

FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABOLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EL CONTEXTO DE LA EPIDEMIA DE OBESIDAD

Dras. Gabriela Krochik, Carmen S. Mazza

INTRODUCCION

Está demostrado que el proceso de aterosclerosis comienza en la infancia y que los cambios que conducen a este proceso están fuertemente asociados a la obesidad considerada un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.

La obesidad infantil se acompaña de un aumento concomitante de todos los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, primera causa de muerte en las estadísticas de los países desarrollados y de la mayoría de los países de Latinoamérica¹.

Las alteraciones asociadas que promueven comorbilidad cardiovascular incluyen dislipidemia que se manifiesta por niveles elevados de triglicérido y una combinación de aumento de LDL colesterol con bajos niveles de HDL colesterol y elevación de VLDL, hipertensión arterial y alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. Todas las alteraciones están asociadas a la adiposidad y a la resistencia a la insulina (RI) que se desarrolla secundariamente.

Cuando estos cambios están agrupados ocurriendo de una manera mas frecuente que la esperable por azar se lo reconoce como síndrome metabólico (SM) o cardiometabólico inicialmente descrito en la población adulta, y en la actualidad reconocido como síndrome en la población de niños y adolescentes.

Considerando las implicancias de la obesidad

en la salud actual y futura, las acciones deben estar dirigidas al diagnóstico temprano de las complicaciones asociadas a la obesidad, particularmente las que forman parte del síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina o síndrome cardio-metabólico, precursoras de la diabetes 2 y enfermedad cardiovascular del adulto.

En la presente actualización se van a revisar las definiciones del SM, los criterios diagnósticos aceptados para la infancia y adolescencia, la epidemiología, los factores de riesgo para su presentación y algunas propuestas de abordaje terapéutico.

1. Evolución de la aterosclerosis

El estudio de *Determinantes Patobiológicos de Aterosclerosis en Jóvenes*² confirmó el origen del proceso de aterosclerosis en la infancia mostrando que la progresión hacia lesiones clínicamente significativas puede ocurrir en adultos jóvenes y demostró que la progresión de la aterosclerosis está fuertemente influenciada por los factores de riesgo cardiovascular.

El espesor de la pared a nivel de las carótidas, evaluado por eco doppler, un marcador validado para aterosclerosis en jóvenes, es asociado con ingesta de colesterol, niveles séricos de colesterol y triglicéridos, índice de masa corporal (IMC), cigarrillo, tensión arterial, niveles de glucemia y glucosa en ayunas, mientras que la disfunción de la placa es un evento temprano que precede a la formación de la placa, representando un estadio precoz del proceso de aterosclerosis que comien-

Servicio de Nutrición.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

za en la infancia y que se ha demostrado estar asociado con RI e hiperinsulinemia.

La evolución se relaciona con el momento de exposición y con la progresión, que es acelerada en función de la presencia de factores de riesgo los que pueden ser no modificables o modificables. La edad, el sexo masculino, la presencia de historia familiar de enfermedad coronaria o de accidente cerebro vascular y marcadores genéticos son inmodificables, mientras entre los modificables, sobre los cuales se puede actuar de manera preventiva, figuran la obesidad especialmente la de distribución central (adipocidad visceral) la hipertensión, la exposición a tabaco, la resistencia a la insulina, diabetes 2, niveles elevados de colesterol total y LDL, bajos niveles de colesterol HDL, aumento de triglicéridos y VLDL, y algunos factores más recientemente identificados entre ellos el bajo nivel de vitamina D,

En la actualidad se han desarrollado métodos que permiten evaluar directamente la vasculatura y asignar una edad vascular diferente a la edad cronológica, posibilitando cuantificar el estado vascular expuesto a los distintos factores de riesgo. Uno de estos métodos validado en adultos y también en niños como marcador de la aterosclerosis subclínica es la medición del espesor de la intima media de la carótida (CIMT: carotid artery intima media thickness) con ecografía. En el estudio Bogalusa, que es un estudio con seguimiento a largo plazo de los factores de riesgo cardiovascular, se demostró por medio del CIMT la presencia de lesiones en jóvenes asociadas a múltiples factores de riesgo así como el rol de la obesidad infantil que se arrastra a la adultez como factor promotor de aterosclerosis.

2 Síndrome metabólico

2.1 Definiciones

Desde su primera descripción por Reaven en 1988³, sus denominaciones variaron a lo largo del tiempo, a medida que diferentes factores fueron incluidos en la definición, aunque, en la mayoría de los casos, todas ellas coincidieron en incluir como componentes esenciales del mismo a la intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, la obesidad, la hipertensión y la dislipemia⁴.

Un importante cuerpo de estudios epidemiológicos sostiene que muchos de los factores de riesgo para SM pueden originarse en útero.

La obesidad, es la causa más común de insulina-resistencia en niños y está asociada de manera independiente al mismo tiempo con dislipidemia, diabetes 2, hipertensión y complicaciones vasculares a largo plazo.

En 1998 surge la primera definición de Síndrome Metabólico, con la intención de unificar criterios y permitir comparaciones epidemiológicas,

propuesta por la OMS⁵, que lo define como la presencia de Diabetes tipo 2 o Intolerancia a la glucosa o insulina-resistencia, más 2 de los siguientes factores: obesidad central medida por índice cintura/cadera (mayor de 0.9 para varones ó 0.85 para mujeres), dislipemia (triglicéridos mayores a 150 mg/dl o HDL menor a 35 mg/dl para varones o 39 mg/dl para mujeres), microalbuminuria (mayor a 20 ug/minuto) e hipertensión arterial (mayor a 140/90 mm Hg). Un año después, el grupo estudio de insulina resistencia saca la microalbuminuria de los componentes de la definición.

Su adaptación a la edad pediátrica requirió la modificación de algunos parámetros, utilizando puntos de corte pediátricos, cambiando algunos valores absolutos por percentilos y definiendo el sobrepeso y obesidad por el criterio adoptado por el CDC que es el IMC mayor a percentilo 85 para sexo y edad, hipertensión mayor a percentilo 95 para sexo y edad y dislipidemia por: triglicéridos mayores a 110 mg/dl o HDL colesterol menor a 40 mg/dl y microalbuminuria mayor a 20 ug/minuto.

En el año 2001, el Panel de Tratamiento del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol para adultos (ATPIII)⁶ propone una nueva definición basada en la evidencia, de mayor practicidad clínica, que no incluye ninguna medición de resistencia a la insulina, definiendo al síndrome metabólico como la presencia de 3 ó más de los siguientes factores: circunferencia de cintura (mayor de 88 cm en mujeres o de 102 cm en hombres), hipertensión arterial (mayor de 130/85 mm de Hg), dislipidemia (triglicéridos mayores a 150 mg/dl o HDL menor a 40 mg/dl en varones o 50 mg/dl en mujeres) y glucemia basal mayor a 110 mg/dl).

Para la utilización en pediatría, del mismo modo que con la definición de la OMS, se requiere de una adaptación que la convierta en una herramienta sensible para el diagnóstico en esta etapa.

