden considerar los principales factores de la epidemia actual de obesidad en el mundo, ya que la carga genética no cambia en un período tan corto. A favor de la existencia también de un componente genético de la obesidad están los estudios realizados en gemelos y en adoptados; estos estudios han indicado una herencia de la masa grasa entre el 40 y el 70%¹¹.

Existen períodos de mayor riesgo para el desarrollo de la obesidad en el niño y el adolescente y es importante identificarlos. En el niño, después de un aumento inicial del índice de masa corporal (IMC) en el primer año, disminuye y vuelve a aumentar de nuevo en el período conocido como rebote adiposo (de los 4 a 8 años). Éste es el primer período de riesgo de obesidad, independiente del riesgo parental. En los niños en los que el rebote comienza más pronto hay un mayor riesgo de obesidad persistente. En general, los niños con mayor riesgo de desarrollar obesidad son aquellos con ambos padres obesos.

El segundo período de riesgo para el desarrollo de la obesidad es la adolescencia. En la pubertad, en el sexo femenino aumenta la grasa corporal con acumulación en la región glútea, mientras que en los varones disminuye la grasa corporal, pero su acumulación es central. Es el depósito de grasa visceral el que aumenta el riesgo cardiovascular, por ello el riesgo de persistencia de la obesidad es mayor en las mujeres adolescentes, pero el riesgo de mortalidad asociada con la obesidad es más alto en los varones. La morbilidad en el adulto obeso es más elevada si ha habido previamente obesidad en la adolescencia.

Definición de obesidad

La definición ideal de la obesidad se basa en el porcentaje de grasa corporal, lo que no es sinónimo de exceso de peso. El IMC (peso/talla² [kg/m²]) es el método clínico estandarizado para definir la obesidad en los adultos y proporciona en los niños un índice razonable de adiposidad¹² utilizando las gráficas adaptadas a cada población, edad y sexo. Es un método útil y sencillo, pero en la infancia tiene algunos problemas como indicador del peso, porque no tiene una variación lineal con la edad. El IMC es muy bajo al nacimiento, con una media de 13 kg/m², y aumenta hasta 17 kg/m² al año, para disminuir hasta 15,5 kg/m² a la

TABLA 1. Índice de masa corporal: punto de corte para definir sobrepeso y obesidad según el sexo, entre los 2 y 18 años, correspondientes a 25 y 30 kg/m² a los 18 años, obtenidos de los datos del estudio internacional de Cole et al¹³

Edad (años)	IMC 25 kg/m ²		IMC 30 kg/m ²	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
2	18,4	18,0	20,1	20,1
2,5	18,1	17,8	19,8	19,5
3	17,9	17,6	19,6	19,4
3,5	17,7	17,4	19,4	19,2
4	17,6	17,3	19,3	19,1
4,5	17,5	17,2	19,3	19,1
5	17,4	17,1	19,3	19,1
5,5	17,5	17,2	19,5	19,3
6	17,6	17,3	19,8	19,7
6,5	17,7	17,5	20,2	20,1
7	17,9	17,8	20,6	20,5
7,5	18,2	18,0	21,1	21,0
8	18,4	18,3	21,6	21,6
8,5	18,8	18,7	22,2	22,2
9	19,1	19,1	22,8	22,8
9,5	19,5	19,5	23,4	23,5
10	19,8	19,9	24,0	24,1
10,5	20,2	20,3	24,6	24,8
11	20,6	20,7	25,1	25,4
11,5	20,9	21,2	25,6	26,1
12	21,2	21,7	26	26,7
12,5	21,6	22,1	26,4	27,2
13	21,9	22,6	26,8	27,8
13,5	22,3	23,0	27,2	28,2
14	22,6	23,3	27,6	28,6
14,5	23,0	23,7	28,0	28,9
15	23,3	23,9	28,3	29,1
15,5	23,6	24,2	28,6	29,3
16	23,9	24,4	28,9	29,4
16,5	24,2	24,5	29,1	29,6
17	24,5	24,7	29,4	29,7
17,5	24,7	24,8	29,7	29,8
18	25	25	30	30

IMC: índice de masa corporal.

edad de 6 años; desde entonces se incrementa hasta 21 kg/m² a la edad de 20 años.

En los adultos, un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² define el sobrepeso o la obesidad de grado 1; entre 30 y 39,9 kg/m² la obesidad de grado 2 y de 40 kg/m² o superior, la obesidad de grado 3. Es necesario un punto de corte en relación con la edad para definir la obesidad en la infancia, que debe basarse en el mismo principio a diferentes edades, por ejemplo usando percentiles. En Estados Unidos se ha recomendado el percentil 85 para definir sobrepeso y el percentil 95 para definir obesidad, aunque esto es arbitrario. En el *workshop* organizado por la Task Force para obesidad se propuso un punto de corte del IMC para definir sobrepeso y obesidad en la edad pediátrica, que se correspondiera con 25 y 30 kg/m², respectivamente, de la definición del adulto. Cole et al en 2000¹³ recogieron datos de IMC de 10.000 sujetos entre 6 y 18 años de 6 países (Brasil, el Reino Unido, Hong Kong, los Países Bajos, Singapur y Estados Unidos) y establecieron unos puntos de corte que se corresponden con el IMC de 25 y 30 kg/m² de los adultos para definir sobrepeso y obesidad entre los 2 y 18 años (tabla 1). Según este estu-

