

Mesa Redonda: Obesidad en la infancia

Detección de complicaciones metabólicas de la obesidad

M.P. BAHÍLLO CURIESES

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes está sufriendo un incremento desmesurado en todo el mundo, incluyendo países pobres donde la malnutrición ha sido el problema principal, de forma que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha considerado como una epidemia mundial⁽¹⁾. Este incremento se debe a cambios en los estilos de vida con mayor disponibilidad de alimentos, sustitución de los micronutrientes tradicionales por alimentos altamente calóricos y aumento de los estilos de vida sedentarios. El ambiente moderno ha desenmascarado genes obesogénicos previamente silentes.

La obesidad infantil tiende a perpetuarse en la edad adulta con todas las comorbilidades asociadas. Muchas de las complicaciones metabólicas y cardiovasculares tienen sus orígenes durante la infancia y se relacionan estrechamente con la presencia de resistencia a insulina (RI). El estudio sistemático de la presencia de complicaciones metabólicas debe efectuarse de forma rutinaria en los niños y adolescentes obesos con objeto de identificar aquellos sujetos con mayor susceptibilidad y riesgo para presentar, en etapas relativamente tempranas de la vida adulta, diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular precoz.

OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La RI se caracteriza por la ausencia de una respuesta normal a la acción de la insulina en los tejidos periféricos diana. Su prevalencia es desconocida y su etiopatogenia multifactorial, incluyendo predisposición genética, factores hormonales, ambientales y perinatales, siendo el principal factor de riesgo para su desarrollo

la obesidad, aunque no todos los niños obesos desarrollan el mismo grado de RI⁽²⁾. El mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad induce RI es multifactorial y no bien conocido, habiéndose descrito defectos en la cascada de señalización de la insulina⁽¹⁾. La RI ocurre a nivel de múltiples tejidos, originando un aumento de producción de glucosa hepática y una reducción de la captación de glucosa por el músculo y el tejido graso. En orden a mantener los niveles normales de glucosa, el cuerpo compensa aumentando la secreción de insulina. La hiperglucemia ocurre solamente en aquellos individuos incapaces de secretar suficiente insulina compensadora⁽³⁾. La RI se ha asociado con complicaciones: esteatosis hepática, disfunción endotelial, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), dislipemia, prediabetes, DM2, y asma. Para la evaluación de la RI no se han establecido estándares. Esto es debido en parte al uso de una variedad de técnicas para medir la sensibilidad a insulina, la falta de puntos de corte, la falta de cohortes de tamaño suficiente y de estudios longitudinales para relacionar la definición de RI con resultados a largo plazo⁽²⁾. No existe consenso acerca de cuál es el mejor método para el diagnóstico de RI. Se han utilizado parámetros clínicos (acantosis nigricans), parámetros analíticos basales (insulina en ayunas, índices basados en glucemia e insulinemia en ayunas) y tras sobrecarga oral de glucosa (SOG). El más utilizado en niños es el índice HOMA (*homeostasis model assesment*)= $\text{Glucemia (mmol/L)} \times \text{insulinemia} / 22,5$; aunque se ha mostrado que se correlaciona estrechamente con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico, no están claros los puntos de corte en la infancia, habiéndose utilizado una amplia variedad, difiriendo en función de la edad y estadio puberal^(4,5). La SOG permite estimar la respuesta a insulina en la primera fase y así evaluar la relación entre secreción de insulina y sensibilidad a insulina. Se define RI cuando el pico de insulina alcanzado es superior a 150 mUI/ml o la insulinemia a los 120 minutos es

Correspondencia: Dra. M^a Pilar Bahillo Curieses. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Pediatría. 8^a planta. Avda Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid.
Correo electrónico: pilarbahillo@yahoo.es

© 2013 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. PREVALENCIA DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN DIFERENTES PAÍSES Y ESTUDIOS⁽⁹⁻²⁰⁾.