Dos grupos han modificado, para el grupo pediátrico, esta definición: el primero, el grupo de Cook⁷, utiliza para cintura valores mayores al Plo 90 de tablas de referencia, para hipertensión sistólica y diastólica un valor mayor al percentilo 90 para sexo y edad y para dislipemia, triglicéridos mayores a 110 mg/dl y HDL colesterol menor a 40 mg/dl. El segundo grupo, en un trabajo de Weiss⁸, adapta de otro modo la definición del ATPIII integrando la de la OMS, sustituyendo al perímetro de cintura y proponiendo la utilización del IMC para definir obesidad. El argumento fue que el perímetro de cintura, si bien presenta fuerte correlación con depósitos de grasa visceral, en niños puede sufrir importantes modificaciones con los cambios en la composición corporal durante la pubertad, con diferencias en distintos grupos étnicos por lo que puede ser de difícil interpretación en pediatría y además

sustituyendo la hiperglucemia de ayuno por la glucemia a los 120 minutos del test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO), dada la evidencia de que en la edad pediátrica, esta última ha demostrado ser más sensible para el diagnóstico de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

En el 2006 surge una nueva definición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). De acuerdo a la IDF un individuo de 10-a15 años tiene un síndrome metabólico si presenta obesidad central definida por perímetro de cintura mayor al Plo 90 más dos de los siguientes criterios: triglicéridos > de 150 mg/dl, colesterol HDL menor de 40 mg/dl, Presión arterial sistólica > de 130 mm HG o diastólica > de 85 mm de HG, glucosa plasmática en ayunas de = o > de 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes tipo 2. Cabe destacar que para la Sociedad Argentina de Diabetes el valor de la glucemia en ayunas alterado es 110 mg/dl y no de 100.

2.2 Resistencia a la insulina

Se define resistencia a la insulina como la alteración de la insulina plasmática a las concentraciones habituales para promover adecuadamente la utilización periférica y la supresión hepática de glucosa e inhibir la producción de VLDL⁹.

Esta resistencia a la insulina puede ser medida en forma bioquímica o inferida a través de evidencia clínica.

Entre los métodos para su determinación bioquímica se considera como patrón de referencia al método de clampeo, que si bien poco aplicable para estudios clínicos ha permitido validar varias formulas derivadas de modelos matemáticos.

La resistencia a la insulina puede evaluarse por medio de valores de insulina en ayunas, o en respuesta al estímulo a una sobrecarga de glucosa, que pueden inferirse como secundarios a resistencia. La sensibilidad a la glucosa o resistencia también puede ser medida a través de diferentes índices, muchos de ellos validados con clamp en niños, de los cuales el HOMA del inglés: homeostatic model assessment, derivado del modelo homeostático, es el más conocido y utilizado en la práctica clínica.

Para el HOMA Insulina Resistencia se han descrito valores en población normal con percentilos por estadio puberal y para adolescentes obesos⁷.

2.2.a Definición bioquímica de resistencia a la insulina

Niveles de insulina¹⁰

Insulina en ayunas mayor de 15 uU/ml en prepuberes, 20 uU/ml en postpuberes.

Insulina post sobrecarga de glucosa mayor a 150 uU/ml a los 30 ó 60 minutos.

Insulina 120 minutos post sobrecarga de glucosa mayor a 75 uU/ml.

HOMA IR (Homeostasis model assessment-insulin resistance)

Formula: Insulina en ayunas (μ U/ml) x glucosa en ayunas (mmol/l) / 22.5.

Refleja la sensibilidad hepática a la insulina y la producción hepática de glucosa. Se considera resistencia cuando el valor es superior a los dos desvíos del valor medio de acuerdo al estadio puberal. Se cuenta con tablas de referencia⁷.

Otros índices de la literatura utilizados en trabajos de investigación son:

- QUIKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)¹¹.
- Índice de Resistencia a la Insulina (Si), test de tolerancia endovenosa de glucosa⁹.
- Respuesta aguda de insulina (AIR), modelo mínimo¹².

2.3.b Signos clínicos asociados con resistencia a la insulina

En la Tabla 1 se describe un listado de signos clínicos considerados marcadores de RI en la infancia y adolescencia y que pueden ser orientadores para identificar la población en quienes realizar dosaje de Insulina y cálculos de resistencia:

TABLA 1: SIGNOS CLINICOS ORIENTADORES DE RESISTENCIA A LA INSULINA.

- Historia familiar de diabetes, obesidad, hipertensión, accidente cerebro-vascular, diabetes gestacional materna.
- Antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino seguido de aumento de peso con adipocidad en la primera infancia o pubertad.
- Asma, rinitis alérgica
- Pubarca prematura
- Estrías en piel desde comienzo de la adrenarca.
- Obesidad que aparece o empeora con la adrenarca.
- Acantosis nigricans
- Alta talla con pseudoacromegalia (con niveles de GH suprimidos)
- Hirsutismo o síndrome de poliquistosis ovárica en adolescentes
- Adipomastia o ginecomastia
- Pancreatitis aguda
- Aterosclerosis prematura con aumento de VLDL, triglicéridos o disminución de HDL colesterol
- Hipertensión arterial
- SAOS (síndrome de apneas obstructivas del sueño)
- Pseudo tumor cerebri.
- Glomerulonefritis con glomerulosclerosis focal segmentaria
- Esteatosis hepática
- Diabetes tipo 2
- Obesidad con IMC mayor a pc 95

2.3. Epidemiología

La frecuencia de síndrome metabólico en la infancia y adolescencia difiere en función de las características de la población en estudio- grupo

racial, edad, estadio puberal, magnitud del sobrepeso - y de la definición o criterio utilizado para su diagnóstico. Con la definición adaptada de la OMS, Freedman¹³ refiere, en la población de niños escolares obesos del Bogalusa Heart Study, una prevalencia del 50% de síndrome metabólico. Tabla 2

TABLA 2: OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. BOGALUSA HEART STUDY.

Población escolares		<ul style="list-style-type: none"> • 58% de los escolares con sobrepeso presentó al menos 1 factor de riesgo.
Criterios diagnósticos:		
- Índice de Quetelet >PLO95		<ul style="list-style-type: none"> • Screening para obesidad identificó 50% de escolares obesos con 2 o más factores de riesgo.
- CORTE PLO >85		
- Odds ratio:		
• Colesterol total	2,4	
• Tensión AD	2,4	
• LDL Colesterol	3	
• HDL	4	
• Tensión AS	5	
• Triglicéridos	7,1	
• Insulina basal	12,6	

Al analizar el impacto de cada uno de los factores en la adultez el estudio demuestra que el sobrepeso durante la adolescencia se asoció con 8,5 veces más de hipertensión arterial, 2,4 veces más de incremento en la prevalencia de hipercolesterolemia, 3 veces más de niveles elevados de LDL y 8 veces más descenso de HDL colesterol en la población de adultos jóvenes evaluados entre los 27 y 31 años.

En la muestra de adolescentes de Estados Unidos que fueron incluidos en el NHANES III (tercer Nacional Health and Nutrition Examination Survey) realizado entre 1988 y 1994 la prevalencia de SM fue de 2,6 a 6,8% entre adolescentes varones con sobrepeso, y 1,4 a 4,1% en las mujeres con sobrepeso, mientras que los obesos presentaron el SM en 28,7%. Sin embargo la mayoría de los autores considera que estos porcentajes subestiman la magnitud del problema debido al incremento en la prevalencia y severidad de la obesidad y a que la definición de ATP III puede perder sensibilidad al no incluir insulina resistencia a la insulina.