TABLA 2. Criterios de síndrome metabólico (NCEP ATPIII)^{17,18} en adultos y adolescentes

	Adultos	Adolescentes
Obesidad abdominal: cintura (cm)		
Varón	102	> p90
Mujer	88	> p90
Hipertrigliceridemia (mg/dl)	≥ 150	≥ 110
cHDL bajo (mg/dl)		
Varón	< 40	< 40
Mujer	> 50	< 40
Hipertensión	> 130/85	> p90
Elevación de la glucemia		
Ayunas (mg/dl)	> 110	> 110
2 h post-SOG	140-200	140-200

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

dio, el sobrepeso se corresponde con el percentil 85 y obesidad con el percentil 95 en los niños y adolescentes en Estados Unidos. En las tablas españolas (aunque no con precisión, sobre todo en las mujeres) podrían corresponder con el p90 y p97. Hay que señalar que el IMC de 30 kg/m² o el equivalente para las edades infantiles de los datos recogidos por estos autores es superior al percentil 97 de la población infantojuvenil española. Nosotros, desde el punto de vista práctico, consideraremos sobrepeso un IMC entre el p90 y p97 y obesidad cuando el IMC es superior al p97.

SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es una situación patológica caracterizada por la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, que lleva a alteraciones metabólicas y hemodinámicas conocidas como *síndrome metabólico*. Reaven, en 1988, fue el primero en describir dicho síndrome, también llamado síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, como la asociación de obesidad central, hiperinsulinemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e incremento en la incidencia de enfermedad coronaria¹⁴. Esta situación también incluye hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, hipercoagulabilidad y defectos en el sistema fibrinolítico, hiperandrogenismo e hígado graso. En la actualidad, se afirma que el síndrome metabólico incluye diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia y un medio vascular inflamatorio protrombótico¹⁵. La obesidad desempeña un papel central en el desarrollo del síndrome que incrementa el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Recientemente se sugiere que el síndrome metabólico puede originarse intraútero¹⁶.

El síndrome metabólico, conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y diabetes tipo 2 en adultos, se define por la presencia de 3 o más de los criterios de la National Cholesterol Education Panel (NCEP) en su publicación de Adult Treatment Panel III (ATP III)¹⁷. Estos criterios se han modificado para su uso en adolescentes

TABLA 3. Componentes metabólicos del síndrome de resistencia a la insulina⁵⁹

<i>Algún grado de intolerancia a la glucosa</i>
Alteración de la glucosa en ayunas
Alteración de la tolerancia a la glucosa
<i>Anomalías del metabolismo del ácido úrico</i>
Aumento del ácido úrico en plasma
Aumento del aclaramiento renal del ácido úrico
<i>Dislipemia</i>
Aumento de triglicéridos
Disminución del cHDL
cLDL de partículas de pequeño tamaño y densas
<i>Cambios hemodinámicos</i>
Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
Aumento de la retención renal de sodio
Aumento de la presión arterial
<i>Factores protrombóticos</i>
El inhibidor 1 del activador del plasminógeno
Aumento del fibrinógeno
<i>Marcadores de inflamación</i>
Proteína C reactiva
Leucocitosis
<i>Disfunción endotelial</i>
Adhesión de células mononucleares
Concentración plasmática de moléculas celulares de adhesión
Concentración plasmática de dimetil-arginina asimétrica
Vasodilatación dependiente del endotelio

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

por Cook et al en 2003¹⁸. Para ello, se han basado en los criterios del NCEP Report para Pediatría de 1991, los de la American Diabetes Association (ADA) para diabetes en el niño de 2000 y la Task Force para el diagnóstico de la hipertensión en la infancia (tabla 2). Estudios recientes han revelado la presencia de componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes, y su diagnóstico es fundamentalmente clínico.

El síndrome de resistencia a la insulina abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluye la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, el síndrome de ovario poliquístico y la esteatohepatitis no alcohólica. No todos los individuos con resistencia a la insulina/hiperinsulinémicos desarrollan el conjunto de estas anomalías (tabla 3).

En este síndrome, la obesidad y la resistencia a la insulina parecen desempeñar un papel fundamental^{19,20}. Múltiples estudios demuestran que tener sobrepeso en la infancia y la adolescencia se asocia de manera significativa con resistencia a la insulina.

Estudios recientes revelan la presencia de componentes de resistencia a la insulina en el niño y el adolescente, y se ha encontrado una ligazón entre la obesidad y las alteraciones lipídicas con la resistencia a la insulina que persiste hasta la edad adulta^{21,22}. El 22% de los adultos presenta síndrome metabólico y su frecuencia se incrementa con la edad²³. La incidencia de síndrome metabólico en la infancia es menos conocida, pero dado que también ha existido un incremento llamativo de la obesidad en estas edades es probable que también esté aumentando.

El Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994¹⁸, que estudia la prevalencia y la

distribución del síndrome metabólico entre los adolescentes americanos (2.340 sujetos), encuentra que el 4,2% de los adolescentes de entre 12 y 19 años (el 6,1% en los varones y el 2,1% en las mujeres) tienen criterios de síndrome metabólico. En este grupo, el 28,7% de los adolescentes con obesidad ($IMC > p95$), el 6,8% de los que tienen sobrepeso (IMC entre $p85$ - $p95$) y el 0,1% con $IMC < p85$ tienen criterios de síndrome metabólico. Dichas prevalencias se han incrementado de forma paralela al incremento de obesidad en la última década y han alcanzado el 50% en adolescentes con obesidad grave en el estudio de Weiss²⁴. En este estudio, la prevalencia de síndrome metabólico se incrementa significativamente con el incremento de la resistencia a la insulina.

La pérdida de peso disminuye la concentración de insulina e incrementa la sensibilidad a ésta, por lo que la pérdida de peso y las modificaciones del estilo de vida pueden alterar la incidencia del síndrome metabólico y mejorar el perfil de riesgo cardiovascular²⁵. Es importante dilucidar cuándo los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se transforman en enfermedad; esto plantea la disyuntiva de cuándo hay que actuar desde el punto de vista terapéutico.

Aunque los individuos obesos tienden a tener resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y dislipemia, no todos los sujetos con sobrepeso u obesidad están incluidos²⁶. En algunos estudios sólo la mitad de los adultos obesos tienen resistencia a la insulina y alteraciones glucídicas y lipídicas.

La prevalencia de la resistencia a la insulina está incrementada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión esencial y enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria son predictores independientes de los 3 síndromes clínicos²⁷⁻²⁹.

La resistencia a la insulina se basa en una respuesta tisular disminuida a la acción de la insulina. Inicialmente, la célula β trata de superar este estado incrementado la producción de insulina lo que lleva a hiperinsulinemia; cuando esto fracasa aparecen alteraciones del metabolismo hidrocarbonado hasta diabetes franca.

Las dificultades para medir la sensibilidad a la insulina hacen difícil la identificación de individuos resistentes a la misma en la población general. Para identificar a los sujetos resistentes a la insulina podemos utilizar diversos métodos, pero hay que tener en cuenta que la sensibilidad y los valores de insulina no siempre guardan una correlación estrecha y que la variabilidad en los valores de insulina no sólo se debe a cambios en la resistencia a la insulina sino que interviene también el aclaramiento de la insulina y el IMC .

La presencia de resistencia a la insulina se asocia frecuentemente con hiperinsulinemia, lo que refleja la compensación de la célula β , pero la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son fenómenos separados, aunque ambos contribuyen al fenotipo de la resistencia a la insulina. Las concentraciones plasmáticas

de insulina pueden ser marcador de resistencia a la insulina, aunque con muchas reservas, entre ellas, que no existe una estandarización en la metodología de la determinación de la insulina lo que hace difícil comparar los resultados de diferentes laboratorios.

El San Antonio Heart Study, realizado en 3.000 sujetos, demostró una relación lineal entre la insulina basal y la masa grasa. A los 8 años de seguimiento de 1.000 sujetos se evidenció que el aumento o disminución de peso se asoció con incremento o disminución de la insulina en ayunas.

Hay situaciones de resistencia a la insulina sin valores elevados de insulina en plasma pero existen valores elevados de triglicéridos, ácidos grasos libres y aumento en la producción hepática de glucosa lo que indica resistencia a la insulina hepática y resistencia a la lipólisis. Todo ello indica que los valores de insulina sólo tienen una utilidad parcial caracterizando la resistencia a la insulina.

La cuantificación de la resistencia a la insulina puede realizarse evaluando la sensibilidad periférica a la insulina *in vivo* con métodos tales como el pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico o el modelo mínimo tras sobrecarga intravenosa de glucosa (SIVG). Estos métodos son complicados, caros y necesitan tiempo y son sólo deseables para el estudio de un grupo reducido de sujetos. Para estudios epidemiológicos y clínicos hay que usar métodos indirectos más simples basados en la medida de los valores de insulina en ayunas o tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG) y en la relación insulina-glucosa con diferentes formulas matemáticas. Tales métodos incluyen:

- Insulina en ayunas y durante SOG: en un estudio en 65 sujetos sanos entre 30 y 60 años. Ascaso et al³⁰ definen resistencia a la insulina como insulinemia en ayunas mayor del percentil 77, es decir 12 mU/l. Ten et al¹⁴, en su revisión sobre el síndrome metabólico en la edad pediátrica, consideran que el hiperinsulinismo es una insulina basal > 15 mU/ml o un pico máximo de insulina durante la curva de más de 150 mU/ml y/o un valor mayor de 75 mU/ml a los 120 min de la SOG.

- Glucemia basal y 2 h (SOG): para determinar la alteración hidrocarbonada (criterios de la ADA, 1997). La glucemia basal está sobre todo en relación con la secreción de la insulina y la de las 2 h es más expresión de la resistencia a la insulina. Recientemente, el Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus de la ADA ha cambiado la definición de la alteración de la glucemia en ayunas, cambiando el límite inferior de 110 a 100 mg/dl³¹.