Autor	País	Origen participantes	Número	Periodo	Rango etario (años)	AGA%	ATG%	DM2%
Invitti	Italia	Europeo	710	1994-2001	6-18	0,4	4,5	0,1
Wiegand	Alemania	Europeos multiétnicos	102	2000-2002	7-18	11,7	36,3	0
Yeste	España-Barcelona	Caucásicos	145	1998-2003	4-18	-	19,2	0
Babaoglu	Turquía	Turcos-Estambul	105	2006	10-18	3,8	9,5	0
Brufani	Italia Central	Italianos	510	1997-2007	3-18	0,8	11,2	0,4
Cambuli	Cerdeña	Caucásicos	535	2007-2008	10,26 ± 3,1	7,6	3,18	0,56
Bahillo	España-Valladolid	Espanoles (95%)	100	2008	5-18	2	15	0
Holst-Shumacher	Costa Rica	Hispanos	224	2008	8-10	-	6,5	0,5
Guijarro	España-Getafe	Getafe (no especificados)	133	2005-2010	5-19	7,5	2,25	0,75
Aguayo	España-Bilbao	Espanoles	136	2005-2009	6,2-14,5	0,8	9,6	0
Vukovic	Serbia	Caucasianos	301	2012	5,2-18,9	4,3	8,3	0,3

superior a 75 mUI/ml^(2,4). Se están investigando nuevos marcadores de RI como el magnesio⁽⁶⁾ y el IGFBP1 (*insulin growth factor binding protein-1*). El Consenso de RI de 2010⁽²⁾ define que basados en los criterios de *screening* actuales y la metodología, no hay justificación para el despistaje de RI en niños, incluidos obesos. En cuanto al tratamiento de la RI, se ha demostrado que la pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina, siendo el tratamiento farmacológico de la RI controvertido por la falta de evidencia⁽⁷⁾.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) define como tolerancia normal a la glucosa (TNG), la glucosa en ayunas ≤ 100 mg/dl, la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) a la glucosa a las 2 horas de la SOG entre 140 y 199 mg/dl con glucemia basal normal, la alteración de la glucemia en ayunas (AGA) la glucemia entre 100 y 125 mg/dl y la diabetes (DM) la glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o ≥ 200 mg/dl en la SOG⁽⁸⁾.

Prediabetes

AGA y ATG son consideradas "prediabetes", siendo típicamente asintomáticas, aunque constituyen un factor de riesgo para la DM2 y los trastornos cardiovasculares. La regulación de la glucosa en ayunas está principalmente determinada por la primera fase de la secreción de insulina y la sensibilidad hepática a la misma, mientras que la tolerancia a la glucosa tras la SOG tiene relación, además con la sensibilidad periférica. Es decir, la AGA estaría causada por una alteración en la secreción de insulina por la célula beta y la ATG causada principalmente por la RI periférica⁽⁹⁾. Los trastornos del metabolismo de la glucosa son frecuentes en EE.UU., donde estudios multicéntricos han mos-

trado una elevada prevalencia. En comparación, estos trastornos parecen ser menos comunes en Europa. En jóvenes menores de 20 años, la prevalencia global estimada de DM2 es 0,18%, la de ATG en niños y adolescentes obesos 10-30% dependiendo de las series y la de AGA en torno al 7-15%⁽⁹⁻²⁰⁾ (Tabla I). El diagnóstico y tratamiento precoz de los individuos con ATG ha demostrado prevenir la progresión a DM2. Por tanto, el *screening* en los niños de alto riesgo es importante. En el momento actual no hay pruebas simples, sensitivas, disponibles para identificar poblaciones de riesgo de prediabetes. La glucemia en ayunas no permite un despistaje preciso de la ATG, puesto que la mayoría de los pacientes tienen glucemia en ayunas dentro de rangos normales, al ser esta última indicativa de un estadio más avanzado de alteración del metabolismo de la glucosa. La SOG es la prueba de referencia ("*gold standard*"), siendo muchos los autores que nos llevan a seguir recomendando su realización en el diagnóstico y seguimiento de las poblaciones obesas con factores de riesgo mientras no se disponga de otros parámetros bioquímicos más específicos y con mejor capacidad para discriminar los estados de ATG⁽¹⁾. Se han propuesto nuevos parámetros de *screening* como la HbA1c, aunque se conoce poco sobre su uso para el diagnóstico de prediabetes en la infancia. Diferentes autores proponen la HbA1c con puntos de corte entre 5,5 y 5,8% para identificar sujetos con ATG, aunque propugnan que posteriormente se necesitará la SOG para el diagnóstico definitivo⁽²¹⁻²²⁾.