En el trabajo de Weis y col, que adapta de otro modo la definición del ATP III, estudian una población de 439 niños y adolescentes obesos, encontrando la prevalencia de síndrome metabólico en el 38,7% de los pacientes moderadamente obesos y en el 49,7 de los severamente obesos. De interés es el hecho de que en el mismo grupo analizado por el ATP III sin especificar raza, la prevalencia en obesos severos de raza negra fue de 27% confirmando la menor sensibilidad de esta definición para adolescentes. En este estudio además, se demuestra que cada uno de los factores

del síndrome se refuerza con el incremento de la obesidad y que al igual que en población adulta la resistencia a la insulina esta precozmente asociada significativamente con específicos marcadores metabólicos adversos tales como proteína C y niveles de interleukinas 6, considerados biomarcadores de inflamación y predictores de mal pronóstico para eventos cardiovasculares, mientras que la adiponectina mostró niveles más bajos a medida que aumentaba el grado de adiposidad.

La frecuencia del SM en población argentina fue evaluada por diferentes grupos, con los criterios diagnósticos adaptados de OMS encontramos una frecuencia del 46,1% tal como se observa en la Figura 1¹⁴ prácticamente idéntica a la del estudio Bogalusa, presentando obesidad sin asociación con otros factores de riesgo solo el 13% de los pacientes. En este trabajo la resistencia a la insulina, al igual que en otros trabajos de la literatura, aparece como fuerte predictor de factores de riesgo. Los otros dos trabajos (provincia de Salta¹⁵ y el de Trifone y col¹⁶) Tablas 3 y 4 con la adaptación del ATP III, sin considerar insulina coinciden en una frecuencia de SM de 21%.

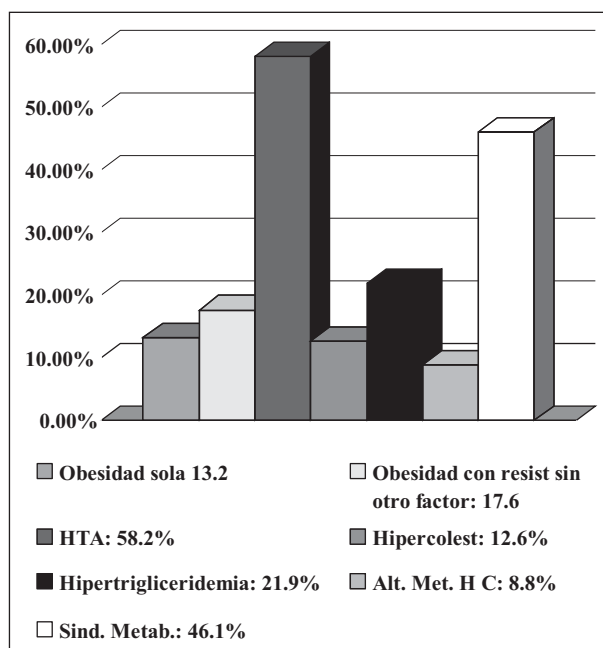


Figura 1: Frecuencia general de factores de riesgo.

En un estudio multicentrico en el que participaron 8 centros de diferentes provincias auspiciado por el Ministerio de Salud Pública evaluamos 1009 adolescentes, 398 varones (39.4%) y 611 mujeres (60.6%). 601 (59.6%) normopeso (NP) y 408 (40.4%) sobrepeso y obesidad (SP/OB).

La prevalencia de SM en los SP/OB fue 40.3%. No estuvo presente en NP. Observamos diferencias significativas entre los grupos para: antecedentes familiares de SP/OB, PN, edad de menarca, pre-

sencia de acantosis nigricans, la circunferencia de cintura (CC) mayor al punto de corte y todas las variables metabólicas de laboratorio.

TABLA 3: SINDROME METABOLICO EN NIÑOS (ATP III). CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES NACIONALES, SALTA.

80 niños y adolescentes con sobrepeso/obesidad Síndrome metabólico 20% de niños y 20,8 de adolescentes		
	Niños	Adolescentes
Sobrepeso	0	0
Obesidad	21,3%	27,6%
Presencia de 1 factor de riesgo	37% en niños 28,6% en adolescentes	
Presencia de 1 factor de riesgo	37% en niños 33% en adolescentes	
Presencia de 1 factor de riesgo	17,8% en niños 15,3% en adolescentes	
Presencia de 1 factor de riesgo	1,2% en niños 3,3% en adolescentes	

TABLA 4: SINDROME METABOLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS. HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ. XV CONGRESO ARGENTINO DE NUTRICION.

422 niños con sobrepeso/obesidad Síndrome metabólico 21,8%		
Sobrepeso	Obesidad moderada	Obesidad severa
2,5%	18,2%	24,8%
Presencia de 1 factor de riesgo	40,3%	
Presencia de 2 factores de riesgo	32,7%	
Presencia de 3 factores de riesgo	18,5%	
Presencia de 4 factores de riesgo	3,3%	

Los SP/OB presentaron proporción de componentes de SM (3.7% hiperglucemia basal, 27.9% hiperinsulinemia, 53.2% HOMA elevado, 45.6% HDL bajo, 37.7% TG altos y 13.5% HTA). Figura 2.

La CC correlacionó positivamente con: TA, TG, insulina, HOMA y Score Z de IMC y negativamente con HDL. Encontramos malos hábitos alimentarios en todos los estudiados y menor tiempo de actividad física entre los adolescentes con SM.

Parece claro que al incorporar la RI, que en la infancia y adolescencia que es un fuerte predictor de factores de riesgo, se aumenta sensibilidad y por lo tanto no se subestima la frecuencia de SM.

3. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes

La diabetes tipo2 (DT2) ha sido clásicamente considerada la forma de diabetes de la población adulta, mientras en la población infanto -juvenil se presentaba casi en forma exclusiva la diabetes tipo 1 o insulino dependiente cuya etiopatogenia es en el 90% de los casos de índole autoinmune.

Paralelamente al aumento de la obesidad, y como la consecuencia más alarmante de esta epidemia y del síndrome metabólico, en las últimas dos décadas se registra un aumento de las formas de diabetes 2 en la etapa juvenil que en algunos países esta emergiendo con características epidémicas. Existen evidencias que muestran que la presentación temprana de la diabetes 2 (DT2) se asocia con la aparición más precoz de complicaciones tanto micro como macro vasculares,

En la Tabla 5 se muestran los criterios diagnósticos bioquímicos y clínicos de la diabetes tipo 2 de presentación en la pubertad y adolescencia

La mayoría de los estudios diferencian la prevalencia de acuerdo al grupo étnico y concluyen que las tasas más elevadas son encontradas en las minorías: aborígenes, hispanos residentes en Estados Unidos, nativos de Canadá mientras que las frecuencias menores se encuentran en poblaciones multiétnicas.

La obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar diabetes 2 en la juventud En población de niños obesos la prevalencia de diabetes 2. varía entre 4,5% y 2,5% en diferentes series. En nuestra población, el estudio de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado realizado en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad (definidas como IMC superior a Percentilo 85 de acuerdo a las tablas de CDC) la frecuencia detectada por test fue tolerancia oral a la

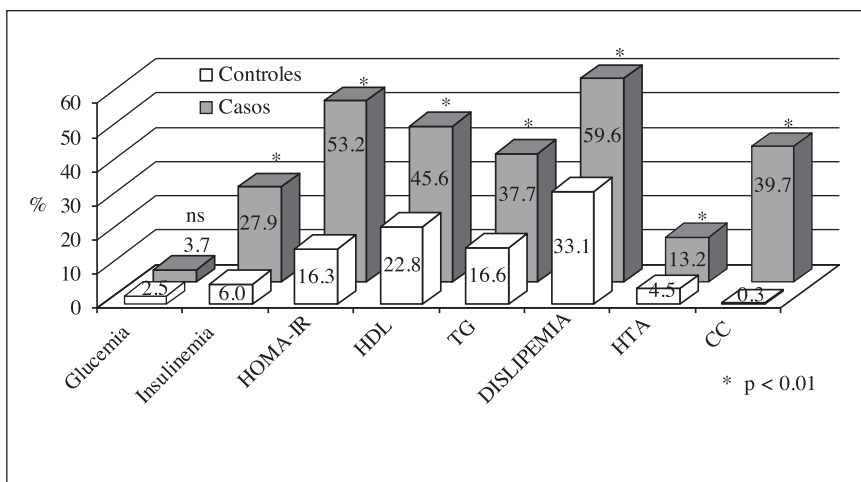


Figura 2: Presencia de variables de riesgo metabólico en los casos y controles.

TABLA 5: CRITERIOS DIAGNOSTICOS BIOQUIMICOS (REVISADOS 1997, SAD 2006).

Glucemia en ayunas	Glucemia Post carga 2 hs.
<ul style="list-style-type: none">• Normal: <110,mg/dl• GAA: 110-126• Diabetes: >126mg/dl (a confirmar)	<ul style="list-style-type: none">• Normal: >140mg/dl• Intolerante: 140-200• Diabetes: >200mg/dl

glucosa para Intolerancia del 7% y de DT2 del 1,6%.

La literatura muestra que en los pacientes adolescentes la DT2 se asocia con obesidad en más del 80%, y la edad de comienzo es a partir de la pubertad con frecuencia algo superior en mujeres.

Este aumento en la frecuencia de diabetes 2 también se ve reflejado en la proporción del tipo de diabetes al debut en la población pediátrica. Mientras antes de la década del 80 la DT2 representaba tasas no superiores al 2% de todas las formas de diabetes en la infancia y adolescencia, este porcentaje aumentó en algunos países hasta 10 veces, habiéndose documentado en Estados Unidos, como diabetes no autoinmune entre un 8 y 45% de los nuevos casos de diabetes en la juventud, implicando la necesidad de profundizar en el diagnóstico etiopatogénico en muchos de los nuevos casos de diabetes.

Más frecuente que la diabetes 2 es la alteración de la tolerancia a la glucosa en la población de niños con obesidad que alcanzó porcentajes de 7,8% en nuestro estudio.

Si bien la fisiopatología del desarrollo de DT2 es complejo y multifactorial con una fuerte predisposición genética, la obesidad y la resistencia a la insulina juegan un rol determinante. La alteración del metabolismo de la glucosa en la obesidad infantil esta asociado con defectos en la sensibilidad y en la secreción de insulina. La resistencia periférica es un fenómeno temprano de la obesidad asociado con el tipo de distribución de la grasa corporal, especialmente con la grasa ubicada en el compartimento visceral, y también con el contenido de grasa en el músculo intramiofibrilar, sugiriéndose que este fenotipo metabólico esta en parte caracterizado por disminución de los niveles de adiponectina y elevación de citokinas inflamatorias.

Hay demostración de la disminución en la primera fase de secreción de insulina precozmente que resulta en la alteración de la tolerancia a la glucosa, mientras que cuando la alteración no puede ser compensada y se altera la segunda fase de secreción se instala la diabetes 2.

La alteración del metabolismo de los H de C en la obesidad juvenil claramente es parte del SM

de la obesidad, con algunas evidencias de que el proceso parece ser más rápido que en los adultos señalando la necesidad de implementar intervenciones preventivas

4. Dislipidemia

La asociación entre obesidad y dislipidemia documentada en adultos, también es reconocida en infancia y adolescencia, postulándose que la insulina-resistencia juega un rol etiopatogénico en niños con obesidad. Los adolescentes obesos tiene un perfil lipídico aterogénico caracterizado por aumento en los niveles de LDL colesterol, de los triglicéridos y descensos de HDL colesterol. La correlación encontrada es tanto con los percentilos de IMC como con los valores de pliegue tricípital. Esta relación puede ser no lineal, sin embargo aumenta dramáticamente en los pacientes con IMC por encima del P10 95. Los estudios prospectivos muestran que los niveles elevados de lípidos y lipoproteínas se arrastran hacia la adultez y son predictivos de los valores encontrados en población de adultos. Un estudio longitudinal de 15 años de seguimiento en 1169 niños de entre 5 y 14 años de edad al comienzo del estudio, encuentra que los niveles de lipoproteínas se asociaron con los niveles de la adultez, mas fuertemente para colesterol total (r: 0,6) que para el colesterol LDL (r: 0,4-0,6), HDL (r: 0,4) y triglicéridos (r: 0,1-0,4) El mejor predictor para dislipidemia del adulto fue el nivel de LDL colesterol¹⁷. Este mismo estudio muestra también que la ganancia de peso influye en el de arrastre de las alteraciones descriptas, especialmente en varones púberes. Este mismo estudio demuestra un efecto de la ganancia de peso en el factor de arrastre especialmente en varones púberes.

La resistencia a la insulina se asocia a mayor riesgo de alteraciones lipídicas. En un estudio de resistencia a la insulina y lípidos comparando 82 adolescentes la dislipidemia correlaciono con el grado de resistencia a la insulina y esta explicó una significativa porción de la varianza para los niveles de triglicéridos, colesterol LDL, y HDL. En relación a los mecanismos patogénicos Caprio¹⁸ ha demostrado que la hiperinsulinemia en niños resulta en una supresión alterada de la oxidación de lípidos y de la concentración de ácidos grasos libres.

5. Hipertensión arterial

La obesidad se asocia con hipertension arterial existiendo una relación positiva entre presión arterial y peso corporal. Hasta el 30% de los niños con obesidad presentan valores patológicos de TA y el peso corporal es un fuerte predictor de TA en adultos, mientras que la obesidad es la condi-

ción más frecuente (hasta el 50%) en adolescentes hipertensos.

Un número de estudios han focalizado en la asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión arterial en niños y adolescentes. Las personas jóvenes con sobrepeso con valores elevados de TA muestran niveles más altos de insulina en ayunas, mientras el Bogalusa Heart Study mostró una correlación positiva significativa en niños entre 5 y 12 años (pero no en adolescentes) entre niveles de insulina y presión arterial. Sin embargo, estos resultados no son uniformes probablemente debido a que los mecanismos que contribuyen al desarrollo de hipertensión son múltiples, lo que hace dificultoso aislar la contribución de la obesidad o hiperinsulinemia.