- Homeostasis Model Assessment (HOMA) de resistencia a la insulina: mide la sensibilidad hepática a la insulina y da poca información sobre la sensibilidad periférica (muscular). $HOMA: \text{insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa en ayunas (mmol/l)} / 22,5$.

En estudios en adultos se considera patológico $> 2,6$ si se considera el $p75$ ³⁰. Se correlaciona con la exis-

tencia de diabetes, disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y aumento de los triglicéridos.

- Índice de sensibilidad a la insulina (ISI): tiene en cuenta las glucemias e insulinemias postabsortivas, dan más información de la sensibilidad del músculo esquelético. $ISI = 10.000 / \sqrt{(glu_b \times Ins_b) \times (Glu_{msOG} \times Ins_{msOG})}$.

- Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): Ascaso et al³⁰ definen como límite un QUICKI de 0,33. $QUICKI = 1 / [\log (Ins_b) + \log (Glu_b)]$.

- El índice insulínico: $= \Delta \text{Insulina } 30' / \Delta \text{glucemia } 30'$.

- El McAuley index: basado en el incremento de triglicéridos e insulina. $McAuley = \text{Exp} [2,63 - 0,28 \ln (\text{insulina en mU/l}) - 0,31 \ln (\text{triglicéridos en mmol/l})]$.

Ascaso et al³⁰ definen como límite un McAuley de 5,8 (correlacionándolo con el modelo mínimo tras SIVG) y enfatizan que el McAuley es el método más sensible y específico.

Varios componentes del síndrome metabólico están relacionados con la resistencia a la insulina e indican una alta probabilidad de su existencia, entre ellos la dislipemia, que puede ayudarnos a identificar los sujetos con resistencia a la insulina: aumento de los triglicéridos y disminución del cHDL, correlación entre el colesterol total y el cHDL o la relación triglicéridos/cHDL como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular en ausencia de otros factores de riesgo convencionales³².

Los valores de los índices de resistencia a la insulina cambian a lo largo de la infancia, sobre todo en los diferentes estadios de la pubertad. La pubertad contribuye a la resistencia a la insulina. Los estudios de Amiel et al³³ han demostrado que el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina es un 30% más bajo en los niños en estadios de Tanner II al IV, comparado con los estadios I y adulto. El pico de menor sensibilidad a la insulina está en el estadio III y se recupera en el estadio V. Esta resistencia a la insulina parece ser selectiva para la glucosa y no para el metabolismo proteico. No está claro el papel que desempeña la hormona de crecimiento (GH) en la resistencia a la insulina de la pubertad.

Estudios recientes apoyan la teoría de que tanto el bajo como el excesivo peso al nacer¹⁴ incrementa el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, dislipemia e hipertensión en los adultos. Se propone que la malnutrición pueda contribuir a la resistencia a la insulina. Hoy se piensa que puede influir, además del bajo peso al nacer, la rápida ganancia de peso en los primeros meses, aunque no todos los estudios son concluyentes en este sentido.

La actividad física regular reduce la resistencia a la insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, reduce el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo cardiovascular. Este efecto puede actuar a través de una re-

ducción selectiva de la grasa visceral, una mejoría de la resistencia periférica a la insulina o una mejoría de la actividad cardiovascular.

Numerosas hormonas interrelacionan intestino, páncreas, adipocito, hipotálamo e hipófisis para crear un sistema regulador de energía, tales como la insulina, la leptina y la ghrelina. Se han descrito defectos genéticos en algunos de estos mecanismos reguladores.

En la resistencia a la insulina, al igual que en la obesidad, intervienen factores genéticos ligados a la etnicidad. Hay un incremento del riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad en diferentes grupos étnicos que pueden explicarse por las diferencias en la grasa corporal. Por otro lado, hay estudios que demuestran que la resistencia a la insulina de ciertos grupos étnicos es independiente de la adiposidad y que es evidente de manera muy precoz en la vida. La resistencia a la insulina parece ser más frecuente entre los niños afroamericanos, junto con un incremento en la prevalencia de obesidad.

El estudio de Cruz et al³⁴ en 126 niños hispanos de 8 a 13 años con sobrepeso e historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 demostró que estos niños tienen riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, lo que parece ser debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina, por lo que mejorar la resistencia insulínica puede ser crucial para prevenir la enfermedad crónica en las poblaciones de riesgo.

La pérdida de peso disminuye la concentración de insulina e incrementa su sensibilidad hasta casi llegar a la normalidad. Se ha demostrado que controlando la obesidad en la infancia se reduce el hiperinsulinismo, disminuye la presión arterial y mejoran las alteraciones lipídicas. Pero no todos los factores de riesgo cardiovascular mejoran con la pérdida de peso, los beneficios de la pérdida de peso sólo se ven en los sujetos que tenían estas alteraciones previamente. Este dato es importante, según esto, nuestro objetivo será identificar a los sujetos obesos o con sobrepeso que tienen resistencia a la insulina para intensificar las medidas tendientes a que pierdan peso.