La prediabetes es una condición muy dinámica y parece que la tasa de deterioro de la función de la célula beta pancreática es más rápida en niños con ATG comparada con adultos⁽²¹⁻²⁴⁾. Weiss y cols. describen que el 45% de jóvenes obesos con ATG pasan a TNG y el 25% progresan a DM2 en un periodo de seguimiento inferior a 2 años⁽²⁵⁾. Parece que la transición desde los estados de TNG a ATG y desde ésta a DM2, está íntimamente

relacionada con el aumento significativo del peso corporal en el tiempo, siendo reversible siempre que se produzca un incremento de la actividad física, y la disminución efectiva del peso del paciente^(26,27).

Diabetes tipo 2

La DM2 es un *continuum* desde la ATG y AGA hasta la diabetes franca y resulta de un deterioro progresivo de la secreción y acción de la insulina. La edad media de comienzo de la DM2 es la pubertad, momento en el que existe un estado fisiológico de RI debido al efecto de hormonas sexuales y hormona de crecimiento. Aunque las poblaciones minoritarias e inmigrantes están más afectadas, la prevalencia de DM2 está aumentando de forma global, y es difícil de establecer. La mayoría de los datos epidemiológicos proceden de Estados Unidos con una prevalencia estimada del 4% en niños y adolescentes obesos, estimándose en Europa una prevalencia inferior al 1%^(16,20). La ADA recomienda el *screening* con determinación de glucemia capilar en individuos que cumplen criterios de obesidad o sobrepeso y dos factores de riesgo adicionales (DM2 en parientes de 1º o 2º grado, etnia, condición física o signos de RI –hipertensión, dislipemia, SOPQ, AN, diabetes gestacional materna–)⁽⁸⁾. El *screening* se iniciaría a los 10 años o comienzo de la pubertad si ésta comienza antes y se repetiría cada dos años. En contraste, la OMS y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) recomiendan la realización de una SOG en individuos de riesgo⁽²⁸⁾.

Etiopatogenia

Se han implicado múltiples factores (genéticos, ambientales,...) aunque el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DM2 en la infancia es la obesidad y el sobrepeso⁽²⁹⁾. Cada vez es más difícil distinguir entre diabetes tipo 1 y 2, porque muchos niños con diabetes presentan un sobrepeso al diagnóstico y porque un porcentaje de pacientes diagnosticados de DM2 tienen estudios de inmunidad pancreática positivos. Se desconoce si la presencia de Ac en DM2 es predictiva de la evolución clínica.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de DM2 ya han sido descritos en apartados anteriores. En el año 2010, la ADA propone la HbA1c como uno de los parámetros diagnósticos de DM2, cuando alcanza valores superiores a 6,5% o ≥ 48 mmol/mol. Además, valores de HbA1c superiores a 5,7% (≥ 39 mmol/mol) se consideran de riesgo aumentado de diabetes y diana para intervenciones preventivas⁽⁸⁾.

Tratamiento

Hay poca evidencia científica del manejo óptimo de los niños con DM2. Perder peso y/o prevenir su ganancia es la mejor forma de prevención entre niños con factores de riesgo para el trastorno. La metformina es una biguanida que actúa fun-

damentalmente a nivel hepático, disminuyendo la producción hepática de glucosa, reduciendo la neoglucogénesis y mejorando de forma secundaria la sensibilidad a insulina y aumentando el consumo de glucosa por tejidos periféricos⁽³⁰⁾. Es el único tratamiento aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para adolescentes con DM2 (en mayores de 10 años).

