

Comorbilidades del exceso ponderal en el adolescente

ALFONSO CALAÑAS-CONTINENTE, JUAN JOSÉ ARRIZABALAGA, ASSUMPTA CAIXÀS, GUILLEM CUATRECASAS, M. JESÚS DÍAZ-FERNÁNDEZ, PEDRO PABLO GARCÍA-LUNA, ALBERT GODAY, LLUÍS MASMIQUEL, SUSANA MONEREO, M. JOSÉ MORALES, JOSÉ MOREIRO, BASILIO MORENO, WILFREDO RICART, JOSEP VIDAL Y FERNANDO CORDIDO

Grupo de Trabajo sobre Obesidad. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Madrid. España.

La obesidad en el adolescente se asocia con consecuencias negativas para la salud, como problemas psicosociales, dislipemia, hipertensión arterial y alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Además se ha demostrado un aumento del riesgo de persistencia de obesidad y sus numerosas comorbilidades en la etapa adulta, y la obesidad durante la adolescencia es un indicador de riesgo más sólido que el desarrollo de obesidad en la edad adulta¹⁻³. Más recientemente, se ha demostrado que los adolescentes obesos, especialmente con IMC ≥ 40 , tienen una morbilidad cardiorrespiratoria significativa. También produce empeoramiento de la calidad de vida, especialmente del funcionamiento social y escolar⁴.

COMORBILIDADES FÍSICAS

Respiratorias

Síndrome de apneas e hipopneas del sueño

El síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS) consiste en la aparición de episodios recurrentes de limitación al paso del aire durante el sueño, como consecuencia de una alteración anatomofuncional de la vía aérea superior que conduce a su colapso, lo que causa reducciones de la saturación de oxihemoglobina y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva y trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos⁵. La obstrucción de la vía aérea superior en población pediátrica puede manifestarse como una apnea obstructiva completa o como una obstrucción parcial con hipoventilación. Esta hipoventilación es el resultado de la obstrucción parcial continua que lleva a una respiración paradójica, hipercapnia y a menudo hipoxemia⁶. En realidad, lo correcto sería hablar de «problemas respiratorios relacionados con el sueño», ya que de esta manera se describe mejor un abanico clínico que incluye la apnea obstructiva, la hipopnea obstructiva y la resistencia aumentada en vías aéreas, así como la implicación nocturna del asma y otras alteraciones respiratorias crónicas^{6,7}. La hipopnea en niños se define como una disminución de al menos el 50% de la amplitud de la señal de flujo nasal/oral, a menudo acompañada de hipoxemia o microdespertar. La hipopnea obstructiva se define como una reducción en el flujo aéreo sin reducción del esfuerzo. La hipopnea no obstructiva combina una reducción del flujo aéreo y una reducción del esfuerzo respiratorio del 50%⁸. La apnea obstructiva en niños se define⁹ como un trastorno de la respiración durante el sueño caracterizado por una obstrucción parcial prolongada de la vía aérea superior y/o una obstrucción completa intermitente (apnea obstructiva) que altera la ventilación normal durante el sueño y los patrones normales de éste. Se asocia a síntomas como ronquido habitual nocturno, dificultades con el sueño y/o problemas de conducta diurnos. Las complicaciones pueden ser alteraciones del crecimiento,

Correspondencia: Dr. F. Cordido.
Servicio de Endocrinología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, s/n. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: fernando_cordido@canalejo.org

alteraciones neurológicas y *cor pulmonale*, especialmente en los casos más graves. Se ha identificado y definido varios factores de riesgo. El síntoma más evidente durante el sueño es el ronquido, pero también pausas respiratorias, estertores, sueño intranquilo, diaforesis, pesadillas, terrores nocturnos, enuresis y otros trastornos del sueño¹⁰. Durante la vigilia se observan trastornos del comportamiento (hiperactividad, escaso rendimiento escolar, inhibición social, mal carácter, agresividad), somnolencia (más frecuente en los casos más graves o en los enfermos obesos)¹¹, cefalea matutina, sed excesiva al levantarse y, en casos graves y prolongados, insuficiente ganancia de peso en niños pequeños, *cor pulmonale*, tromboembolia pulmonar y muerte súbita en niños¹². En el adolescente es frecuente la obesidad, mientras que el niño pequeño suele ser delgado y en ocasiones con crecimiento deficiente. Aunque la obesidad no es una causa tan frecuente de SAHS como en los adultos, la prevalencia de esta enfermedad en niños obesos es superior^{13,14}.

En un estudio de casos y controles de niños y adolescentes pertenecientes a familias con y sin apnea-hipopnea obstructiva del sueño conocida, Redline et al¹⁵ demostraron que la obesidad era un factor de riesgo de este síndrome, con una *odds ratio* (OR) de 4,5.

El aumento del IMC en adolescentes se relaciona con mayor riesgo de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. Un tercio de los niños y adolescentes con obesidad grave tienen síntomas compatibles con apnea-hipopnea del sueño y en un 5% se desarrolla síndrome grave¹⁶. Hay varios estudios que relacionan inequívocamente la asociación de este síndrome con escaso rendimiento escolar, ya que puede influir en el aprendizaje y la memoria de niños con obesidad mórbida¹⁷.

Hay muchos factores por los que la obesidad puede relacionarse con este síndrome; entre ellos, efectos secundarios en la adaptabilidad y la resistencia del sistema respiratorio, la relación ventilación-perfusión, la función muscular respiratoria y el impulso respiratorio. Actualmente, se está considerando este síndrome como un factor de riesgo cardiovascular en la población adulta. En población pediátrica, se asocia con alteraciones de la geometría y la estructura del ventrículo izquierdo¹⁸⁻²⁰, hipertensión arterial diastólica, *cor pulmonale* e hiperinsulinemia tras ajustar según la gravedad de la obesidad²¹.

Asma

El Tercer Consenso Internacional Pediátrico define el asma como una enfermedad crónica de las vías aéreas en la que se producen episodios recurrentes de sibilancias y/o tos persistente en una situación en que el asma es muy probable y en la que se ha descartado otras causas menos frecuentes^{22,23}. La prevalencia activa de asma en España, según los datos obtenidos del estudio ISAAC²⁴, es del 9% en los adolescentes de 13 a 14 años. Aunque la concomitancia de 2 enfermedades tan prevalentes como el asma y la obesidad puede hacer debatible su asociación, diversos estudios transversales indican una asociación significativa entre el exceso ponderal, la incidencia y la prevalencia de asma en niños y adolescentes, sobre todo durante la pubertad²⁵⁻²⁷. Un IMC > p85 está asociado con el aumento de la prevalencia de asma desde los 2 meses hasta los 18 años de edad, independientemente del sexo, la etnia y la edad²⁸. El riesgo relativo de asma o síntomas asmáticos de un niño obeso, tras 4 años de seguimiento, es al menos 4 veces mayor que el que tiene un niño con normopeso²⁹. Las chicas de 11 a 13 años que adquieren sobrepeso u obesidad durante la etapa escolar (desde los 6 a los 11 años) tienen 7 veces más probabilidad de tener síntomas asmáticos³⁰. La obesidad no sólo aumenta

el riesgo de asma en población infantil y adolescente, sino también el de reagudizaciones por mecanismos no del todo conocidos³¹. Diferentes estudios de intervención han demostrado que la pérdida ponderal mejora los parámetros de función respiratoria (volumen espirado forzado en el primer segundo, capacidad vital), la disnea, el uso de broncodilatadores de rescate y el número medio de exacerbaciones asmáticas³². No se debería asumir nexos biológicos causales entre la obesidad y el asma, puesto que los adolescentes con asma pueden hacer poco ejercicio y el tratamiento del asma puede aumentar el peso. El hecho constatado de que la reducción de peso mejora la función pulmonar en estos enfermos indica que la prevención de la obesidad podría disminuir no sólo la incidencia de asma en esta población, sino también su impacto.

Ortopédicas

Epifisiólisis femoral superior

Es una complicación que se presenta sobre todo en chicos de 10 a 12 años. Se produce una rotación externa del fémur por debajo del cartílago de crecimiento, con destrucción y reestructuración de la cabeza femoral que causa dolor inguinal e impotencia funcional y requiere tratamiento quirúrgico. Es más frecuente en chicos con obesidad y afroamericanos. En un 25-30% de los casos es bilateral^{31,33}.

Tibia vara, torsión de la tibia o enfermedad de Blount

Es una osteocondritis del platillo medial de la tibia que produce un arqueamiento tibial y anomalías en la marcha. No es frecuente, pero a menudo se presenta en chicos con exceso ponderal y edad > 9 años^{31,34}.

Alteraciones de la estructura y la función de los pies

Pie plano, esguince de tobillo, sobre todo en obesos pre-púberes de 8 años^{31,35}.

Aumento del riesgo de fracturas

El exceso ponderal aumenta de manera independiente la incidencia de fracturas en chicas de 3 a 15 años³⁶ y el riesgo de fracturas repetidas de antebrazo en población de 5 a 19 años³⁷. La máxima incidencia de fracturas en niños y adolescentes coincide con el estirón de crecimiento³⁸. El exceso de peso durante este período puede aumentar el riesgo de fracturas por caídas, debido a que produce caídas con más fuerza y a que el desarrollo óseo no se acopla adecuadamente al peso excesivo^{39,40}.

Artrosis

La incidencia de gota y artrosis en grandes articulaciones en adultos se asocia con el exceso de peso durante la adolescencia. Karlson et al estudiaron los factores de riesgo relacionados con la cirugía de cadera por artrosis en 568 mujeres del Nurses' Health Study. Demostraron que las participantes con IMC ≥ 35 tenían un riesgo 2 veces superior que aquellas con IMC < 22, mientras que las que tenían un IMC más elevado a los 18 años de edad presentaron 5 veces más probabilidad de precisar cirugía de cadera por artrosis. Concluyen que parte de este riesgo se asocia con el exceso de peso en la adolescencia y en la etapa adulta temprana^{31,41,42}.

Forma de caminar

Siguen un patrón característico con menos velocidad, menor ritmo y asimetría de la marcha³¹.

Neurológicas

Hipertensión endocraneal benigna

Hay pocos datos acerca de la incidencia de hipertensión endocraneal benigna en adolescentes⁴³. La patogenia de esta complicación se desconoce. El aumento en la presión intra-abdominal puede aumentar la presión venosa central e intratorácica, que a su vez aumenta la intracraneal. Los preadolescentes suelen presentar paresia del recto lateral y del facial, estrabismo vertical y dolor cervical y de espalda. En adolescentes, la sintomatología es similar a la del adulto y debe sospecharse esta complicación si hay cefalea persistente y papiledema. Puede presentarse también tras la corrección terapéutica del hipotiroidismo o la desnutrición grave. En 45 enfermos pediátricos diagnosticados de hipertensión endocraneal benigna, la prevalencia de obesidad aumentó con la edad (el 43% de los enfermos con edades de 3 a 11 años; el 81%, de 12 a 14 años, y el 91%, de 15 a 17 años)⁴⁴.

Disfunción autonómica

El sistema nervioso parasimpático puede alterarse, aunque el significado de esa complicación no se conoce a fondo⁴⁵.

Digestivas

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Es una de las comorbilidades más importantes descritas en el niño y el adolescente obesos⁴⁶⁻⁴⁸. Se produce como consecuencia de una infiltración grasa del hígado sin consumo de alcohol⁴⁹. El espectro de enfermedades que engloba varía desde la pura infiltración grasa (esteatosis hepática macrovesicular) a la inflamación (esteatohepatitis) que puede progresar a fibrosis y cirrosis^{48,50-53}. Se piensa que la esteatosis hepática macrovesicular es el primer evento en el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica⁵⁴ y el que menos probabilidad de progresión a cirrosis tiene⁵⁵. La obesidad, la resistencia a la insulina, la obesidad abdominal y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son factores de riesgo establecidos de enfermedad hepática grasa no alcohólica en población pediátrica^{48,53,56-58}, y el grado de resistencia a la insulina se asocia con la gravedad de la enfermedad⁵³. Los estudios iniciales en adultos indicaban que las mujeres tenían más probabilidad de tener hepatopatía que los varones. Sin embargo, las series de niños y adolescentes con esta complicación han demostrado uniformemente predominio en varones^{48,53,59}. Aunque la mayoría de los enfermos pediátricos con esta hepatopatía son obesos, sólo un subgrupo de niños o adolescentes obesos la contraerán. La asociación entre obesidad abdominal e hígado graso puede estar parcialmente explicada por la exposición continua del hígado a altas concentraciones de ácidos grasos libres desde el depósito visceral adiposo⁶⁰. La esteatohepatitis se produce tras la activación de una respuesta inflamatoria con aumento del estrés oxidativo^{49,54}. La resistencia a la insulina podría desempeñar un papel importante no sólo en el desarrollo de esteatosis, sino también en el de fibrosis. Es la hepatopatía más frecuente en los adolescentes obesos estadounidenses^{53,61,62}, en quienes es probable que aumente su prevalencia debido a su incremento paralelo con el de la obesidad⁶³. En un estudio realizado con 332 niños obesos (IMC > p95), el 100% presentó elevación de ALT; el 80%, de GGT y el 16%, una elevación conjunta de ALT y AST. Se realizó una biopsia hepática a 40 participantes de 6 a 16 años; 25 de los biopsiados presentaron algún grado de fibrosis (26 de grado II o superior) y 2 de ellos, una cirrosis incipiente⁶⁴. En el estudio NHANES III, la prevalencia de elevación de ALT por encima de 30 UI/l entre adolescentes con IMC > p95 fue del

10% y aumentó hasta un 52% en los adolescentes obesos que consumían alcohol al menos 4 veces al mes⁵⁷. Esta prevalencia es difícil de calcular, ya que la enfermedad es asintomática y su diagnóstico definitivo requiere biopsia hepática. Algunos estudios establecen que hasta el 50% de los niños obesos tienen infiltración grasa del hígado, mientras que un 3% presentaría formas más avanzadas de la enfermedad, como esteatohepatitis o cirrosis^{48,65}. La hepatopatía grasa no alcohólica afecta al 3% de los niños no obesos de diversos países de Europa⁵⁶, Asia⁶⁵, Australia⁴⁷ y Estados Unidos^{48,58}. Se desconoce las causas por las que determinados enfermos con esta hepatopatía progresan hacia formas más graves que otros. En niños y adolescentes obesos de 9 a 15 años con enfermedad hepática grasa no alcohólica documentada mediante biopsia⁵³, se ha identificado factores predictores significativos de esteatosis, inflamación y fibrosis hepática que podrían ayudar a identificar quién tiene más riesgo de progresión hacia cirrosis y es susceptible de tratamiento. Así, la esteatosis se asoció con la sensibilidad a la insulina medida mediante QUICKI (QUantitative Insulin sensitivity cheCK Index), la edad y la etnia; la inflamación portal, por la elevación de ALT y la insulinemia basal. La fibrosis perisinusoidal se evaluó por la elevación de AST, la insulinemia basal y el *z-score* de IMC y la fibrosis portal, por dolor en el hipocondrio derecho y la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*).