Diabetes mellitus tipo 2

Ha habido un incremento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en la infancia y la adolescencia en la última década, estrechamente ligado al rápido aumento en la prevalencia y la gravedad de la obesidad. En 1990, en Estados Unidos sólo el 4% de los casos nuevos de diabetes en adolescentes fueron diabetes mellitus tipo 2; esta cifra ascendió en el año 2001 al 45% en áreas con poblaciones de afroamericanos, hispanos o nativos americanos^{35,36}. Esta alta incidencia en estos grupos étnicos se debe en parte a la gran frecuencia de obesidad, pero también desempeña un papel la carga genética con mayor resistencia a la insulina.

El mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa depende de la interacción entre secreción de

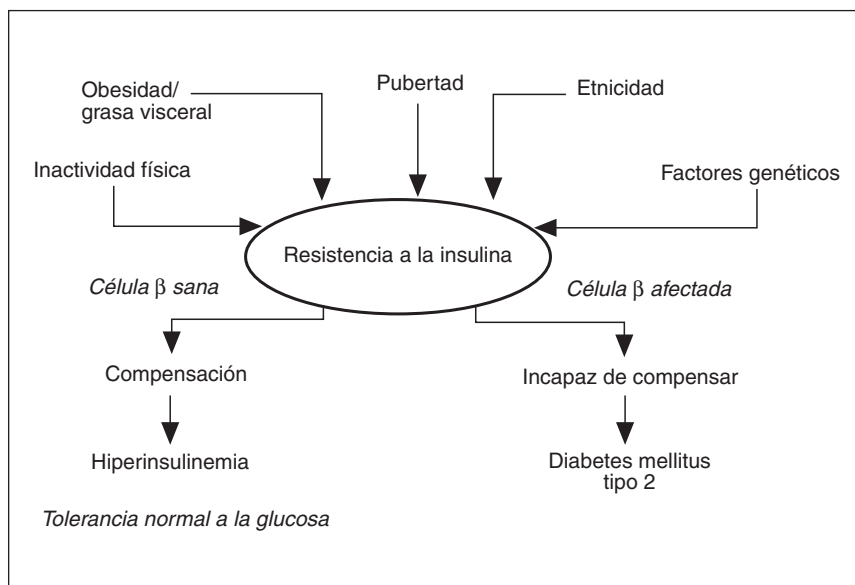


Fig. 1. Insulinorresistencia: factores y consecuencias. Adaptado de Goran et al¹⁹.

insulina, estimulación de la captación de la glucosa y supresión de la producción hepática de glucosa. Este proceso está bajo la influencia de factores genéticos y ambientales.

Para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 no sólo es preciso la resistencia a la insulina sino que es necesario que la célula β falle y disminuya la secreción de insulina (fig. 1). La hiperinsulinemia es la anomalía metabólica más temprana observada en la diabetes mellitus tipo 2, seguida posteriormente por un incremento de la producción hepática de glucosa que lleva a hiperglucemia. La captación de insulina ocurre primariamente en el músculo esquelético, sólo una pequeña proporción es utilizada por el tejido graso. En el obeso normoglucémico se ha documentado un incremento en la secreción de glucosa y una reducción en su captación. Los investigadores han demostrado que la sensibilidad a la insulina declina de un 30-40% cuando el individuo tiene un incremento entre el 35-40% sobre el peso ideal³⁷.

Los niños y los adolescentes con sobrepeso son ahora, cada vez con más frecuencia, diagnosticados de alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 y muestran precozmente signos de resistencia a la insulina y de riesgo cardiovascular. Varios factores se han identificado como contribuyentes al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular en el joven, entre ellos está el incremento de la grasa corporal y de la grasa abdominal, la resistencia a la insulina, la etnicidad (más en los niños afroamericanos, hispanos y nativos americanos) y el comienzo de la pubertad. No hay una explicación clara de cómo intervienen estos factores incrementado el riesgo, pero parecen actuar de manera aditiva¹⁹.

En la población infantojuvenil norteamericana con obesidad, la diabetes tipo 2 ha emergido como un problema importante sobre todo en las minorías étnicas.

En el estudio de Pinhas-Hamiel et al³⁸ se encontró un incremento de 10 veces de diabetes tipo 2 entre los años 1982 y 1994; puede que en estos hallazgos tenga un papel importante la mejor metodología de estudio empleada ya que no hay estudios de cribado con la realización de SOG en la población general pediátrica. Estos autores también refirieron que un tercio de los nuevos casos de diabetes entre los 10 y los 19 años se trataba de diabetes mellitus tipo 2, lo que resultaba una incidencia de 7,2 por 100.000 niños por año. En Japón, entre los años 1976 y 1995, la incidencia de diabetes tipo 2 en los niños escolares se incrementó desde 0,2 a 7,3 por 100.000. Este incremento fue atribuido a los cambios en los hábitos dietéticos y al incremento de obesidad en estos niños. En la actualidad, en algunas áreas de Japón la diabetes tipo 2 supera a la de tipo 1.

