

## Mesa Redonda: El tejido adiposo como glándula endocrina. Obesidad y síndrome metabólico

### Síndrome metabólico en la infancia

G. BUENO LOZANO

*Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza*

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Este término es utilizado para indicar aquella situación clínica que incluye diferentes grados de hipertensión, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, obesidad central a los que se asocian estados proinflamatorios y protrombóticos. Su diagnóstico implica aumentar en 5 veces el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y en 2 ó 3 veces el de enfermedad cardiovascular<sup>(1)</sup>. La morbilidad y mortalidad prematuras que acarrea podrían desequilibrar, según algunos autores, el presupuesto sanitario de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo<sup>(1-3)</sup>.

#### RECUERDO HISTÓRICO

El síndrome metabólico no es una enfermedad nueva: su descripción tuvo lugar en el año 1923 por parte de Kylin, médico sueco que refirió que existía una asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota<sup>(4)</sup>. En nuestro país, contamos con las ilustres palabras de Don Gregorio Marañón, fundador de la endocrinología moderna en España, que señaló que "la hipertensión arterial es un estado prediabético...este concepto también se aplica a la obesidad...y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general

para la asociación de la diabetes (del adulto) con la hipertensión arterial, la obesidad y quizá también la gota...de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones"<sup>(2)</sup>. En el año 1988, Reaven utilizó el término de "Síndrome X" para referirse a un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina, aunque entre ellas no incluyó a la obesidad. En 1989, Kaplan lo renombró como "el cuarteto de la muerte" y otros como síndrome de insulinoresistencia, haciendo referencia a este último aspecto como la base del trastorno.

#### DEFINICIÓN

El número de publicaciones y de trabajos de investigación sobre el síndrome metabólico es de varios miles en el momento actual. La primera definición oficial de este proceso fue realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 (Tabla I)<sup>(5)</sup>. El aspecto central de esta definición era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina. Tiene algunas limitaciones como es la necesidad de realizar técnicas invasivas y de gran coste económico para determinar la sensibilidad frente a la insulina como el denominado "clamp" euglucémico. No ha resultado ser válida para estudios epidemiológicos.

TABLA I. DEFINICIONES DEL SÍNDROME METABÓLICO PROPUESTAS POR LA OMS, ATP-III Y LA IDF

OMS,1999	ATP-III,2005	IDF,2005
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina + dos o más de los siguientes:	Tres o más de los siguientes:	Perímetro de cintura (según etnia) + dos o más de los siguientes:
1. Obesidad: IMC >30 o CCC > 0,9 en varones o > 0,85 en mujeres	1. Obesidad central: P. Cintura > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres	1. Triglicéridos >1,7 mmol/L (150 mg/dL) o tratamiento
2. Dislipidemia: Triglicéridos > 1,7 mmol/L o HDLc < 0,9 en varones o < 1,0 en mujeres	2. Triglicéridos ≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dL) o tratamiento	2. HDLc < 1,03 mmol/L (40 mg/dL) en varones o < 1,29 en mujeres (50 mg/dL)
3. Hipertensión: Tensión arterial ≥ 140/90 mmHg o tratada	3. HDLc < 0,9 mmol/L (40 mg/dL) en varones o < 1,1 en mujeres (50 mg/dL)	3. Hipertensión: Tensión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg o tratada
4. Microalbuminuria ≥ 20 mg/min	4. Hipertensión: Tensión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratada	4. Glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dL) o tratamiento
	5. Glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dL) o tratamiento	

IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de cintura y el perímetro de cadera; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

Dos años después, el "National Cholesterol Education Program" (NCEP) introdujo la definición nombrada como ATP-III (*Adult Treatment Panel III*)<sup>(6)</sup>, en la que la resistencia a la insulina era un criterio equiparable al resto de los componentes del síndrome y se cuantificaba según determinación de glucemia en ayunas. La definición de la ATP-III alcanzó gran popularidad debido a su sencillez ya que sus componentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación. De hecho, ha sido el punto de partida para intentar obtener criterios de definición en otros grupos etarios como es el de adolescentes americanos. Mientras que unos autores han utilizado el percentil 90 de los puntos de corte de los diferentes componentes a partir de los datos del "Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)" (NHANES III)<sup>(7)</sup>, otros han utilizado el percentil 75<sup>(8)</sup>.