En un estudio conducido en nuestro país en 187 niños obesos y normales y con y sin hipertensión¹⁹, encontramos alteraciones significativas de la dinámica de la insulina (la RI fue medida por HOMA e índice insulínico) representadas por mayor secreción al estímulo de glucosa observables en la población de pacientes hipertensos con peso normal respecto a los controles. Los obesos mostraron la resistencia a la insulina sin diferencias significativas entre los pacientes con hipertensión y los controles obesos, confirmando que la obesidad per se es una condición asociada a resistencia a la insulina, y que con los métodos utilizados no permite diferenciar si los obesos con hipertensión tienen más insulino-resistencia que obesos no hipertensos.

6. Otras complicaciones

A continuación se describen otras complicaciones no incluidas dentro de la descripción de los criterios diagnósticos del SM pero que en la actualidad se las vincula al mismo a través de los mecanismos patogénicos.

6.1 Esteatosis hepática

El hígado graso no alcohólico está recibiendo cada vez mayor atención como complicación de la obesidad infantil. La mayoría de los autores la postula como otra manifestación de RI. El cuadro incluye un amplio rango de manifestaciones que van desde la infiltración grasa del hígado como única anomalía (esteatosis) y que es relativamente benigna, hasta la infiltración grasa con cambios inflamatorios conocida como citoesteato-hepatitis no alcohólica (NASH por las siglas en inglés) caracterizada por su riesgo potencial de progresión a fibrosis, cirrosis e insuficiencia hepática terminal. Estudios de prevalencia muestran que los cambios grasos en el hígado pueden afectar hasta entre un 22,5 a 52,8% de los niños con obesidad en distintas series y que de estos el 70% pueden tener algún grado de esteato-hepatitis

La severidad de la obesidad y la presencia de otras manifestaciones de SM como DT2 o dislipemias son predictores clínicos de compromiso hepático. Habiéndose comprobado en adultos un efecto aditivo de la diabetes 2 y de la obesidad.

Dado que el hígado graso no tiene manifestaciones clínicas y solo se lo puede diagnosticar si se hace la detección es importante medir las enzimas hepáticas: alanin aminotransferasa y aspartoaminotransferasa y gamma glutamiltransferasa. Realizar ecografía hepática cuando la palpación muestra hepatomegalia colabora pero no provee información sobre el grado de compromiso. El ratio de aspartoaminotransferasa a ALT es habitualmente menor de 1, pero se incrementa a medida que aumenta la fibrosis.

La patogénesis del hígado graso y las alteraciones que le siguen es pobremente entendida, pero probablemente involucre la combinación de resistencia a la insulina que condiciona acumulación de grasa en el hepatocito más algún grado de estrés oxidativo, resultando en daño hepatocelular.

6.2 Síndrome de Apneas obstructivas del Sueño (SAOS)

Se estima que la prevalencia de SAOS en niños es de un 2-3% en la población general, mientras que, en adolescentes obesos, varía entre el 13% y el 66%, según distintos estudios. El SAOS en niños se caracteriza por una obstrucción parcial o completa de la vía aérea durante el sueño que puede alterar su patrón normal y la ventilación. Se asocia con importantes comorbilidades y afecta la función neurocognitiva, el comportamiento, y el sistema cardiovascular, con alteraciones metabólicas y del crecimiento Dayyat y col., diferencian clínicamente el SAOS pediátrico en los tipos I y II. Ambos tendrían síntomas y signos nocturnos en común, como ronquido, respiración dificultosa, sueño inquieto o fraccionado, sudoración excesiva, terrores nocturnos, enuresis secundaria, pausas observadas por los padres y respiración bucal, y signos y síntomas diurnos, como voz nasal, rino-rrea crónica, infecciones respiratorias altas recurrentes, retrognatia y la posibilidad de desarrollar un core pulmonar e hipertensión pulmonar. El tipo I tendría la presentación clínica histórica del niño con hipertrofia amigdalina, hiperactivo y con infecciones recurrentes sin sobrepeso, y el tipo II, se presentaría en niños obesos con somnolencia diurna, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, insulino-resistencia, dislipidemia, aumento de la proteína C-reactiva y depresión, y se acompañaría de una hipertrofia amigdalina moderada.

El mecanismo fisiopatológico que vincula el SAOS, la obesidad y la IR es motivo actual de controversia. Por un lado, se postula que tanto la fragmentación del sueño como la hipoxia intermiten-

te serían, en parte, los responsables de la IR, el aumento del cortisol,¹⁷ la activación simpática y jugaría un rol importante el incremento de los niveles de insulina.

6.3 Microalbuminuria

La excreción renal de albúmina es un marcador temprano de daño renal tanto en diabetes tipo 1 como en DT2 y es uno de las manifestaciones que tenía en cuenta la definición de la OMS para SM. En adultos varios estudios muestran que un alto% de pacientes con SM presentan microalbuminuria, mientras que en niños y adolescentes, si bien se describe que su presentación puede ser temprana hay pocos trabajos que la documentan. Un estudio en 588 niños caucásicos en los que se usó la definición de la OMS, encuentra una prevalencia del 37% en los que presentan SM vs 20% en los que no reúnen criterio diagnóstico.

Otros marcadores evaluados tales como ácido úrico, fibrinógeno, inhibidor del activador plasminógeno tipo 1 (PAI -1) también fueron evaluados en este estudio encontrándose en el grupo con SM, después de ajustar por score Z de IMC, niveles elevados significativamente de ácido úrico y PAI-1 y de Interleukinas 6 que se incrementó al aumentar el número de componentes del SM.

7. Factores de riesgo para la presentación de resistencia a la insulina

7.1 Rol de la grasa corporal

La evidencia más temprana de la relación entre el aumento de la grasa corporal en niños y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular surge del Bogalusa Heart Study, que encuentra una correlación positiva entre la grasa corporal central, medida con pliegues y los niveles de insulina basal en la infancia²⁰.

Desde entonces, numerosos trabajos investigaron esta relación, corroborando la correlación de masa grasa corporal y sensibilidad insulínica, tanto en niños prepuberales como postpuberales y correlación positiva entre el índice de masa corporal y el colesterol total, LDL y triglicéridos y negativa con la sensibilidad insulínica.

Cuando se analiza cuáles son los depósitos grasos que en los niños tienen mayor efecto sobre la sensibilidad insulínica., los estudios encuentran que la grasa corporal total es el principal factor que influye en la sensibilidad insulínica, mientras que la grasa visceral ejercería un efecto aditivo sobre la secreción basal de insulina. En este sentido, varios estudios son congruentes con la hipótesis de que en niños, ambos depósitos grasos contribuyen de manera independiente a la disminución de la sensibilidad a la insulina.

En relación a la centralización de la grasa corporal durante el crecimiento y los métodos de

evaluación, el perímetro de cintura, un marcador clínico de grasa central ampliamente utilizado en adultos es el recomendado dado que hay una correlación positiva entre cintura y colesterol LDL, e insulina y negativa entre cintura y colesterol HDL, así como correlación positiva del perímetro de cintura en niños y el número de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia e hiperinsulinismo) asociados. Actualmente todas las guías y consensos para identificar en niños y adolescentes los individuos con riesgo recomiendan la determinación de la circunferencia de cintura por la simplicidad y reproducibilidad y proponen el uso sistemático en la evaluación clínica del paciente obeso, para lo que se cuenta con patrones de referencia.