En los últimos estudios de niños con sobrepeso y obesidad se ha evidenciado un incremento de la alteración de la tolerancia a la glucosa. El grupo de Sinha et al³⁹ encontraron que el 25% de 55 niños obesos y el 21% de 112 adolescentes obesos tenían alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) con valores de glucemia a las 2 h de la SOG > 140 mg/dl y el 4% tenía diabetes mellitus tipo 2 no diagnosticada. Es interesante compararlo a otro estudio de Paulsen et al⁴⁰ de 1968 en el que encontraron que el 17% tenía ATG y el 6%, diabetes no diagnosticada. Esto demuestra que aunque la ATG y la diabetes tipo 2 no son un fenómeno nuevo en la infancia éstas se han hecho más frecuentes.

Debido a que la diabetes mellitus tipo 2 en el adolescente es un problema reciente hay pocos datos de seguimiento a largo plazo. Recientemente, Srinivasan et al⁴¹ han descrito los cambios longitudinales en las variables de riesgo del síndrome metabólico en un grupo con o sin historia de diabetes tipo 2 desde la in-

fancia hasta la edad adulta. Encuentran que los hijos de padres con diabetes tipo 2 tienen un exceso de grasa ya en la infancia y que tienen un mayor riesgo del perfil de síndrome metabólico cuando progresan hacia la edad del adulto joven.

Aunque los obesos tengan distinto grado de resistencia a la insulina no todos desarrollan intolerancia a la glucosa y no se conocen totalmente los factores que influyen. Existe una fuerte predisposición familiar, por ello, en un futuro próximo, los marcadores genéticos pueden ayudar a identificar a los descendientes de los padres diabéticos con mayor riesgo de desarrollar diabetes. En este sentido van los resultados obtenidos por Goran et al⁴², en su estudio de 150 niños latinos con sobrepeso e historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. En este estudio encuentran alteración de la tolerancia a la glucosa en el 28% de los niños, independientemente del grado de obesidad que presentaban; además evidencian mayor incidencia en los niños expuestos a diabetes gestacional (el 41% ATG) y en fases tardías de la pubertad y lo relacionan con una deficiente función de la célula β que se deteriora con la edad.

Riesgo cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en los países desarrollados y el proceso conocido como arteriosclerosis su principal responsable. Este proceso se inicia en la infancia y progresa lentamente en la adolescencia con una velocidad que depende de la existencia de los factores de riesgo cardiovascular. Dado que la arteriosclerosis sintomática es extremadamente rara en la infancia ha recibido poca atención por parte de los pediatras. El estudio Muscatin⁴³ demuestra que el riesgo cardiovascular en adultos se relaciona con los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la infancia y en las niñas con el IMC. El Bogalusa Heart Study encuentra estrías grasas en las arterias coronarias en el 50% y placas fibrosas en el 8% de los niños entre 2 y 15 años en los estudios *post mortem*.

El impacto que el síndrome metabólico tiene en la población adulta sobre la enfermedad cardiovascular y muerte no se ve en la edad pediátrica, pero el proceso patológico y los factores de riesgo asociados se han visto que inician su desarrollo durante la infancia⁴⁴⁻⁴⁶.

La asociación de obesidad con el síndrome de resistencia a la insulina y el incremento del riesgo cardiovascular no sólo se relaciona con el grado de obesidad, sino que también parece ser dependiente de la distribución de la grasa corporal, con mayor riesgo en los sujetos con acúmulo de grasa predominantemente central, hecho también encontrado en la edad pediátrica⁴⁷. Los incrementos del IMC durante la adolescencia predicen elevaciones ulteriores del IMC, lípidos plasmáticos y presión arterial en adultos jóvenes y, en último término, la mortalidad a largo plazo^{48,49}.

Becque et al⁵⁰ evalúan la incidencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria en un grupo de ado-

lescentes obesos y encuentran que el 80% tiene tensión sistólica, diastólica o ambas elevadas. El 97% de los sujetos obesos tienen 4 o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: valores elevados de triglicéridos (> 100 mg/dl), valores bajos de cHDL ($< p10$ para edad y sexo), incremento del colesterol total (> 200 mg/dl), elevada presión arterial sistólica o diastólica o ambas ($> p90$ para edad y sexo), disminución del consumo máximo de oxígeno (< 24 ml/kg por minuto) e historia familiar directa de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, angina o hipertensión arterial.

Hay varias hipótesis que pueden explicar la ligazón entre grasa visceral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular. Una hipótesis se basa en la posibilidad de que el tejido adiposo visceral puede segregar o expresar un factor que influya en el metabolismo sistémico y sobreexpresar ciertos factores: interleucina (IL) 6, factor de necrosis tumoral (TNF) α , adiponectina y resistina. Otros abogan por el efecto de los ácidos grasos libres liberados desde el tejido adiposo a la vena portal, siendo el tejido adiposo visceral más lipolítico y más sensible a los estímulos lipolíticos. También se aboga por que los valores altos de triglicéridos lleven a la resistencia a la insulina de otros tejidos.

El sobrepeso y la obesidad en el joven se han asociado con varios factores de riesgo cardiovascular^{21,22} y se ha demostrado que están asociados con el desarrollo de lesiones precoces arterioscleróticas. El Bogalusa Heart Study⁵¹, sobre los factores de riesgo cardiovascular, realizado en 9.167 sujetos jóvenes blancos y negros de 5 a 17 años, objetivó que los niños con sobrepeso y obesidad tenían incrementados los valores de colesterol, cLDL, cHDL, triglicéridos y presión arterial en relación con los sujetos de peso normal.

