

SÍNDROME METABÓLICO EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE. Revisión.

Mariela Paoli de Valeri¹, Antonio Pereira²

¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Medicina Interna, Universidad de Los Andes-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida Venezuela.

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) es una patología que engloba un conjunto de anormalidades metabólicas que se presentan en un individuo, con una base fisiopatológica central que es la resistencia a la insulina, y que conllevan a un marcado incremento de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECV) y de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cada vez más frecuentes en la población general. Los criterios diagnósticos del SM en el adulto están bien establecidos. En este artículo, además de recordar algunas generalidades sobre el SM, se hace una revisión de los estudios realizados en niños y adolescentes, de los diferentes criterios que se han usado para hacer el diagnóstico y de su prevalencia. También se discute el papel central que juega la obesidad, cada vez más frecuente a estas edades, la repercusión que puede tener en la vida adulta y la prevención de su presentación a través de la promoción de salud y modificación del estilo de vida en edad temprana. Se hace una propuesta para el diagnóstico de SM en niños y adolescentes en nuestro país.

Palabras clave: Síndrome metabólico, niños, adolescentes, resistencia a la insulina, obesidad.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) is a condition that includes several metabolic abnormalities, whose pathophysiologic base is the insulin resistance, and lead to a greater risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus, diseases every time more prevalent in the general population. The diagnostic criteria of MS in the adult are well established. In this article, in addition to remind some generalities about the MS, a review of the studies in children and adolescents is presented. The diverse definitions of pediatric MS that have been used, the prevalence of MS, the importance of the obesity, every time more common at these ages, the repercussion of MS in the adult life, and finally, the prevention of the syndrome through the promotion in health and modifications in the lifestyle, are reviewed. A proposal to diagnosis MS in children and adolescents in our country is emitted.

Key words: Metabolic Syndrome, children, adolescents, insulin resistance, obesity.

El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de anormalidades metabólicas que se presentan en un individuo, con una base fisiopatológica central que es la resistencia a la insulina, y que conllevan a un marcado incremento de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECV) y de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Desde su descripción inicial por Reaven en 1988, ha recibido varias denominaciones tales como Síndrome X, Síndrome Dismetabólico y Síndrome de Resistencia a la Insulina, sin embargo, la tendencia es a emplear la denominación de Síndrome Metabólico con el objeto de proveer las herramientas diagnósticas para identificar aquellos individuos con riesgo incrementado para enfermedades cardiovasculares, en contraste con el

concepto de Síndrome de Resistencia a la Insulina cuya finalidad es establecer un constructo fisiopatológico para las diferentes alteraciones Clínicas asociadas^{1,2}.

El Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III) define el SM como la presencia de 3 o más de las siguientes anormalidades: hipertrigliceridemia, bajas concentraciones del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL), hiperglicemia en ayunas, aumento de la circunferencia de la cintura e hipertensión arterial³. El SM en niños y adolescentes aún no ha sido bien caracterizado, en términos de criterios diagnósticos, prevalencia o implicaciones Clínicas.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La insulina posee muchos efectos fisiológicos, los cuales pueden ser divididos en efectos inmediatos (aquellos que regulan el metabolismo intermediario) y efectos a largo plazo (relacionados con el crecimiento y la proliferación). Estos efectos ocurren debido a que la acción intracelular de esta hormona está mediada por dos vías diferentes: una vía transmite la señal de la insulina a través de la proteína fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3-quinasa) a una serie de proteínas intracelulares lo cual culmina con el incremento del transporte y utilización de la glucosa, así como la regulación de otros aspectos del metabolismo intermediario. Así, la insulina es el regulador central de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, ya que disminuye las concentraciones de glucosa sanguínea por reducir la gluconeogénesis hepática y glucogenolisis y por aumentar la captación de glucosa en el músculo estriado y el tejido adiposo. La insulina también aumenta la síntesis de triglicéridos (Tg) en el hígado y tejido adiposo, disminuye los ácidos grasos libres, incrementa la ruptura de las lipoproteínas circulantes por estimulación de la actividad de la enzima lipoprotein lipasa y suprime la lipólisis, tanto en tejido adiposo como en músculo. La otra vía comprende la activación de la Proteína Kinasa Mitogénica-Activada (MAP-kinasa), la cual incrementa la mitosis, el crecimiento, la proliferación celular y probablemente tenga efectos pro-coagulantes^{4,5} (Fig 1).

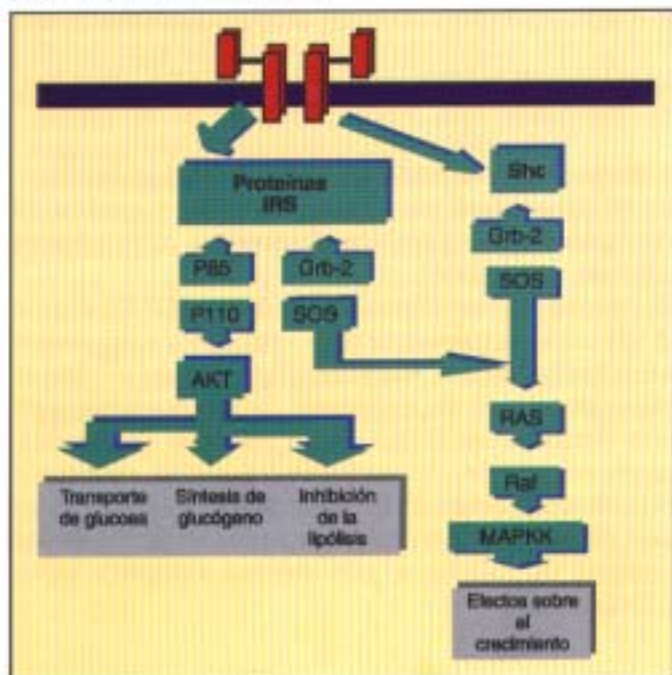


Fig 1: Vías de señalización en la acción de la insulina: sobre el metabolismo intermediario y sobre el crecimiento y la mitosis.

