

Factores predisponentes al desarrollo de diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular en la infancia. Obesidad, insulinorresistencia, dislipemia e hipertensión: síndrome dismetabólico

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

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

La dislipemia, hipertensión, insulinorresistencia, alteración hidrocarbonada y obesidad son potentes factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular en el adulto. Esta constelación de situaciones patológicas se conoce como síndrome dismetabólico. La obesidad tiene un papel central en este síndrome. Aunque el impacto de la enfermedad cardiovascular y la muerte se ve en el adulto, el proceso patológico y los factores de riesgo asociados comienzan durante la infancia. Se han encontrado componentes del síndrome dismetabólico en el niño y en el adolescente. La obesidad en estas edades también se asocia con insulinorresistencia, junto a anomalías lipídicas y alteración de la presión arterial en el adulto joven. La diabetes tipo 2 se ha vuelto muy prevalente entre los adolescentes obesos, y el mejor predictor de la alteración de la tolerancia a la glucosa es la evidencia de insulinorresistencia.

Debido al gran incremento de la incidencia de obesidad en la edad pediátrica, sobre todo en algunos países y en ciertas etnias, tiene una gran importancia conocer y controlar estos factores de riesgo en las edades tempranas de la vida. Hay que prevenir e intervenir precozmente en los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad, sobre todo en los que pertenecen a los grupos de riesgo.

Palabras clave: Obesidad. Lípidos. Infancia. Factores de riesgo cardiovascular. Insulinorresistencia. Diabetes.

PREDISPOSING FACTORS FOR TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR RISK IN CHILDHOOD. OBESITY, INSULIN RESISTANCE, DYSLIPIDEMIA AND HYPERTENSION: DYSMETABOLIC SYNDROME

Dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, alterations in carbohydrate metabolism, and obesity are potent risk factors for cardiovascular disease in adults. This constellation of pathological situations is known as dysmetabolic syndrome. Obesity plays a central role in this syndrome. Although the impact of cardiovascular disease and death is evident in adults, the pathological process and associated risk factors begin during childhood. Components of metabolic disease have been found in children and adolescents. Obesity at these ages is also associated with insulin resistance, together with lipid abnormalities and increased blood pressure in young adults. Type 2 diabetes has become highly prevalent among obese adolescents and insulin resistance is the best predictor of alterations in glucose tolerance.

Because of the large increase in the incidence of obesity in the pediatric age group, especially in certain countries and ethnic groups, knowledge and control of these risk factors at a young age are essential. Early prevention and intervention in overweight and obese children and adolescents, especially in those who belong to risk groups, is crucial.

Key words: Obesity. Lipids. Childhood. Cardiovascular risk factors. Insulin resistance. Diabetes.

INTRODUCCIÓN

El síndrome dismetabólico, conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y diabetes tipo 2 en adultos, se define por la presencia de 3 o más de

Correspondencia: Dra. R. Barrio.
Unidad de Diabetes Pediátrica.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá Henares.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 29-1-2004; aceptado para su publicación el 16-2-2004.

los criterios del National Cholesterol Education Panel (NCEP) en su publicación del Adult Treatment Panel III (ATP-III)¹. En 2003, Cook et al² modificaron estos criterios para su uso en adolescentes basándose en los criterios del National Cholesterol Education Panel Report para pediatría de 1991, los de la American Diabetes Association (ADA) para diabetes en el niño de 2000 y los de la Task Force para el diagnóstico de la hipertensión en la infancia (tabla 1).

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países desarrollados y el proceso conocido como arteriosclerosis, su principal responsable. La arteriosclerosis se inicia en la infancia y progresa lentamente en la adolescencia con una velocidad que depende de la existencia de los factores de riesgo cardiovascular. Dado que la arteriosclerosis sintomática es extremadamente rara en la infancia, ha recibido poca atención por parte de los pediatras.

El síndrome metabólico en la edad pediátrica promueve el desarrollo de arteriosclerosis precoz³⁻⁵. El impacto que el síndrome dismetabólico tiene en la población adulta sobre la enfermedad cardiovascular y muerte no se ve en la edad pediátrica, pero se ha observado que el proceso patológico y los factores de riesgo asociados inician su desarrollo durante la infancia. Estudios recientes han revelado la presencia, en niños y adolescentes, de componentes del síndrome metabólico, cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico. En este síndrome la obesidad y la insulinoresistencia (IR) parecen desempeñar un papel fundamental^{6,7}. La IR es más frecuente en el individuo con sobrepeso y se asocia con un riesgo elevado de diabetes tipo 2. En EE.UU., más del 50% de los adultos tienen sobrepeso y alrededor del 20% son obesos⁸. Datos recientes revelan que el 22% de los adultos presentan síndrome dismetabólico, cuya frecuencia se incrementa con la edad⁹. La incidencia de síndrome dismetabólico en la infancia es menos conocida pero, dado que también ha existido un incremento llamativo de la obesidad en estas edades, es probable que también esté aumentando.

TABLA 1. Anomalías del síndrome de insulinoresistencia en adultos y adolescentes: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III^{1,2}

	Adultos	Adolescentes
Obesidad abdominal: cintura (cm)		
Varones	102	> p 90
Mujeres	88	> p 90
Hipertrigliceridemia (mg/dl)	≥ 150	≥ 110
cHDL bajo (mg/dl)		
Varones	< 40	< 40
Mujeres	> 50	< 40
Hipertensión (mmHg)	> 130/85	> p 90
Elevación de la glucemia (mg/dl)		
En ayunas	> 110	> 110
2 h post-SOG	140-200	140-200

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

Estudios recientes revelan la presencia de componentes de IR en el niño y en el adolescente, y se ha encontrado una ligazón entre la obesidad y las alteraciones lipídicas con la IR que persiste hasta la edad adulta^{10,11}. La pérdida de peso disminuye la concentración de insulina e incrementa la sensibilidad a ésta, por lo que la pérdida de peso y las modificaciones del estilo de vida pueden alterar la incidencia del síndrome dismetabólico y mejorar el perfil de riesgo cardiovascular¹². Es importante dilucidar cuándo los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se transforman en enfermedad; esto plantea la disyuntiva de cuándo hay que actuar desde el punto de vista terapéutico.

El Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994², que estudió la prevalencia y distribución del síndrome metabólico entre los adolescentes americanos (2.340 sujetos), encuentra que el 4,2% de los adolescentes de entre 12 y 19 años (un 6,1% en los varones y un 2,1% en la mujeres) tienen criterios de síndrome metabólico. En este grupo, el 28,7% de los adolescentes con obesidad –índice de masa corporal (IMC) superior al percentil 95–, el 6,8% de los que tienen sobrepeso –IMC entre los percentiles 85 y 95– y el 0,1% de los que tienen un IMC inferior al percentil 85 presentan criterios de síndrome metabólico.

INSULINORRESISTENCIA

La IR es una situación patológica caracterizada por la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, lo que da lugar a alteraciones metabólicas y hemodinámicas conocidas como síndrome metabólico. Los hechos principales de esta situación incluyen dislipemia –concentraciones elevadas de triglicéridos y concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)–, hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, hiperuricemia, obesidad abdominal, hipercoagulabilidad y defectos en el sistema fibrinolítico, hiperandrogenismo, hígado graso e incremento en la incidencia de enfermedad coronaria.

La prevalencia de IR está incrementada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión esencial y enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la IR y la hiperinsulinemia compensatoria son predictores independientes de los 3 síndromes clínicos¹³⁻¹⁵.

La resistencia a la utilización de la glucosa mediada por la insulina está distribuida de manera continua en la población general y no hay un criterio absoluto para clasificar a los individuos como insulinoresistentes o insulinosensibles. Las dificultades para medir la sensibilidad a la insulina hacen difícil la identificación de individuos insulinoresistentes en la población general.

La IR se basa en una respuesta tisular disminuida a la acción de la insulina. Inicialmente, la célula β trata de superar este estado incrementando la producción de insulina, lo que lleva a hiperinsulinemia; cuando esto

fracasa, aparecen alteraciones del metabolismo hidrocabonado hasta diabetes franca.

Para identificar a los sujetos insulinoresistentes podemos utilizar diversos métodos, pero hay que tener en cuenta que la insulinosensibilidad y los valores de insulina no siempre guardan una correlación estrecha y que la variabilidad en las concentraciones de insulina no sólo es debida a cambios de IR, sino que intervienen también el aclaramiento de la insulina y el IMC. En situaciones de IR sin cifras elevadas de insulina en plasma existen concentraciones elevadas de triglicéridos, ácidos grasos libres y aumento de la producción hepática de glucosa, lo que indica IR hepática e IR de la lipólisis. Todo ello indica que los valores de insulina sólo tienen una utilidad parcial a la hora de caracterizar la IR.

La presencia de IR se asocia frecuentemente con hiperinsulinemia, como reflejo de la compensación de la célula β , pero la IR y la hiperinsulinemia son fenómenos separados, aunque ambos contribuyen al fenotipo de la IR. Las concentraciones plasmáticas de insulina pueden ser un marcador de IR, aunque son muchas las reservas a este respecto, entre ellas, que no existe una estandarización en los métodos de la determinación de la insulina, lo que hace difícil comparar los resultados de diferentes laboratorios.

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

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

– Glucemia basal y a las 2 h de una SOG para determinar la alteración hidrocabonada (criterios de la ADA, 1997). La glucemia basal está sobre todo en relación con la secreción de la insulina y la de las 2 h es más expresión de la IR.

– Medida de insulina en ayunas. Ascaso et al¹⁶, en un estudio en 65 sujetos sanos de entre 30 y 60 años de edad, definen como límite normal de insulinemia en ayunas para considerar IR el percentil 77, es decir, 12 mU/l. En la adolescencia consideramos un límite de 15 mU/ml.

– El Homeostasis Model Assessment (HOMA) de IR. Mide la sensibilidad hepática a la insulina y da poca información sobre la sensibilidad periférica

(muscular). El índice HOMA se calcula mediante la siguiente fórmula:

insulina en ayunas (μ U/ml) \times glucosa en ayunas (mmol/l)/22,5

En estudios en adultos se estima patológico un índice mayor de 2,6 si se considera el percentil 75¹⁶. Se correlaciona con la existencia de diabetes, disminución de cHDL y aumento de triglicéridos.

– Índice de sensibilidad a la insulina:

$10.000 / (glucosa_b \times insulina_b) \times (glucosa_{mSOG} \times insulina_{mSOG})$

Este método tiene en cuenta las glucemias e insulinemias postabsortivas y aporta más información sobre la sensibilidad del músculo esquelético.

– Los cálculos matemáticos conocidos como QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*):

$1 / [\log (insulina_b) + \log (glucosa_b)]$

Ascaso et al¹⁶ definen como límite un QUICKI de 0,33.

– El índice insulinogénico:

Δ insulina 30 min/ Δ glucemia 30 min

– El índice de McAuley, basado en el incremento de triglicéridos e insulina:

$\text{Exp} [2,63 - 0,28 \ln (insulina \text{ en mU/l}) - 0,31 \ln (triglicéridos \text{ en mmol/l})]$

Ascaso et al¹⁶ definen como límite un índice de 5,8 (correlacionándolo con el modelo mínimo tras sobrecarga intravenosa de glucosa) y recalcan que el índice de McAuley es el método más sensible y específico.