Además de las anteriores, existen muchas otras definiciones que han diferido, no sólo en los componentes propuestos para la distinción del síndrome, sino también en los valores umbral utilizados para precisar cada uno de sus componentes. Dada esta confusión, la "International Diabetes Federation" (IDF) solicitó a su Grupo de Trabajo Epide-

miológico la creación de un grupo de expertos de las distintas regiones del mundo para establecer una nueva definición mundial del síndrome metabólico. La definición de la IDF ha tenido en cuenta la gran cantidad de datos que indican que la adiposidad central (abdominal) es común al resto de los componentes del síndrome metabólico, siendo éste el principal requisito a cumplir para empezar a realizar pruebas de laboratorio. Por primera vez, se ofrecen valores umbrales para definir la obesidad que son diferentes según los distintos grupos étnicos (Tabla II)<sup>(4)</sup>. Contempla además la posibilidad de utilizar otros criterios adicionales como son: antecedentes familiares de diabetes tipo 2 o de riesgo cardiovascular, presencia de hígado graso, ovario poliquístico, apneas obstructiva durante el sueño, cifras de apolipoproteína B elevadas, proteína C-reactiva de alta especificidad superior a 3 mg/L y microalbuminuria<sup>(9)</sup>. Finalmente, la IDF ha propuesto diversas líneas de investigación que lleguen a clarificar la etiología del síndrome (Tabla III).

Mientras tanto, la polémica está servida. Sobre todo desde que la Asociación Americana de Diabetes en consenso con la Europea se posicionan muy críticas en relación a la existencia del síndrome metabólico. Basándose en la revi-

**TABLA II.** VALORES ESPECÍFICOS DEL PERÍMETRO DE LA CINTURA EN LOS DISTINTOS GRUPOS ÉTNICOS<sup>(21)</sup>

Europeos	Varones ≥ 94 cm	Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur	Varones ≥ 90 cm	Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	Varones ≥ 90 cm	Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm	Mujeres ≥ 90 cm

La clasificación se deber realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia.

**TABLA III.** LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN EL SÍNDROME METABÓLICO<sup>(9)</sup>

**Distribución grasa:**

- Densitometría, resonancia magnética, espectroscopía

**Dislipemia:**

- Apolipoproteína B, partículas LDL, triglicéridos/HDL-colesterol

**Resistencia a la insulina:**

- Índices (HOMA), proinsulina, ácidos grasos libres

**Regulación vascular:**

- Disfunción endotelial, microalbuminuria, función renal

**Estado proinflamatorio:**

- Proteína C reactiva, citocinas (IL-6), TNF- $\alpha$ , adiponectina, otros

**Estado protrombótico:**

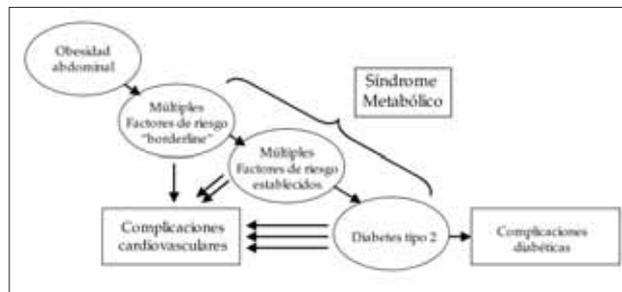
- Fibrinógeno, factor VII, PAI 1

**Factores hormonales:**

- Cortisol y otros

HOMA: Homeostatic Model assesment; IL-6: interleucina 6; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral- alfa; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno

sión de criterios de la OMS y los de la ATP III, se plantean varias preguntas: ¿es realmente un síndrome si la causa común del trastorno no está bien esclarecida?, ¿su diagnóstico a nivel individual es útil?, ¿no es una manera de etiquetar a las personas de forma innecesaria, sin existir un tratamiento farmacológico específico<sup>(10)</sup>. Incluso el propio Reaven, su principal impulsor, ha entonado el “descanse en paz” para el síndrome metabólico<sup>(11)</sup>. Este autor insiste que los criterios de definición son equívocos y que un mismo paciente padece o no padece el síndrome dependiendo de la clasificación utilizada. Finalmente propone tratar de forma vigorosa cada uno de los factores de riesgo por separado porque cada uno de ellos ya puede sugerir morbilidad cardiovascular sin necesitar su asociación con los demás<sup>(12)</sup>.



**Figura 1.** Progresión del síndrome metabólico<sup>(20)</sup>.

Frente a los críticos, surgen también los defensores entre los que se encuentra la Asociación Americana de Cardiología, que recoge una clasificación ATP III actualizada donde se considera que el perímetro de cintura puede sufrir modificaciones étnicas y en la que se propone como punto de corte de la glucemia en ayunas el de 100 mg/dL<sup>(11)</sup>. Dicha organización propone una aproximación terapéutica al síndrome metabólico, al que considera una situación clínica de evolución progresiva que se inicia con la obesidad de tipo central y que culmina con el diagnóstico de diabetes tipo 2 (Fig. 1)<sup>(1,2)</sup>.

Existen por tanto en la bibliografía internacional interesantes artículos que ponen en duda el valor clínico del síndrome<sup>(10-14)</sup>. Las críticas en todos ellos se centran en: dificultades en la definición del síndrome, criterios incompletos y puntos de corte de dudosa justificación, etiología no suficientemente aclarada y ausencia de tratamiento farmacológico del síndrome metabólico como tal. Todo esto, en la edad pediátrica es más problemático puesto que factores como el crecimiento y la pubertad, entre otros, pueden modificar aún más los puntos de corte a utilizar en las diferentes variables. Sin embargo, el concepto probablemente sea útil para mejorar las perspectivas del tratamiento de los niños y adolescentes obesos, sobre todo en el aspecto nutricional y de cambios en el estilo de vida.

**PREVALENCIA**

Teniendo en cuenta los criterios de definición del ATP III, el síndrome metabólico afecta al 25% de los adultos americanos<sup>(15)</sup>. En la población infantil, la prevalencia es

muy dispar y depende de los criterios de definición utilizados, de sus puntos de corte y del tipo de población estudiada. A pesar de ello, se estima que se sitúa entre el 3 y el 4% muy por debajo de lo publicado para población adulta<sup>(16)</sup>. Estas cifras aumentan si lo que se estudia es población obesa. En adolescentes americanos obesos entre los 12 y los 19 años se ha encontrado una prevalencia del 28,7%<sup>(7)</sup> mientras que en poblaciones europeas entre los 8 y 18 años, las cifras son del 8,9%<sup>(17)</sup>. Recientemente nuestro grupo ha estudiado esta situación clínica en un grupo de 103 obesos aragoneses, 54 varones y 49 mujeres de entre 8 y 14 años encontrando una prevalencia del síndrome metabólico en el 29,9%, similar a la de alguna de las poblaciones americanas estudiadas<sup>(7,18)</sup>.

## ETIOPATOGENIA

El origen del síndrome metabólico es multifactorial aunque los principales factores implicados son la obesidad y la resistencia a la insulina<sup>(1)</sup>. En un principio, ésta última se consideró el principal factor de riesgo del síndrome metabólico. Sin embargo, la evidencia de que el 25% de la población general es resistente a la insulina y no cumple el resto de criterios de riesgo, determina que éste no deba ser el único punto de partida<sup>(11,12)</sup>. Existen multitud de trabajos que sugieren que la obesidad es la principal causa de resistencia a la insulina, sobre todo en la infancia. Algunos estudios han demostrado que, tanto en adultos obesos como no obesos, existe una correlación muy significativa entre depósito de grasa a nivel hepático, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina<sup>(16)</sup>. El tejido adiposo abdominal refleja la grasa visceral y se considera metabólicamente muy activo, mostrando gran sensibilidad para la liberación de ácidos grasos libres con efecto citotóxico y con capacidad de acumularse a nivel hepático alterando el metabolismo de dicho órgano, lo que contribuye aún más a la resistencia a la insulina.