La disfunción endotelial es uno de los signos más precoces del incremento de riesgo cardiovascular y ésta se desarrolla cuando hay obesidad, hipertensión, dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. En el niño obeso, la disfunción endotelial se relaciona con la gravedad de la obesidad y con el grado de resistencia insulínica. La disfunción endotelial produce incremento de los valores de citocinas y moléculas de adhesión celular. En estudios realizados en población infantil, los niños obesos tenían incrementados los factores de coagulación e inflamatorios, incluyendo fibrinógeno, factor activador de plasminógeno 1 y proteína C reactiva⁵². Todos estos factores parecen contribuir a la disfunción endotelial y a la aterogenia temprana en el obeso joven.

Hipertensión arterial

La hipertensión esencial es la expresión clínica de una interacción entre factores genéticos, fisiológicos y bioquímicos que bajo circunstancias normales mantienen la homeostasis cardiovascular. La naturaleza multifactorial de la hipertensión hace difícil aislar unos

factores de otros. La presión arterial hay que valorarla de acuerdo con la edad, el sexo y la altura; nosotros utilizamos los estándares de las Task Force⁵³, considerando hipertensión por encima del percentil 90.

Antes, la hipertensión esencial era considerada rara en la población pediátrica, pero su incidencia ha ido aumentando en asociación con la obesidad y otros factores de riesgo, incluyendo la historia familiar de hipertensión y la predisposición étnica a la enfermedad hipertensiva. Los niños obesos tienen unas 3 veces mayor riesgo de hipertensión que los niños no obesos⁵⁴, el riesgo de hipertensión en la infancia aumenta con el incremento del IMC y no es definido por un simple efecto de umbral.

Como en los adultos, un conjunto de factores parecen contribuir a la hipertensión relacionada con la obesidad en la infancia, incluyendo: la sobreactividad del sistema nervioso simpático, la resistencia a la insulina⁵⁵ y las anomalías en las estructuras vasculares. La resistencia a la insulina se asocia con un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y con la estimulación del crecimiento del músculo liso vascular. Se han encontrado unos valores elevados de insulina en los sujetos con hipertensión esencial o incluso los *borderline* comparados con los encontrados en los normotensos.

Parece que la hipertensión comienza en la primera y segunda décadas de la vida. Existe una fuerte influencia genética que se intensifica con la presencia de otros factores de riesgo como la obesidad. Según Sinaiko et al⁵⁵ el valor de presión arterial en el niño está mediado por la grasa corporal y para él la resistencia a la insulina *per se* no desempeña un papel primario en la presión arterial en este grupo de edad. Los beneficios de la pérdida de peso se han evidenciado en estudios observacionales y de intervención terapéutica.

Anomalías lipídicas

Diferentes estudios han demostrado que las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas son uno de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

La obesidad y la resistencia a la insulina parecen desempeñar un papel importante en la dislipemia en individuos con normalidad del metabolismo hidrocarbonado, con ATG o diabetes mellitus tipo 2. Se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de obesidad en la adolescencia con una fuerte asociación con dislipemia y otros rasgos del síndrome de resistencia a la insulina. La dislipemia, elevación del cLDL y los triglicéridos con valores bajos de cHDL, se relaciona con el grado de resistencia a la insulina en el niño obeso⁵⁶.

Los estudios anatomopatológicos han demostrado una correlación positiva del valor de colesterol total, de cLDL y de los triglicéridos, con la extensión de la lesiones arterioscleróticas tempranas en adolescentes y

adultos jóvenes. Los valores de cHDL mostraban una correlación negativa con estos cambios vasculares.

Se han descrito diversos mecanismos mediante los cuales la resistencia a la insulina puede intervenir:

1. La hiperinsulinemia aumenta la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad, y así contribuye al incremento del cLDL y triglicéridos.

2. La resistencia a la insulina de la lipoproteinlipasa en tejidos periféricos puede contribuir a aumentar el cLDL y los triglicéridos.

3. La resistencia a la insulina puede ser responsable de la disminución del cHDL por un incremento en el grado de degradación de Apo 1/cHDL con respecto a su síntesis.

El objetivo del tratamiento de la dislipemia en la infancia y adolescencia es la prevención primaria, con especial énfasis en la prevención de la adquisición de otros factores de riesgo. El tratamiento de la dislipemia asociada a la obesidad se basa en el control de peso mediante los cambios dietéticos y en el estilo de vida con un incremento del ejercicio. Esto hay que intentarlo por lo menos durante 6 meses, no se recomienda tratamiento farmacológico por debajo de los 10 años y sólo cuando el cLDL sea superior a 190 mg/dl. La medicaciones que están permitidas en la infancia van dirigidas a bajar el cLDL. Así, las habituales opciones farmacológicas para mejorar la dislipemia en el obeso con resistencia a la insulina no son utilizables en el niño.