7.2 Rol de la etnicidad

En algunos de los trabajos anteriormente mencionados, se observan diferentes grados de relación entre grasa corporal y sensibilidad insulínica, de acuerdo a la etnicidad de las poblaciones estudiadas sin haber definiciones de cómo actúa la etnicidad como factor de riesgo de síndrome metabólico en la infancia.

Los estudios que analizan poblaciones de niños caucásicos, afroamericanos e hispanicos encuentran menor sensibilidad insulínica en estos dos últimos grupos comparados con el primero, independientemente de la grasa corporal total, la grasa visceral, los factores nutricionales y el nivel de actividad física.

Algunos trabajos describen en niños afroamericanos mayor respuesta insulínica, parcialmente atribuible a una menor extracción hepática de la misma, mientras en niños hispanicos, el aumento de los niveles de insulina se debería a un aumento real de la secreción insulínica como respuesta a la resistencia a la insulina, lo que contribuiría tempranamente al agotamiento de la célula beta, con falla secretoria posterior, mientras en el grupo de los afroamericanos el aumento de los niveles de insulina periférica se produciría sin necesidad de aumentar la secreción.

En este punto, son necesarios estudios fisiopatológicos y genéticos más profundos que corroboren o descarten las diferencias descriptas.

Cabe remarcar que la mayoría de estos trabajos están realizados en poblaciones que viven en USA en los que los factores genéticos están interactuando con los factores ambientales.

7.3 Rol de la pubertad

Los primeros estudios al respecto, coinciden en observar una disminución de la sensibilidad a la insulina del 25% y el 30% entre los estadios puberales de Tanner II a Tanner IV. Este porcentaje en la disminución de la sensibilidad insulínica es

similar en niños obesos y delgados, en niñas y niños y en diferentes grupos étnicos y en presencia de enfermedades como lo es en los pacientes con Diabetes Tipo 1.

Durante este período biológico, se ha observado que el aumento de la secreción de insulina aguda es menor que el aumento de la resistencia, sugiriendo una respuesta adaptativa inadecuada o una conservación de la función de la célula beta a pesar de la resistencia a la insulina²¹. Los trabajos describen que la disminución de la sensibilidad en esta etapa no se asocia a cambios en la grasa corporal total, grasa visceral, IGF1, andrógenos o estradiol. A pesar de alguna divergencia parece que la resistencia sería selectiva para el metabolismo de los hidratos de carbono y no actuaría a nivel del metabolismo proteico, lo que proveería un mecanismo del aumento del efecto anabólico de la insulina y la hormona de crecimiento durante esta etapa de crecimiento somático acelerado²².

Debido al hecho de que los esteroides sexuales aumentan en la pubertad temprana y permanecen elevados durante gran parte de la vida adulta, mientras que la sensibilidad a la insulina se normaliza luego de los estadios IV a V de Tanner, los mismos no parecen jugar un rol de importancia en la etiopatogenia de la resistencia a la insulina asociada a la pubertad. Existe acuerdo general en que la caída de la sensibilidad a la insulina se relacionaría con los cambios transitorios en los niveles de GH, que aumentan en la pubertad.

En resumen, la resistencia a la insulina durante la pubertad es un evento fisiológico normal, relacionado con el aumento de la amplitud de los pulsos de GH necesarios para el empuje de la velocidad de crecimiento característica de este momento biológico. Probablemente, en los niños que presentan factores de riesgo metabólico o insulino, resistencia previa, este aumento de la misma actúe como factor desencadenante del síndrome de insulino-resistencia.

7.4 Rol del bajo peso de nacimiento

La asociación entre bajo peso para edad gestacional y riesgo cardiovascular fue descrita por primera vez en un estudio de cohorte inglés en la década del 90²³. Desde entonces, numerosos trabajos confirmaron este hallazgo, investigando los diferentes factores que relacionarían el peso de nacimiento con la homeostasis de la glucosa a lo largo de la vida. En los últimos años, trabajos en niños con el antecedente de bajo peso para edad gestacional han demostrado manifestaciones del síndrome a edades cada vez más tempranas, hallándose diferencias en los niveles de glucosa e insulina en ayunas y en el patrón de distribución de grasa en niños antes de la pubertad.

Recientes evidencias muestran que la asocia-

ción de bajo peso de nacimiento seguido de un patrón hacia la adiposidad constituye el modelo de mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Se postula que, en respuesta a la desnutrición en períodos críticos del crecimiento y desarrollo, la estructura y función de órganos y tejidos son "programados" o alterados en forma permanente, la disminución del crecimiento intrauterino induciría adaptaciones metabólicas para la supervivencia in útero, permitiendo una mayor disponibilidad de nutrientes, que posteriormente, en situaciones de balance energético positivo, produciría deposición de grasa central, agravando la resistencia a la insulina^{24,25}, predisponiendo a los individuos a enfermedades crónicas, especialmente hipertensión, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular^{26,27}. La hipótesis del "programming" es de particular interés en los países en desarrollo en los que, históricamente, se presentan altas tasas de retardo de crecimiento intrauterino y postnatal temprano, asociados a las condiciones actuales englobadas en la denominación de "nutrición transicional", caracterizadas por una alimentación alta en grasas y azúcares refinados y disminución en los patrones de actividad física, que están condicionando el aumento de la prevalencia de obesidad²⁸.

En este sentido, el estudio de Ericsson, en 1999 encuentra que la mayor frecuencia de muerte por enfermedad cardiovascular en la adultez se da en aquellos con menor peso de nacimiento y mayor índice de masa corporal a los 11 años de edad²⁹.

La asociación más extensamente estudiada con el retardo de crecimiento intrauterino es la hipertensión arterial esencial. Una revisión reciente de 47 estudios epidemiológicos, concluye que existe una sustancial y consistente asociación negativa entre presión sistólica y más débilmente con diastólica y el peso de nacimiento, desde la infancia hasta la octava década de la vida³⁰.

Un número importante de estudios ha demostrado que adultos con antecedente de bajo peso de nacimiento, evaluados a través de pliegues cutáneos, presentan un patrón de distribución de grasa central, mientras que el antecedente de talla baja para la edad en la primera infancia, expresión de desnutrición crónica, se asocia con un aumento en el riesgo de obesidad^{31,32}. Un antiguo y clásico trabajo realizado por Ravelli y colaboradores, analizando la frecuencia de obesidad de adultos que sufrieron la hambruna holandesa de la segunda guerra mundial, encuentra que la misma aumenta en aquellos que padecieron desnutrición en los primeros trimestres de gestación³³.

El bajo peso de nacimiento también ha sido asociado con alteraciones en la tolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2 en la adul-

tez³⁴. En este sentido, varios estudios encuentran que el antecedente de RCIU sumado a un mayor crecimiento compensatorio en los primeros años de la vida, aumentan los índices de insulina-resistencia y la prevalencia de diabetes tipo 2 en esta población^{17,35}.

7.5 Rol de la actividad física

En adultos esta claramente demostrado el rol de la actividad física como factor sensibilizador de la acción de la insulina.

Si bien existen menos datos de niveles de actividad física y síndrome metabólico en niños que en adultos, estos parecen acordar en el rol beneficioso de la misma.

Varios trabajos muestran mayores beneficios en adolescentes con mayor resistencia a la insulina o menor nivel de actividad física inicial.