Cualquier defecto molecular en la cascada de señalización de la insulina podría potencialmente causar la resistencia a la insulina vista en el SM y la DM2; este defecto usualmente ocurre después de la unión de la insulina con su receptor de superficie y, selectivamente, afecta la vía de la PI3-quinasa⁴. La resistencia a la insulina puede ser definida como la condición en la cual concentraciones fisiológicas de insulina son incapaces de regular apropiadamente los procesos mencionados en la homeostasis de la glucosa y los lípidos⁶, es decir del metabolismo intermediario (vía de la PI3-quinasa), manteniéndose la actividad mitótica de la vía de la MAP-kinasa. Se produce, en consecuencia, una elevación de la insulina en el plasma tanto en ayunas como postprandial, denominada hiperinsulinemia, con la finalidad de mantener la glicemia dentro de límites normales, pero que causa un aumento de la actividad de la vía de la MAP-kinasa, con consecuencias deletéreas sobre diferentes sistemas del organismo que conllevan efectos pro-aterogénicos como son la proliferación del músculo liso vascular, el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, la elevación del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), entre otros⁴.

La resistencia a la acción de la insulina sobre el sistema intermediario y el exceso de actividad mitótica por la hiperinsulinemia, afectan principalmente la adiposidad, los lípidos y las lipoproteínas, la presión arterial y la tolerancia a la glucosa, aspectos que son base para el diagnóstico de SM.

COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

Adiposidad - Obesidad

La obesidad es una variable relacionada con el estilo de vida y el sedentarismo; es un factor de riesgo para DM2 y ECV que con frecuencia se asocia a resistencia a la insulina y forma parte del SM. El tejido adiposo visceral ha sido propuesto como el sitio principal de depósito de grasa asociado con consecuencias metabólicas de la obesidad; ha sido implicado como el tejido que inicia la resistencia a la insulina, debido a un incremento en el flujo de ácidos grasos libres (AGL) en el sistema portal y la circulación general que pueden inhibir tanto la captación de glucosa por la célula como el metabolismo glucídico intracelular^{2,6}.

Una adiposidad aumentada está relacionada con niveles desfavorables de factores de riesgo cardiovascular reconocidos; es así como un aumento del índice de masa corporal (IMC > 30 kg/m²) o de la circunferencia abdominal, predisponen al desarrollo

de hipertensión arterial, de elevación de los niveles séricos de colesterol y Tg, de reducción del c-HDL y de hiperglicemia, todos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular^{2,7}.

El tejido adiposo visceral en exceso puede contribuir también con otras causas de riesgo arteriosclerótico como son la producción de factores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno, citoquinas, TNF-alfa, factor VIII, moléculas de adhesión - ICAM-1 y VCAM), protrombóticos (aumento del PAI-1) y fibrinolíticos².

Presión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) forma parte del SM y presenta gran asociación con la obesidad y la resistencia a la insulina. Los niveles de insulina están significativamente más altos en pacientes con HTA esencial que en normotensos. Más del 50% de los pacientes con hipertensión arterial esencial tienen resistencia a la insulina, siendo éste el grupo con mayor riesgo para enfermedad cardiovascular¹. Son múltiples los mecanismos que contribuyen a la HTA y entre ellos, se describe que la hiperinsulinemia produce un aumento en la retención de sodio, un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático y el crecimiento de la musculatura lisa vascular, efectos que conllevan a vasoconstricción e HTA⁸.

Lípidos y Lipoproteínas

El desorden lipídico característico observado en el SM es la elevación de los Tg, disminución del c-HDL y a menudo, niveles normales del colesterol de la lipoproteína de baja densidad (c-LDL), pero más aterogénicas ya que son más pequeñas y densas. Una serie de factores genéticos y ambientales ayudan a determinar el patrón lipídico, sin embargo, los cambios descritos se han asociado con la obesidad y la resistencia a la insulina. La dislipidemia asociada a la resistencia a la insulina se ha atribuido a la incapacidad de la insulina para inhibir la lipólisis a nivel del tejido adiposo, lo cual produce un aumento en la liberación de AGL, un mayor aporte de AGL al hígado y un aumento en la producción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en Tg, las cuales, intercambian Tg por ésteres de colesterol con las moléculas de HDL y LDL dando lugar a la aparición de partículas de HDL ricas en Tg, que son degradadas, disminuyendo así sus niveles plasmáticos; por otra parte, las partículas de LDL ricas en Tg son hidrolizadas por la lipasa adherida al endotelio (LPL) generando partículas de LDL pequeñas y densas. Éste perfil lipídico alterado incrementa el riesgo de morbimortalidad cardiovascular^{8,9}. La dislipidemia es el componente más

estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina y el incremento del riesgo de ECV; en el estudio de Framingham, se evidenció una relación inversamente proporcional entre las lipoproteínas de alta densidad y la incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁰.

Tolerancia a la Glucosa

En el estado de resistencia a la insulina se produce un aumento de la gluconeogénesis y la glucogenólisis y una disminución en la captación periférica de glucosa, lo que trae como consecuencia la hiperglicemia en ayuno o la intolerancia a la glucosa, que cuando se acompañan de cierta falla en la función de las células beta pancreáticas, se manifiesta como diabetes mellitus (DM). Los hombres en edad media con DM2 tienen el doble del riesgo para ECV en comparación con los no diabéticos, y las mujeres tienen tres veces más riesgo que las no diabéticas⁷. La hiperglicemia forma parte del SM y está relacionada con mayor riesgo cardiovascular. La determinación de los niveles de glucosa en ayunas es la prueba estándar, sin embargo algunos datos sugieren que la glicemia post-carga de glucosa oral proporciona información adicional que puede ayudar en la prevención de la ECV^{2,7}.

Otros Componentes

La hiperglicemia y la hiperinsulinemia están frecuentemente acompañadas por anomalías en factores hemostáticos y marcadores inflamatorios, que no forman parte formal del diagnóstico de SM, pero de cuyo estudio se podrán determinar otros factores de riesgo de ECV. Así, se ha descrito un estado pro-coagulante debido a un incremento del PAI-1, el cual se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar trombosis venosa e infarto del miocardio. También se ha reportado una elevación del factor de Von Willebrand, una glicoproteína sintetizada por las células endoteliales requerido para la coagulación normal, cuya función es estabilizar al factor VII y mediar la adhesión plaquetaria a los sitios de injuria vascular; esto puede contribuir al incremento de la enfermedad macrovascular¹¹. El fibrinógeno, una proteína reactiva de fase aguda positiva sintetizada en el hígado en respuesta a los niveles circulantes de interleukina 6 (IL 6), es un marcador de inflamación, así como un indicio de un estado pro-coagulante y se ha encontrado elevada. Por último, hay que mencionar al factor VII, el cual se correlaciona con los niveles de insulina en ayunas. Estos cambios sugieren que el estado pro-coagulante está relacionado con la resistencia a la insulina tanto en hombres como en mujeres⁷.