Colelitiasis

El exceso ponderal es la causa más frecuente de coleditiasis en población pediátrica sin factores predisponentes como anemia hemolítica o nutrición parenteral total. En un estudio retrospectivo, la obesidad (exceso de peso por encima del 10% del peso adecuado para la estatura y la edad) fue más frecuente en las adolescentes con coleditiasis de colesterol (17 de 31 participantes) que entre las sometidas a cirugía amigdalina o a septoplastia (25 de 112 participantes)⁶⁶. La clínica en adolescentes es inespecífica, y puede haber epigastria, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos e intolerancia a alimentos grasos. Debe plantearse siempre en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal persistente del adolescente con exceso de peso⁶⁷. En un trabajo retrospectivo sobre diferentes aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, etiológicos y terapéuticos de 123 enfermos pediátricos (edades, 45 días a 15 años) con coleditiasis, de 1971 a 2001 en España, se comprobó que 12 (9,7%) de ellos tuvieron obesidad⁶⁸. Se cree que la formación de cálculos en la vesícula obedece a un aumento de la tasa de excreción biliar de colesterol respecto a la de ácidos biliares o fosfolípidos.

Reflujo gastroesofágico

Esta complicación, que es relativamente frecuente en adultos, no ha sido estudiada ampliamente en adolescentes obesos, por lo que no puede concluirse que verdaderamente esté relacionada con el exceso ponderal en esta población.

Endocrinas

Síndrome de ovario poliquístico

Las adolescentes con exceso de peso tienen un mayor riesgo de hiperandrogenismo y de inicio precoz del síndrome de ovario poliquístico. El diagnóstico de este síndrome tiene implicaciones a largo plazo por el aumento del riesgo de infertilidad, síndrome metabólico, DM2 y posiblemente enfermedades cardiovasculares. El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por hiperandrogenismo y alteraciones

en la ovulación y debe considerarse en cualquier adolescente con hirsutismo, acné persistente, irregularidad menstrual u obesidad. Es la causa más frecuente de infertilidad en la mujer⁶⁹. No disponemos de criterios diagnósticos formales para su definición en población adolescente. Los criterios consensuados para mujeres adultas con esta enfermedad^{70,71} no son totalmente aplicables en el caso de las adolescentes, ya que, por ejemplo:

- Es difícil distinguir la anovulación fisiológica de la que ocurre en el síndrome de ovario poliquístico. En las adolescentes sin este síndrome, la anovulación puede ocurrir de manera normal en aproximadamente la mitad de los ciclos menstruales durante los primeros 2 años tras la menarquia⁷².
- Los ovarios multifoliculares pueden ser un hallazgo normal en la adolescencia y son difíciles de distinguir de los ovarios poliquísticos⁷³.
- Hay menos incidencia de ovarios poliquísticos en adolescentes evaluadas mediante ecografía abdominal que en mujeres adultas evaluadas mediante ecografía transvaginal⁷⁴. No está claro si esta diferencia es real o se debe a la diferente resolución de las dos técnicas ecográficas, y no es apropiado el estudio transvaginal en adolescentes vírgenes⁷⁵.

Por lo tanto, el síndrome de ovario poliquístico en adolescentes se podría definir como un estado de hiperandrogenismo crónico, de origen adrenal u ovárico, confirmado mediante pruebas de laboratorio, independientemente del tipo de clínica que se presente y habiendo excluido otras causas de hiperandrogenismo. Esta definición incluye las diversas formas de presentación del síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia:

- Clásica: hiperandrogenismo, alteraciones menstruales y enfermedad poliquística ovárica.
- No clásica: hiperandrogenismo sin evidencia ecográfica de disfunción ovárica.
- Atípica: hiperandrogenismo sin trastorno menstrual ni evidencia ecográfica de disfunción ovárica, pero con confirmación analítica de hiperandrogenismo adrenal u ovárico.

La obesidad está presente en el 50% de las enfermas con ovario poliquístico, y a menudo es el principal síntoma por el que consultan. Es típicamente central y ocasionalmente comienza en la infancia. La resistencia a la insulina es frecuente en estas enfermas y sus manifestaciones clínicas incluyen *acantosis nigricans* y síndrome metabólico. La pubarquia y la pubertad precoces parecen ser factores de riesgo o antecedentes del síndrome de ovario poliquístico^{76,77}. Un estudio demostró que casi la mitad de las chicas con pubarquia precoz contraerán síndrome de ovario poliquístico⁷⁸, mientras que otro comunicó un riesgo más bajo, en torno a un 15-20%⁷⁹.

Infertilidad e irregularidad menstrual

La aromatización de andrógenos a estrógenos en la mujer ocurre en el tejido adiposo y es una fuente importante de estrógenos extragonadales. Así, una excesiva grasa corporal, a través de su efecto en el metabolismo periférico de los estrógenos, puede producir supresión de las FSH y sensibilización de la hipófisis a la liberación de GnRH, con un aumento de LH. Estas modificaciones hormonales pueden estimular la producción de androstendiona y testosterona en el ovario y permiten explicar la aparición de ciclos anovulatorios y sangrado menstrual importante. Distintos estudios han establecido una relación entre la obesidad y la baja fertilidad^{80,81}. Existe una asociación positiva del IMC a la edad

de 18 años con las irregularidades menstruales y con un riesgo superior de infertilidad por anovulación en mujeres jóvenes⁸². Las adolescentes obesas suelen tener una maduración sexual y menarquia más tempranas. La maduración del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico se ha relacionado con la grasa corporal total (hipótesis de Frisch). La menarquia temprana, junto con otros indicadores de maduración biológica precoz, se ha asociado con aumento del IMC en la etapa adulta⁸³. Entre 1972 y 2003, la mayoría de los estudios longitudinales demostraron una relación negativa entre la edad de la menarquia y el IMC del adulto⁸⁴⁻⁹³. La edad de la menarquia ha ido disminuyendo⁹⁴⁻⁹⁸ en los países industrializados al mismo tiempo que el IMC ha ido aumentando, aunque últimamente esta tendencia se ha enlentecido o detenido en algunos países^{95,99}. Si existiera un nexo causal real entre la edad de la menarquia y el IMC en la etapa adulta, esta asociación podría explicar, al menos parcialmente, la tendencia temporal en la obesidad. En el análisis de una cohorte histórica de 3.743 mujeres escocesas nacidas entre 1950 y 1955, se demostró que por cada año que aumentaba la edad de la menarquia disminuía el riesgo de obesidad en la edad adulta (OR = 0,82). Esta relación no se modifica tras ajustar por el IMC en la infancia y otras variables de interés¹⁰⁰. En el análisis de la cohorte británica, Power et al³ concluyeron que el IMC a los 11 y a los 16 años se asociaba por igual con la edad de la menarquia, pero que ambos tenían con la edad de la menarquia una relación más estrecha que el IMC a los 7 años de edad. Los datos del estudio FELS¹⁰¹ mostraron que las diferencias en el IMC entre las chicas con menarquia temprana y aquellas con menarquia tardía aumentan durante la adolescencia.

Retraso de la maduración somática y sexual

En estadios puberales iniciales, los niños obesos tienen la talla y el crecimiento lineal avanzados. Un gran porcentaje de estos niños tiene la edad ósea también adelantada; sin embargo, su máximo crecimiento puberal es menos pronunciado que el de los no obesos, con reducción de percentiles de talla y tallas finales no superior al de los no obesos. La GH basal, la respuesta de GH, la secreción integrada y la pulsatilidad de GH están disminuidas en obesos. Se piensa que su maduración avanzada está mediada por el aumento de IGF-I. La prevalencia de sobrepeso y obesidad es más alta en chicos que maduran tardíamente que en los más precoces¹⁰².

Seudoginecomastia

Es un problema frecuente en chicos, debido a la acumulación de grasa en la región mamaria, sin que haya un aumento real del tejido glandular mamario.

Seudohipogenitalismo

También es un problema muy frecuente en chicos prepúberes, ya que la grasa suprapúbica entierra la base del pene y disminuye su tamaño real. Pueden existir simultáneamente un micropene verdadero y obesidad.

Metabólicas

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de signos clínicos que definen una situación patológica cuyo núcleo radica en la resistencia a la insulina, la obesidad y la disfunción del tejido adiposo. Una serie de componentes estrechamente interrelacionados contribuyen a este síndrome como causa, consecuencia o factores asociados: obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia, hipertensión arterial y estados proinfla-

TABLA 1. Definiciones de síndrome metabólico en el adolescente

Referencia y año	Edad (años)	N	Definiciones
Chen et al ¹¹³ 1999	5-17	2.515	Cuartiles más altos de: índice ponderal, insulinemia, glucemia basal, triglicéridos y/o HDL, presión arterial
Csábi et al ¹¹⁴ 2000	8-18	180 obesos y 239 controles	Cuatro o más de: triglicéridos > 110 mg/dl, colesterol > 200 mg/dl, cHDL < 35 mg/dl, intolerancia a hidratos de carbono, hiperinsulinemia (> 18,7 µU/ml)
Srinivasan et al ¹¹⁵ 2002	8-17	745	Cuartiles más altos de: IMC, insulinemia basal, presión arterial sistólica o media, colesterol total/cHDL o triglicéridos, HDL
Cook et al ¹¹⁶ 2003	12-19	2.430	NCEP/ATP-III adulto modificado o tres más de: triglicéridos ≥ 110 mg/dl, cHDL ≤ 40 mg/dl (varones), cHDL ≤ 40 mg/dl (mujeres), glucemia basal elevada ≥ 110 mg/dl, circunferencia cintura (cm) ≥ p90, hipertensión arterial ≥ p90
Weiss et al ¹¹⁰ 2004	4-20	544	ATP-III modificado, OMS modificado, IMC, lípidos > p90 (HDL < p5), sobrecarga oral de glucosa
Cruz et al ¹⁰⁷ 2004	8-13	126	Tres o más de: trigliceridemia ≥ p90, cHDL ≤ p10, intolerancia a hidratos de carbono, circunferencia de cintura ≥ p90, presión sistólica/diastólica > p90
De Ferranti et al ¹¹⁷ 2004	12-19	1.960	Tres o más de: trigliceridemia ≥ 100 mg/dl, HDL < 50 mg/dl (hasta 14 años) o < 45 mg/dl (15-19 años), glucemia basal ≥ 110 mg/dl, circunferencia de cintura > p75, presión sistólica > p90
Viner et al ¹¹⁸ 2005	2,3-18	103	Tres o más de: dislipemia (trigliceridemia ≥ 150 mg/dl, HDL < 35 mg/dl, colesterol total ≥ p95), alteración de los hidratos de carbono (hiperinsulinemia basal, glucemia basal ≥ 110 mg/dl, intolerancia a los hidratos de carbono), IMC ≥ p95, presión sistólica ≥ p95
Caprio ¹¹⁹ 2005	4-20	439	Tres o más de: trigliceridemia > p95, HDL < p5, intolerancia a los hidratos de carbono, IMC > p97, IMC > p97 (z-score IMC > 2), presión sistólica y/o diastólica > p95

TABLA 2. Características del síndrome metabólico pediátrico

Historia familiar de diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y/o ictus
Historia materna de diabetes gestacional
Pequeño para edad gestacional (mayoría) o grande para edad gestacional (menos frecuente)
Asma, rinitis alérgica
Pubarquia prematura
Estrías por adrenarquia
Obesidad que aparece o empeora con la adrenarquia
Reducción del gasto energético en reposo
Baja oxidación en reposo de la grasa y los hidratos de carbono
<i>Acantosis nigricans</i>
Talla alta, pseudoacromegalia
Hirsutismo, síndrome de ovario poliquístico
Adipomastia, ginecomastia
Pancreatitis aguda
Arteriosclerosis precoz
Hipertensión arterial, glomerulonefritis
Diabetes mellitus tipo 2

matorio y protrombótico. En un intento de aclarar y estandarizar la definición del síndrome, la Organización Mundial de la Salud en 1998¹⁰³ y el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol de Estados Unidos (NCEP/ATP-III) en 2001¹⁰⁴ publicaron los criterios para su definición en el adulto. La definición de la Organización Mundial de la Salud se revisó en 1999 tras consultar con el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina¹⁰⁵. Un grupo de consenso formado por miembros de la Federación Internacional de Diabetes pertenecientes a todas las regiones geográficas y por representantes de distintas organizaciones profesionales, incluidas las que habían propuesto las definiciones previas del síndrome metabólico, ha establecido una nueva definición. En ella la obesidad central es un requisito y, por primera vez, se ofrecen valores umbral para definir la obesidad en los distintos grupos étnicos¹⁰⁶. Actualmente no existe una definición clínica aceptada de síndrome metabólico en la infancia y la adolescencia, aunque disponemos de diversos estudios poblacionales en los que se ha intentado establecer su definición, utilizando los criterios de adultos modificados de diversa manera¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Goodman et al¹⁰⁸ contrastaron la prevalencia de síndrome metabólico usando estas 2 definiciones en una cohorte de 1.513 adolescentes. El 4,2% de los participantes tenían síndrome metabólico según los criterios del NCEP/ATP-III y el 8,4%, según los de la Organización Mundial de la Salud. En los obesos (IMC ≥ p95), la prevalencia ajustada del síndrome fue del 19,5 y el

38,9%, según se aplicasen criterios de NCEP/ATP-III o de la Organización Mundial de la Salud, respectivamente. Independientemente del criterio usado, el síndrome metabólico fue muy poco prevalente (< 1%) en los participantes con normopeso. El grado de concordancia entre ambos sistemas diagnósticos fue pobre ($\kappa = 0,41$). Datos nacionales de Estados Unidos indican que la prevalencia de síndrome metabólico en adolescentes obesos es del 32%¹¹¹. Sin embargo, atribuir este síndrome a un adolescente puede parecer prematuro a la luz del debate acerca de la definición del síndrome y de la incertidumbre de la utilidad clínica de su diagnóstico recientemente surgida¹¹².

Las distintas definiciones de síndrome metabólico en el adolescente figuran en la tabla 1^{107,113,117-119}.