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) se describe inicialmente como una agrupación de factores de riesgo cardiovascular asociado a RI, cuyos componentes en conjunto predicen riesgo cardiometabólico mejor que en forma individual. Fue descrito en 1988 por Reaven, denominándose síndrome X⁽³¹⁾. La obesidad no fue incluida originalmente en la descripción, pero hoy día está ampliamente documentado que la obesidad desempeña un papel primordial, aunque no exclusivo. Tras la definición inicial se realizaron diversas definiciones en adultos por varios Comités de Expertos, hasta que en el año 2005 la IDF elabora una definición de consenso⁽³²⁾. Inicialmente se considero comúnmente asociado a la edad adulta; sin embargo, desde la primera publicación de SM en adolescentes en 2003, hay un reconocimiento creciente de su presencia en la infancia⁽³³⁾. Aunque la existencia de SM puede demostrarse en la edad pediátrica, no existen unos criterios claramente definidos para su diagnóstico. Se ha propuesto extrapolar criterios de adultos a los niños, ajustando los valores para edad y sexo y para ello modificando las definiciones creadas por diferentes grupos de expertos en adultos. Una de las más utilizadas es la de Cook, que fue el primero que propuso una definición pediátrica modificando los criterios de la ATP III⁽³³⁾. En el 2007, la IDF elabora un consenso proponiendo su propia definición pediátrica para el diagnóstico del SM en niños, pero este incluye niños solo entre 10 y 15 años, no existiendo criterios aplicables a los otros grupos etarios (Tabla II). Aunque recomienda no diagnosticar de SM a los niños menores de 10 años, insta a mantener un especial seguimiento y control de estos pacientes⁽³⁴⁾. A pesar de todo ello, existe ausencia de una definición única en niños, con controversia en determinados parámetros, existiendo falta de consenso sobre los elementos, sobre los puntos de corte y sobre la relevancia clínica del síndrome en niños⁽³⁵⁻³⁸⁾ (Tabla III). La razón de falta de consenso es debida en parte a que es difícil establecer valores de referencia para ciertos componentes como la RI y los niveles de lípidos de acuerdo a la edad^(39,40). En los últimos años, se ha debatido que habría que incorporar nuevos componentes al SM: parámetros de RI en vez de glucemia basal, ácido úrico, ratio cintura/altura, esteatosis hepática⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Patogenia

Aunque la obesidad visceral y la RI parecen estar en el centro del desarrollo del SM, la patogénesis permanece desconoci-

TABLA II. CONSENSO IDF SÍNDROME METABÓLICO EN LA INFANCIA 2007⁽³⁴⁾.

6-9 años	10-15 años	> 16 años (criterios adulto IDF)
Obesidad P cintura \geq Pc 90 para edad	Obesidad, P cintura \geq Pc 90	Obesidad central: P cintura \geq 94 cm varones europeos, \geq 80 cm mujeres, valores específicos para otros grupos étnicos.
SM no diagnosticado, pero sospecha clínica elevada si historia familiar de: - SM - DM2 - Dislipemia - Patología cardiovascular - HTA - Obesidad	1 o más de los siguientes: - Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl (SOG) o DM2 conocida. - TAS \geq 130 o TAD \geq 85 - Triglicéridos en ayunas \geq 150 mg/dl - HDL < 40 mg/dl	1 o más de los siguientes: - Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dl o DM2 diagnosticada previamente. - TAS \geq 130 o TAD \geq 85 o tratamiento de HTA diagnosticada previamente. - Triglicéridos en ayunas \geq 150 mg/dl o tratamiento específico para esa anomalía. - HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico.

TABLA III. DIFERENTES DEFINICIONES DE SM UTILIZADAS EN LA INFANCIA^(32,35-38).