Como marcador inflamatorio, se ha demostrado una correlación significativa entre los niveles de proteína C reactiva y el SM, encontrando que sus concentraciones se incrementan de manera directamente proporcional a los trastornos metabólicos y además se asocian con el recuento leucocitario y los niveles de fibrinógeno¹².

Patologías Asociadas

En pacientes con SM es frecuente el hallazgo de Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOPQ), Adrenarquia Prematura, Hígado Graso no Alcohólico, Asma, Apnea del Sueño y otras patologías donde también se encuentra resistencia a la insulina. Algunas manifestaciones clínicas son típicas y ayudan a sospechar el diagnóstico de SM, como es la hiperqueratosis en piel (acantosis nigricans), el hirsutismo, el crecimiento linear y la maduración esquelética acelerados en el niño y el sobrepeso entre otras¹³.

EPIDEMIOLOGÍA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Los criterios diagnósticos del III Programa de Tratamiento (ATP III) del Programa de Educación Nacional sobre Colesterol (NCEP) son los más utilizados. Se realiza el diagnóstico de SM cuando están presentes tres de los cinco siguientes criterios: obesidad abdominal, evaluada mediante la circunferencia abdominal: hombres >102 cm y mujeres >88 cm, triglicéridos >150mg/dL, cHDL: hombres <40mg/dL y mujeres <50mg/dL, presión arterial \geq 130/85 mmHg y glicemia en ayunas \geq 110 mg/dL³. Aunque no forma parte de los criterios de la ATP III, la concentración de insulina en ayunas mayor de 20 mU/L, o un pico de insulina mayor de 150 mU/L durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa, o mayor de 70 a las 2 horas post-carga, son indicativos de hiperinsulinemia⁶.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), difieren levemente de los anteriores, en que exige la presencia de resistencia a la insulina o alguna alteración del metabolismo de los carbohidratos, desde hiperglicemia en ayunas hasta diabetes mellitus, mas dos criterios adicionales donde incluyen hipertensión arterial (>140/90 mmHg), hipertrigliceridemia (>150 mg/dL), bajo c-HDL (<35 mg/dL en hombres y <39 mg/dL en mujeres), obesidad (IMC >30 Kg/m² o índice cintura cadera >0.9 en hombres y >0.85 en mujeres) y microalbuminuria¹⁴.

La prevalencia del SM en el adulto varía de acuerdo a los criterios empleados para su diagnóstico. En un metanálisis realizado para comparar su prevalencia

usando dos definiciones diferentes, la propuesta por el ATP III y la de la OMS, que incluyó un total de 8.608 participantes mayores de 20 años de edad, se observó que la frecuencia de SM ajustada por edad fue de 23,9% empleando la definición del ATP III y de 25,1% empleando la definición de la OMS¹⁵; la frecuencia aumentó a 40% en la población mayor de 40 años¹⁶. En Venezuela existen pocos estudios al respecto; Acosta y cols.¹⁷ en el Estado Falcón, en una muestra de 386 personas reportan una frecuencia de SM de 27,7% de acuerdo a los criterios de la ATP III.

ESTUDIOS SOBRE EL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

En niños y adolescentes se han usado varios criterios para detectar el SM; el estudio de cohorte de familias de Quebec utilizó las medidas de los pliegues subcutáneos y de presión sanguínea¹⁸, los cuales no son sencillos y no se ajustan a los criterios de la ATP III en el adulto; otros han usado diferentes puntos de corte para los lípidos; otros han usado monitoreo de 24 hs para la presión arterial o medición de grasa corporal en vez de circunferencia de la cintura¹⁹. En un trabajo reciente, Ferranti y cols. 2003²⁰ del Hospital de Niños de Boston estudiaron la prevalencia del SM en adolescentes usando criterios análogos a los de la ATP III. Hicieron diagnóstico de SM ante la presencia de 3 o mas de los siguientes criterios: Tg en ayunas mayores o iguales a 100 mg/dL, que corresponde al punto de corte de la ATP III equivalente en niños (pc 75-85); c-HDL menos de 50 mg/dL (pc 40), excepto en varones de 15 a 19 años en los cuales el punto de corte es de 45 mg/dL; glicemia en ayunas mayor o igual a 110 mg/dl; circunferencia de cintura mayor al pc 75 para edad y sexo y presión arterial sistólica mayor al pc 90 para edad, sexo y talla. Así, analizaron los datos de 1960 niños con edades entre 12 y 19 años que participaron en el Tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición entre 1988 y 1994 encontrando que el 9,2% presentaron SM (3 anormalidades), el 63,4% de los participantes tenía al menos una anormalidad, el 1,6% tenía 4 anormalidades y ninguno tenía presentes las 5 alteraciones. La frecuencia de SM entre los adolescentes con un IMC mayor al pc 85 para edad y sexo fue de 31,2%, es decir que en sobrepeso y obesidad la frecuencia aumenta a 1 por cada 3 niños. Las alteraciones mas frecuentes fueron el c-HDL bajo, la hipertrigliceridemia y la obesidad central, mientras que la hipertensión fue infrecuente. Esto es similar a los adultos donde la alteración de Tg y c-HDL son las más comunes.

Este mismo grupo de niños había sido previamente analizado por Cook y cols.²¹ usando otros criterios

diagnósticos, menos estrictos, que fueron niveles de Tg de 110 mg/dL, de c-HDL menores de 40 mg/dL y circunferencia abdominal en el pc 90; encontraron una frecuencia de SM de alrededor del 4%, la mitad de la reportada por Ferranti y cols²⁰. Entre los participantes con sobrepeso, la frecuencia de SM fue de 6,8% y entre obesos del 28,7%.