A continuación se detallan las características principales del síndrome metabólico pediátrico, así como las enfermedades y síntomas específicos mediados posiblemente por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (tablas 2 y 3)¹²⁰.

Relación entre obesidad en la infancia y la adolescencia y síndrome metabólico. La obesidad durante la adolescencia aumenta el riesgo de síndrome metabólico y la mortalidad cardiovascular en la vida adulta^{115,121}. En la infancia, la obesidad es el mejor predictor de síndrome metabólico en la vida adulta¹¹⁵. El aumento de media unidad en el z-score de IMC en niños y adolescentes obesos produce un incremento del riesgo de síndrome metabólico del 50% (OR = 1,55; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,18-2,08). Cada incremento adicional de 1 unidad de resistencia a la insulina evaluada por HOMA-IR también eleva este riesgo (OR = 1,12; IC del 95%, 1,0-1,18)¹¹⁰. El antecedente de obesidad infantil aumenta la prevalencia de este síndrome cuando se desarrolla obesidad en la vida adulta (el 28 frente al 10% en adultos obesos con y sin antecedente de obesidad en la infancia, respectivamente)¹²². La agrupación de algunos componentes principales del síndrome metabólico, como obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y arteriosclerosis, se produce también en adolescentes¹²³ y persiste hasta la vida adulta en un 25-60% de los casos^{124,125}. Este agrupamiento aumenta con la edad y el grado de obesidad¹²⁶.

Prevalencia internacional de síndrome metabólico en adolescentes. A pesar de los escasos estudios publicados acerca del fenotipo del síndrome metabólico en adolescentes^{111,114,116,117}, las diferencias en cuanto a la definición del síndrome y los puntos de corte empleados^{113,116,127-129}, los estudios indican que la prevalencia de síndrome metabólico en niños y adolescentes es relativamente baja (3-4%) cuan-

TABLA 3. Enfermedades y síntomas relacionados con la resistencia a la insulina

Piel	<i>Acantosis nigricans</i> , acrocordones, estrías, hirsutismo, alopecia frontal
Digestivo	Enfermedad hepática grasa no alcohólica, pancreatitis, colecistitis, cáncer de colon
Tejido adiposo	Obesidad, aumento de grasa intraabdominal, infiltración grasa del músculo, hígado y páncreas
Gónadas	Virilización, hirsutismo, irregularidad menstrual, acné persistente, pérdida de cabello, hiperhidrosis, infertilidad, pubertad precoz
Cardiovascular	Aumento del espesor de la pared arterial, disfunción endotelial, arteriosclerosis precoz, coronariopatía, ictus, hipertensión arterial
Adrenal	Adrenarquia precoz, aumento de la producción y la excreción de cortisol, aumento de los andrógenos adrenales y dehidroepiandrosterona
Riñones	Glomerulosclerosis focal segmentaria
Eje GH	Seudoacromegalia, aceleración del crecimiento lineal y la edad ósea, reducción de la secreción de hormona de crecimiento y proteína de transporte del factor de crecimiento insulínico-I
Sistema inmunitario	Alteración de la inmunidad celular, asma, eccema, aumento del riesgo de cáncer de mama
Inflamación	Aumento de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y factor de necrosis tumoral alfa, tiroiditis autoinmunitaria
Psicológicas	Depresión, pobre autoestima, defectos cognitivos
Neurológicas	Ictus, pseudotumor cerebral
Respiratorias	Apnea-hipopnea obstructiva del sueño, alteraciones de ventilación o perfusión
Osteomusculares	Coxa vara, epifisiólisis femoral, artrosis, tibia vara, gota, calambres musculares

do se la compara con la prevalencia alcanzada en la población adulta. Esta perspectiva es muy diferente en los adolescentes con obesidad^{107,110,116}. La agrupación de obesidad y dos o más de estos factores de riesgo (hiperinsulinemia, dislipemia e hipertensión arterial) se presenta en el 20% de los obesos adolescentes estadounidenses, aunque los autores de ese trabajo no emplearon las actuales definiciones de obesidad, más restrictivas, ni una definición estandarizada de síndrome metabólico¹²³. En un análisis transversal del NHANES III (1988-1994), la prevalencia general de síndrome metabólico en adolescentes estadounidenses de 12 a 19 años fue del 4,2% (el 6,1% de los chicos y el 2,1% de las chicas); el 6,8% de aquellos con riesgo de exceso de peso ($p85 \leq \text{IMC} < p95$) y el 28,7% de los diagnosticados de obesidad ($\text{IMC} \geq p95$). Un 41% de los participantes tenían uno o más componentes del síndrome, mientras que el 14% tuvo al menos 2¹¹⁶. Cruz et al¹⁰⁷ realizaron un estudio con 126 participantes de 8 a 13 años e $\text{IMC} \geq p85$ con antecedentes familiares de DM2. Aproximadamente un 90% de los participantes con exceso ponderal tienen al menos uno de los componentes del síndrome metabólico. La prevalencia de 0, 1, 2, 3 o más de 3 componentes de este síndrome fue del 9, el 22, el 38 y el 30%, respectivamente. Viner et al¹¹⁸ realizaron una sobrecarga oral de glucosa a 103 participantes (2-18 años; el 65% mujeres), entre 1999 y 2002. Definieron la alteración de la homeostasis de glucosa y el síndrome metabólico según los criterios modificados de la OMS¹⁰³ y el hiperinsulinismo según el estadio puberal¹³⁰. Si bien el síndrome metabólico fue más frecuente (35%) entre los extremadamente obesos ($z\text{-score}$ de $\text{IMC} \geq 3$) frente a lo obesos menos graves (28%) ($z\text{-score}$ de $\text{IMC} < 3$), la diferencia no fue significativa. Un 32% de los participantes tuvo un componente del síndrome metabólico; el 39%, 2 componentes; el 24%, 3 componentes, y el 5%, los 4 componentes del síndrome. La prevalencia de síndrome completo (3 o más componentes) fue del 29%. Weiss et al¹¹⁰ estudiaron la prevalen-

cia de síndrome metabólico en 493 obesos, 31 participantes con sobrepeso y 20 con normopeso, con edades de 4 a 20 años. Clasifican la obesidad en moderada ($z\text{-score}$ $2 \leq \text{IMC} < 2,5$ ajustado por edad y sexo) y grave ($z\text{-score}$ de $\text{IMC} \geq 2,5$). Utilizando los criterios modificados del NCEP/ATP-III y de la OMS, la prevalencia general de síndrome metabólico fue del 38,7% de los participantes con obesidad moderada y del 49,7% de aquellos con obesidad grave. Ningún participante con sobrepeso o normopeso tuvo el síndrome. Esos autores realizan un análisis por factores y demuestran que, para explicar las correlaciones entre las variables analizadas, basta con sólo 3 factores: la obesidad o alteración de la tolerancia a la glucosa, la dislipemia y la presión arterial sistólica. Éstos explicarían el 58% de la variancia total de los datos (el 27% explicado por el primero de los factores, el 17% por el segundo y el 14% por el tercero). El primero de los factores muestra una alta correlación con IMC , resistencia a la insulina, glucemia basal y con la glucemia 2 h tras la sobrecarga oral de glucosa. El segundo se correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina y la concentración de triglicéridos y negativamente con la resistencia a la insulina y el colesterol de las HDL. El tercer factor muestra correlación positiva con la presión arterial sistólica y la diastólica. Además demuestran que el fenotipo de síndrome metabólico persiste y tiende a progresar rápidamente. Los estudios poblacionales internacionales más relevantes sobre prevalencia de síndrome metabólico en la adolescencia se detallan en la tabla 4^{107,110,113-119}.

Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en la adolescencia. El síndrome metabólico tiene un profundo efecto en el riesgo cardiovascular de los jóvenes¹³¹. Numerosas publicaciones a partir de la del estudio Bogalusa¹³² han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular presentes en la infancia y la adolescencia son predictores de coronariopatía en el adulto. En autopsias por muerte súbita se comprueba que hay un llamativo aumento de la extensión de la

TABLA 4. Prevalencia internacional de síndrome metabólico en la adolescencia

Referencia y año	Edad (años)	N	País	Prevalencia
Chen et al ¹¹³ 1999	5-17	2.515	Estados Unidos	2,7-4,8%
Csábi et al ¹¹⁴ 2000	8-18	180 obesos y 239 controles	Hungría	8,9% en obesos
Srinivasan et al ¹¹⁵ 2002	8-17	745	Estados Unidos	3,6%
Cook et al ¹¹⁶ 2003	12-19	2.430	Estados Unidos	4,2-6,1% (riesgo de exceso de peso) y 28,7% (exceso de peso)
Weiss et al ¹¹⁰ 2004	4-20	544	Estados Unidos	38,7% (obesidad moderada: $> p97$) y 49,7% (obesidad grave: $> p99$)
Cruz et al ¹⁰⁷ 2004	8-13	126	Estados Unidos	30% en hispanos con $\text{IMC} > p85$
De Ferranti et al ¹¹⁷ 2004	12-19	1.960	Estados Unidos	9,2-10%, 31,2% (exceso de peso); 1 componente, 63,4%; 4 o más componentes, 1,6%; 5 componentes, 0
Viner et al ¹¹⁸ 2005	2,3-18	103	Reino Unido	35% en obesos; 1 componente, 32%; 2 componentes, 39%; 3 componentes, 24%; 4 componentes, 5%; ≥ 3 componentes, 29%
Caprio ¹¹⁹ 2005	4-20	439 $\text{IMC} > p97$	Estados Unidos	$> 50\%$ (obesos graves); 39% (obesos moderados); 0 (sobrepeso/normopeso)

TABLA 5. Recomendaciones para el cribado de diabetes mellitus en niños y adolescentes

Exceso ponderal (IMC > p85 para edad y sexo; peso para la estatura > p85 o peso > 120% del peso ideal para la estatura)
Más de 2 de los siguientes factores de riesgo:
Antecedentes de DM2 en familiares de primer o segundo grado
Raza/etnia (indios americanos, afroamericanos, hispanos, nativos de las islas del Pacífico/asiáticos)
Signos de resistencia a la insulina o enfermedades asociadas a ella: <i>acantosis nigricans</i> , hipertensión arterial, dislipemia, síndrome de ovario poliquístico)

Modificado de ADA¹⁵³.

arteriosclerosis coronaria y aórtica en los jóvenes obesos y con más componentes del síndrome metabólico^{132,133}. Son escasos los estudios prospectivos que analizan las complicaciones a largo plazo del síndrome metabólico en jóvenes. Steinberger et al¹³⁴ postulan que la obesidad en jóvenes se asocia con hiperinsulinemia, descenso de la sensibilidad a la insulina y elevación del colesterol y los triglicéridos. Hay nuevas evidencias de que la obesidad y la resistencia a la insulina en la infancia crean la plataforma metabólica para la enfermedad cardiovascular del adulto, incluso antes del inicio de la DM¹³⁵⁻¹³⁷ y que la obesidad es el principal determinante de la resistencia a la insulina en niños y adolescentes¹³⁸. Estos datos indican que los componentes del síndrome metabólico, precursores de la enfermedad cardiovascular, comienzan en la adolescencia, aunque se ponen de manifiesto en la edad adulta^{134,139}. De estos componentes, el colesterol de las LDL y el IMC predicen el grosor de la íntima-media a nivel carotídeo en adultos jóvenes^{140,141}. En los niños y adolescentes obesos, la resistencia insulínica es muy frecuente, incluso antes del inicio de la pubertad. García et al¹⁴² evaluaron la resistencia insulínica en un estudio prospectivo de 67 niños y adolescentes de 7 a 15 años con IMC > p97 para su edad y sexo (29 púberes y 38 prepúberes), sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. Como control utilizaron un grupo de 50 niños sanos con IMC normal. Definieron resistencia insulínica como índice HOMA-IR > 3,8. Al compararlos con el grupo control, los obesos presentaron valores de glucemia, insulinemia, índice HOMA-IR y triglicéridos significativamente mayores y valores de colesterol de las HDL menores. El 65,7% de los participantes presentó resistencia a la insulina, más frecuente en individuos púberes que en los prepúberes (26 de 29, frente a 18 de 38, respectivamente; $p = 0,01$)¹⁴². Los marcadores antropométricos de la distribución central de la grasa se correlacionan con los componentes del síndrome metabólico. Por ejemplo:

- La medida de la circunferencia de la cintura es el mejor predictor antropométrico y el más simple para cribar síndrome metabólico en adolescentes^{143,144}. En niños de 11 años de edad es el predictor más potente de todos los componentes de riesgo cardiovascular (presión arterial, colesterol total, de las HDL y de las LDL y triglicéridos)¹⁴⁵.

- El cociente pliegue subescapular/tricipital se relaciona de manera inversa con el colesterol de las HDL en niños y adolescentes de ambos sexos¹⁴⁶. El cociente cintura/cadera se relaciona de manera inversa con el colesterol de las HDL en adolescentes varones¹⁴⁷.

Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono

Siempre se ha considerado la DM2 una enfermedad típica del adulto; sin embargo, de manera paralela al aumento de las tasas de obesidad y síndrome metabólico en la infancia y la adolescencia, se ha producido un espectacular incremento internacional de la incidencia y la prevalencia de DM2 en la población pediátrica, aunque no de manera epidémica¹⁴⁸⁻¹⁵².

La American Diabetes Association ha recomendado que se realice un cribado de DM2 en todos los sujetos con edad ≥ 10 años (< 10 años si la pubertad ha comenzado) en alto riesgo de tenerla (tabla 5). Se ha consensuado que ese cribado se realice mediante el análisis de la glucemia basal cada 2 años^{153,154}. Esta recomendación no es compartida por la OMS, que recomienda la realización de una sobrecarga oral de glucosa, ya que en estudios con poblaciones adultas se ha demostrado que el 30% de los participantes con DM no diagnosticada tiene una glucemia basal no compatible con dicho diagnóstico¹⁵⁵, aunque sí tiene un alto riesgo cardiovascular¹⁵⁶. La sobrecarga oral de glucosa en niños y jóvenes se hace administrando 1,75 g de glucosa por kilo de peso, sin sobrepasar un máximo de 75 g. Son necesarios más estudios para comparar los criterios diagnósticos de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en población pediátrica según la American Diabetes Association o la Organización Mundial de la Salud antes de llegar a conclusiones definitivas. El más importante factor de riesgo de DM2 es la obesidad, aunque existen otros factores relacionados. En el 85% de los adolescentes con DM2 hay exceso ponderal, contra sólo el 25% de los pacientes con DM1^{157,158}. La hiperinsulinemia es un hallazgo frecuente en adolescentes obesos¹⁵⁹, si bien la relación entre IMC e insulinemia no parece lineal. Si el IMC es < p85, hay un leve aumento del riesgo de hiperinsulinemia, con un incremento llamativo de éste si el IMC es \geq p95 y especialmente si es \geq p97^{160,161}. Estos estados de insulinoresistencia pueden ser el punto de partida para el desarrollo posterior de DM2 y/o síndrome metabólico^{110,120,162,163}. La DM2 está aumentando en adolescentes y la prevalencia de obesidad en el momento de diagnosticarse DM1 está aumentando, lo que hace complicada la distinción entre DM1 y DM2 en población adolescente^{158,164}. Además, la mayoría de estos enfermos están asintomáticos o tienen síntomas leves, más que la clásica tríada cardinal¹⁵⁷. Los estudios transversales han demostrado que entre el 37¹⁶⁵ y el 75%¹⁶⁶ de los jóvenes que parecen tener DM2 tienen autoanticuerpos contra célula beta, lo que indica que puede haber simultáneamente componentes clínicos de ambas formas de diabetes. Se puede facilitar el diagnóstico diferencial entre ambos tipos de diabetes siguiendo los criterios que figuran en la tabla 6^{158,167}.