El tejido abdominal está involucrada además en la secreción de citocinas proinflamatorias como son la interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que han demostrado interferir en la tolerancia a la glucosa en modelos de experimentación animal<sup>(19)</sup>. Estos hallazgos han dado lugar a que se hable de la obesidad como de un estado proinflamatorio crónico cuyo grado puede objetivarse median-

te la detección de niveles por encima de 3 mg/L de Proteína C reactiva de alta sensibilidad<sup>(11)</sup>.

Las cifras de adiponectina, proteína de conocidos efectos antidiabético y antiaterogénico, están disminuidas<sup>(9,19)</sup>, lo que contribuye aún más a la resistencia a la insulina. Sin olvidar el papel de otras proteínas que también se encuentran aumentadas en los pacientes obesos con resistencia a la insulina como son el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), factor antifibrinolítico y otras con capacidad protrombótica (fibrinógeno y factor VII<sup>(1)</sup>).

Se conocen además factores genéticos asociados a resistencia a la insulina que pueden agravar el riesgo metabólico en los individuos obesos con esta predisposición<sup>(20)</sup>. Otros factores relacionados con el desarrollo de síndrome metabólico son: alteraciones hormonales, crecimiento intrauterino retrasado, la edad y la pubertad<sup>(21,22)</sup>.

## COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

### Alteración hidrocarbonada

La alteración hidrocarbonada se ha venido estudiando de diferentes formas. Por un lado, se ha valorado la hiperinsulinemia en ayunas expresada como cifras plasmáticas superiores a 20 mU/mL, que son las que mejor se correlacionan con la circulación de ácidos grasos libres a nivel portal. Dicha hiperinsulinemia cursaría inicialmente con cifras normales de glucemia en ayunas y tras sobrecarga oral de glucosa. Posteriormente, tal y como corresponde en la etiopatogenia de la diabetes tipo 2, llegaría un momento de fracaso en la función de la célula  $\beta$  pancreática, que se expresaría como intolerancia hidrocarbonada tras sobrecarga oral de glucosa. La alteración de la glucemia en ayunas es el último paso que va a dar lugar al diagnóstico clínico de diabetes tipo 2<sup>(22-25)</sup>.

Nuestro grupo ha estudiado la alteración hidrocarbonada en 95 pacientes obesos con edad media de 10,8 años. Tras realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa, se observó que no existía ningún caso de diabetes tipo 2, pero sí que se evidenciaba un 7,5% de pacientes con respuesta compatible con intolerancia hidrocarbonada según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes<sup>(25,26)</sup>. Al ampliar la muestra a 103 pacientes obesos, el 17,5% presentaban cifras de glucemia en ayunas superiores a 100 mg/dL (Fig. 2). Al

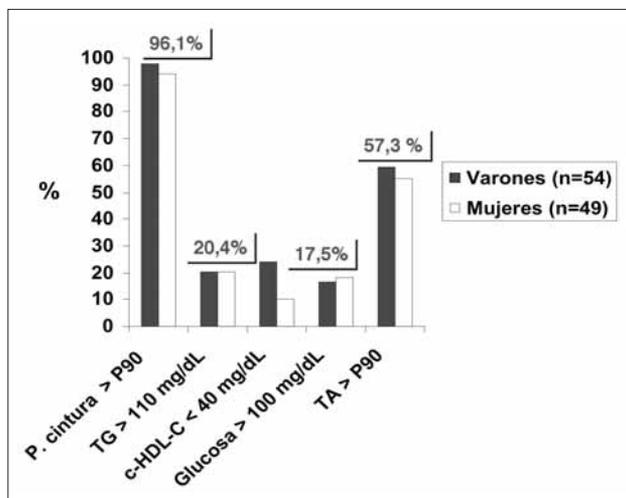


Figura 2. Prevalencia de las variables del síndrome metabólico con criterios de la ATP-III modificados para adolescentes<sup>(26,37)</sup>. TG: triglicéridos, c-HDL-C: HDL-colesterol, TA: tensión arterial.