Weiss y cols. 2004²², usaron criterios diferentes, en esta oportunidad examinando el efecto de grados variables de obesidad sobre la prevalencia del SM, así como su relación con resistencia a la insulina y niveles de proteína C reactiva y adiponectina. Usaron una mezcla de los criterios de la ATP III y de la OMS en adultos. Debido a que durante la pubertad y también en las diferentes etnias, se observa una gran variación en la circunferencia de cadera y cintura, aunado a la falta de curvas de valores normales en niños y adolescentes, utilizaron para el diagnóstico de SM el IMC sobre el pc 97 ajustado para edad y sexo, el cual se correlaciona bien con la grasa visceral; la HTA fue definida por encima del pc 95 para edad y sexo, Tg elevados por encima del pc 95, c-HDL por debajo del pc 5 y para el metabolismo de la glucosa usaron la intolerancia a la glucosa, es decir, valores de glicemia mayores de 140 y menores de 200 mg/dL a las dos horas de la carga glucosada, ya que la hiperglicemia en ayunas es rara en niños. Se estudiaron 439 obesos, 31 con sobrepeso y 20 con normopeso, en edades entre 4 y 20 años. Encontraron que los valores de glucosa, insulina, resistencia a la insulina, Tg, proteína C reactiva, IL 6, presión sistólica y prevalencia de intolerancia a la glucosa aumentaron significativamente con el incremento de la obesidad. Se observó una estrecha asociación entre la severidad de la obesidad y la prevalencia del SM, la cual fue de 38,7% en los moderadamente obesos y de 49,7% entre los severamente obesos; no hubo SM entre los sujetos con normopeso y sobrepeso. Estos datos sugieren que el mecanismo fisiopatológico relacionado al SM en adultos ya está operativo desde la niñez. Los autores concluyen en que el SM es más frecuente de lo que se creía antes entre niños y adolescentes y resaltan el hecho de que incrementa directamente con el grado de obesidad, así como cada uno de sus componentes empeora con el incremento de la obesidad. Se muestra, al igual que en adultos, que la resistencia a la insulina en obesos está estrechamente asociada con factores metabólicos adversos; la proteína C reactiva y la IL 6, que son biomarcadores de inflamación y potenciales predictores de ECV, aumentan con el grado de la obesidad, mientras que los niveles de adiponectina, un biomarcador de sensibilidad a la insulina, cuyos bajos niveles se asocian con incre-

mento del riesgo de ECV, disminuyen.

Recientemente, Tresaco y cols. (2005)²³ estudiaron el punto de corte del índice de resistencia insulínica HOMA (Modelo de Determinación Homeostática) para identificar resistencia a la insulina y SM en niños y concluyeron, después de hacer una serie de análisis, que es adecuado usar una cifra cerca de 3. Estos resultados son similares a los encontrados en nuestro medio²⁴.

La asociación entre obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia observada en adultos, también ha sido documentada en niños y adolescentes. Investigadores del Estudio de Corazón de Bogalusa reportaron que niños en edad escolar con sobrepeso, en comparación con los de peso normal, tenían 2,4 a 7,1 veces más probabilidad de tener elevación de Tg, colesterol total (cT) y c-LDL y 12,6 veces más probabilidad de tener hiperinsulinemia²⁵. En un estudio de 122 adolescentes²⁶, los individuos obesos fueron más resistentes a la insulina y tenían un perfil lipídico anormal comparado con sujetos delgados, así, la resistencia a la insulina estuvo significativamente asociada a un perfil lipídico anormal en niños obesos, no en delgados, y la resistencia a la insulina varió directamente con el grado de adiposidad. La frecuencia de hiperinsulinemia en ayunas es alta entre los niños obesos, siendo de 54% en un estudio reciente, mientras que fue de 8% entre los no obesos; igualmente la HTA estuvo presente en el 41% de los obesos y solo en el 5% de los no obesos; mientras que 52% de los niños con obesidad tuvieron dos o más factores de riesgo, en los no obesos, solo el 4% tuvieron más de 1 factor de riesgo²⁷.

El SM tiene un impacto inmediato y no solamente en el futuro riesgo de ECV o DM2, ya que el adolescente con SM tiene una menor capacidad de ejercicio que el adolescente obeso sin SM o el que tiene normopeso²⁸. Además, se ha determinado que la hipertrofia ventricular izquierda, que es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular en el adulto, se encuentra asociada a la obesidad y la resistencia a la insulina en el niño y adolescente²⁹. Igualmente se encontró recientemente, en adolescentes, una asociación inversa de la distensibilidad arterial con las medidas de adiposidad, así como con la resistencia a la insulina y el número de componentes presentes del SM³⁰. Es de hacer notar que la pérdida de peso resulta en disminución de la concentración de insulina y mejoría de la sensibilidad a la misma³¹; también se sabe que no solo es importante el grado de obesidad, sino también la distribución de la grasa corporal; así, individuos con grados mayores de adiposidad central

desarrollan el SM mas frecuentemente que aquellos con una distribución periférica de la grasa³².

La obesidad tiene un papel central en el SM. En vista de la actual epidemia de obesidad y la frecuencia de SM en los niños, mas alta de lo que se esperaba, es necesario proporcionar adecuados lineamientos para la definición de SM en pediatría y para el desarrollo de estrategias de descarte y tratamiento^{33,34}. La gran importancia de detectar y diagnosticar el SM radica en que los individuos con el síndrome poseen un riesgo incrementado de mortalidad por ECV, el cual es mayor mientras mas componentes del síndrome estén presentes, ya que cada uno de ellos es un factor de riesgo independiente reconocido para arteriosclerosis. En el estudio de Framingham, la presencia de esta condición sola fue responsable del 25% de la ECV de inicio reciente⁷. Datos actuales obtenidos en población general, con un periodo de seguimiento entre 12 y 16 años, sugieren que el SM y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad global y el riesgo relativo de ECV es de 4,1 y 5,1 respectivamente^{35,36}.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular en el niño y joven dejan huella en el adulto. El 30% de la obesidad del adulto comienza en la edad infantil³⁷ y además con peores consecuencias que la de inicio en el adulto, como lo demuestra el seguimiento de 57 años a niños de 7 años de edad, donde se demostró el doble de la mortalidad por todas las causas y por enfermedad coronaria isquémica en aquellos que tenían un IMC mayor al percentil 75 cuando niños³⁸. De igual manera, la obesidad en el niño predice el desarrollo de SM en el adulto. La presencia de factores de riesgo relacionados al SM se ha visto que persiste del niño hasta el adulto⁴⁰. Chen y cols.⁴¹, del Bogalusa Heart Study demostraron en niños, que la constelación de variables del SM en bajos niveles se asoció con menor riesgo cardiovascular en el adulto. El estudio incluyó 1474 individuos que fueron examinados para factores de riesgo cardiovascular cuando niños, entre 4 y 17 años, y de nuevo cuando adultos, entre 19 y 41 años de edad, en Bogalusa, Luisiana, durante 1982 a 2003, con un promedio de seguimiento de 15,8 años. Las variables investigadas fueron el IMC, la presión arterial sistólica, la relación cT/c-HDL y la resistencia a la insulina por HOMA y se tomaron como bajos niveles cuando estuvieron por debajo del pc 25. Encontraron que el 9% de los niños presentaron 3 o mas variables de riesgo bajos y se asociaron con una mas baja prevalencia de SM cuando adultos (4,6 vs 12,9% p=0,005), independientemente de los antecedentes de historia familiar de enfermedad cardiaca coronaria, HTA y DM2, así como con un valor promedio mas bajo del