Prevalencia internacional de intolerancia a los hidratos de carbono y DM2 en adolescentes

La prevalencia de DM2 en adolescentes estadounidenses es de 4,1/1.000 individuos; más del doble que la de la DM1 (1,7/1.000 individuos)¹⁶⁸. Según la American Diabetes Association¹⁶⁹, la DM2 es causa de un 8-46% de los nuevos casos de diabetes pediátrica en Estados Unidos y afecta al 5% de los adolescentes en algunas tribus de nativos americanos. El problema no está limitado a Norteamérica, sino que también se ha comunicado en niños y adolescentes de Europa¹⁷⁰⁻¹⁷⁷, Asia¹⁷⁸⁻¹⁸², África¹⁸³ y Australia¹⁸⁴. En la población juvenil japonesa, la incidencia de DM2 ha pasado de 7,2/100.000 en 1976-1980 a 13,9/100.000 en 1991-1995, y en australianos menores de 16 años, la incidencia anual de

TABLA 6. Diagnóstico diferencial de diabetes mellitus en el niño y el adolescente

	DM2	DM1	MODY
Exceso ponderal	85%	25%	Infrecuente
Curso evolutivo	Latente	Corto	
Cetoacidosis	33% cetonuria, 5-25% cetoacidosis leve	35-40%	Infrecuente
Antecedentes familiares	74-100% de DM2	5% de DM1, 20-30% de DM2	100%
Comorbilidades	Relacionadas con la resistencia insulínica	Autoinmunitarias	
Edad	Adolescencia rara antes de los 8-10 años	12 años, 15% antes de los 5 años	MODY 2: joven, MODY 3: adolescente
Sexo	Mujeres > varones	Varones = mujeres	Varones = mujeres
Reserva pancreática	Péptido C aumentado, insulinemia aumentada (reducida al diagnóstico)	Péptido C reducido, insulinemia reducida	Péptido C reducido, insulinemia reducida
Autoinmunidad	20-30%	85-98%	Infrecuente

MODY: *maturity onset diabetes of the young*.Modificada de Kaufman¹⁵⁸ y Reinehr¹⁶⁷.

DM2 es de 2,5/100.000. Estos resultados son ligeramente inferiores a los comunicados en un reciente estudio realizado en una población multiétnica estadounidense, con una prevalencia de intolerancia a hidratos de carbono del 21 al 25%, en función del grupo étnico, y un 4% de DM2¹⁸⁵. Casi toda la información epidemiológica de la que disponemos procede de series de casos clínicos de hospitales de tercer nivel. No se ha publicado estudios poblacionales de DM2 en el niño y el adolescente, excepto los realizados en nativos de Estados Unidos, Canadá, Japón y Taiwán (tabla 7)¹⁸⁶. En adolescentes americanos las tasas de intolerancia a hidratos de carbono llegan hasta cifras del 25%¹⁸⁵ o superiores^{187,188}. Estudios similares en otros países desarrollados han detectado una menor prevalencia de intolerancia a hidratos de carbono (2-17%) en adolescentes con exceso de peso^{110,118,189-198}. En un estudio poblacional de afroamericanos y no hispanos adolescentes, la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (alteración de la glucemia basal y/o intolerancia a los hidratos de carbono) se identificó en el 8% de los participantes (n = 2.501). La prevalencia de DM fue del 0,36% (un tercio de estos enfermos con DM2 no conocida). Este grupo de estudio no se seleccionó según el IMC o el riesgo de DM2¹⁹⁹. En la tabla 8^{110,113,185,187,189-200} se presentan los principales estudios internacionales de prevalencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en población preadolescente y adolescente.

Prevalencia de la intolerancia a los hidratos de carbono y DM 2 en adolescentes españoles

Yeste et al²⁰¹ han realizado un estudio prospectivo de prevalencia de intolerancia a los hidratos de carbono y DM2 en

una cohorte de 145 niños y adolescentes obesos de 4 a 18 años de edad. Participaron 60 chicos (IMC = $29,5 \pm 4,9$; *z-score* de IMC = $4,4 \pm 1,7$) y 85 chicas (IMC = $28,8 \pm 4,6$; *z-score* de IMC = $3,8 \pm 1,4$). De acuerdo con los valores de la puntuación *z* del IMC, se clasificó a los participantes en 3 grupos: grupo I, IMC entre +2 y +3 (n = 45); grupo II, IMC entre +3 y +4 (n = 32), y grupo III, IMC > +4 (n = 68). La frecuencia de intolerancia a los hidratos de carbono fue del 19,2%, aunque variando según la edad, el estadio puberal (prepuberal, 7%; puberal, 28,2%; pospuberal, 26,5%) y el IMC (*z-score* del IMC entre +2 y +3, 8,9%; entre +3 y +4, 21,9%; > +4, 25%). Ninguno de los participantes cumplió criterios de DM2. Los niños y adolescentes con intolerancia a los hidratos de carbono presentaron valores significativamente más elevados de: IMC, insulinemia basal, áreas bajo la curva para la glucosa e insulina e índice HOMA-IR, con valores de índice QUICKI inferiores. En esta población la intolerancia a la glucosa de los hidratos de carbono está asociada con un mayor grado de obesidad e insulinorresistencia.

Historia natural de la intolerancia a los hidratos de carbono en adolescentes obesos

Es posible que la progresión hacia los estados de intolerancia a la glucosa en los adolescentes obesos se deba a una menor sensibilidad a la acción periférica de la insulina, que a su vez desencadena un estado de hiperinsulinismo compensatorio suficiente para mantener el estado euglicémico durante algún tiempo²⁰².

La transición desde intolerancia a los hidratos de carbono hacia DM2 en adultos es generalmente un fenómeno gradual que se desarrolla en 5-10 años, dependiendo de la po-

TABLA 7. Estudios poblacionales de diabetes mellitus tipo 2 en el niño y el adolescente

	Edad	n	Prevalencia/1.000	Años	Raza/etnia
Australia	7-18		13,1	1994	Aborígenes
Arizona	10-14	15	22,3	1992-1996	Pima
Arizona	15-19	27	50,9	1992-1996	Pima
Manitoba (Canadá)	4-19	8	11,1	1996-1997	Indígenas no esquimales o metis
Manitoba	10-19	7		1996-1997	Indígenas no esquimales o metis
Montana y Wyoming	0-19	888	29,3	1997-2001	Indios americanos
	Edad	n	Incidenia/100.000	Años	Raza/etnia
Nuevo México	12-19	2	14,1	1991-1992	Indios navajo
Austria	0-14	8	0,25	1999-2001	Caucásicos
Hong Kong	0-14	18	0,1	1984-1996	Chinos y no chinos
Japón	6-12		0,2	1976-1980	Japoneses
Japón	13-15		7,3	1976-1980	Japoneses
Japón	6-12		1,6	1981-1985	Japoneses
Japón	13-15		12,1	1981-1985	Japoneses
Japón	6-12		2	1991-1995	Japoneses
Japón	13-15		13,9	1991-1995	Japoneses
Taiwán	6-18	137	6,5	1999	Chinos
Montana y Wyoming	0-19	16	23,3	1997-2001	Indios americanos

Modificada de Gungor et al¹⁸⁶.

TABLA 8. Prevalencia internacional de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en población preadolescente y adolescente

	n	Edad (años)	Prueba	AGA	IHC	DM2
Paulsen, et al ¹⁸⁹ , 1968	66 obesos, multiétnico	4-16	SOG	—	17%	6%
Fagot, et al ¹⁶⁸ , 2001	2.867	12-19	Glucemia basal y al azar	1,76% ^a	—	0,14%
Sinha, et al ¹⁸⁵ , 2002	55 niños y 112 adolescentes obesos	4-10; 11-18	SOG	—	25,4%; 20,4%	0; 3,6%
Vozarova ¹⁹⁰ , 2002	520	8,9-20,3	SOG	3,7% ^b	2,1%	1,5% ^c
Erhardt, et al ¹⁹¹ , 2003	289 obesos	10,2-15,6	SOG	—	17,3%	1,9%
Invitti ¹⁹² , 2003	710 obesos	6-18	SOG	—	4,5%	0,14%
Tresaco, et al ¹⁹³ , 2003	95 obesos	4-16	SOG	—	7,4%	0
Frelut, et al ²⁰⁷ , 2003	207 (Hungría)			—	14,9%	1,9%
	512 (Alemania)				5,3%	1,6%
	800 (Italia)				4,4%	< 0,3%
	256 (Francia)				5%	< 0,2%
Grabert, et al ²⁰⁰ , 2003	20.401	< 20	—	—	0,6%	
Zachrisson, et al ¹⁷⁷ , 2003	6.000 casos de DM	0-18	—	—		0,5%
Goran, et al ¹⁸⁷ , 2004	150 con riesgo de o exceso ponderal	8-13	SOG	0% ^a	28%	0
	211 (cohorte ampliada)			12,3% ^d		
Wabitsch, et al ¹⁹⁶ , 2004	520 obesos	8,9-20,4	SOG	3,7%	2,1%	1,5%
Weiss, et al ¹¹⁰ , 2004	439	10,9-13,1	SOG	—	14,4-19,9%	0
Wiegand, et al ¹⁸⁸ , 2004	102	7-18	SOG	11,8% ^a	36,3%	5,9%
Gómez-Díaz, et al ¹⁹⁵ , 2004	533 con sobrepeso (IMC > p85) u obesidad (IMC > p95)	4-17	SOG	6,2% ^a	14,8%	
				13,3% ^e		
Williams ¹⁹⁷ , 2005	915 con riesgo de exceso ponderal	12-19	SOG	7% ^e		
	Exceso ponderal			17,8% ^e		
Mazza, et al ¹⁹⁷ , 2005	427 obesos	7-14	SOG	—	7%	1,6%
Shalitin, et al ¹⁹⁸ , 2005	256 con riesgo de exceso ponderal	5-22	SOG	—	13,5%	0,5%
	Exceso ponderal				14,7% frente a 8,6 (adolescente frente a prepúber)	
Dolan, et al ¹⁹⁹ , 2005	2.501	Adolescentes	SOG	AGA y/o IHC: 8%		0,12% (0,08% conocida)

AGA: alteración de la glucemia en ayunas; IHC: intolerancia a los hidratos de carbono; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

^aAGA: glucemia basal ≥ 110 y < 126 mg/dl.^bAGA: glucemia basal, 100-109 mg/dl.^cDiabetes definida como glucemia basal ≥ 110 mg/dl o glucemia a las 2 h ≥ 200 mg/dl.^dAGA: glucemia basal ≥ 110 y < 126 mg/dl en cohorte ampliada.^eAGA: glucemia basal ≥ 100 y < 126 mg/dl.

blación estudiada^{203,204}. Desconocemos si los adolescentes sufren también un largo período de hiperglucemia asintomática. Tampoco sabemos si el grado de riesgo para adolescentes con DM2 es equivalente al de los adultos. La presentación temprana de DM2 en adolescentes obesos plantea la posibilidad de un proceso acelerado en comparación con los adultos, con lo que se acorta la transición entre intolerancia a los hidratos de carbono y DM.

Efecto de la pérdida de peso en el metabolismo de los hidratos de carbono

La actividad física mejora la resistencia a la insulina en jóvenes obesos y no obesos²⁰⁵. La pérdida de peso mejora la sensibilidad insulínica y disminuye la hiperinsulinemia¹⁵⁹, aunque los niños obesos que mantienen su peso continúan mostrando altas concentraciones de insulina a pesar de mejorar la tolerancia a la glucosa²⁰⁶. La transición desde tolerancia normal a la glucosa a intolerancia a los hidratos de carbono y desde ésta a DM2 se asocia con aumentos significativos del peso; mientras que la conversión de intolerancia a los hidratos de carbono hacia una tolerancia normal se relaciona con la menor ganancia ponderal²⁰². El mejor predictor del cambio de la glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa es el cambio en la sensibilidad a la insulina, estrechamente relacionado con los cambios en el peso. La mayoría de los niños crecen en estatura y ganan peso con un

ritmo que concuerda con sus patrones de crecimiento previos, lo que produce un *z-score* de IMC estable o una adiposidad relativa. Sin embargo, los participantes que progresaron de una tolerancia normal a la glucosa a intolerancia a los hidratos de carbono sufrieron mayor incremento de peso y de la adiposidad relativa que los sujetos con tolerancia normal a la glucosa que se mantuvieron en este diagnóstico. Más interesante es la observación de que los sujetos con intolerancia a los hidratos de carbono que normalizaron su metabolismo de los hidratos de carbono en el seguimiento fueron aquellos con mínimos incrementos del peso y reducción de los *z-scores* de IMC, con una reducción general de la obesidad.

Aumento del riesgo de DM1

La diabetes materna aumenta el riesgo de que el hijo tenga obesidad. El ciclo se establece de forma que es muy probable que las adolescentes obesas y las mujeres jóvenes que tienen DM, si se quedan embarazadas, tengan neonatos con macrosomía. Éstos, a su vez, tienen mayor riesgo de obesidad en la infancia y la adolescencia y, después, DM²⁰⁷.