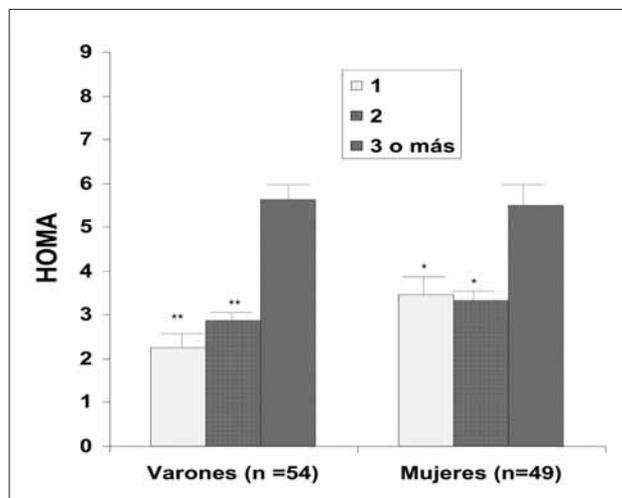


Figura 3. HOMA en niños obesos según factores de riesgo asociados (26). Media  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$  vs. 3 o más factores.

estudiar el comportamiento de las cifras de insulina en ayunas, éstas iban aumentando de forma significativa conforme se iban asociando otros factores de Síndrome Metabólico. Si se cuantificaba la resistencia a la insulina utilizando el índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment), dicho índice aumentaba significativamente cuando se agregaban los diferentes componentes del síndrome metabólico, llegando hasta valores medios de 5,6 en varones y 5,5 en mujeres, muy por encima de lo que se considera normal en estas edades<sup>(18,27)</sup> (Fig. 3). Con estos datos se puede concluir que, la alteración hidrocarbonada está ya presente en la obesidad infantil en forma de resistencia a la insulina y de hiperinsulinemia, siendo ambas las etapas previas al fracaso de la célula  $\beta$  pancreática. La progresión de estos pacientes a diabetes tipo 2 va a depender, no sólo de la respuesta al tratamiento de su obesidad, sino también de los factores genéticos de predisposición a esta enfermedad. Es por ello que, la Asociación Americana de Diabetes aconseja realizar pruebas de cribado para el diagnóstico de diabetes tipo 2 en niños por encima de 10 años de edad con índice de masa corporal superior al percentil 85 para la edad siempre que se asocien dos de las situaciones resumidas en la tabla IV<sup>(24,25)</sup>.

### Obesidad central

En la definición de la OMS, el exceso de grasa corporal se cuantifica, bien según índice de masa corporal, bien

TABLA IV. INDICACIONES PARA ESTUDIAR POSIBLE DIABETES TIPO 2 EN LA INFANCIA SEGÚN LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES<sup>(14)</sup>

Exceso de peso definido como cualquiera de los siguientes:

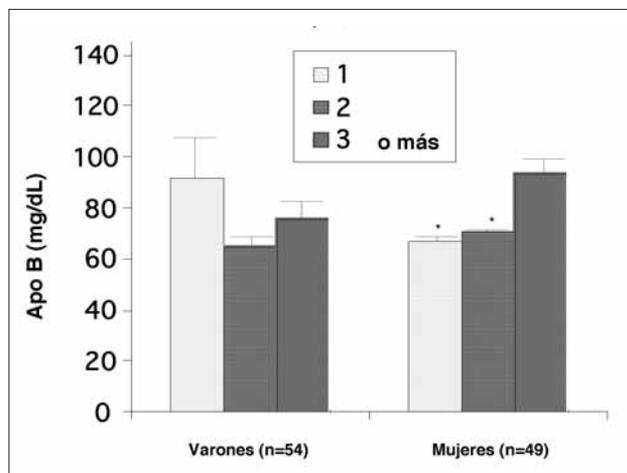
- Índice de masa corporal > Percentil 85 para edad y sexo
- Peso para talla > Percentil 85
- Peso > 120% del peso ideal para la talla