Los valores de todos estos índices cambian a lo largo de la infancia, sobre todo en los diferentes estadios de la pubertad. Por otro lado, varios componentes del síndrome metabólico (diabetes mellitus tipo 2, obesidad abdominal o dislipemia) están relacionados con la IR e indican una alta probabilidad de su existencia. Entre ellos, cabe mencionar la dislipemia (aumento de los triglicéridos y disminución de cHDL), que puede ayudarnos a identificar a los sujetos con IR. Otros autores abogan por la correlación entre colesterol total y cHDL como predictor de enfermedad cardiovascular. Asimismo, la relación triglicéridos/cHDL en percentiles altos es un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular en ausencia de otros factores de riesgo convencionales¹⁷.

Aunque los individuos obesos tienden a presentar IR, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y dislipemia, no todos los sujetos con sobrepeso u obesidad tienen estas enfermedades¹⁸. En algunos estudios sólo la mitad de los adultos obesos son IR tienen alteraciones glucídicas y lipídicas. Además, no todos los factores de riesgo cardiovascular mejoran con la pérdida de peso, cuyos beneficios sólo se ven en los sujetos que tenían estas alteraciones previamente. Este dato es importante; según esto, nuestro objetivo será identificar a

TABLA 2. Componentes del síndrome de insulinoresistencia

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

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

Fuente: ACE Position Statement. Endocrine Practice 2003;9(Suppl 1):7-19.

los sujetos con sobrepeso o obesos que además presentan IR para intensificar las medidas tendentes a que pierdan peso.

La pubertad también contribuye a la IR. Los estudios de Amiel et al¹⁹ han demostrado que el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina es un 30% inferior en los niños en estadios de Tanner II al IV en relación con estadios I y adulto. El período de menor sensibilidad a la insulina está en el estadio III y se recupera en el V. Esta IR parece ser selectiva para la glucosa y no para el metabolismo proteico. No está claro el papel que la hormona del crecimiento desempeña en la IR de la pubertad.

Estudios recientes apoyan la teoría de que el bajo peso al nacer incrementa el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2, dislipemia e hipertensión en los adultos. Se propone que la malnutrición pueda contribuir a la IR. Hoy se piensa que, además del bajo peso al nacer, podría contribuir la rápida ganancia de peso en los primeros meses. No todos los estudios son concluyentes en este sentido.

La actividad física regular reduce la resistencia a la insulina, mejora la tolerancia a la glucosa, reduce el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo cardiovascular. Este efecto puede actuar a través de una reducción selectiva de la grasa visceral, mejora de la resistencia periférica a la insulina o mejoría de la actividad cardiovascular.

En la IR también intervienen factores genéticos ligados a la etnia. Hay incremento del riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad en diferentes grupos étnicos que puede explicarse por las diferencias en la grasa corporal, aunque hay estudios que de-

muestran que la IR de ciertos grupos étnicos es independiente de la adiposidad y que es evidente de manera muy temprana en la vida. La IR parece ser más frecuente entre los niños afroamericanos junto con un incremento de la prevalencia de obesidad.

El estudio de Cruz et al²⁰ en 126 niños hispanos de 8 a 13 años de edad con sobrepeso e historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 demostró que estos niños tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, y esto parece ser debido a la disminución en la sensibilidad a la insulina, por lo que mejorar la resistencia insulínica puede ser crucial para prevenir la enfermedad crónica en las poblaciones de riesgo.

El síndrome de IR incluye la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, el síndrome de ovario poliquístico y la esteatohepatitis no alcohólica. No todos los individuos insulinoresistentes/hiperinsulinémicos desarrollan el conjunto de estas anomalías (tabla 2).

Vamos a analizar los distintos componentes del síndrome dismetabólico en la infancia (obesidad, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, alteraciones de la presión arterial y alteraciones lipídicas) y su relación con la IR.

OBESIDAD E INSULINORRESISTENCIA

La obesidad no es una consecuencia de la IR, sino una variable fisiológica que disminuye la utilización de la glucosa mediada por la insulina. No todos los insulinoresistentes tienen sobrepeso ni todos los obesos son insulinoresistentes. La obesidad es un factor que contribuye a la IR.

La prevalencia de obesidad se ha incrementado en la última década. Datos recientes²¹ indican que el 65% de la población adulta de EE.UU. tiene sobrepeso u obesidad y en los niños afecta al 15%²². En el adulto la obesidad que se asocia estrechamente con IR, tanto en personas normoglucémicas como en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, está directamente ligada a anomalías de la presión arterial, anomalías lipídicas y cifras de insulina, así como al riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2²³. Múltiples estudios demuestran que tener sobrepeso en la infancia y adolescencia se asocia de manera significativa con IR, anomalías lipídicas y elevación de la presión arterial en el adulto joven, y que la pérdida de peso en estas situaciones disminuye la concentración de insulina e incrementa su sensibilidad hasta casi llegar a la normalidad. Se ha demostrado que controlando la obesidad en la infancia se reduce el hiperinsulinismo, disminuye la presión arterial y mejoran las alteraciones lipídicas.

Becque et al²⁴ evalúan la incidencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria en un grupo de adolescentes obesos y encuentran que el 80% tiene presión sistólica, diastólica o ambas elevadas. El 97% de los sujetos obesos tienen 4 o más de los siguientes

factores de riesgo cardiovascular: concentraciones elevadas de triglicéridos (> 100 mg/dl), valores bajos de cHDL (por debajo del percentil 10 para edad y sexo), incremento del colesterol total (> 200 mg/dl), presión arterial sistólica o diastólica o ambas elevadas (por encima del percentil 90 para edad y sexo), disminución del consumo máximo de oxígeno (< 24 ml/kg por minuto) e historia de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, angina o hipertensión arterial en familiares de primer grado.

Dado que la enfermedad cardiovascular, la obesidad y la diabetes tipo 2 están llegando a proporciones epidémicas, es de gran importancia conocer y controlar los factores de riesgo en una edad temprana.