Cardiovasculares

Las principales consecuencias cardiovasculares de la obesidad infantil que ocurren durante la infancia son la enfermedad coronaria subclínica y la arteriosclerosis^{132,208,209}. La

TABLA 9. Riesgo de hipercolesterolemia: puntos de corte bioquímicos de la población infantojuvenil

	Aceptable	Límite	Elevado
Colesterol total (mg/dl)	< 170	170-199	200
España (mg/dl)	< 200	200-224	> 225
cLDL (mg/dl)	< 110	110-129	130
España (mg/dl)	< 115	115-134	135
Triglicéridos (mg/dl) (10-19 años)	< 90	90-129	130
cHDL (mg/dl) (10-19 años)	> 45	35-45	35

Modificada de Kwiterovich²¹.

obesidad durante la adolescencia se asocia con aumentos de la hipertensión arterial de 8,5 veces; colesterol total, de 2,4 veces, y del colesterol de las LDL, de 3 veces, así como con reducciones del colesterol de las HDL de 8 veces a la edad de 27 a 31 años²¹⁰. La ganancia de peso en la infancia y la adolescencia aumenta el riesgo cardiovascular en la etapa adulta²¹⁰⁻²¹³.

Hipertensión arterial

Se define hipertensión arterial en niños y adolescentes cuando el promedio de tres mediciones basales de la presión arterial sistólica o diastólica es \geq p95 para determinados edad, sexo y percentil de talla. Se define como prehipertensión la presión arterial sistólica o diastólica \geq p90, pero $<$ p95^{214,215}. La obesidad se asocia frecuentemente con hipertensión arterial en niños¹⁶⁰ y adolescentes. Un 30% de los escolares obesos tienen hipertensión²¹⁶ y la presión arterial en reposo se correlaciona con el perímetro de la cintura y la medida de pliegues en niños²¹⁷. En un estudio transversal de una cohorte de 1.513 adolescentes, la hipertensión arterial fue 4 veces más prevalente entre los participantes con obesidad (IMC \geq p95) que en aquellos con sobrepeso (IMC \geq p85)¹⁰⁸. El 56% de los adolescentes que continúan siendo hipertensos cuando llegan a la etapa adulta también son obesos²¹⁸ y tienen más probabilidad de tener mayor peso, IMC, pliegue tricúptal y cociente cintura/cadera²¹². Los obesos jóvenes con valores de presión arterial por encima de los normales muestran tendencia a tener una insulinemia basal más alta, aunque el estudio Bogalusa²¹⁹ no detectó una correlación positiva significativa entre ambas variables.

Dislipemia

Se define la dislipemia en niños y adolescentes cuando el colesterol total y de las LDL o los triglicéridos son \geq p95, o cuando el colesterol de las HDL es \leq p5. Los puntos de corte de los valores absolutos de estos parámetros varían según las poblaciones consideradas. En la década de los ochenta se realizaron en España diversos estudios de prevalencia de hiperlipemias en niños y adolescentes, cuyos resultados han sido presentados de manera agregada en el «Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles»²²⁰. De este informe se concluye que el colesterol total medio en la población infantil española es 173 mg/dl, el p75 es 200 mg/dl y el p95, 225 mg/dl²²⁰. Los puntos de corte bioquímicos de la población infantojuvenil estadounidense propuestos por el NCEP/ATP-III para definir las categorías de riesgo de hipercolesterolemia son inferiores a los establecidos para la población española (tabla 9)^{104,221}.

Los mejores predictores de desarrollo de dislipemia en el adulto son el colesterol de las LDL en la infancia²²² y la ganancia de peso²²³. El nexo entre ganancia de peso y perfil lipídico adulto aumenta durante la transición desde la adolescencia a la etapa adulta inicial, especialmente en varones. Los aumentos del colesterol de las LDL y los triglicéridos y

la reducción de colesterol de las HDL están altamente correlacionados con el aumento del pliegue tricúptal en adolescentes²²⁴ y con los percentiles de IMC²²⁵. Esta relación no es lineal, con aumentos más importantes por encima del p97 y sin aumentos significativos en niños con IMC $<$ p85¹⁶⁰.

Agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular

La obesidad infantil también se asocia con un agrupamiento significativo de diferentes factores de riesgo cardiovascular. Al igual que en el adulto, este agrupamiento en sí aumenta el riesgo¹³².

Hipertrofia de ventrículo izquierdo

Es un predictor independiente de enfermedad coronaria, ictus y muerte súbita en adultos y se ha empezado a relacionar con la obesidad del adolescente. Tanto la masa muscular como la masa grasa y la presión arterial sistólica están asociados independientemente con la masa ventricular izquierda en adolescentes²²⁶. Además, en niños y adolescentes con hipertensión arterial esencial²²⁷⁻²²⁹ y sin ella^{230,231}, un IMC alto se relaciona con hipertrofia grave del ventrículo izquierdo. El SAHS también se asocia con hipertrofia y alteraciones de la geometría del ventrículo izquierdo en población pediátrica^{18,19}.

Desarrollo de arteriosclerosis

Autopsias de adolescentes y adultos jóvenes han demostrado asociaciones entre el aumento del IMC y la presencia de lesiones arterioscleróticas en la aorta y las coronarias²³²⁻²³⁴. En el estudio Bogalusa, Berenson et al¹³² demostraron que la presencia de múltiples factores de riesgo, entre ellos la obesidad, se asocia con un aumento del riesgo de arteriosclerosis. En ese estudio, se evaluó la relación entre los factores de riesgo cardiovascular ante mortem con la presencia de lesiones arterioscleróticas. Los investigadores encontraron que el IMC se asoció, de manera independiente, con estrías grasas coronarias en varones de 15 a 24 años y con un mayor número y más extensión de lesiones arterioscleróticas en varones de 15 a 24 y de 25 a 34 años¹³². En el estudio Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) sobre arteriosclerosis prematura, el IMC $>$ 30, el aumento del panículo adiposo y la intolerancia a los hidratos de carbono se asociaron con lesiones avanzadas en jóvenes de 15 a 34 años^{209,232}. Mahoney et al¹³⁵ evaluaron la presencia de calcificación en arterias coronarias en adultos jóvenes que habían sido estudiados cuando eran niños en el estudio Muscatine. El depósito de calcio implica una importante progresión del proceso arteriosclerótico. En el grupo de edad de 29 a 37 años, la prevalencia de calcificación coronaria fue del 31% en varones y del 10% en mujeres. Los factores asociados fueron el peso en la infancia, el IMC en la etapa adulta inicial y el IMC en el momento del estudio, con OR entre 3 y 6,1. El espesor íntima-media de la carótida interna es un indicador de arteriosclerosis generalizada en adultos estrechamente relacionado con factores de riesgo cardiovascular y un buen predictor de enfermedad coronaria e ictus. Stabouli et al²³⁵ demostraron que los adolescentes obesos tienen mayor presión arterial ambulatoria y mayor espesor íntima-media, lo que posiblemente indique un inicio precoz de la hipertensión arterial relacionada con la obesidad y alteraciones estructurales de la carótida. En el último análisis multivariable del Young Finns Study¹⁴¹, estudio longitudinal desde la infancia a la edad adulta iniciado en 1980 con 3.596 niños y adolescentes de 3 a 18 años, el colesterol de las LDL, la presión sistólica, el IMC y el taba-

quismo se asociaron significativamente con el grosor íntima-media carotídeo del adulto. Sin embargo, cuando el IMC adulto se introdujo en el modelo, los efectos del IMC de la infancia desaparecieron. El exceso ponderal en adolescentes también predispone a disfunción endotelial, el desarrollo precoz de placas fibrosas y reducción de la distensibilidad arterial²³⁶⁻²⁴¹. En este sentido las correlaciones ajustadas según edad y sexo para la elasticidad arterial carotídea en el Young Finns Study incluyeron la suma de pliegues bicipital, tricipital y subescapular y la presión sistólica en la infancia. El efecto en la elasticidad carotídea de la adiposidad en la infancia medida por los pliegues pierde su significación estadística tras ajustar por el IMC del adulto¹⁴¹.

Inflamación sistémica

La obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado, caracterizado por una producción anómala de citocinas, aumento de reactantes de fase aguda y activación de rutas de señalización inflamatorias²⁴²⁻²⁴⁴. Esta asociación inflamación-obesidad empieza a reconocerse en adolescentes. Diversos datos indican que las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con procesos inflamatorios y que la respuesta inmunitaria puede ser un iniciador precoz en el desarrollo de la lesión cardiovascular. La presencia de lesiones arterioscleróticas prematuras está documentada en niños y jóvenes adultos²⁴⁵⁻²⁴⁸, pero los estudios de marcadores inflamatorios en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad son escasos.

Estudio AVENA

En ese estudio, en el que participaron 493 adolescentes de 13 a 18 años, se han demostrado cantidades de proteína C reactiva significativamente superiores en los chicos²⁴⁴. En general, los participantes con sobrepeso u obesidad muestran incrementos del 12% en los valores de interleucina 6 y del 21% en el factor de necrosis tumoral alfa, aunque no fueron estadísticamente significativos²⁴⁴. Posiblemente, estos aumentos de citocinas liberadas por los adipocitos estimulan la producción de reactantes de fase aguda por el hígado^{249,250}. Sin embargo, mientras que la interleucina 6 y sobre todo la proteína C reactiva en niños y adolescentes parecen seguir el patrón del adulto en cuanto a sus asociaciones con la adiposidad, la producción de factor de necrosis tumoral alfa es menos clara²⁵¹ y se precisa de más estudios para aclarar el papel de esta citocina en las enfermedades asociadas a la obesidad en la adolescencia. Desconocemos si la elevación mantenida de proteína C reactiva tiene alguna implicación fisiológica o patológica directa en niños o adolescentes. La enfermedad cardiovascular comienza en la infancia y la proteína C reactiva podría afectar a las arterias de niños sanos por alteración de la función endotelial y promoviendo el engrosamiento íntima-media²⁵².

Otros estudios

Weiss et al¹¹⁰ señalan que la inflamación subyacente a la obesidad puede ser un factor adicional contribuyente a eventos cardiovasculares desfavorables a largo plazo. Realizan un análisis transversal de una cohorte de 439 niños y adolescentes con obesidad. Clasifican a los obesos en moderados (*z-score* del IMC < 2,5) y graves (*z-score* del IMC > 2,5) y les analizan el perfil lipídico, la proteína C reactiva y la interleucina 6 –como biomarcadores de inflamación y de riesgo cardiovascular²⁵³–, así como la adiponectina –como marcador de protección de riesgo²⁵⁴–. Se atribuye a

la adiponectina un papel importante en evitar el desarrollo de la placa de ateroma y se correlaciona negativamente con la concentración de triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma y positivamente con la sensibilidad periférica a la insulina^{162,163}. Los autores demostraron que, al estratificar según la gravedad de la obesidad y los terciles de resistencia a la insulina, las concentraciones de adiponectina se afectaron significativamente por el grado de obesidad ($p = 0,04$) y la resistencia a la insulina ($p = 0,005$), y concluyeron que la adiponectina fue menor en los sujetos con mayor resistencia. Un reciente estudio aleatorizado y controlado, con 21 adolescentes (15 obesos [IMC ≥ 30] y 6 delgados) normoglucémicos con resistencia a la insulina, demuestra que la obesidad se asocia con un estado proinflamatorio precoz y que este estado es reversible, al menos en parte, tras una modificación del estilo de vida durante 3 meses²⁵⁵. Las reducciones de las concentraciones de proteína C reactiva, interleucina 6 y fibrinógeno se produjeron con cambios poco llamativos del peso y/o el IMC, pero con reducción significativa de la grasa corporal y la resistencia insulínica medida por índice HOMA-IR.

Persistencia de la obesidad en la etapa adulta

La obesidad en la infancia con frecuencia se mantiene durante la adolescencia y la vida adulta, fenómeno que en las publicaciones anglosajonas se conoce como *tracking*^{3,256-259}. Diferentes estudios de cohorte^{93,207,260-262} y estudios longitudinales^{141,258,263-269} respaldan este concepto, aunque la magnitud del efecto depende de los puntos de corte usados en la definición de obesidad, la edad de evaluación inicial y el tiempo de seguimiento. En el último seguimiento del Young Finns Study (de 2001, con 2.283 participantes de edades entre 24 y 39 años)¹⁴¹, se demuestra que el IMC medido en la infancia y la adolescencia está significativamente asociado con el IMC medido en el adulto. El coeficiente de correlación para este mantenimiento del IMC de la infancia y la adolescencia y el IMC del adulto durante los 21 años de seguimiento es 0,45 ($p < 0,0001$).

La posibilidad de que un niño obeso se convierta en adulto obeso se cifra en un 21-43%^{265,266,270,271}, aunque también se ha comprobado que una tercera parte de los niños con sobrepeso se convierten en adultos con peso normal y un porcentaje similar de delgados se convierten en adultos obesos, sin que por el momento haya ninguna explicación satisfactoria para estos hechos^{272,273}. Se estima que el 16% de los adolescentes estadounidenses de 12 a 19 años son obesos²⁷⁴ y un 50-77% de éstos lo serán en la etapa adulta de sus vidas. La tendencia se potencia cuando uno de los padres es obeso y más aún si ambos lo son, por lo que el 80% de aquellos con un padre obeso también lo serán^{123,258,263,275}. La probabilidad de persistencia de la obesidad infantil en el adulto aumenta con la gravedad de su obesidad y la edad del niño^{258,272,275,276}, de forma que si el niño es obeso a los 7 años, el riesgo de ser obeso cuando sea adulto es del 41%; si lo es de los 10 a los 13 años, el riesgo es del 70% y si es obeso en la adolescencia, tiene un riesgo de ser adulto obeso del 80%^{123,257,277,278}. Los niños obesos menores de 3 años cuyos padres no son obesos tienen un riesgo muy bajo de desarrollar obesidad en la etapa adulta. La persistencia del exceso ponderal se relaciona también con los antecedentes familiares de obesidad, aunque esta influencia es más importante en la infancia temprana (2 a 10 años). En la adolescencia, es el propio peso del niño el determinante más importante de obesidad en la etapa adulta^{258,279}. Los datos indican que los factores de riesgo presentes en el niño llegan al adulto, sobre todo la hipertensión arterial^{123,132,208}, la

dislipemia^{132,221,225,261,280,281} y las alteraciones de la tolerancia a la glucosa¹²⁵.

Mortalidad

La obesidad en la adolescencia se asocia con un aumento de la mortalidad total y específicamente con un incremento del riesgo cardiovascular, la mortalidad coronaria en varones^{1,2} y la diabetes en adultos de ambos sexos^{282,283}.

Otras de menor significado clínico

- Ferropenia. Recientemente se ha descrito una prevalencia de ferropenia superior (aproximadamente el doble) en niños obesos en los grupos de 2 a 5 y de 12 a 16 años²⁸⁴.
- Intolerancia al calor. Aumenta la probabilidad de intertrigo, eritema con el calor y mayor probabilidad de afección por calor.
- Disnea con el ejercicio, sin enfermedad pulmonar.
- Cansancio.
- Estrías cutáneas.
- *Acantosis nigricans*.
- Fragilidad capilar.

CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES

La obesidad en los adolescentes tiene sus consecuencias más inmediatas en las esferas psicológica y social.

Estigmatización y discriminación

Hay evidencia de que los niños, y especialmente los adolescentes obesos, son víctimas de rechazo y discriminación por parte de sus padres, profesores y compañeros. Los adolescentes y jóvenes que son discriminados y estigmatizados como consecuencia de su peso y su figura pueden fracasar en el desarrollo de sus competencias y habilidades sociales normales y pueden tener dificultades para establecer relaciones adecuadas con sus compañeros, lo que repercute en su calidad de vida física, emocional y social²⁸⁵⁻²⁸⁹. Los adolescentes obesos tienen menos amigos que los no obesos, por los estereotipos y la discriminación a los que están sometidos^{290,291}. Respecto a diversos impedimentos físicos (muletas, silla de ruedas, amputación de una mano, deformación facial), a la imagen de un niño obeso se le da menor importancia independientemente del sexo, la raza, el nivel socioeconómico, el ámbito donde vive o la propia discapacidad^{292,293}. Aportar explicaciones médicas sobre el desarrollo de la obesidad infantil no siempre modifica las apreciaciones negativas que se tiene acerca del obeso ni influye en el rechazo a compartir actividades con él²⁹⁴. En distintos estudios^{295,296} en los que se ha analizado aspectos relacionados con la estigmatización social de adolescentes obesas, se encontró que: a) las chicas son víctimas de discriminación con mayor frecuencia que los chicos; b) las experiencias discriminatorias que más sufren son directas e intencionales y consisten fundamentalmente en bromas, insultos y chistes relativos a su exceso de peso, aunque también son víctimas de situaciones discriminatorias menos directas y sin mala intención, y c) las experiencias que sufren les resultan molestas y dolorosas, y ocurren con mayor frecuencia en casa y en la escuela. Las primeras experiencias amorosas en la adolescencia también son más difíciles para estos enfermos, aunque los prejuicios son más fuertes hacia las chicas que hacia los chicos. Estos resultados indican que las chicas obesas son consideradas menos atractivas por el sexo opuesto, lo que incrementa la probabilidad de que sean re-

chazadas como parejas y de que no lleguen a tener pareja estable²⁹⁷⁻³⁰⁰.

Menores logros personales

Las mujeres que fueron obesas cuando eran adolescentes llegan a la etapa adulta con menores logros educativos, ganan menos, tienen mayores tasas de pobreza, menor probabilidad de matrimonio y más discriminación a la hora de alquilar apartamentos o ser admitidas por el grupo en el que hay mujeres más delgadas^{297,301,302}, aunque no hay evidencia de que la obesidad esté relacionada con peores aptitudes académicas o menos deseos de formación académica^{303,304}.

Autoestima

Los efectos de la obesidad en la propia autoestima han sido objeto de numerosos estudios, aunque con criterios no homogéneos que pueden incluir desde la evaluación del rendimiento escolar, la apariencia corporal, la habilidad atlética y la sociabilidad a cualidades de comportamiento y conducta^{305,306}. La relación entre baja autoestima y obesidad es débil o inexistente^{297,305-310} y puede variar según la raza³⁰⁶. La inconformidad con el propio cuerpo y el deseo de perder peso se ha demostrado en jóvenes³¹¹.

Depresión

La depresión es frecuente en adolescentes³¹² y su inicio en esa etapa de la vida hace que a menudo la depresión persista a largo plazo³¹³. La depresión, además, está asociada con la obesidad en niños y adolescentes³¹⁴ y puede predecir el desarrollo de obesidad en etapas tardías de la vida³¹⁵⁻³¹⁷. No se conoce los factores de riesgo de depresión en la adolescencia. En un estudio a largo plazo en chicas³¹⁸, se demostró que la insatisfacción con la propia imagen corporal, la práctica de dietas y los síntomas de bulimia se relacionan con la depresión, aunque cómo afectan estos conceptos puede ser variable según la etnia³¹⁹. Otros estudios han documentado que los adolescentes que intentan poner tratamiento a su obesidad tienen más síntomas depresivos³²⁰. Lo que no se ha podido demostrar fehacientemente aún es si las diferencias en cuanto a la sintomatología depresiva se relacionan con la gravedad de la obesidad, aunque parece que sí pueden estar relacionadas³²¹. La dirección de esta relación causal entre obesidad y depresión es difícil de determinar porque la depresión se relaciona con la ganancia de peso a través de muchos cambios que llevan a modificaciones de los patrones alimentarios y del ejercicio físico que luego podrían producir obesidad. Sin embargo, la obesidad también puede originar problemas psicosociales que produzcan depresión. La evidencia científica respalda ambas direcciones causales. Por una lado, los jóvenes con depresión tienen mayor riesgo de aumentos del IMC³¹⁷. Por otro lado, el empeoramiento de la depresión fue superior en aquellos con un mayor aumento del IMC^{316,322}. Se han comunicado aumentos de las ideas e intentos de suicidio en adolescentes obesos que han sido objeto de ridiculización por sus compañeros o familiares^{288,323}. Sin embargo, otros autores, tras controlar por posibles variables de confusión, demuestran una débil asociación entre obesidad e ideas suicidas en chicas³²⁴.

Alteración de la conducta

Ser objeto de burlas y los sentimientos de tristeza generados por la propia apariencia, síntomas frecuentes de la obesidad, pueden influir en las consecuencias psicológicas de la obesidad³²⁵. Algunas consecuencias negativas de la obesi-

TABLA 10. Consecuencias psicosociales de la obesidad en la adolescencia

Consecuencias	Psicológicas	Sociales
A corto plazo	Baja autoestima Autoconcepto negativos Preocupación por la imagen corporal Problemas de aprendizaje	Discriminación Aislamiento
A largo plazo	Déficit de habilidades sociales Insatisfacción con la imagen corporal Trastorno de la conducta alimentaria	Completar menos años de estudio Casarse menos Trabajos peor remunerados Nivel socioeconómico bajo

Modificada de Puhl et al³³⁰.

dad en adolescentes derivan en comportamientos insaludables que acompañan al elevado peso. Los adolescentes obesos expresan con mayor frecuencia su disconformidad con su peso y hay evidencia de conductas alimentarias patológicas (atracones, realización mantenida de dietas).

Calidad de vida

En un análisis transversal de una muestra representativa de adolescentes, se exploraron cuatro dimensiones de calidad de vida en relación con la salud: la salud general, la salud física (ausencia/presencia de limitaciones funcionales; síntomas de enfermedad), la salud emocional (depresión, autoestima) y el funcionamiento social y escolar (problemas con los profesores, con otros compañeros, atención, hacer las tareas, si se sienten integrados en la escuela, si se sienten próximos a la gente en la escuela, si son felices en la escuela; faltas de asistencia justificadas). Los adolescentes con sobrepeso u obesidad manifestaron un peor estado de salud general, con más limitaciones funcionales. Sólo en los adolescentes más jóvenes (de 12 a 14 años) se demostró un significativo impacto deletéreo del IMC en la depresión, la autoestima y el funcionamiento escolar/social. Esta ausencia de relación entre el IMC y la calidad de vida en la mayoría de los adolescentes podría justificarse porque las nuevas generaciones de adolescentes serían más tolerantes con las diferencias de peso que las previas. Las diferencias de IMC en general y la obesidad en particular pueden estar siendo más aceptadas³²⁶⁻³²⁹. En un estudio americano de adolescentes con obesidad grave, las puntuaciones de calidad de vida de los obesos fueron más bajas y similares a las de los diagnosticados de cáncer³²⁷. En la tabla 10³³⁰ se muestran algunas de las consecuencias psicológicas y sociales que la obesidad puede generar durante la infancia y la adolescencia, tanto a corto como a largo plazo.

CONSECUENCIAS ECONÓMICAS

Costes directos

El asma, la DM, el SAHS y la colecistopatía suponen el 10% de los ingresos hospitalarios del grupo de edad de 6 a 17 años, hecho que se ha duplicado en las últimas dos décadas. Estos datos pueden ser una subestimación, ya que es probable que la obesidad no sea suficientemente comunicada como un diagnóstico principal³³¹. Además, la estancia media hospitalaria en obesos de 6 a 17 años de edad se ha prolongado de 5 a 7 días y el coste medio por episodio ha aumentado.

Costes indirectos

Están relacionados con la reducción de la actividad económica tras la enfermedad o muerte prematura atribuible a la obesidad. Es difícil el cálculo de estos costes, ya que la

contribución de los adolescentes a la economía de una nación es altamente variable. Los costes indirectos incluyen la ausencia laboral de los padres o cuidadores del obeso enfermo, los costes específicos del sistema educativo, el problema de aquellos que están en paro o son despedidos por su obesidad grave, el absentismo escolar, el coste de proporcionar equipamientos especiales y profesorado, sobre todo en la esfera psicológica, así como la provisión de otros servicios (transporte escolar, actividades de tiempo libre, alimentación, ropa, combustible).

Costes intangibles

Aunque intangibles, posiblemente para el individuo son los que tienen un mayor impacto. En adultos obesos estos costes son hasta 10 veces los directos³³². Incluyen los costes sociales o personales relacionados con la obesidad, los programas de adelgazamiento y la reducción de la calidad de vida y de la autoestima.

BIBLIOGRAFÍA

1. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992;327:1350-5.
2. Must A, Strauss RS. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:S2-11.
3. Power C, Lake JK, Cole TJ. Measurement and long-term health risks of child and adolescent fatness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:507-26.
4. Durant N, Cox J. Current treatment approaches to overweight in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:454-9.
5. Montserrat JM, Amilibia J, Barbé F, Capote F, Durán J, Mangado NG, et al. Tratamiento del síndrome de las apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:204-6.
6. Grupo Español de Sueño. Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS). Septiembre de 2005. Disponible en: http://www.aepap.org/apnea_sueno.htm
7. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5:S4-104.
8. Arens R. Obstructive sleep apnea in childhood. Clinical features. En: Loughlin G, Carroll JL, Marcus CL, eds. *Sleep and breathing in children. A developmental approach*. New York: Informa Healthcare; 2000. p. 575-600.
9. American Thoracic Society: Standard and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:866-78.
10. Owens J, Oipari L, Nobile C, Spirito A. Sleep and daytime behavior in children with obstructive sleep apnea and behavioral sleep disorders. *Pediatrics*. 1998;102:1178-84.
11. Gozal D, Wang M, Pope DW Jr. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2001;108:693-7.
12. Riley DJ, Santiago T, Edelman NH. Complications of obesity hypoventilation syndrome in childhood. *Am J Dis Child*. 1976;130:671-4.
13. Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Bass MT, Kenny AS, Hauptman SA, Pearsall SM. Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders. *Pediatr Pulmonol*. 1993;16:124-9.
14. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, Joffe A, Serwint JR, Loughlin GM. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:176-83.

15. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race and respiratory problems. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;159:1527-32.
16. Mallory GB, Fiser DH, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr.* 1989;115:892-7.
17. Rhodes SK, Shimoda KC, Waid LR, Mahlen P, Oexmann MJ, Collop NA, et al. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr.* 1995;127:741-4.
18. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Willging JP, Cotton RT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
19. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol.* 2005;95:801-4.
20. Daniels SR. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1395-9.
21. De la Eva RC, Baur LA, Donaghy KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr.* 2002;140:654-9.
22. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:1-17.
23. Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). Protocolos del GVR (P-GVR-1). Diagnóstico de Asma. El Pediatra de Atención Primaria y el Diagnóstico de Asma. Disponible en: http://www.respirar.org/pdf/gvr/diagnostico_asma_p_gvr_1_2005.pdf
24. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004;59:1301-7.
25. Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152:1197-200.
26. Luder E, Melnik TA, Dimairo M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr.* 1998;132:699-703.
27. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-94. *BMJ.* 2001;322:24-6.
28. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:269-75.
29. Figueroa-Muñoz JJ, Chinn S, Rona RJ. Association between obesity and asthma in 411 year old children in the UK. *Thorax.* 2001;56:133-7.
30. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1344-9.
31. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hackling B, Alexander D, Stewart L, et al. Health consequences of obesity: systematic review. *Arch Dis Child.* 2003;88:748-52.
32. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ.* 2000;320:827-32.
33. Loder RT, Richards BS, Shapiro PS, Reznick LR, Aronson DD. Acute slipped capital femoral epiphysis: the importance of physeal stability. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75:1134-40.
34. Kling TF Jr, Hensinger RN. Angular and torsional deformities of the lower limbs in children. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;176:136-47.
35. Riddiford-Harland DL, Steele JR, Storlien LH. Does obesity influence foot structure in prepubescent children? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:541-4.
36. Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 1998;13:143-8.
37. Goulding A, Grant AM, Williams SM. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:2090-6.
38. Bailey DA, Wedge JH, McCulloch RG, Martin AD, Bernhardtson SC. Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children as associated with growth. *J Bone Joint Surg Am.* 1989;71:1225-31.
39. Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:627-32.
40. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:2011-8.
41. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998;101:518-25.
42. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Sangha O, Liang MH, Grodstein F. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med.* 2003;114:93-8.
43. Lessell S. Pediatric pseudotumor cerebri (idiopathic intracranial hypertension). *Surv Ophthalmol.* 1992;37:155-66.
44. Balcer LJ, Liu GT, Forman S, Pun K, Volpe NJ, Galetta SL, et al. Idiopathic intracranial hypertension: relation of age and obesity in children. *Neurology.* 1999;52:870-2.
45. Yakinci C, Mungen B, Karabiber H, Tayfun M, Evereklioglu C. Autonomic nervous system functions in obese children. *Brain Dev.* 2000;22:151-3.
46. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *Int J Obes Relat Metab Dis.* 2000;24:772-6.
47. Manton ND, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT. Non-alcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust.* 2000;173:476-9.
48. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:48-53.
49. Angulo P. Medical progress: nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
50. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experience with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980;55:434-8.
51. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2460-2.
52. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2003;125:437-43.
53. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr.* 2003;143:500-5.
54. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
55. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116:1413-9.
56. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1428-32.
57. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136:727-33.
58. Baldrige AD, Perez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J Pediatr.* 1995;127:700-4.
59. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 1983;78:374-7.
60. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes.* 2000;49:883-8.
61. Roberts E. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003;5:253-59.
62. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis.* 2004;8:549-58.
63. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: description, epidemiology, and demographics. *Pediatrics.* 1998;101:497-504.
64. Quiros-Tejeira RE, Cope-Yokohama S, Brown KD, Kitagawa S, Klish WJ, Finegold MJ, et al. Clinical and histological characteristics of children with obesity associated steatohepatitis. *Hepatology.* 2003;38 Suppl:A200.
65. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, Sawada T, Kusunoki T, Shimada N. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3:408-14.
66. Honore LH. Cholesterol cholelithiasis in adolescent females: its connection with obesity, parity, and oral contraceptive use — a retrospective study of 31 cases. *Arch Surg.* 1980;115:62-4.
67. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1871-87.
68. Ruibal Francisco J, Aleo Luján E, Álvarez Mingote A, Pinero Martínez E, Gómez Casares R. Colelitiasis en la infancia. Análisis de 24 pacientes y revisión de 123 casos publicados en España. *An Esp Pediatr.* 2001;54:120-5.
69. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2745-9.
70. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, editores. *Polycystic ovary syndrome.* Cambridge: Blackwell; 1992. p. 377.
71. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
72. Apter D, Büttow T, Laughlin G. Hyperandrogenism during puberty and adolescence, and its relationship to reproductive function in the