+ dos de los siguientes factores de riesgo:

- Antecedentes familiares de primer o segundo grado con diabetes tipo 2
- Etnia de riesgo (indios americanos, afroamericanos, hispanos, asiáticos de las islas del Pacífico)
- Signos o procesos relacionados con resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, ovario poliquístico)

Edad superior a 10 años o al principio de la pubertad (si ésta comienza antes). Frecuencia: cada dos años. Preferiblemente con prueba de sobrecarga oral de glucosa.

por cociente entre perímetro de cintura y de cadera. El aumento del perímetro de la cintura es un parámetro sustituto bien aceptado de adiposidad abdominal y ha demostrado ser un buen predictor de riesgo metabólico y cardiovascular<sup>(1,9)</sup>. Al igual que sucede en adultos, el perímetro de cintura puede ser útil en la identificación de niños con riesgo de síndrome metabólico, sobre todo si se cuen-



**Figura 4.** Apolipoproteína B en niños obesos según número de factores de riesgo de síndrome metabólico. Media  $\pm$  SEM. \*  $p < 0,05$  vs 3 o más factores de riesgo.

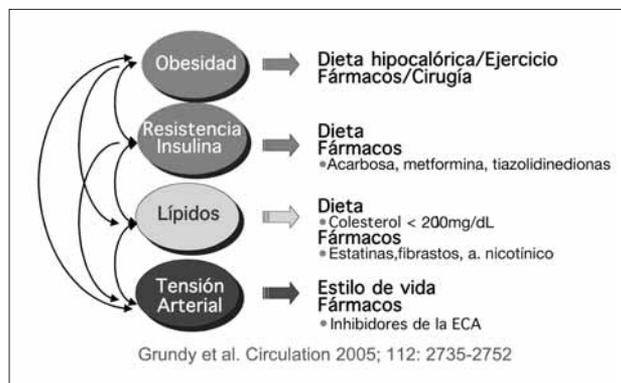
ta con datos de referencia percentilados de la propia población<sup>(28)</sup>. Este ha sido nuestro caso; en el grupo de 103 niños y adolescentes estudiados con índice de masa corporal por encima de  $30 \text{ kg/m}^2$ , el 96% de ellos presentaban perímetro por encima del percentil 90 para la población de referencia (Fig. 2)<sup>(18,28)</sup>.

### Hipertensión arterial

La relación entre hipertensión arterial y resistencia a la insulina es difícil de entender. Sin embargo, los adultos con hipertensión arterial esencial, globalmente considerados, presentan cifras de insulinemia basal elevadas. El 57,3% de los 103 niños y adolescentes estudiados con índice de masa corporal por encima de  $30 \text{ kg/m}^2$ , han mostrado cifras de tensión arterial por encima del percentil 90 para su edad, talla y sexo. La hipertensión ha sido, tras el aumento del perímetro de cintura, el componente del síndrome metabólico más prevalente en este grupo de pacientes (Fig. 2)<sup>(18)</sup>.

### Dislipidemia

Se denomina "dislipidemia aterogénica" a la combinación existente entre: cifras de apolipoproteína B elevadas, hipertrigliceridemia, aumento de partículas LDL de pequeño diámetro y bajos niveles de HDL-colesterol. Muchos estudios han demostrado la relación entre la alteración hidro-



**Figura 5.** Tratamiento del síndrome metabólico<sup>(20)</sup>.

carbonada y la dislipidemia<sup>(1)</sup>. Una línea de investigación abierta, es la importancia de las apolipoproteínas como factor de riesgo metabólico. El 90% de la apolipoproteína B se encuentra en forma de LDL-colesterol, con lo que el nivel de apolipoproteína B reflejaría el número de partículas con potencial aterogénico. Por el contrario, la apolipoproteína A1 está presente de forma mayoritaria en el HDL-colesterol, por lo que se le atribuye un papel protector de riesgo cardiovascular.