La obesidad infantil es el trastorno nutricional más frecuente, con una prevalencia creciente en los países desarrollados. Deckelbaum y Williams²⁵ refieren que unos 22 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso en el mundo. En EE.UU. el sobrepeso pasó de afectar al 18,6% de los niños en edad preescolar en 1983 al 22% en el año 2000 y la obesidad del 8,5 al 10%²⁵. Los datos de seguimiento encuentran que la prevalencia de sobrepeso se incrementó en la edad pediátrica un 21,5% entre los negros no hispanos, un 21,8% entre los hispanos y un 12,3% entre los blancos no hispanos. Resultados semejantes se han encontrado en otras partes del mundo. En niños y adolescentes españoles la obesidad se sitúa entre el 6 y el 10%. La presencia de obesidad en estas edades constituye un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la obesidad en la edad adulta, se asocia a mayor morbilidad a corto y largo plazo²⁶ y tiene un efecto sustancial en el riesgo cardiovascular.

La definición ideal de la obesidad se basa en el porcentaje de grasa corporal, lo que no es sinónimo de exceso de peso. El IMC –peso (kg)/talla² (m)– es el método clínico estandarizado para definir la obesidad en los adultos y proporciona en los niños un índice razonable de adiposidad²⁷ utilizando las gráficas adaptadas a cada población, para edad y sexo. Es un método útil y sencillo, pero en la infancia tiene algunos problemas como indicador del peso porque no tiene una variación lineal con la edad. El IMC es muy bajo al nacimiento (la media es tan baja como 13 kg/m²), aumenta hasta 17 kg/m² al año para disminuir hasta 15,5 kg/m² a la edad de 6 años y desde entonces se incrementa hasta 21 kg/m² a la edad de 20 años.

En adultos se considera: sobrepeso un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² (obesidad grado 1); un IMC entre 30 y 39,9 kg/m² constituye el grado 2 de obesidad, y un IMC de 40 kg/m² o superior indica obesidad grado 3. En los adultos, los puntos de corte de 25 y 30 kg/m² están en relación con los riesgos para la salud. Se precisa un punto de corte en relación con la edad para definir la obesidad en la infancia, basado en el mismo principio a diferentes edades, por ejemplo, usando percentiles. En EE.UU. se han recomendado los percentiles 85 y 95 para definir sobrepeso y obesidad, respectivamente, aunque esto es arbitrario. En el semi-

TABLA 3. Índice de masa corporal (IMC): punto de corte para definir sobrepeso y obesidad, según el sexo, entre los 2 y 18 años, correspondientes a 25 y 30 kg/m² a los 18 años

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

Los puntos de corte proceden de los datos del estudio internacional llevado a cabo por Cole et al²⁸.

nario organizado por la Task Force para la obesidad se propuso un punto de corte del IMC para definir sobrepeso y obesidad en la edad pediátrica que se correspondiera con los 25 y 30 kg/m², respectivamente, de la definición del adulto. Cole et al²⁸ recogieron en el año 2000 datos de IMC de 10.000 sujetos de entre 6 y 18 años de edad procedentes de 6 países (Brasil, Gran Bretaña, Hong Kong, Países Bajos, Singapur y EE.UU.), estratificaron los resultados en percentiles y los relacionaron con el IMC de 25 y 30 kg/m² de los adultos para obtener la media del IMC de cada edad que se relacionaba con el IMC de 25 y 30 kg/m² de los adultos para definir sobrepeso y obesidad entre los 2 y 18 años (tabla 3). Según este estudio, el sobrepeso se corresponde con el percentil 85 y la obesidad con el percentil 95 en los niños y adolescentes estadounidenses. En las tablas españolas (aunque no con precisión, sobre todo en las mujeres) podrían corresponder con los percentiles 90 y 97, respectivamente. Hay que señalar que el IMC de 30 kg/m² o el equivalente para las edades infantiles de los datos recogidos por estos autores es superior al percentil 97 de la población infantojuvenil española.

En los adolescentes americanos un IMC superior al percentil 95, que corresponde en esa población a un IMC superior a 30 kg/m², se asocia a un aumento de la presión arterial y del perfil lipídico, factores ambos que suponen un aumento de la morbimortalidad en relación con la obesidad.

Nosotros, desde el punto de vista práctico, consideraremos sobrepeso cuanto el IMC se sitúa entre los percentiles 90 y 97 (en EE.UU. percentiles 85-95) y obesidad cuando es superior al percentil 97 (en EE.UU. percentil 95).

Existen períodos de mayor riesgo para el desarrollo de la obesidad en el niño y adolescente, y es importante conocerlos. En el niño, después de un aumento inicial del IMC en el primer año, éste disminuye, para volver a aumentar de nuevo en el período conocido como “rebote adiposo” (de los 4 a 8 años). Éste es el primer período de riesgo de obesidad persistente, independiente del riesgo de obesidad parental. Los niños en los que el rebote comienza más pronto tienen un mayor riesgo de obesidad persistente. En general, los niños con mayor riesgo de desarrollar obesidad son aquellos cuyos padres son obesos.

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

En EE.UU. el estudio NHANES de 1999-2000⁶ encontró que existía obesidad (IMC por encima del percentil 95) en el 15,5% de los niños entre 12 y 19 años de edad, en el 15,3% entre los de 6-11 años, y en el 10,4% entre los de 2-5 años. La frecuencia de obesidad encontrada fue superior a la que se había hallado en un estudio previo realizado entre 1988-1994, en el que se evidenció la existencia de obesidad en el 11% de los niños mayores de 6 años.

Diversos estudios realizados entre los años 1986 y 1998 pusieron de manifiesto un mayor incremento de sobrepeso y obesidad entre los niños hispanos, afroamericanos y nativos americanos que en los caucásicos.

La asociación de la obesidad con el síndrome de IR y el incremento del riesgo cardiovascular no sólo se relaciona con el grado de obesidad, sino que parece ser también dependiente de la distribución de la grasa corporal, con mayor riesgo en los sujetos con acumulación de grasa predominantemente central, hecho también encontrado en la edad pediátrica²⁹. Los incrementos del IMC durante la adolescencia predicen elevaciones ulteriores del IMC, lípidos plasmáticos y presión arterial en adultos jóvenes y, en último término, la mortalidad a largo plazo^{30,31}.