Mientras en adultos, el Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study³⁶ concluye en que el estado físico cardiovascular deficiente no solo se asocia a síndrome metabólico sino que debería ser considerado un factor del mismo, en niños, las evidencias son menos fuertes, sin embargo hay trabajos que medido de manera objetiva el tiempo pasado de manera sedentaria es asociado con resistencia a la insulina en niños de 9 a 10 años sanos, prepuberales independiente de el sexo, peso de nacimiento, maduración sexual y grasa total o depósito central.

Probablemente sean necesarios estudios longitudinales para determinar si las alteraciones del estado físico cardiovascular tempranas, a lo largo del tiempo tienen un rol mediador entre la adiposidad y el riesgo de enfermedad.

8. Evaluación del SM en la infancia y adolescencia

La evaluación de los factores de riesgo que forman parte del síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, que en niños es considerada una variable fuertemente predictora de la comorbilidad deben estar incluidas dentro del estudio clínico del paciente obeso.

La evaluación inicial se basa en la antropometría que incluye el IMC, cuya fórmula es usando como referencias las tablas de OM y perímetro de cintura.

Se define sobrepeso con el Plo ≥ 85 y < 95 y obesidad cuando el Plo ≥ 95 .

En los niños con IMC superior al Plo 85 se recomienda realizar laboratorio de rutina que incluye: hemograma completo, dosajes de glucemia, triglicéridos, colesterol total y colesterol HDL y con signos clínicos de sospecha, dosajes especiales como la evaluación de la función tiroidea.

En los niños con signos clínicos marcadores de resistencia a la insulina (ver listado) solicitar

dosaje de insulina plasmática y estimar resistencia por valor basal o calculando índices.

7.1 Población de riesgo en quien realizar detección de diabetes 2.

Dado que la diabetes tipo 2 es poco sintomática y que las complicaciones pueden aparecer antes que el diagnóstico clínico, es fundamental definir quienes son los niños candidatos a ser estudiados. La Asociación Americana de Diabetes recomienda la detección en niños y adolescentes con IMC superior al Plo 85 para edad y sexo de acuerdo a los patrones de referencia, y que sumen, por lo menos, 2 de los factores de riesgo para DT2 o con IMC mayor de Plo 95.

De acuerdo a varios estudios, incluidos los de nuestro grupo, en niños la hiperglucemia de ayuno es poco sensible para detectar Diabetes T2, sugiriéndose el estudio con TTGO.

9. Abordaje preventivo y terapéutico de los factores de riesgo cardiovascular desde la infancia

El abordaje preventivo y terapéutico requiere identificar a la población en la cual intervenir por lo que es imprescindible adoptar definiciones operativas de obesidad y SM con puntos de corte consensuados para población infantil. En la Figura 3 se muestra un algoritmo para la identificación de la población con factores de riesgo y valores de corte respectivos.

En relación al tratamiento, en la era actual de la medicina basada en evidencia la mayoría de las recomendaciones requieren resultados positivos de múltiples ensayos randomizados. Hasta la fecha no hay estudios comenzando en la infancia que hayan demostrado una mejoría en la ECV en respuesta a la reducción del factor del riesgo, sin embargo, el reconocimiento en relación al desarrollo temprano de aterosclerosis en presencia de los mismos habilitan las recomendaciones por consenso.

A pesar de la escasa información de tratamientos en niños y adolescentes con SM no hay dudas que el cambio del ambiente obesogénico con una intervención temprana centrada en la obesidad es hacia donde deben estar enfocados los programas basados en cambios de estilo de vida. La combinación de programas de alimentación saludable y actividad física parecen proveer los mejores beneficios para reducir el SM e IR: con efectos positivos aún en la disfunción endotelial.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la obesidad, siempre debe estar en manos de pediatras especializados en nutrición. Estudios con orlistat y sibutramina realizados en adolescentes muestran algún beneficio a corto y mediano plazo, sin resultados claros en el largo plazo.

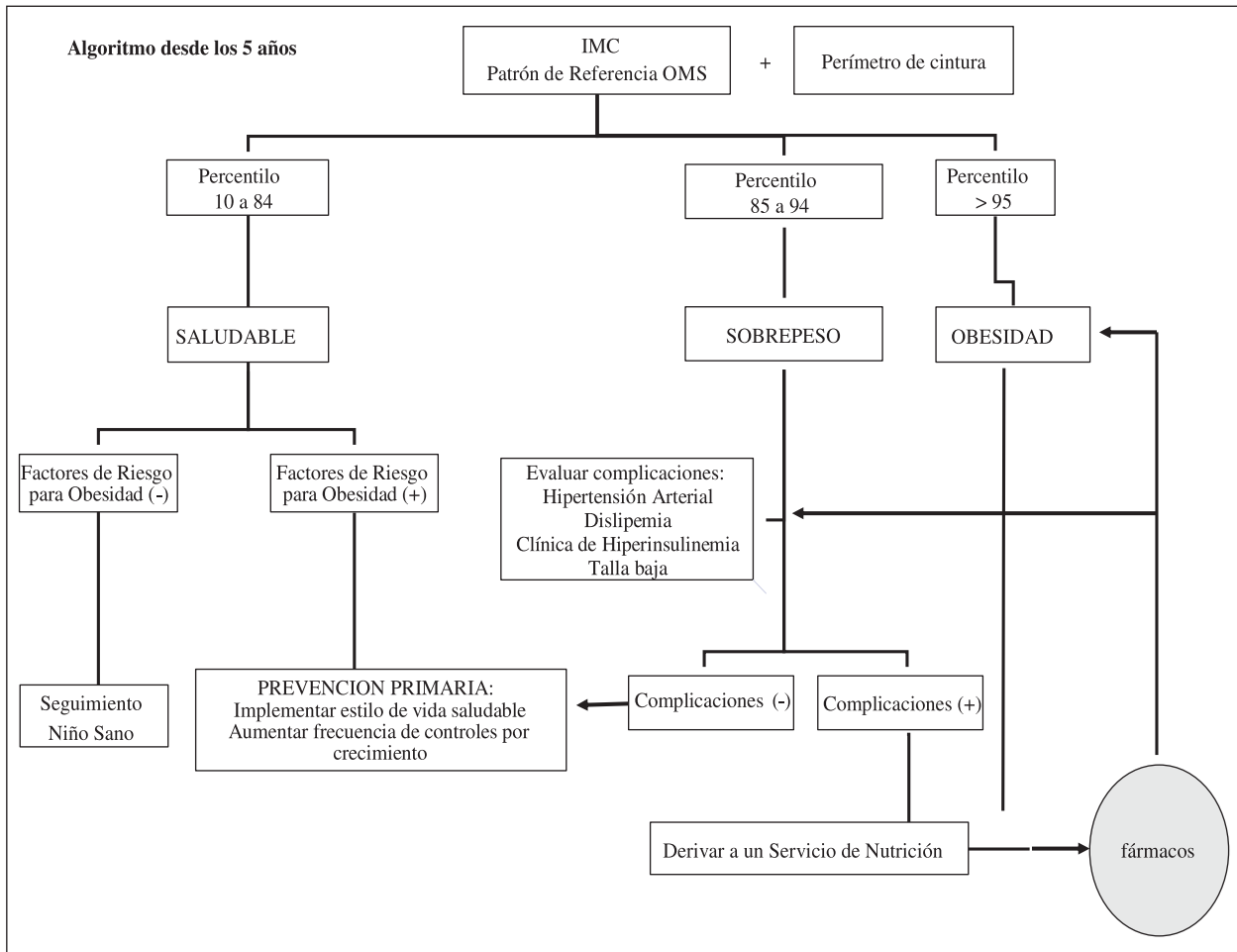


Figura 3: algoritmo de decisiones basado en IMC y detección de factores de riesgo.