espesor de la íntima y media de la carótida, como medida de aterosclerosis; se observó la tendencia significativa estadísticamente a disminuir este espesor en la medida que mas variables se encontraban en los percentiles mas bajos cuando niños. La frecuencia de SM ya en la edad adulta fue de 12,1% siguiendo los lineamientos de la ATP III. Los autores refieren que estos resultados demuestran que la presencia de valores favorables en estas variables de riesgo también dejan huella y persisten cuando adultos; el hecho de que es independiente de la historia familiar de infarto del miocardio, HTA y DM2 subraya la importancia y repercusión del estilo de vida en edades tempranas para el riesgo cardiovascular en el adulto. Se muestra la ventaja de no tener componentes del SM en el niño sobre el engrosamiento de la pared de la carótida en el adulto y el estudio da evidencia adicional para la asociación entre múltiples factores de riesgo en el niño y la futura aterosclerosis. Se refuerza el beneficio de la promoción de salud y modificación del estilo de vida en edad temprana con el objeto de mantener un perfil de bajo riesgo.

No hay que esperar la edad adulta para intervenir. El grupo de estudio de Bogalusa⁴², demostró en 1998 la asociación entre múltiples factores de riesgo cardiovascular y la arteriosclerosis en niños y adultos jóvenes; factores de riesgo conocidos como el IMC elevado, la hipertensión sistólica, la elevación de Tg y de c-LDL, estuvieron fuertemente asociados con la extensión de las lesiones en la aorta y las coronarias, determinadas por autopsia en 93 sujetos de 2 a 39 años de edad, quienes murieron por trauma; además, a mayor número de factores de riesgo presentes en la persona, mayor progresión de las lesiones, lo cual apoya el concepto de que múltiples factores de riesgo tienen un efecto sinérgico sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiaca coronaria en la edad media y tardía de la vida. Todo esto justifica la búsqueda e intervención de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la gente joven como medida preventiva. Está bien establecido que los factores de riesgo cardiovascular en el niño definen y son predictivos del futuro riesgo cardiovascular del individuo⁴³.

Considerando la anterior, mientras se definen los criterios internacionales para el diagnóstico del SM en la edad infantil y, con el objeto de detectar y tratar tempranamente los niños de alto riesgo, se proponen unos criterios basados en nuestras propias referencias y en los estudios ya descritos; así, se podría considerar que un niño o adolescente venezolano presenta SM cuando cumple tres de los siguientes cinco criterios: obesidad determinada por un IMC

mayor al pc 97 para su edad y sexo; Tg plasmáticos ≥ 110 mg/dL y c-HDL < 40 mg/dL, de acuerdo a los criterios recomendados por Cook y cols.²¹; HTA cuando la cifras tensionales se encuentran sobre el pc 97 para su edad y sexo y algún grado de anormalidad en la tolerancia a la glucosa, sea hiperglicemia de ayuno (> 100 mg/dL) o intolerancia a la glucosa (glicemia > 140 pero < 200 mg/dL 2 horas post-carga de glucosa), siguiendo los lineamientos internacionales.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

La promoción en salud desde la edad infantil, tanto a nivel poblacional como individual, es el primer paso para evitar siquiera que se presenten los factores de riesgo para SM; el estilo de vida y el ejercicio son básicos para lograr este objetivo. La prevención en la adquisición de estos factores de riesgo, en comparación con la dificultad de tratarlos posteriormente en el adulto, justifica los programas de prevención de ECV desde la infancia. El siguiente reto es identificar y corregir los factores de riesgo tan tempranamente como sea posible. Finalmente, es importante la prevención y tratamiento temprano del niño con SM, el cual representa, en relación al metabolismo de la glucosa, un estadio intermedio en la progresión de una hiperglicemia de ayuno o una intolerancia a la glucosa hacia la DM2 manifiesta, además del riesgo de ECV de cada uno de sus otros componentes^{2,44}.

Estilo de Vida y Ejercicio

Los cambios en el estilo de vida y el ejercicio deben ser la indicación inicial, tanto en personas a riesgo de presentar el SM, de manera preventiva, como en personas que ya tienen el SM, para evitar la progresión hacia una ECV o DM2. Son riesgos de presentar SM la presencia de antecedentes familiares de DM2, de obesidad, de HTA, de dislipidemia, de ECV, así como la presencia en el individuo de alguno de los componentes del SM, principalmente la obesidad. Igualmente, es aconsejable evitar otros factores de riesgo como son el cigarrillo y el sedentarismo. Los años de infancia proporcionan una única oportunidad para promover la salud cardiovascular. Es importante educar y aconsejar a los padres para que personalmente adopten y practiquen un estilo de vida saludable en casa, especialmente con respecto a la dieta, la actividad física y evitar el cigarrillo. De esta manera, los padres se vuelven modelos positivos para sus niños e individualmente mejoran su salud cardiovascular⁴⁵.