Hay varias hipótesis que pueden explicar la ligazón entre la grasa visceral, la IR, la diabetes tipo 2 y el riesgo cardiovascular. Una hipótesis se basa en la posibilidad de que el tejido adiposo visceral puede segregar o expresar un factor que influya en el metabolismo sistémico y hay alguna evidencia de que el tejido adiposo visceral puede sobreexpresar ciertos factores, como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa, la adiponectina y la resistina. Otros autores abogan por el efecto de los ácidos grasos libres liberados a la vena portal desde el tejido adiposo, siendo el tejido adiposo visceral más sensible a los estímulos lipolíticos. También se ha planteado que las concentraciones altas de triglicéridos podrían llevar a la IR de otros tejidos.

El sobrepeso y la obesidad en el joven se han asociado con varios factores de riesgo cardiovascular^{10,11}, y se ha demostrado que están asociados con el desarrollo temprano de lesiones arterioscleróticas³². El Bogolusa Heart Study, sobre los factores de riesgo cardiovascular, realizado en 9.167 sujetos jóvenes blancos y negros de 5 a 17 años, describió que los niños con sobrepeso y obesidad tenían cifras adversas de colesterol, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), cHDL, triglicéridos y presión arterial en relación con los sujetos de peso normal.

En otros estudios realizados en población infantil, los niños obesos tenían incrementados los factores de coagulación e inflamatorios, incluyendo fibrinógeno, factor activador de plasminógeno 1 y proteína C reactiva³³. Todos estos factores parecen contribuir a la disfunción endotelial y a la aterogénesis temprana en el obeso joven.

Así pues, los conocidos factores de riesgo como la obesidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia, dislipemia e hipertensión (síndrome de IR) ocurren ya en la infancia^{34,35}. Todo ello apoya la necesidad de prevenir la obesidad. Su tratamiento es extremadamente difícil, requiere recursos, familias y niños muy motivados. Además, en los casos en que se consigue la pérdida de peso, es frecuente la recaída.

DIABETES TIPO 2 E INSULINORRESISTENCIA

La IR y la diabetes tipo 2 se están incrementando de manera rápida en la última década en la infancia y la adolescencia en los niños americanos. Este hecho parece estar estrechamente ligado al rápido incremento de la prevalencia de la obesidad en su población pediátrica.

El mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa depende de la interacción entre secreción de insulina, estimulación de la captación de la glucosa y supresión de la producción hepática de glucosa. Este proceso está influido por factores genéticos y ambientales.

Para el desarrollo de la diabetes tipo 2, no sólo es preciso que haya IR, sino que es necesario que la célula β falle y disminuya la secreción de insulina. La hi-

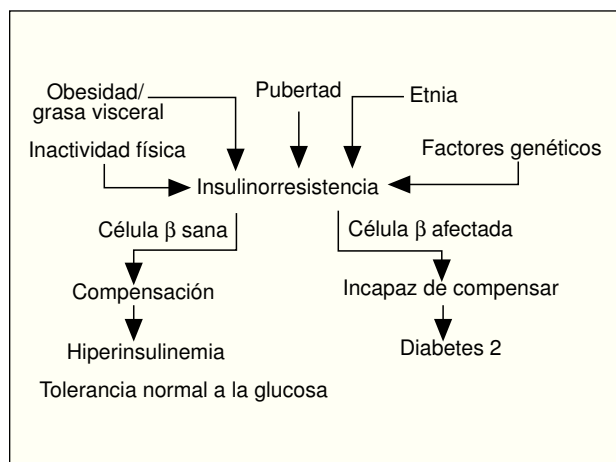


Fig. 1. Insulinorresistencia: factores y consecuencias. (Adaptada de Goran et al⁶.)

perinsulinemia es la anomalía metabólica más temprana observada en la diabetes tipo 2; más tarde es seguida por un incremento de la producción hepática de glucosa que lleva a hiperglucemia. En el obeso normoglucémico se ha documentado un incremento de la secreción de glucosa y una reducción de su captación. Los investigadores han demostrado que la sensibilidad a la insulina declina un 30-40% cuando el individuo tiene un incremento entre el 35 y el 40% sobre el peso ideal³⁶ (fig. 1).

Cada vez con más frecuencia se diagnostica a los niños y adolescentes con sobrepeso de alteración de la tolerancia a la glucosa y de diabetes tipo 2, y muestran tempranamente signos de IR y de riesgo cardiovascular. Se han identificado varios factores que contribuyen al desarrollo de diabetes tipo 2 y de riesgo cardiovascular en el joven; entre ellos figuran el incremento de la grasa corporal y de la grasa abdominal, la IR, la etnia (más en los niños afroamericanos, hispanos y nativos americanos) y el comienzo de la pubertad. No hay una explicación clara de cómo intervienen estos factores incrementado el riesgo, pero parecen actuar de manera aditiva⁶.

En la población infantojuvenil norteamericana con sobrepeso la diabetes tipo 2 ha emergido como un problema importante, sobre todo en la minorías étnicas. En el estudio de Pinhas-Hamiel et al³⁷ se encontró un incremento de diabetes tipo 2 de 10 veces entre 1982 y 1994. Puede que en estos hallazgos desempeñe un papel importante el mejor método de estudio empleado, ya que no hay estudios de cribado con la realización de SOG en la población general pediátrica. Estos autores también refirieron que un tercio de los nuevos casos de diabetes entre los 10 y 19 años era tipo 2, lo que resultaba en una incidencia de 7,2 por 100.000 niños por año. En Japón, entre los años 1976 y 1995 la incidencia de diabetes tipo 2 en los niños escolares se incrementó desde 0,2 a 7,3 por 100.000. Este incremento se atribuyó a los cambios en los hábitos dietéticos y al incremento de la obesidad en estos

niños. En alguna áreas de Japón, en la actualidad, la diabetes tipo 2 en la edad pediátrica supera a la tipo 1.