Hasta el presente no hay tratamientos específicos para el agrupamiento de los factores de riesgo (SM) excepto el abordaje nutricional y de actividad física y el tratamiento de las alteraciones-dislipidemias e hipertensión – cuando están presentes si no se modifican con la primera línea de intervención.

La metformina, es la droga utilizada en diabetes 2 como primera elección: para adultos y aprobada en niños a partir de los 10 años

- Reduce producción de glucosa por disminución de gluconeogenesis.
- Aumenta en musculo y grasa la captación de glucosa estimulada por insulina.
- Tiene un efecto anorexígeno inicial y produce una reducción de los valores de glucosa e insulina, de la oxidación de los ácidos grasos, de los valores de triglicéridos, de c-LDL y de los depósitos de grasa, especialmente subcutáneos.
- La metformina sólo está indicada en niños con diabetes mellitus tipo 2 pero no en pacientes con intolerancia a la glucosa.

No hay evidencias que soporten el tratamiento de la RI en niños y adolescentes, excepto cuando esta presente diabetes 2 o en complicaciones severas atribuibles a la RI.

CONCLUSIONES

Las evidencias actuales demuestran que los factores de riesgo cardiometabólico son encontrados en más del 50% de los niños con sobrepeso, asociados con la adiposidad particularmente la de distribución central, por lo que el primer paso para la identificación de la población de riesgo es a través de dos indicadores antropométricos simples: el IMC y la determinación del perímetro de cintura

La exposición temprana y continuada a los factores de riesgo acelera el desarrollo de la enfermedad cardiovascular con aumento de morbi-mortalidad por lo que un niño o adolescente con IMC en plo superior al 85 debe ser evaluado con la medición de presión arterial dosajes de lipidos, glucemia e insulina en ayunas y el examen físico a través del cual se pueden detectar signos de

hiperinsulinismo. En pacientes con factores de riesgo para diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad severa se debe evaluar la tolerancia a la glucosa con una prueba de sobrecarga de glucosa oral.

Los programas terapéuticos basados en los cambios de estilo de vida con alimentación saludable y actividad física son la primera herramienta del tratamiento pero algunos pacientes deben ser tratados con fármacos para mitigar el riesgo de enfermedad cardiovascular y en esta instancia deben ser derivados a un servicio con pediatras especializados en nutrición.

A diferencia de lo que ocurre en la población de adultos muchas de estas indicaciones para niños y adolescentes no están sustentadas en la evidencia, por lo que es fundamental contar con estudios a largo plazo que aporten definiciones operativas.

El mayor desafío es la prevención de la obesidad.

REFERENCIAS

- Rosamond W. D., Chambless L. E., Folsom A. R. et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 861-7.
- Strong JP, Malcom GT, Mc Mahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.*1999; 281: 727-735.
- Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 1595-1607
- Braguinsky J. Síndrome metabólico...enfermedad metabólica? Una mirada abierta desde la clínica. *Acindes: Asociación Civil de Investigación y Desarrollo en Salud.* 2006.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.*1998; 15: 539-53.
- Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, MD.: National Heart, Lung, and Blood Institute, May 2001. (NHLI publication no. 01-3670).
- Cook, S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz, WH. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-27.
- Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W V, Taksali S, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents; *N Eng J Med.*2004;350; 23: 2362-74.
- Ten S, MacLaren N. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-39.
- Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sep WH, Ostrera D, Polonsky KS. Plasma Insulin, C-peptide, and proinsulin concentration in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 44-48.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-2410.
- Gower BA, Granger WM, Franklin F, Shewchuk RM, Goran MI. Contribution of insulin secretion and clearance to glucose-induced insulin concentration in African-American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2218-24.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Cardiovascular risk factors among children and adolescents. The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.*1999; 103: 1175-1182.
- Krochik AG, Ozuna B, Mazza CS. Agrupamiento de variables de riesgo cardiovascular en obesidad infantil. XL Reunion Anual Sociedad Latinoamericana de Investigacion Pediatrica (SLAIP), Pinamar, Argentina. 2002.
- Gotthelf SJ, Jubany LL. Prevalencia de factores de riesgo asociados con el Síndrome Metabólico en niños y adolescentes de la Ciudad de Salta. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes.*2004;38:Numero 4.
- Trifone L, De Leo M, Ayujo J. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. XV Congreso Argentino de Nutrición.
- Scrivasan SR, Frontini MG, Berenson GS; Bogalusa Heart Study. Longitudinal Changes in risk variables of insulin resistance syndrome from childhood to young adulthood in offspring of parents with type 2 diabetes: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2003; 52 (4) 443-50.
- Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab.*2002; 15: 487-492.
- Ozuna B, Pomposi L, Briones L, Lopez M, Mazza CS, Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia en niños y adolescentes con hipertensión arterial esencial. Influencia de la pubertad y antecedentes familiares. *Medicina Infantil* 2002;IX: 216-222.
- Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL, Shear CL, Smoak CG, Harsha DW, Webber LS, Berenson GS. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.*1987; 46: 403-410.
- Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, Hong C, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin Resistance During Puberty. Results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; 48: 2039-44.
- Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, Plewe G, Haymond M, Tamborlane WV. Insulin Resistance of Puberty: a Defect Restricted to Peripheral Glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 277-82.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (Syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.*1993;36: 62-67.
- Ong K, Ahmed M, Emmet P, Preece M, Dunger D. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.*2000 ; 320:967-971.
- Jaquet D, Gaborian A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.*2000; 85:1401-06.
- Stein C, Fall C, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker D. Fetal growth and coronary disease in South India. 1996; 348:1269-73.
- Popkin B. The nutrition transition in low income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev.*1994; 52:285-98.
- Bavdekar A, Yajnik C, Fall C, Bapat S, Pandit A, Deshpande V, Bhave S, Kellingray S, Joglekar C. Insulin resistance syndrome in 8 year-old Indian children. Small at birth, big at 8 years, or both?. *Diabetes* 1999; 48:2422-29.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barrer DJP. Catch up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
- Leon D. Fetal growth and adult disease. *European J Clin Nutr* 1998; 52s:72-82.
- Mazza C, Bay L, Kovalskys I, Spina A. Estudio del patrón de grasa corporal y niveles de insulina en obesidad infantil. *Medicina Infantil* 1995; II:91-96.
- Baumgartner R, Roche A, Guo S, Cameron Chumlea W, Ryan A. Fat patterning and centralized obesity in Mexican-American children in the Hispanic Health and Nutrition Survey. *Am J Clin Nut* 1990; 51: 936s-43s.
- Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in Young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Eng J Med* 1976; 295:349-53.
- De Fronzo R. Pathogenesis of type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35:389-97.
- Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barrer DLP, Biswas SKO, Ramji S, Prebinakaran D, Reddy S. Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *N Eng J Med* 2004; 350:865-75.
- Lakka TA, Kaaksonen DE, Lakka HM. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1279-86.