El esquema de Promoción de Salud Cardiovascular

Integrada en el Niño⁴⁵ ofrece una serie de lineamientos sobre la prevención de ECV desde la niñez, ya que enfatiza la adquisición y mantenimiento de conductas saludables desde temprana edad; estas son:

- Desde la primera visita, el pediatra debe tomar la información sobre los factores de riesgo del niño. Explicar los peligros de ser fumador pasivo y estimular a los padres que dejen de fumar.
- La introducción de la alimentación debe ser dirigida hacia una dieta saludable; desde un comienzo enfatizar la importancia de la leche completa, poca sal, pocas grasas animales y colesterol e incluir una variedad de vegetales, frutas y granos. Evitar el consumo de bebidas carbonatadas. Se quiere que el niño adquiera gusto por alimentos saludables.
- Es necesaria la identificación temprana del niño que tiende al sobrepeso para iniciar los pasos de prevención primaria. Debe hacerse un seguimiento especial cuando existe el antecedente de padres obesos, diabéticos o con SM.
- Se debe estimular la actividad física. En un principio los padres deben servir como modelos y que el niño asocie la actividad física con diversión para que le tome gusto. Posteriormente esta actividad se debe afianzar. Varios estudios indican que los patrones de actividad física establecidos en el niño persisten hasta la vida adulta.
- Desde los 3 años de edad se debe registrar la tensión arterial (TA), la cual debe ser interpretada en relación a la edad, peso y talla (pc). Es HTA cuando se encuentran las cifras de TA sistólica o diastólica sobre el pc 97 en tres oportunidades y deben investigarse causas secundarias de HTA. Si está sobre el pc 90, es un alerta.
- Entre los 2 y 6 años se debe realizar determinación de Ct, así como lipidograma a los padres, si no se lo han realizado, para descartar este factor de riesgo. Aunque esté normal, se debe repetir en la adolescencia ya que el perfil lipídico obtenido a esta edad es más predictivo de los valores en el adulto que los previos.
- En consultas sucesivas y de acuerdo a la edad del niño se debe insistir en la necesidad de mantener actividad física, mantener el peso ideal y evitar el cigarrillo como medidas de protección cardiovascular, sobre todo si hay antecedente familiar.

La promoción de salud cardiovascular relacionada al cuidado pediátrico regular tiene el potencial de reducir el riesgo de enfermedad arteriosclerótica tanto a nivel individual en el niño como a la larga, a

nivel poblacional. Muchas veces es necesario un equipo multidisciplinario, incluyendo pediatra, enfermera, nutricionista. También es necesario involucrar la promoción de salud en las escuelas, ya que es el sitio ideal para que los niños adquieran conocimientos acerca de los riesgos sobre la salud y aprendan las habilidades necesarias para reducir esos riesgos. Las escuelas constituyen un sistema especialmente efectivo y eficiente para promover educación en salud a los niños⁴⁵.

Bautista-Castano en el 2004⁴⁶ hacen una evaluación de la efectividad de las intervenciones buscando la prevención de la obesidad en el niño mediante un metanálisis de 14 estudios en los últimos 10 años; concluyen que la educación nutricional y la promoción de la actividad física junto con cambios de conducta, disminución de las actividades sedentarias y la colaboración de la familia son los factores determinantes en la prevención de la obesidad en el niño. El Kiel Obesity Prevention Study (KOPS)⁴⁷ evaluó 1640 niños entre 5 y 7 años de edad, antes y después de 1 año de intervención combinada escuela-familia y mostró mejoría en las conductas con respecto a la salud, así como beneficio en diferentes medidas antropométricas en los niños de las escuelas intervenidas en comparación con las no intervenidas. Ellos consideran que son resultados promisorios.

Se debe mencionar que en el estudio de intervención del Diabetes Prevention Program (DPP)⁴⁸, realizado en 3234 personas no diabéticas pero con intolerancia a la glucosa, el cambio en estilo de vida, principalmente dado por alimentación baja en calorías y grasas y 150 minutos de actividad física a la semana, mostraron, en un seguimiento promedio de 2,8 años, una reducción en la incidencia de diabetes del 58%, en comparación con el grupo sin intervención. Esta reducción fue mayor a la observada en el grupo que recibió metformina y enfatiza la importancia de estos cambios en el SM.

En el manejo del SM es esencial el cambio en el estilo de vida y es muy similar a las medidas aplicadas en la terapia de la obesidad y se debe enfatizar que la intervención dietética apropiada y la modificación de conductas son ambos pre-requisitos para el éxito a largo plazo de cualquier tratamiento con medicamentos. La reducción en la ingesta energética y el aumento del gasto energético ciertamente reducirán el peso corporal, mejorarán la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el perfil de riesgo cardiovascular⁶.

Uso de Medicamentos

Las recomendaciones actuales en el tratamiento del

SM se basan en la corrección de los componentes del mismo y/o de la alteración de base, es decir la resistencia a la insulina. La mayoría de los estudios con medicamentos se han realizado en personas adultas y algunos en adolescentes; durante la edad infantil se debe insistir en los cambios de estilo de vida.

Obesidad: si los cambios de alimentación y ejercicio, luego de un período prudencial de unos tres a seis meses no ejercen su efecto, en adolescentes y adultos se pueden usar algunos agentes farmacológicos disponibles para tratar la obesidad, los cuales hoy día son de dos tipos: un supresor del apetito (Sibutramina) o un inhibidor de la absorción intestinal de grasa (Orlistat). La pérdida de peso que se logra con estos medicamentos es modesta, de un 5 a 10% del peso inicial y siempre se deben acompañar con cambios en la alimentación. En casos de obesidad severa (IMC > 40 kg/m²) se puede considerar la terapia quirúrgica².

Hipertensión Arterial: se pueden utilizar cualquiera de los antihipertensivos disponibles con el objeto de normalizar las cifras tensionales. En los niños, el objetivo es reducir la TA por debajo del pc 90 para su edad y sexo y la mayoría de los autores prefieren dar terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, con antagonistas de la angiotensina II o con inhibidores de los canales de calcio¹⁹.