En los últimos estudios de niños con sobrepeso y obesidad se ha evidenciado un incremento de la alteración de la tolerancia a la glucosa. Sinha et al³⁸ encontraron que el 25% de 55 niños obesos y el 21% de 112 adolescentes obesos tenían alteración de la tolerancia a la glucosa, con valores de glucemia a las 2 h de la SOG superiores a 140 mg/dl, y el 4% tenía diabetes tipo 2 no diagnosticada. Es interesante compararlo con el estudio de Paulsen et al³⁹ de 1968 en el que se encontró que el 17% tenía alteración de la tolerancia a la glucosa y el 6%, diabetes no diagnosticada. Esto demuestra que, aunque la alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 no son un fenómeno nuevo en la infancia, ésta se ha hecho más frecuente.

Debido a que la diabetes tipo 2 en el adolescente es un problema reciente, hay pocos datos de seguimiento a largo plazo. Recientemente Srinivasan et al⁴⁰ han descrito los cambios longitudinales en las variables de riesgo del síndrome metabólico en un grupo con o sin historia de diabetes tipo 2 desde la infancia hasta la edad adulta. Los autores encuentran que los hijos de padres con diabetes tipo 2 tienen un exceso de grasa ya en la infancia y un mayor riesgo del perfil de síndrome metabólico cuando progresan hacia la edad del adulto joven.

Aunque los obesos tengan distinto grado de IR, no todos desarrollan intolerancia a la glucosa y no se conocen totalmente los factores que influyen. Existe una fuerte predisposición familiar; por ello, en un futuro próximo los marcadores genéticos pueden ayudar a identificar a los descendientes de los padres diabéticos con mayor riesgo de desarrollar diabetes. En este sentido van los resultados obtenidos por Goran et al⁴¹ en su estudio de 150 niños latinos con sobrepeso e historia familiar de diabetes tipo 2. Dichos autores encuentran alteración de la tolerancia a la glucosa en el 28% de los niños, independiente del grado de obesidad que presentaban. Además, evidencian mayor incidencia en los niños expuestos a diabetes gestacional (un 41% de los casos de alteración de tolerancia a la glucosa) y en fases tardías de la pubertad, hecho que relacionan con una deficiente función de la célula β que se deteriora con la edad.

HIPERTENSIÓN E INSULINORRESISTENCIA

La hipertensión esencial es la expresión clínica de una interacción entre factores genéticos, fisiológicos y bioquímicos que en circunstancias normales mantienen la homeostasis cardiovascular. La naturaleza multifactorial de la hipertensión hace difícil aislar unos factores de otros. La presión arterial hay que valorarla de acuerdo con la edad y la altura. Nosotros utilizamos los estándares de las Task Force⁴² y consideramos hipertensión por encima del percentil 90.

Antes, la hipertensión esencial se consideraba una

enfermedad rara en la población pediátrica, pero su incidencia ha ido aumentando en asociación con la obesidad y otros factores de riesgo, incluidas la historia familiar de hipertensión y la predisposición étnica a la enfermedad hipertensiva. Los niños obesos tienen un riesgo unas 3 veces mayor de presentar hipertensión que los niños no obesos⁴³, el riesgo de hipertensión en la infancia aumenta con el incremento del IMC y no es definido por un simple efecto de umbral.

Como en los adultos, un conjunto de factores parecen contribuir a la hipertensión relacionada con la obesidad en la infancia. Entre ellos se incluyen la sobreactividad del sistema nervioso simpático, la IR⁴⁴ y las anomalías en las estructuras vasculares.

La IR se asocia con un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático y con la estimulación del crecimiento del músculo liso vascular. Se han encontrado concentraciones elevadas de insulina en los sujetos con hipertensión esencial o incluso en los casos con hipertensión lábil comparadas con las encontradas en los normotensos.

Parece que la hipertensión comienza en la primera y segunda décadas de la vida. Existe una fuerte influencia genética que se intensifica con la presencia de otros factores de riesgo como la obesidad. Según Sinaiko et al⁴⁴, la cifra de la presión arterial en el niño está mediada por la grasa corporal y para estos autores la IR *per se* no desempeña un papel importante en la presión arterial en este grupo de edad. Los beneficios de la pérdida de peso se han evidenciado en estudios observacionales y de intervención terapéutica.

ANOMALÍAS LIPÍDICAS Y EL SÍNDROME DE INSULINORRESISTENCIA

Varios estudios han demostrado que las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas son uno de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. La obesidad y la IR parecen tener un papel importante en la dislipemia en individuos con normalidad del metabolismo hidrocarbonado, con alteración de la tolerancia a la glucosa o con diabetes tipo 2. Se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de obesidad en la adolescencia con una fuerte asociación con dislipemia y otros rasgos del síndrome de IR³⁵. La dislipemia, la elevación del cLDL y de los triglicéridos con concentraciones bajas de cHDL, se relaciona con el grado de IR en el niño obeso⁴⁵.

Los estudios anatomopatológicos han demostrado una correlación positiva de las cifras de colesterol total, cLDL y triglicéridos con la extensión de la lesiones arterioscleróticas tempranas en adolescentes y adultos jóvenes. Los valores de cHDL mostraban una correlación negativa con estos cambios vasculares.

Se han descrito diversos mecanismos mediante los cuales la IR puede intervenir: a) la hiperinsulinemia aumenta la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y así contribuye al incremento del

cLDL y de los triglicéridos; b) la resistencia a la insulina de la lipoproteinlipasa en tejidos periféricos puede contribuir a aumentar el cLDL y los triglicéridos, y c) la IR puede ser responsable de la disminución del cHDL por un incremento del grado de degradación de la apolipoproteína 1/cHDL con respecto a su síntesis.