- adult female. En: Frajese G, Steinberger E, Rodriguez-Rigau L, editores. Reproductive Medicine. New York: Raven Press; 1993. p. 265.
73. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet*. 1985;2:1375-9.
74. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:677-705.
75. Mendelson EB, Bohm-Velez M, Joseph N, Neiman HL. Gynecologic imaging: comparison of transabdominal and transvaginal sonography. *Radiology*. 1988;166:321.
76. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res*. 1994;41 Suppl 2:7-13.
77. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernauek SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin, et al. Current age of onset of puberty. *Pediatrics*. 2000;106:622.
78. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1599.
79. Meas T, Chevenne D, Thibaud E, Leger J, Cabrol S, Czernichow P, et al. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:101-6.
80. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, Te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, et al. Fat and female fecundity: Prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ*. 1993;306:484-7.
81. Rogers J, Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med*. 1956;247:53-5.
82. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:171-7.
83. Parsons T, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23 Suppl:S1-107.
84. Miller FJ, Billewicz WZ, Thomson AM. Growth from birth to adult life of 442 Newcastle upon Tyne children. *Br J Prev Soc Med*. 1972;26:224-30.
85. Sherman B, Wallace R, Bean J, Schlabaugh L. Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:488-93.
86. Garn SM, LaVelle M, Rosenberg KR, Hawthorne VM. Maturational timing as a factor in female fatness and obesity. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:879-83.
87. Burke GL, Savage PJ, Manolio TA, Sprafka JM, Wagenknecht LE, Sidney S, et al. Correlates of obesity in young black and white women: the CARDIA Study. *Am J Public Health*. 1992;82:1621-5.
88. St George IM, Williams S, Silva PA. Body size and menarche: the Dunedin Study. *J Adolesc Health*. 1994;15:573-6.
89. Van Lenthe FJ, Kemper HCG, Van Mechelen W. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:18-24.
90. Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British born cohort. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:1094-101.
91. Biro FM, McMahon RP, Striegel-Moore R, Crawford PB, Obarzanek E, Morrison JA, et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr*. 2001;138:636-43.
92. Okasha M, McCarron P, McEwen J, Smith GD. Age at menarche: secular trends and association with adult anthropometric measures. *Ann Hum Biol*. 2001;28:68-78.
93. Laitinen J, Power C, Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:287-94.
94. Tanner JM. Trends towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature*. 1973;243:95-6.
95. Whincup PH, Gilg JA, Odaki K, Taylor SJ, Cook DG. Age at menarche in contemporary British teenagers. *BMJ*. 2001;322:1095-6.
96. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24:668-93.
97. Andersen SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influences average age at menarche: results from two internationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics*. 2003;111:844-50.
98. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics*. 2003;111:110-3.
99. Mul D, Fredricks AM, Van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in the Netherlands 1965-191997. *Pediatr Res*. 2001;50:479-86.
100. Pierce MB, Leon DA. Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:733-9.
101. Demerath EW, Li J, Sun SS, Chumlea WC, Remsberg KE, Czerwinsky SA, et al. Fifty-year trends in serial body mass index in girls: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:441-6.
102. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002;110:903-10.
103. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
104. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
105. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
106. Alberti KGM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome: a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
107. 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;89:108-13.
108. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:445-51.
109. Molnár D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28 Suppl 3:S70-4.
110. 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.
111. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004;27:2438-43.
112. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
113. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (syndrome X) in a biracial (black-white) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 1999;150:667-74.
114. Csábi Gy, Török K, Jeges S, Molnár D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000;159:91-4.
115. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002;51:204-9.
116. 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.
117. 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.
118. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Kryniska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:10-4.
119. Caprio S. Definitions and pathophysiology of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29 Suppl 2:S24-5.
120. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526-39.
121. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
122. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*. 1998;317:319.
123. 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.
124. Guo S, Beckett L, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Serial analysis of plasma lipids and lipoproteins from individuals 9-21 y of age. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:61-7.
125. Raitakari OT, Porkka KV, Rasanen L, Ronnema T, Viikari JS. Clustering and 6 year cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finn Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1085-93.
126. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1994;154:1842-7.

127. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2000;49:1042-8.
128. Laaksonen DE, Lakka HM, Lynch J, Lakka TA, Niskanen L, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and vigorous leisure-time physical activity modify the association of small size at birth with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26:2156-64.
129. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia*. 1995;38:1042-50.
130. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:2444-50.
131. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27:775-80.
132. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338:1650-6.
133. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. *JAMA*. 2003;290:2271-6.
134. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr*. 2001;138:469-73.
135. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:277-84.
136. Davis P H, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal media thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104:2815-9.
137. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) research group. Relationships in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. *JAMA*. 1990;264:3018-24.
138. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Ped Endocrinol Metabol*. 2002;15:S487-92.
139. Briefel RR, Reidy K, Karve V, Devaney B. Feeding infants and toddlers study: Improvements needed in meeting infant feeding recommendations. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:S31-7.
140. Raitakari TO, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
141. Raitakari OT, Juonala M, Viikari JS. Obesity in childhood and vascular changes in adulthood: insights into the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29 Suppl 2:S101-4.
142. García-García E, Ramos-Lao J, Jiménez-Liria MR, Aguirre J, Llamas MA, Leyva M. Resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos. *Av Diabetol*. 2004;20:43-7.
143. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Giner A, Juste MG, et al. Leptin and the metabolic syndrome in obese and non-obese children. *Horm Metab Res*. 2002;34:394-9.
144. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarriá A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 2002;91:1307-12.
145. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1453-8.
146. Baumgartner RN, Siervogel RM, Chumlea WC, Roche AF. Associations between plasma lipoprotein and cholesterol, adiposity and adipose tissue distribution in adolescence. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1989;13:31-41.
147. Zwiauer K, Steininger H, Eberlein G, Kerbl B, Widhalm K. Cholesterol, triglycerides and lipoproteins in the serum of healthy, normal weight children between 6 and 12 years of age. *Wien Klin Wochenschr*. 1990;102:299-303.
148. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;46:693-700.
149. Slyper AH. The pediatric obesity epidemic: causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2504-47.
150. Rosenbloom A, Young RS, Joe JR, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999;22:345-53.
151. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1395-402.
152. 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.
153. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2000;23:381-9.
154. Bobo N, Evert A, Gallivan J, Imperatore G, Kelly J, Linder B, et al. Diabetes in Children Adolescents Work Group of the National Diabetes Education Program. An update on type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. *Pediatrics*. 2004;114:259-63.
155. Shaw JE, Zimmet PZ, McCarty D, De Courten M. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B5-10.
156. Shaw JE, Hodge AM, De Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*. 1999;42:1050-4.
157. Scott CR, Smith JM, Craddock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics*. 1997;100:84-91.
158. Kaufman FR. Type 2 diabetes in children and youth. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:659-76.
159. Malecka-Tendera E, Molnár D. Hormonal and metabolic changes. En: Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt EME, eds. Child and adolescent obesity. Causes and consequences; prevention and management. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 189-220.
160. Freedman DS, Srinivasan SR, Berenson GS. Risk of cardiovascular complications. En: Burniat W, Cole T, Lissau I, Poskitt EME, eds. Child and adolescent obesity. Causes and consequences; prevention and management. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 221-39.
161. Jiang X, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of obesity to insulin secretion and clearance in adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20:951-6.
162. Weiss R, Dufour S, Groszmann A, Petersen K, Dziura J, Taksali SE, et al. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003;88:2014-8.
163. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. 2003;362:951-7.
164. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116:473-80.
165. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M, Nahab F, Mace JW. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001;107:e102.
166. Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2222-7.
167. Reinehr T. Clinical presentation of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29 Suppl 2:S105-10.
168. Fagot-Campagna A, Flegal KM, Saaddine JB, Beckles GLA. Diabetes, impaired fasting glucose, and elevated HbA1c in U.S. adolescents: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2001;5:834-7.
169. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Pediatrics*. 2000;105:671-80.
170. Ehtisham S, Barrett TG, Shaw NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children: an emerging problem. *Diabet Med*. 2000;17:867-71.
171. Ehtisham S, Kirk J, McEvilly A, Shaw N, Jones S, Rose S, et al. Prevalence of type 2 diabetes in children in Birmingham. *BMJ*. 2001;322:1428.
172. Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG; British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes Clinical Trials Group. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child*. 2004;89:526-9.
173. Ortega-Rodríguez E, Levy-Marchal C, Tubiana N, Czernichow P, Polak M. Emergence of type 2 diabetes in a hospital based cohort of children with diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2001;27:574-8.
174. Drake AJ, Smith A, Betts PR, Crowne EC, Shield JPH. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child*. 2002;86:207-8.
175. Holl RW, Grabert M, Krause U, Rami B, Schober E, Schweiggert F, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with non-type-1-diabetes in the pediatric age range: analysis of a multicenter database including 20,401 patients from 148 centers in Germany and Austria. *Diabetologia*. 2003;46 Suppl 2:A26.
176. Rami B, Schober E, Nachbauer E, Waldhor T; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. *Eur J Pediatr*. 2003;162:850-2.
177. Zachrisson I, Tibell C, Bang P, Ortquist E. Prevalence of type 2 diabetes among known cases of diabetes aged 0-18 years in Sweden [resumen]. *Diabetologia*. 2003;46 Suppl 2:A25.
178. Chan JC, Hawkins BR, Cockram CS. A Chinese family with non-insulin-dependent diabetes of early onset and severe diabetic complications. *Diabet Med*. 1990;7:211-4.
179. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N. Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;24 Suppl:S7-13.
180. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school-children correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr*. 1998;37:111-5.
181. Tajima N. Type 2 diabetes in children and adolescents in Japan. *Int Diabetes Mon*. 2002;14:1-5.

182. Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JA-Ma*. 2003;290:1345-50.
183. Kadiki O, Reddy M, Marzouk A. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non insulin-dependent diabetes (NIDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 32:165-73.
184. Braun B, Zimmermann MB, Kretschmer N, Spargo RM, Smith RM, Gracey M. Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines. A 5-year follow-up study. *Diabetes Care*. 1996;19:472-9.
185. 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. *N Engl J Med*. 2002;346:802-10.
186. Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:1579-609.
187. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GDC, Shaibi GQ, et al. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:207-12.
188. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity-a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:199-206.
189. Paulsen EP, Richenderfer L, Ginsberg-Fellner F. Plasma glucose, free fatty acids, and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. Studies in reference to a family history of diabetes mellitus. *Diabetes*. 1968;17:261-9.
190. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Krakoff J, Knowler WC, Funahashi T, et al. Low plasma adiponectin concentrations do not predict weight gain in humans. *Diabetes*. 2002;51:2964-7.
191. Erhardt E, Csernus K, Felszeghy E, Ilyés I, Molnár D. Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:A24.
192. Invitti C, Guzzaloni G, Giraldini L. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003;26:118-24.
193. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem*. 2003;59:217-23.
194. Frelut ML. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in obese adolescents in Europe. Data from European Childhood Obesity Group International Congress on Obesity, Sao Paulo, 30 August 2003.
195. Gomez-Diaz R, Aguilar-Salinas CA, Moran-Villota S, Barradas-Gonzalez R, Herrera-Marquez R, Cruz Lopez M, et al. Lack of agreement between the revised criteria of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in children with excess body weight. *Diabetes Care*. 2004;27:2229-33.
196. Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Muche R, Hay B, Mayer H, et al. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:307-13.
197. Mazza CS, Ozuna B, Krochik AG, Araujo MB. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in obese Argentinean children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:491-8.
198. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:571-8.
199. Dolan LM, Bean J, D'Alessio D, Cohen RM, Morrison JA, Goodman E, et al. Frequency of abnormal carbohydrate metabolism and diabetes in a population-based screening of adolescents. *J Pediatr*. 2005;146:751-8.
200. Grabert M, Krause U, Rami B, Scober E, Schweiggert F, Thon A. Prevalence and clinical characteristics of patients with non-type-1-diabetes in pediatric age range: analysis of multicenter database including 20401 patients from 148 centers in Germany and Austria. *Diabetologia*. 2003;46 Suppl 2:A26.
201. Yeste D, Betancourth S, Gussinyé M, Potau N, Carrascosa A. Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:405-8.
202. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance in obese youth. *Diabetes Care*. 2005;28:902-9.
203. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowe GK, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*. 1997;46:701-10.
204. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH, et al. The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N Engl J Med*. 1988;319:1500-6.
205. Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Hong CP, Steinberger J, Moran A, Sinai AR. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes*. 2002;26:1310-6.
206. Malecka-Tendera E, Koehler B, Wiciak B, Ramos A. Impaired glucose tolerance in obese children a long-term prospective study. En: Ditschuneit H, Gries FA, Hauner H, Schusdziaira V, Wechsler JG, editores. *Obesity in Europe 1993*. London: John Libbey; 1994. p. 153-8.
207. Hyponen E, Virtanen SM, Kenward MG, Knip M, Akerblom HK. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care*. 2000;23:1755-60.
208. Gidding SS, Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Effects of secular trends in obesity on coronary risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr*. 1995;127:868-74.
209. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:431-40.
210. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996;45:235-40.
211. Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinänen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Takala JK. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:656-9.
212. Lauer RM, Clarke WR, Beaglehole R. Level, trend, and variability of blood pressure during childhood: the Muscatine study. *Circulation*. 1984;69:242-9.
213. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr*. 1998;132:90-7.
214. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
215. Portman RJ, McNiece KL, Swinford RD, Braun MC, Samuels JA. Pediatric hypertension: diagnosis, evaluation, management, and treatment for the primary care physician. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2005;35:262-94.
216. Figueroa-Colon R, Franklin FA, Lee JY, Aldridge R, Alexander L. Prevalence of obesity with increased blood pressure in elementary school-aged children. *South Med J*. 1997;90:806-13.
217. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Taro L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. 2001;9:179-87.
218. Rames LK, Clarke WR, Connor WE, Reiter MA, Lauer RM. Normal blood pressure and the evaluation of sustained blood pressure elevation in childhood: the Muscatine study. *Pediatrics*. 1978;61:245-51.
219. Freedman DJ, Serdula MK, Khan LK. The adult health consequences of childhood obesity. En: Chen C, Dietz WH, eds. *Obesity in childhood and adolescence*. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Programme, v. 49. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 63-82.
220. Plaza Pérez I, grupo de expertos de las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, Cardiología, Pediatría, Nutrición y Medicina Preventiva. Informe sobre el colesterol en niños y adolescentes españoles. *Rev Esp Cardiol*. 1991;44:567-85.
221. Kvitrovich PO Jr. Diagnosis and management of familial dyslipoproteinemia in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1990;37:1489-523.
222. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1996;93:54-9.
223. Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1988;82:309-18.
224. Freedman DS, Burke GL, Harsha DW, Srinivasan SR, Cresanta JL, Webber LS, et al. Relationship of changes in obesity to serum lipid and lipoprotein changes in childhood and adolescence. *JAMA*. 1985; 254:515-20.
225. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
226. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Witt S, Meyer RA. Effect of lean body mass, fat mass, blood pressure, and sexual maturation on left ventricular mass in children and adolescents. Statistical, biological, and clinical significance. *Circulation*. 1995;92:3249-54.
227. Daniels SR, Loefer JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97:1907-11.
228. Gutin B, Treiber F, Owens S, Mensah GA. Relations of body composition to left ventricular geometry and function in children. *J Pediatr*. 1998;132:1023-7.
229. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. International Pediatric Hypertension Association. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics*. 2004;113:328-33.
230. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1995;91:2400-6.
231. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Elkasabany A, Berenson GS. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left