Dislipidemia: si los cambios de alimentación y ejercicio no son suficientes, se pueden indicar medicamentos hipolipemiantes, sobre todo en aquellos jóvenes con antecedente familiar de enfermedad arterial coronaria prematura y c-LDL >160 mg/dL⁵⁰. El SM puede ser considerado un equivalente de presencia de enfermedad arterial coronaria, como es la DM2, por lo que se deben lograr niveles de c-LDL menores de 100 mg/dL, para lo cual usualmente es necesario el uso de estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Según los lineamientos del ATP III, normalizar los niveles de c-LDL debe ser el objetivo principal cuando los triglicéridos son menores de 500 mg/dl. Las estatinas han mostrado ser muy efectivas en disminuir los niveles de Ct y c-LDL en adultos y en niños⁵¹, así como en reducir la mortalidad por ECV⁵². El uso de estatinas en niños y adolescentes con hipercolesterolemia severa se ha evaluado en varios estudios cortos, no mayores de 24 meses, principalmente con lovastatina⁵³, pravastatina⁵⁴ y simvastatina⁵⁵. Todos ellos han resultado en disminución significativa del Ct y del c-LDL y en algunos, elevación del c-HDL⁵⁵, con pocos efectos colaterales como náuseas, vómito, dolor abdominal y elevación transitoria de transaminasas y creatin-

fosfoquinasa. Además, no parece afectarse el crecimiento ni el desarrollo sexual⁵³. A pesar de ello, hay acuerdo en que como en niños y adolescentes con hipercolesterolemia, la terapia farmacológica puede ser necesaria durante décadas, mientras no haya estudios de seguridad a largo plazo, es prudente reservar las estatinas para casos de adolescentes con hipercolesterolemia severa, donde la dieta, los cambios en el estilo de vida y las resinas de intercambio, no sean efectivas y que además tengan una fuerte historia familiar de ECV⁵³. Por otro lado, varios estudios han demostrado que mejorando los niveles de Tg y de c-HDL con medicamentos como gemfibrozil, se mejora más el riesgo cardiovascular que usando solo estatinas^{2,56}.

Hiperglicemia y Resistencia a la Insulina: el uso de medicamentos sensibilizantes de insulina, o que mejoran la resistencia a la insulina pueden ser considerados como una terapia temprana en el SM, si la dieta y el ejercicio no son efectivos. Uno de los medicamentos más usados es la metformina, una biguanida, que disminuye la secreción hepática de glucosa mediante la supresión de la gluconeogénesis hepática inducida por el glucagón, aumenta el depósito de glucosa en los tejidos periféricos, aumenta la captación y utilización muscular de glucosa y en animales de experimentación, mejora el metabolismo de los ácidos grasos y ayuda a corregir la alteración en la secreción de la insulina por la célula beta⁵⁷. Se usa desde hace años en el tratamiento de la DM2 y ha mostrado efectividad en el SOPQ, entidad que cursa con resistencia a la insulina. En el estudio DPP⁴⁸, ya mencionado, la metformina (850 mg BID) redujo en un 31% la incidencia de diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa, en comparación con el grupo sin intervención.

La tolerabilidad y eficacia de la metformina en el tratamiento de pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 ha sido demostrada en estudios placebo controlados y randomizados⁵⁸. También ha sido probado en adolescentes obesos no diabéticos pero con hiperinsulinemia en ayunas e historia familiar de DM2; fue un grupo de 29 adolescentes de 12 a 19 años, todos con IMC >30 kg/m², insulina en ayunas >15 uU/mL y familiares en primero o segundo grado de DM2; todos tenían glicemia en ayunas <110 mg% y Hb A1c <6%; recibieron 500 mg BID de metformina por 6 meses observándose disminución significativa del IMC y de la glucosa e insulina sérica en ayunas en comparación con el placebo⁵⁹. La importancia del estudio radica en que la detección y terapia temprana de adolescentes obesos con historia familiar de DM2 puede interrumpir el ciclo de ganancia de peso e

insulino-resistencia que lleva a intolerancia a la glucosa en el adulto. A través de su habilidad para reducir la glicemia e insulinemia en ayunas y a moderar la ganancia de peso, la metformina puede complementar el efecto de la dieta y ejercicio y reducir el riesgo de DM2 en pacientes seleccionados. Otros estudios han mostrado también que la metformina mejora el perfil lipídico y los niveles de leptina, por lo que se considera efectivo en reducir la resistencia a la insulina y mejorar las complicaciones metabólicas del SM en los adolescentes⁶.

Las tiazolidinedionas (Pioglitazona y Rosiglitazona) son una nueva clase de agentes farmacológicos que mejoran directamente la resistencia a la insulina, desarrollados para el tratamiento de la DM2, sintetizadas originalmente como drogas hipolipemiantes que demostraron de manera inesperada capacidad para reducir la glicemia mediante la sensibilización a la acción de la insulina. Son ligandos con alta afinidad para los receptores nucleares PPAR γ (receptor del peroxisoma activado por proliferación γ)⁶⁰. El tratamiento con tiazolidinedionas en pacientes con o sin DM2 durante tres a seis meses incrementa la captación de glucosa estimulada por insulina en los tejidos periféricos, incrementa la sensibilidad hepática a la insulina (expresada en la capacidad de la insulina de inhibir la gluconeogénesis) y la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo (reducción de las concentraciones séricas de ácidos grasos libres), aunque de manera paradójica, estos efectos beneficiosos se acompañan de aumento de peso por incremento del tejido adiposo subcutáneo⁶¹. Las tiazolidinedionas han demostrado reducir las cifras tensionales en pacientes con DM2 e hipertensión arterial, en pacientes diabéticos no hipertensos, en obesos sin diabetes mellitus, e hipertensos no diabéticos⁶². Sus efectos sobre los lípidos y lipoproteínas son controversiales⁶³. Estos medicamentos al parecer mejoran la sensibilidad a la insulina y las manifestaciones del síndrome, sin embargo hasta los momentos no hay estudios en niños y adolescentes y apenas algunos en adultos con SM⁶.