Cook, 2003	De Ferranti (ATPIII)	WHO modificados	Weiss, 2004	Viner, 2005
\geq 3 criterios	\geq 3 criterios	3 de 4 criterios	\geq 3 criterios	\geq 3 criterios
Pabd > Pc 90 edad, sexo	Pabd \geq Pc 75 edad, sexo	IMC Pc \geq 95 y/o Pabd \geq Pc 95	IMC \geq Pc 97, Z-score > 2 DS	IMC > Pc 95, edad y sexo
TAS o TAD > Pc 90 edad, sexo y talla	TAS o TAD \geq Pc 90 edad, sexo y talla	TA > Pc 95, edad, sexo y talla	TAS o TAD > Pc 95	TA > Pc 95 edad y sexo
TG \geq 110 mg/dl HDL \leq 40 mg/dl	TG \geq 100 mg/dl HDL < 45 mg/dl (varones 15-19 años) < 50 mg/dl (resto)	TG > 105 mg/dl (< 10 años), > 136 (\geq 10a) HDL < 35 mg/dl, Colesterol total > Pc95	TG > 110 mg/dl o > Pc 95 HDL < Pc5 o < 40 mg/dl	TG \geq 110 mg/dl HDL < 40 mg/dl
Glucemia basal > 110 mg/dl	Glucemia basal \geq 110 mg/dl.	Alt homeostasis glucosa (AGA, ATG, DM, hiperinsulinemia ayunas)	ATG	AGA

da. El SM resulta probablemente de una compleja interacción de genes específicos e influencias ambientales. La evidencia de un componente genético incluye el hecho de que los niños con al menos un padre que cumple criterios de SM tienen una probabilidad aumentada de tener obesidad abdominal y cumplir los criterios pediátricos de SM⁽¹⁰⁾. Entre los factores ambientales implicados en la etiopatogenia, adquieren una importancia creciente determinados factores como los perinatales (retraso de crecimiento intrauterino, peso elevado para edad gestacional,...), habiéndose determinado que la infranutrición fetal en etapas críticas de desarrollo en útero lleva a cambios permanentes en la estructura corporal y en el metabolismo que llevan a una susceptibilidad en etapa adulta a trastornos metabólicos y cardiovasculares^(44,45).

Prevalencia

Es difícil de determinar, dada la multiplicidad de criterios utilizados para su definición. No solo los componentes medidos son diferentes sino también los puntos de corte. La prevalencia en diferentes países se ha descrito entre el 3-4%, aumentando cuando se estudia población con sobrepeso u obesa⁽⁴⁶⁾. Es mayor en América que en países europeos y es generalmente mayor

en niños que en niñas, aunque esto no es un hallazgo universal. También aumenta con la edad, siendo más frecuente en púberes⁽⁴⁷⁾. En España, Guijarro y cols. establecen una prevalencia del 19,6%⁽⁴⁸⁾ y Yeste y cols. una prevalencia del 10,7%⁽¹⁾.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico, ni unas guías de consenso para su manejo. El manejo inicial consistiría en medidas no farmacológicas, con modificaciones del estilo de vida, actividad física regular y nutrición saludable. Posteriormente habría que tratar de forma individual cada uno de sus componentes.

OTRAS COMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA OBESIDAD

Dislipemia

Existe dislipemia secundaria a RI y se caracteriza por un aumento de triglicéridos, disminución de HDL y alteraciones en la composición de LDL. La hiperinsulinemia causa síntesis hepática de VLDL, lo cual conlleva a un aumento de los niveles

de TG. La pérdida del efecto de la insulina en la lipoproteína lipasa en tejidos periféricos puede resultar en un aumento en TG y LDL-C⁽⁴⁹⁾.

Hipertensión arterial

Un conjunto de factores pueden contribuir a la HTA relacionada con la obesidad en la infancia.

- La RI se asocia con sobreactividad del sistema nervioso simpático, retención renal aumentada de sodio y estimulación del crecimiento del músculo liso vascular^(9,50).
- El aumento de la masa de adipocitos lleva a un aumento de producción de angiotensina. Además, los adipocitos también producen enzima convertidora de angiotensina y catepsina⁽³²⁾.

Esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico

Dentro del espectro clínico se incluye: la esteatosis asintomática con transaminasas normales o elevadas, la esteatohepatitis y la cirrosis avanzada con fibrosis. La patogénesis es multifactorial, pero se ha demostrado una fuerte correlación entre esteatosis hepática y RI. La RI parece responsable de las anomalías en el depósito de grasa y la lipólisis en tejidos insulín-sensitivos, llevando a un incremento en el flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo al hígado con la subsecuente acumulación de TG en tejido hepático. Por otro lado, el estrés oxidativo activa citoquinas inflamatorias y genera especies de oxígeno reactivo (radicales hidroxil, aniones superóxido) que pueden reaccionar con el exceso de lípidos y formar peróxidos. Los productos de la oxidación de los lípidos pueden dañar las células directamente interfiriendo con la función de la membrana o estimulando fibrosis de células hepáticas. En obesos, el hígado graso no alcohólico no solo es un marcador de trastorno hepático, sino que está asociado con factores de riesgo cardiovascular⁽⁵⁰⁾. La esteatohepatitis se ha asociado a RI, DM2 y SM. Elevaciones de ALT se asociaron con un deterioro en la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa⁽⁵¹⁾. De forma paralela a la severidad del hígado graso, hay un aumento significativo de la prevalencia de SM, sugiriendo que la esteatosis hepática puede ser un factor predictivo de SM en niños⁽⁵⁰⁾.

Elevación de cifras de TSH

En pacientes obesos es frecuente encontrar TSH moderadamente elevadas en asociación con cifras de T4 libre y/o T3 libre normales o ligeramente elevadas, permaneciendo los mecanismos desconocidos⁽⁵²⁾. Dado que los niveles elevados de TSH pueden asociarse con ganancia ponderal y dislipemia, esta observación eleva la cuestión de si la disfunción tiroidea en niños obesos va ligada a alteraciones en otros parámetros metabólicos y si estas alteraciones son reversibles después de perder peso, existiendo controversia en si los niveles de TSH se modifican o no tras la pérdida ponderal^(52,53).

CONCLUSIÓN

La obesidad infantil se asocia a diversas complicaciones metabólicas, algunas de ellas de definición y *screening* controvertido. Es prioritario enfatizar en el reconocimiento precoz de la obesidad y factores de riesgo individuales. Los esfuerzos deben ir dirigidos a luchar contra la obesidad, la inactividad física o la dieta poco saludable en la infancia. Solo así, conseguiremos que la población adolescente no se convierta en una población adulta enferma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75: 135.e1-e9.
2. Levy-Marchal, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5189-98.
3. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: S67-74.
4. Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu M, Kendiri M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2: 100-6.
5. García-Cuartero B, García-Lacalle C, Jiménez-Lobo C, Gonzalez-Vergaz A, Calvo-Rey C, Alcázar-Villar MJ, et al. Índice HOMA Y QUICKI, insulina y péptido C en niños. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 481-90.
6. Celik N, Andiran N, Esra A. The relationship between serum magnesium levels with childhood obesity and insulin resistance: a review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24: 675-678.
7. Kendall D, Vail A, Amin R, Barrett T, Dimitri P, Ivison F, et al. Metformin in obese children and adolescents: The MOCA Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 322-9.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33: S62-9.
9. Guijarro MG, Monereo S, Civantos S, Montaña JM, Iglesias P, Duran M. Prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en una población infanto-juvenil con obesidad grave. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57: 467-71.
10. Weiss R, Ratner F. Metabolic complications of childhood obesity: Identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008; 31: S310-6.
11. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003; 26: 118-24.
12. Wiegand S, Maikowski I, Blankenstein O, Biebeman H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151: 199-206.
13. Yeste D, Betancourth S, Gussinye M, Potau N, Carrascosa A. Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 405-8.