En resumen, los considerados factores de riesgo cardiovascular en el adulto como la obesidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipemia e hipertensión, existen ya en la infancia^{57,58} y dado que la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular están llegando a proporciones epidémicas, es de vital importancia conocer e identificar estos factores de riesgo en edades tempranas. Hay que prevenir la obesidad con un control de peso, dieta sana, aumento de ejercicio físico y hay que normalizar la presión arterial, el perfil lipídico y glucémico en las poblaciones de riesgo. Es necesario instaurar un tratamiento precoz, y para ello hay que incrementar los recursos preventivos y motivar a las familias, los niños y los adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4211-8.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Jonson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA. 2002; 288:1723-7.
3. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Jonson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA. 2002;288:1728-32.
4. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US

- children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291:2847-50.
5. Thibault H, Rolland-Cachera MF. Prevention strategies of childhood obesity. *Arch Pediatr*. 2003;10:1100-8.
6. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Rev*. 2001;9 Suppl 4:S239-43.
7. Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troyano RP. Varying body mass index cut-off points to describe overweight prevalence among US adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res*. 1997;5:542-8.
8. Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:71-6.
9. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57 y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:1111-8.
10. Livingstone MB, Robson PJ, Wallace JM, McKinley MC. How active are we? Levels of routine physical activity in children and adults. *Proc Nutr Soc*. 2003;62:681-701.
11. Poulsen P, Vaag A. The impact of genes and pre and postnatal environment on the metabolic syndrome. Evidence from twin studies. *Panminerva Med*. 2003;45:109-15.
12. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescent. *J Pediatr*. 1998;132:191-3.
13. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
14. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526-39.
15. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vas Biol*. 2004;24:E13-8.
16. Ozane SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:368-73.
17. National Cholesterol Education Panel (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA*. 2001;285:2486.
18. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-7.
19. Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Cardiovascular endocrinology 2: obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1417-27.
20. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:555-9.
21. Berenson GS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Harsha DW. Obesity and cardiovascular risk in children. *Ann NY Acad Sci*. 1993;699:93-100.
22. Freedman DS, Dietz W, 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.
23. Ford ESG. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
24. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yockel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
25. Steinberger J. Insulin resistance and cardiovascular risk in the pediatric patient. *Prog Pediatr Cardiol*. 2002;12:169-75.
26. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139:802-9.
27. Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease syndrome X revisited. En: Jefferson LS, Cherrington AD, editors. *Handbook of physiology: Section 7. The Endocrine System. Vol II. The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 1169-97.
28. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329:1988-92.
29. Zaveroni I, Bonni I, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. Hyperinsulinemia in normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease; the Barilla factory revisited. *Metabolism*. 1999;48:989-94.
30. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosis insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26:3320-5.
31. Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.
32. Jeppensen F, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Low triglycerides-high density lipoprotein cholesterol and risk ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 2001;161:361-6.
33. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty: a contributing factors to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315:215-9.
34. Cruz ML, Weigensberg M, Huang T, Ball G, Shabi G, Goran M. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:108-13.
35. Arslanian S. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 1:19-28.
36. Lipton R, Keenan H, Onyemere KU, Freels S. Incidence and onset features of diabetes in African-American and Latino children in Chicago, 1985-1994. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:135-42.
37. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in man: a dose response study. *Metabolism*. 1990;39:452-9.
38. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996;128:608-15.
39. Sinha R, Fish G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346:802-10.
40. Paulsen EP, Richenderfer L, Ginsberg-Fellner F. Plasma glucose, free fatty acids and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes*. 1968;17:261-9.
41. Srinivasan SR, Frontón MG, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart study. *Metabolism*. 2003;52:443-50.
42. Goran MI, Bergman RN, Ávila Q, Watkins M, Ball G, Shaibi GQ, et al. Impaired glucose tolerance and reduced b-cell function in overweight latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:207-12.
43. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors mea-

- sured from childhood through middle age: the Muscatin Study. *Circulation*. 2001;104:2815-9.
44. Berenson GS, Srinivasan Sr, Bao W, Newman WP 3rd, 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.
45. Willians CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and obesity in the Young (AHOY) of the Council on cardiovascular disease in young. American Heart Association. *Circulation*. 2002;106:143-60.
46. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism). *Circulation*. 2003;107:1448-53.
47. Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:S149-56.
48. Kotchen JM, Kotchen TA, Guthrie GP, Cottrill DM, McKean HE. Correlates of adolescent blood pressure at five year follow-up. *Hypertension*. 1980;2:124-9.
49. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105:2712-8.
50. Becque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics*. 1988;81:605-12.
51. Tracy R, Newman WP 3rd, Wattigney WA, Berenson GS. Risk factors and atherosclerosis in youth autopsy findings of the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*. 1995;310 Suppl 1:S37-41.
52. Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:1136-40.
53. 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 Hipertensión Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1996;98:649-58.
54. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-7.
55. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran AM, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens*. 2002;20:509-17.
56. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipemia. *Clinical Biochemistry*. 2003;36:413-20.
57. Srinivasan SR, Myers M, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002;51:204-9.
58. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood: is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1058-62.
59. Einhorn D. American College of Endocrinology Position Statement on the insulin resistant syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9 Suppl 2:7-19.