CONCLUSIÓN

En vista de la epidemia de obesidad en niños y adolescentes, es de vital importancia establecer lineamientos para la definición del SM en pediatría y para el desarrollo de estrategias de descartar y de tratamiento. Los criterios propuestos para el diagnóstico de SM en nuestro medio son un comienzo para la discusión y futuro acuerdo al respecto. Conociendo que los factores de riesgo car-

diovascular en el niño definen y son predictivos del futuro riesgo cardiovascular, son muy importantes las acciones a tomar desde la edad infantil, siendo clave la enseñanza de buenas prácticas de alimentación y de ejercicio como la manera de promover la salud infantil y de mantener un perfil de bajo riesgo para SM, con todos sus componentes, así como para DM2 y ECV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
2. Doelle G. The clinical picture of metabolic síndrome. An update on this complex of conditions and risk factors. *Postgrad Med* 2004;116:30-38.
3. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-2497.
4. Sivitz W. Understanding insulin resistance: What are the clinical implications? *Postgrad Med* 2004;116:41-8.
5. Lebovitz H. Treatment of insulin resistance in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 135-146.
6. Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies. *Pediatric Drugs* 2003;5:291-299.
7. Wilson P. Estimating cardiovascular disease risk and the metabolic syndrome: a Framingham view. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:467-481.
8. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003;107:1448-1453.
9. Assmann G, Nofer J, Schulte H. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 377-392.
10. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RO, Kalonsdia S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham study. *JAMA* 1986;256:2385-2387.
11. Grundy S, Brewer H, Cleeman J. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
12. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkyonen L, Tracy R, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as a part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42- 47.
13. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-2539.
14. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002 Nov;28:364-76.
15. Ford E, Giles W. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-581.
16. Kereiakos D, Willerson J. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation*. 2003;108:1552-1553.
17. Acosta A, Chiesa M, Reyes M, Chirino H, Giannone A, Guanipa W, Oberto L, Yanes A. Prevalencia de diabetes mellitas tipo 2 y síndrome metabólico en una muestra poblacional del estado Falcón, Venezuela. *Memorias IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo* 2004: pág 49.
18. Katzmarzyk P, Perusse L, Malina R. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: the Québec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:190-195.
19. Chu N, Rimm E, Wang D. Relationship between anthropometric variables and lipids levels among school children: the Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:66-72.
20. Ferranti S, Gauvreau K, Ludwig D, Neufeld E, Newburger J, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. Findings from the Third National and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-2497.
21. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
22. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374.
23. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno L, Garagorri J, Bueno M. Homeostatic Model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic síndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61:381-388.
24. Gómez-Pérez R, Mendoza F, Osuna J, Villarroel V, Zepa Y, Tortolero I, Arata-Bellabarba G. Homa_{ii}, Quicki y leptina en adolescentes deportistas. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2005;3:30-35
25. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-1182.
26. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini A. Relationship between insulin resistance and abnormal

- lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995;126:608-615.
27. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000;159:91-94.
 28. Torok K, Szelenyi Z, Porszasz J, Molnar D. Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:966-70.
 29. Urbina E, Gidding S, Bao W, Elhasabany A, Berenson G. Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am Heart J* 1999; 138:122-127.
 30. Whincup P, Deanfield J. Childhood obesity and cardiovascular disease: the challenge ahead. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:432-433.
 31. Rocchini A, Katch V, Schork A. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987;10:267-273.
 32. Kissebah A, Krakower G. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:761-811.
 33. Cruz M, Shaibi G, Weigensberg M, Spruijt-Metz D, Ball G, Goran M. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr* 2005;25:435-468.
 34. Bloomgarden Z. Second World Congress on the insulin resistance syndrome: Mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care* 2005;28:1821-1830.
 35. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447-453.
 36. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen M, Goop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
 37. Whitaker R, Wright J, Pepe M, Seidel K, Dietz W. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-873.
 38. Gunnell D, Frankel S, Nanchahal K, Peters T, Davey-Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boy Orr Cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111-1118.
 39. Vanhala M, Vanhala P, Keinanen-Kiukaanniemi M, Kumpusalo E, Takala J. Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:656-659.
 40. Bao W, Srinivasan S, Wattigney W, Berenson G. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1842-1847.
 41. Chen W, Srinivasan S, Shengxu L, Jihua X, Berenson G. Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* 2005;28:138-143.
 42. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998;338:1650-1656.
 43. Berenson G. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease: the Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002;90 (Suppl.):3L-7L.
 44. Berenson G for the Bogalusa Heart Study. Obesity—a critical issue in preventive cardiology: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol* 2005;8:234-241.
 45. Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. 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 the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106:143-160.
 46. Bautista-Castano I, Doreste J, Serra-Majem L. Effectiveness of interventions in the prevention of childhood obesity. *Eur J Epidemiol* 2004;19:617-622.
 47. Muller M, Asbeck I, Mast M, Langnase K, Grund A. Prevention of obesity—more than an intention. Concept and first results of the Kiel Obesity Prevention Study (KOPS). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25 Suppl 1:S66-S74.
 48. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-402.
 49. Simonetti G, Fossali E, Ramelli G, Bianchetti M. Childhood hypertension: current medical management. *Rev Med Suisse* 2005;1:1307-1310.
 50. Holmes K, Kwiterovich P. Treatment of dyslipidemia in children and adolescents. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:445-456.
 51. Duplaga B. Treatment of childhood hypercholesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 1999;33:1224-1227.
 52. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 53. Stein E, Illingworth D, Kwiterovich P, Liacouras C, Siimes M, Jacobson M, Brewster T, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp R, DuJovne C, Williams C, Isaacsohn J, Jacobsen C,

- Laskarzewski P, Ames S, Gormley G. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 1999;281:137-144.
54. Knipscheer H, Boelen C, Kastelein J, van Diermen D, Groenemeijer B, van den Ende A, Buller H, Bakker H. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996;39:867-871.
55. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron J, Deslypere J, Harvengt C, Muls E, Thomson M. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992;339:1488.
56. Rubins H, Robins S, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Eng J Med* 1999;34:410-418.
57. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM, Anello M, Vigneri R, Purrello F. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000;49:735-740.
58. Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: the risks of complications. *Horm Res* 2002;57Suppl 1:34-39.
59. Freemark M, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001;107:1-7.
60. Wilson TM, Cobb JE, Cowan DJ, Wiethe RW, Correa ID, Prakash SR, Beck KD, Moore LB, Kliwer SA, Lehmann JM. The structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor α agonism and the anti-hyperglycemic activity of thiazolidinediones. *J Med Chem* 1996;39:665-668.
61. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A, Mahankali S, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of rosiglitazone on glucose and nonesterified fatty acid metabolism in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2001;44:2210-2219.
62. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Non hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
63. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25:708-11.