14. Babaoglu K, Arslanoglu I, Isguven P, Bas F, Ercan O, Daredeliler F, et al. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19: 1319-26.
15. Brufani C, Ciampalina P, Grossi A, Fiori R, Tozzi A, Cappa M, et al. Glucose intolerance status in 510 children and adolescents attending an obesity clinic in Central Italy. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11: 47-54.
16. Cambuli V, Incani M, Pilia S, Congiu T, Cavallo MG, Cossu E, et al. Oral glucose tolerance test in Italian overweight/obese children and adolescents results in a very high prevalence of impaired fasting glycaemia, but not of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25: 528-34.
17. Bahillo-Curienes MP, Hermoso-López F, Martínez-Sopena M, Cobreos-García P, García-Saseta P, Triguez- García M, et al. Prevalence of insulin resistance and impaired glucose tolerance in a sample of obese Spanish children and adolescents. *Endocrine.* 2012; 41: 289-95.
18. Holst-Schumaker I, Nuñez-Rivas H, Monge-Rojas R, Barrantes-Santamaria M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in overweight and obese Costa Rican schoolchildren. *Food Nutr Bull.* 2008; 29: 123-31.
19. Aguayo A, Vela A, Aniel-Quiroga A, Blardurni E, Fernández C, Grau G, et al. Absence of diabetes mellitus type 2 in obese children and adolescents in the north of Spain. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013; 26: 25-9.
20. Vukovic R, Mitrovic K, Milenkovic T, Todorovic S, Zdravkovic D. Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose regulation in overweight and obese children and adolescents living in Serbia. *Int J Obes (Lond).* 2012; 36: 1479-81.
21. Tsay J, Pomeranz C, Hassoun A, Zandieh SO, Rutledge J, Vogiatzi MG, et al. Screening markers of impaired glucose tolerance in the obese pediatric population. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73: 102-7.
22. Lee HS, Park HK, Hwang JS. HbA1c and glucose intolerance in obese children and adolescents. *Diabet Med.* 2012; 29: e102-5.
23. Caprio S. Treatment of impaired glucose tolerance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 320-1.
24. Santoro N. Childhood obesity and type 2 diabetes: the frightening epidemic. *World J Pediatr* 2013. 9: 101-2.
25. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care.* 2005; 28: 902-9.
26. Tfayli H, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53: 165-74.
27. Saad R, Gungor N, Arslanian S. Progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in a Young girl: longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion assessed by the clamp technique and surrogate estimates. *Pediatr Diabetes.* 2005; 6: 95-9.
28. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Disponible en: <http://www.idf.org> 2005.
29. Matyka KA. Type 2 diabetes in childhood: epidemiological and clinical aspects. *Br Med Bull.* 2008; 86: 60-74.
30. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar G, Raymer T, Shiffman RN et al. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics.* 2013; 131: 364-82.
31. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-607.
32. Varda N, Gregoric A. Metabolic syndrome in the pediatric population: a short overview. *Pediatr Rep.* 2009; 1: 1-9.
33. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 821-7.
34. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents- an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 299-306.
35. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Newburger JW, Rifal N. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents; findings from the 1988-1994 and 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem.* 2006; 52: 1325-30.
36. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2362-74.
37. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-53.
38. Viner RM, Sagal TY, Lichtarowicz-Krynska. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 10-4.
39. De Ferranti S, Osganian S. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2007; 4: 285-6.
40. Druet C, Ong K, Levy-Marchal C. Metabolic syndrome in children: comparison of the International Diabetes Federation 2007 Consensus with an Adapted National Cholesterol Education Program Definition in 300 Overweight and obese French Children. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73: 181-6.
41. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, de Andrade KS, Krueel LF. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of the three different diagnostic criteria. *J Pediatr (Rio J).* 2012; 88: 303-9.
42. Sinaiko AR. Metabolic syndrome in children. *J Pediatr (Rio J).* 2012; 88: 286-8.
43. Nambiar S, Truby H, Davies PSW, Baxter K. Use of the waist-height ratio to predict metabolic syndrome in obese children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49: E281-7.
44. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr B. Metabolic syndrome in childhood: Association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115: e290-6
45. Krochik A, Chaler E, Maceiras M, Aspnes N, Mazza C. Marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico en niños prepúberes con y sin antecedente de restricción de crecimiento intrauterino. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108: 10-6.
46. Sangun O, Dundar B, Koster M, Pirgon O, Dundar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011; 3: 70-6.
47. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: A systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013; 11: 71-80.

48. Guijarro MG, Monereo S, Merino M, Iglesias P, Vega B. Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59: 155-9.
49. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten D, Baumstark M, Dickhuth HH, Berg A. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 1089-94.
50. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 1241-55.
51. Burgert T, Taksali S, Dziura J, Goodman RT, Yeckel C, Papademetris R, et al. Alanine Aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4287-94.
52. Shalitin S, Yackobovitch M, Phillip M. Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Horm Res Paediatr.* 2009; 71: 155-61.
53. Shalitin, Reinehr T, De Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3088-91.