- ventricular mass in healthy children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am Heart J*. 1999;138:122-7.
232. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:836-45.
233. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation*. 2001;103:1546-50.
234. Kortelainen ML. Adiposity, cardiac size and precursors of coronary atherosclerosis in 5 to 15-year-old children: a retrospective study of 210 violent deaths. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:691-7.
235. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intima-media thickness. *J Pediatr*. 2005;147:651-6.
236. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:159-66.
237. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400-4.
238. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:337-4.
239. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:852-7.
240. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation*. 2005;112:1789-97.
241. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27:2506-8.
242. Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships [revision]. *Obes Rev*. 2001;2:131-40.
243. Chandra RK, Kuttly KM. Immunocompetence in obesity. *Acta Paediatr Scand*. 1980;69:25-30.
244. Wärnberg J, Moreno LA, Mesana M, Marcos A. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:S59-63.
245. Lesauskaite V, Tangenelli P, Bianciardi G, Simoes C, Toti P, Weber G. World Health Organization (WHO) and the World Heart Federation (WHF) Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. Histomorphometric investigation of the aorta and coronary arteries in young people from different geographical locations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1999;9:266-76.
246. McGill Jr HC, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:S1307-15.
247. Millonig G, Malcom GT, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Atherosclerosis*. 2002;160:441-8.
248. González-Gross M, Castillo MJ, Moreno LA, Nova E, González-Lamunio D, Pérez-Lamas F, et al. Alimentación y valoración del estado nutricional de los adolescentes españoles (Estudio AVENA). Evaluación de riesgos y propuesta de intervención. I. Descripción metodológica del proyecto. *Nutr Hosp*. 2003;18:15-28.
249. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105:804-9.
250. Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, Cacciapuoti F, Giugliano F, Labriola D, et al. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes Care*. 2004;27:47-52.
251. Dixon D, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Gender differences in TNF-alpha levels among obese vs nonobese Latino children. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:696-9.
252. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1323-8.
253. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252:283-94.
254. Kumada M, Kihara S, Sumitsui S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:85-9.
255. Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr*. 2005;146:342-8.
256. Guo SS, Chumlea WC, Roche AF, Siervogel RM. Age-and maturity-related changes in body composition during adolescence into adulthood: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:1167-75.
257. Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:S145-8.
258. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:869-73.
259. Wang Y, Ge K, Popkin BM. Tracking of body mass index from childhood to adolescence: a 6-y follow-up study in China. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1018-24.
260. Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1991;151:2017-22.
261. Wattigney WA, Webber LS, Srinivasan SR, Berenson GS. The emergence of clinically abnormal levels of cardiovascular disease risk factor variables among young adults: the Bogalusa Heart Study. *Prev Med*. 1995;24:617-26.
262. Hardy R, Wadsworth M, Kuh D. The influence of childhood weight and socioeconomic status on change in adult body mass index in a British national birth cohort. *Int J Obes*. 2000;24:725-34.
263. Guo SS, Huang C, Maynard LM, Demerath E, Towne B, Chumlea WC, et al. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obesity Relat Metab Disord*. 2000;24:1628-35.
264. Kelly JL, Stanton WR, McGee R, Silva PA. Tracking relative weight in subjects studied longitudinally from ages 3 to 13 years. *J Paed Child Hlth*. 1992;28:158-61.
265. Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL, Shear CL, Smoak CG, Harsha DW, et al. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:403-10.
266. Braddon FEM, Rodgers B, Wadsworth MEJ, Davies JMC. Onset of obesity in a 36-year birth cohort study. *Br Med J*. 1986;293:299-303.
267. Peckham CS, Stack O, Simonite V, Wolff OH. Prevalence of obesity in British children born in 1946 and 1958. *BMJ*. 1983;286:1237-42.
268. Stark O, Atkins E, Wolff OH, Douglas JW. Longitudinal study of obesity in the National Survey of Growth and Development. *Br Med J*. 1981;283:13-7.
269. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, Gardner JD, Siervogel RM. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35y. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:810-9.
270. Mossberg HO. Overweight in children and youths: a 40-year follow-up study. *Nord Med*. 1991;106:184-6.
271. Dietz WH. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:955-9.
272. Clarke WR, Lauer RM. Does childhood obesity track into adulthood? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1993;33:423-30.
273. Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. Prevalencia de obesidad en la población adulta española: 14 años de incremento continuado. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:196-7.
274. 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.
275. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med*. 1993;22:167-77.
276. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Arch Dis Child*. 1997;77:376-81.
277. Dietz WH. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2001;138:453-4.
278. Story M. School-based approaches for preventing and treating obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23 Suppl 2:S43-51.
279. Garn SM, Bailey SM, Higgins IT. Fatness similarities in adopted pairs. *Am J Clin Nutr*. 1976;29:1067-8.
280. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr*. 1999;135:451-7.
281. Freedman DS, Srinivasan SR, Harsha DW, Webber LS, Berenson GS. Relation of body fat patterning to lipid and lipoprotein concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:930-9.
282. Must A. Does overweight in childhood have an impact on adult health? *Nutr Rev*. 2003;61:139-42.
283. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 2003;289:187-93.
284. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004;114:104-8.
285. Staffieri JR. A study of social stereotype of body image in children. *J Pers Soc Psychol*. 1967;7:101-4.
286. Tiggemann M, Anesbury T. Negative stereotyping of obesity in children: The role of controllability beliefs. *J Appl Soc Psychol*. 2000;30:1977-93.

287. Brylinsky JA, Moore JC. The identification of body build stereotypes in young children. *J Res Pers.* 1994;8:170-81.
288. Falkner NH, Neumark-Sztainer D, Story M, Jeffery RW, Beuhring T, Resnick MD. Social educational, and psychological correlates of weight status in adolescents. *Obes Res.* 2001;9:32-42.
289. Saldaña García C. Repercusiones psicológicas de la obesidad en la adolescencia. *FMC.* 2003;12:139-46.
290. Strauss RS. Friendship nominations in normal and overweight youth. Data presented by Must A. International Congress on Obesity, Sao Paulo, Brazil, 30 August 2002.
291. Strauss RS, Pollack HA. Social marginalization of overweight children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:746-52.
292. Richardson SA, Hastorf AH, Goodman N, Dornbusch SM. Cultural uniformity in reaction to physical disabilities. *Am Sociol Rev.* 1961;202:241-7.
293. Latner JD, Stunkard AJ. Getting worse: The stigmatization of obese children. *Obes Res.* 2003;11:452-6.
294. Bell SK, Morgan SB. Children's attitudes and behavioral intentions inward a peer presented as obese: Does a medical explanation for the obesity make a difference? *J Pediatr Psicol.* 2000;25:137-45.
295. Neumark-Sztainer D, Story M, Faibisch L. Perceived stigmatization among overweight African-American and Caucasian adolescent girls. *J Adolesc Health.* 1998;23:264-70.
296. Neumark-Sztainer D, Falkner N, Story M, Perry C, Hannan PJ, Mulert S. Weight-teasing among adolescents: correlations with weight status and disordered eating behaviors. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:123-31.
297. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz W. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med.* 1993;329:1008-12.
298. Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity-what do we need to learn? *J Nutr.* 1997;127:S1884-6.
299. Pearce MJ, Boergers J, Prinstein MJ. Adolescent obesity, overt and relational peer victimization, and romantic relationships. *Obes Res.* 2002;10:386-93.
300. Sobal J, Nicolopoulos V, Lee J. Attitudes about overweight and dating among secondary school students. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:376-81.
301. Sargent JD, Blanchflower DG. Obesity and stature in adolescence and earnings in young adulthood: Analysis of a British birth cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:681-7.
302. Karris L. Prejudice against obese renters. *J Soc Psicol.* 1977;101:159-60.
303. Canning H, Mayer J. Obesity: Its possible effect on college acceptance. *N Engl J Med.* 1966;275:1172-4.
304. Canning H, Mayer J. Obesity: An influence on high school performance? *Am J Clin Nutr.* 1967;20:352-4.
305. French SA, Story M, Perry CL. Self-esteem and obesity in children and adolescents: a literature review. *Obes Res.* 1995;3:479-90.
306. Kimm SY, Barton BA, Berhane K, Ross JW, Payne GH, Schreiber GB. Self-esteem and adiposity in black and white girls: The NHLBI growth and health study. *Ann Epidemiol.* 1997;7:550-60.
307. Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics.* 2000;105:e15.
308. Pesa JA, Syre TR, Jones E. Psychosocial differences associated with body weight among female adolescents: The importance of body image. *J Adolesc Health.* 2000;26:330-7.
309. French SA, Perry CL, Leon GR, Fulkerson JA. Self-esteem and change in body mass index over 3 years in a cohort of adolescents. *Obes Res.* 1996;4:27-33.
310. Renman C, Engstrom I, Silfverdal SA, Aman J. Mental health and psychosocial characteristics in adolescent obesity: a population-based case-control study. *Acta Paediatr.* 1999;88:998-1003.
311. Robinson TN, Chang JY, Haydel KF, Killen JD. Overweight concerns and body dissatisfaction among third-grade children: The impacts of ethnicity and socioeconomic status. *J Pediatr.* 2001;138:181-7.
312. Wight RG, Aneshensel CS, Botticello AL, Sepulveda JE. A multilevel analysis of ethnic variation in depressive symptoms among adolescents in the United States. *Soc Sci Med.* 2005;60:2073-84.
313. Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. Course and outcome of child and adolescent major depressive disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am.* 2002;11:619-3.
314. Lumeng JC, Gannon K, Cabral HJ, Frank DA, Zuckerman B. Association between clinically meaningful behavior problems and overweight in children. *Pediatrics.* 2003;112:1138-45.
315. Richardson LP, Davis R, Poulton R, McCauley E, Moffitt TE, Caspi A, et al. A longitudinal evaluation of adolescent depression and adult obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:739-45.
316. Goodman E, Whitaker RC. A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics.* 2002;110:497-504.
317. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics.* 2001;107:1049-56.
318. Stice E, Hayward C, Cameron RP, Killen JD, Taylor CB. Body-image and eating disturbances predict onset of depression among female adolescents: a longitudinal study. *J Abnorm Psychol.* 2000;109:438-44.
319. Siegel J. Body Image Change and Adolescent Depressive Symptoms. *J Adol Res.* 2002;17:27-41.
320. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, Lamertz C, Herpertz-Dahlmann BM, Remschmidt H, et al. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1707-14.
321. Erermis S, Cetin N, Tamar M, Bukusoglu N, Akdeniz F, Goksen D. Is obesity a risk factor for psychopathology among adolescents? *Pediatr Int.* 2004;46:296-301.
322. Erickson SJ, Robinson TN, Haydel KF, Killen JD. Are overweight children unhappy? Body mass index, depressive symptoms, and overweight concerns in elementary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:931-5.
323. Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D, Story M. Associations of weight-based teasing and emotional well-being among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:733-8.
324. Neumark-Sztainer D, Story M, French SA, Hannan PJ, Resnick MD, Blum R. Psychosocial concerns and health-compromising behaviors among overweight and non-overweight adolescents. *Obes Res.* 1997;5:237-49.
325. Thompson JK, Coovert MD, Richards KJ, Johnson S, Cattarin J. Development of body image, eating disturbance, and general psychological functioning in female adolescents: Covariance structure modeling and longitudinal investigations. *Int J Eat Disord.* 1995;18:221-36.
326. Swallen KC, Reither EN, Haas SA, Meier AM. Overweight, obesity, and health-related quality of life among adolescents: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Pediatrics.* 2005;115:340-7.
327. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA.* 2003;289:1813-9.
328. Williams J, Wake M, Hesketh K, Maher E, Waters E. Health-related quality of life of overweight and obese children. *JAMA.* 2005;293:70-6.
329. Fallon EM, Tanofsky-Kraff M, Norman AC, McDuffie JR, Taylor ED, Cohen ML, et al. Health-related quality of life in overweight and nonoverweight black and white adolescents. *J Pediatr.* 2005;147:443-50.
330. Puhl R, Brownell KD. Ways of coping with obesity stigma: review and conceptual analysis. *Eat Behav.* 2003;4:53-78.
331. Wang G, Dietz WH. Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999. *Pediatrics.* 2002;109:e81-1.
332. Segal L, McNeil H, Burns C. The costs of obesity: Intangible costs. Report to IOTF Steering Group, document SG, vi-3 C. IOTF: London, 15 October 1999.