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

MASA VENTRICULAR IZQUIERDA Y SÍNDROME DE INSULINORRESISTENCIA

En el adulto, el incremento de la masa ventricular izquierda y la hipertrofia del ventrículo izquierdo están fuertemente implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, ambos independientemente y por asociación con la IR.

La obesidad parece desempeñar un papel fundamental en la asociación entre los componentes del síndrome de IR y el incremento de la masa ventricular, si bien la hipertensión también tiene cierto papel. Esto se ha evidenciado tanto en los niños obesos como en niños con factores de IR. En el niño se ha encontrado correlación de la hipertrofia ventricular con el sexo masculino, con el aumento del IMC y, en menor medida, con la presión arterial sistólica. Los mecanismos mediante los cuales la IR influye en la hipertrofia ventricular izquierda parecen ser múltiples.

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una entidad incluida en el espectro de las enfermedades hepáticas crónicas relacionadas con la obesidad, hiperinsulinemia, IR y alteración celular por la toxicidad de los ácidos grasos y estrés oxidativo⁴⁶. La afectación hepática no es sorprendente, ya que el hígado es el órgano más importante en la homeostasis de los lípidos y de la glucosa.

La EHNA es una complicación seria de la obesidad⁴⁷. Consiste en un espectro variado de anomalías y progresa desde la simple hepatoesteatosis sin inflamación (que no lleva a alteración hepática progresiva) a la EHNA con adición de células inflamatorias hasta la fibrosis y cirrosis. Estos cambios histológicos son sen-

TABLA 4. Características de nuestra población obesa pediátrica⁴⁹

	Niños		Adolescentes	
	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones
N.º de pacientes	27	42	51	39
Edad (años)	8,2 ± 2	9,9 ± 1,7	13,3 ± 2,3	13,9 ± 1,9
IMC (DE)	3,5 ± 1,4	4,5 ± 1,3	3,5 ± 1,4	3,2 ± 1,3

IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar.

TABLA 5. Características bioquímicas y evaluación hepática de los 159 niños y adolescentes obesos⁴⁹

	Hiperinsulinémicos	No hiperinsulinémicos
N.º de pacientes	38	121
IMC (DE)	4,5 ± 1,4 ^a	3,5 ± 1,4
Insulinemia en ayunas	20,3 ± 1,3 ^a	8,2 ± 1,5
Glucosa/insulina en ayunas	4,4 ± 1,3 ^a	10,7 ± 1,5
HOMA _{IR}	4,4 ± 1,3 ^a	1,8 ± 1,5
QUICKI	0,31 ± 0,0 ^a	0,35 ± 0,0
Índice insulínogénico	2,8 ± 1,7 ^a	1,4 ± 1,9
cHDL (DE)	-0,5 ± 0,8 ^b	-0,1 ± 0,8
Triglicéridos (DE)	1,23 ± 1,3 ^c	0,6 ± 0,8
ALT	29,5 ± 26,3 ^c	19,1 ± 10,3
Ecografía hepática	29	48
Normal	7	30
Incipiente/esteatosis	9/13 ^a	3/9

IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; HOMA: Homeostasis Model Assessment; QUICKI: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; ALT: alaninaaminotransferasa.

^ap < 0,001; ^bp < 0,01; ^cp < 0,05.

sibles pero no específicos, ya que pueden encontrarse hallazgos similares en la esteatohepatitis alcohólica, en la viral y en ciertas enfermedades congénitas del hígado. La aspartatoaminotransferasa, alaninaaminotransferasa (ALT) y gammaglutamiltranspeptidasa pueden estar elevadas, en general menos de 4 veces por encima de la normalidad, pero también pueden ser normales, no son específicas y tienen poca sensibilidad. Para el diagnóstico de hígado graso el valor predictivo positivo de la ecografía abdominal es del 77% y el negativo, del 67%, mientras que la resonancia magnética parece ser más específica, pero es más cara.

En la infancia, la incidencia de EHNA va aumentando al tiempo que la obesidad se hace más prevalente⁴⁸. Estos niños tienen riesgo de presentar una lesión hepática progresiva, incluyendo la cirrosis. Se requiere la biopsia hepática para su diagnóstico definitivo y hay que excluir otras causas de hígado graso. Para su tratamiento es eficaz la pérdida gradual de peso mediante una dieta baja en grasas e hidratos de carbono refinados junto con el ejercicio. También hay opciones terapéuticas medicamentosas como la metformina.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

De manera resumida, las opciones terapéuticas del síndrome metabólico se basan en: bajar el peso, au-

mentar la actividad física, normalizar los lípidos, la presión arterial y la glucemia y, si es necesario, utilizar medicación insulinosensibilizadora como la metformina

Experiencia del síndrome metabólico en nuestra población pediátrica

En un estudio prospectivo que estamos realizando en nuestra Unidad de Endocrinología Pediátrica desde octubre de 2001 hemos valorado a unos 300 niños y adolescentes con obesidad. Los resultados preliminares en los 159 primeros son los que vamos a exponer⁴⁹. En esta población las edades estuvieron comprendidas entre los 4 y 18 años, había 81 varones y 78 mujeres, 147 españoles y 12 hispanos (tabla 4). Definimos la obesidad por un IMC superior a 2 desviaciones estándar. Realizamos una detallada historia familiar sobre datos de síndrome metabólico. Valoramos la presencia de acantosis *nigricans* e hirsutismo en las mujeres, además de calcular la talla, el peso, el IMC en desviaciones estándar, el estadio puberal (Tanner) y la presión arterial mediante Dianmap. La evaluación metabólica la hicimos tras una SOG para glucemia e insulinemia, determinación de hemoglobina glucosilada (HPLC Menarini), determinación de metabolismo lipídico, ácido úrico y función hepática, así como ecografía hepática. Valoramos la IR mediante la relación glucosa/insulina en ayunas, insulinemia en ayunas, el QUICKI, HOMA_R e índice insulínogénico. Realizamos una comparación entre los grupos hiperinsulinémico (insulina basal > 15 mU/l y HOMA_R > 2,5) y no hiperinsulinémico.

Los resultados se exponen en la tabla 5. Sólo 2 pacientes presentaron alteración de la tolerancia a la glucosa (ADA, 1997). El 38% de los pacientes tuvo un HOMA_R mayor de 2,5, por lo que se les definió como insulinoresistentes. Encontramos una correlación positiva entre el HOMA_R y las cifras de glucosa a las 2 h de la SOG, el índice insulínogénico, los valores de triglicéridos, ALT, ácido úrico e IMC, y una correlación negativa con el cHDL. De los 11 pacientes con ALT superior a 40 U/l, el 72% tenía por ecografía EHNA y, de éstos, el 75% presentaba hiperinsulinismo. A un paciente se le realizó una biopsia hepática que evidenció esteatosis y fibrosis confluyente.

El 37% de los pacientes del grupo hispano tenían hiperinsulinismo, frente al 24% en el grupo de los españoles, diferencia que no fue estadísticamente significativa. Tuvieron retraso de crecimiento intrauterino 7 pacientes, 5 de los cuales mostraban IR y 2 no la presentaban.

De nuestro estudio podemos concluir que la alteración de la tolerancia a la glucosa es muy baja en nuestra población de niños obesos, aunque un número significativo de ellos presenta IR y alteraciones relacionadas como las alteraciones lipídicas y/o esteatohepatitis. El retraso de crecimiento intrauterino podría ser un marcador de IR.

Barrio R, et al. Factores predisponentes al desarrollo de diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular en la infancia. Obesidad, insulinorresistencia, dislipemia e hipertensión: síndrome dismetabólico

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cholesterol Education Panel (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
2. Cook S, Meitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
3. 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. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-6.
4. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in Young. American Heart Association. *Circulation* 2002;106:143-60.
5. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism). *Circulation* 2003;107:1448-53.
6. Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Cardiovascular endocrinology 2: obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1417-27.
7. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:555-9.
8. Kuczumski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troyano RP. Varying body mass index cut-off points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res* 1997;5:542-8.
9. Ford ESG. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
10. Berenson GS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Harsha DW. Obesity and cardiovascular risk in children. *Ann NY Acad Sci* 1993;699:93-110.
11. Freedman DS, Dietz W, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-82.
12. Steinberger J. Insulin resistance and cardiovascular risk in the pediatric patient. *Prog Pediatr Cardiol* 2002;12:169-75.
13. Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease. Syndrome X revisited. En: Jefferson LS, Cherrington AD, editors. *Handbook of physiology*. Oxford University Press, 2001;2:1169-97.
14. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993;329:1988-92.
15. Zavaroni I, Bonni I, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. Hyperinsulinemia in normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease; the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999;48:989-94.
16. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003;26:3320-5.
17. Jeppensen F, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Low triglycerides-high density lipoprotein cholesterol and risk ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 2001;161:361-6.
18. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
19. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:215-9.
20. Cruz ML, Weigensberg M, Huang T, Ball G, Shabi G, Goran M. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:108-13.
21. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Jonson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723-7.
22. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Jonson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-32.
23. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:135-41.
24. Beque MD, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics* 1988;81:605-12.
25. Deckelbaum RJ, Williams CL. Childhood obesity: the health issue. *Obes Rev* 2001;9(Suppl 4):239-43.
26. Maffeis C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 71-6.
27. Dietz WH, Robinson TN. Use of the body mass index as a measure of overweight in children and adolescent. *J Pediatr* 1998; 132:191-3.
28. Cole T, Bellizzi M, Flegal K, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
29. Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children. *Am J Clin Nutr* 1999;70:149S-56S.
30. Kotchen JM, Kotchen TA, Guthrie GP, Cottrill DM, McKean HE. Correlates of adolescent blood pressure at five year follow-up. *Hypertension* 1980;2:124-9.
31. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcolm GT, Tracy RE, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105:2712-8.
32. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP III, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary-arteries and cardiovascular risk-factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart study). *Am J Cardiol* 1992;70:851-85.
33. Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, Allison J. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1136-40.
34. Srinivasan SR, Myers F, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002;51:204-9.
35. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids and body composition in childhood: is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1058-62.
36. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, DeFronzo RA. Obesity and insulin resistance in man: a dose response study. *Metabolism* 1990;39:452-9.
37. 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.

Barrio R, et al. Factores predisponentes al desarrollo de diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular en la infancia. Obesidad, insulinorresistencia, dislipemia e hipertensión: síndrome dismetabólico

38. Sinha R, Fish G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:802-10.
39. Paulsen EP, Richenderfer L, Ginsberg-Fellner F. Plasma glucose, free fatty acids and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes* 1968;17:261-9.
40. Srinivasan SR, Fronton MG, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Begolusa Heart study. *Metabolism* 2003;52:443-50.
41. Goran MI, Bergman RN, Ávila Q, Watkins M, Ball G, Shaibi GQ, et al. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:207-12.
42. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996;98:649-58.
43. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002;40:441-7.
44. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 2002;20:509-17.
45. Kohen-Avramoglu R, Theriault A, Adeli K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipemia. *Clin Biochem* 2003; 36:413-20.
46. Roberts EA. Steatohepatitis in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:749-65.
47. Kocak N, Yuce A, Gurakan F, Ozen H. Obesity: a cause of steatohepatitis in children. *Am J Gastroenterology* 2000;95:1099-100.
48. Monton 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.
49. Alonso M, Mustieles C, López-Capapé M, San José M, Barrio R. Insulin resistance syndrome in obese Spanish pediatric population. Programme of the Endocrine Society. Proceedings of the 85th Annual Meeting [resumen 584]. Philadelphia, 2003.