La hipertrigliceridemia estuvo presente en el 20,4% de los 103 niños obesos estudiados. El 17,5% de los mismos presentaron cifras descendidas de HDL-colesterol (Fig. 2). En las niñas obesas estudiadas las cifras de apolipoproteína B aumentaban significativamente conforme se asociaban más componentes del síndrome metabólico (Fig. 4). Los niveles de apolipoproteína A1 mostraron una tendencia inversa a la anterior, reflejando así el riesgo cardiovascular existente<sup>(18)</sup>.

### TRATAMIENTO

Por el momento no existe un tratamiento global para el síndrome metabólico. Al igual que en la diabetes tipo 2 lo que mejor resultado ha dado es la combinación de: aumento en la actividad física, una dieta hipocalórica pobre en grasas saturadas y el cambio a hábitos de vida saludables.

Cuando la situación progresa o se mantiene, siempre en el adulto, se puede iniciar el tratamiento farmacológico de cada uno de sus componentes (Fig. 5). Para la obesidad, han

mostrado efectos beneficiosos la sibutramina y el orlistat. Un fármaco prometedor para la pérdida de peso (5 al 10% en dos años) es el rimonabant que actúa como antagonista del receptor-1 cannabinoide, disminuyendo la hiperfagia. Para la hipertensión, los inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA) y los inhibidores del receptor de la angiotensina. Para la diabetes tipo 2, la pioglitazona ha mostrado en el adulto que es capaz de disminuir la resistencia a la insulina y mejorar la dislipidemia. Esta última junto a las estatinas, los fibratos o el ácido nicotínico mejoran además los fenómenos protrombóticos y proinflamatorios<sup>(1,9)</sup>.

En la infancia, lo mejor es prevenir la aparición de los diferentes componentes del síndrome metabólico; sobre todo, evitando la obesidad. Para ello, es necesario promover hábitos de vida saludable en las poblaciones de riesgo como son: niños procedentes de familias con riesgo cardiovascular, los recién nacidos con crecimiento intrauterino retrasado o los hijos de madre con diabetes gestacional. El consejo nutricional debe basarse en favorecer la actividad física y el seguir una dieta normocalórica y rica en fibra. Cuando aparece diabetes tipo 2 es la metformina, por el momento, el fármaco de elección para corregir la hiperglucemia<sup>(29)</sup>.

En conclusión, en este momento de controversia sobre si existe o no el síndrome metabólico en el adulto, el papel del pediatra debe ser, como en otras ocasiones, el de prevenir el riesgo controlando la aparición de cada uno de los componentes implicados<sup>(16)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM. Metabolic Syndrome. Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1093-100.
2. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano-Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005; **58**: 1371-6.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**: 1415-1428.
4. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A consensus statement from the International diabetes federation. *Diabet Med* 2006; **23**: 469-80.
5. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.
6. 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**: 2486-92.
7. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. 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.
8. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; **110**: 2494-7.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005; **112**: 2735-52.
10. Khan R, Buse J, Ferranini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**: 2289-304.
11. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; **51**: 931-8.
12. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 1237-47.
13. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetología* 2005; **48**: 1679-83.
14. Roberts DC. Metabolic syndrome : an outmoded concept ?. *Curr Opin Lipidol* 2006; **17**: 192-4.
15. Ford ES, Giles WH, dietz WH. Prevalence of the metabolic syndromeamong US adults: findings rom the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; **287**: 356-9.
16. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GDC, Goran MI. Chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond bosity weight modification. *Annu Rev Nutr* 2005; **25**: 435-68.
17. Csabi G, Török K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; **159**: 91-4.
18. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, García R, Tresaco B, Garagorri JM, Bueno M. Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *Biochem Biophys* 2006 (en prensa).
19. Hara T, Fujiwara H, Shoji T, Mimura T, Nakao H, Fujimoto S. Decreased plasma adiponectin levels in young obese males. *J Atheroscler Thromb* 2003; **10**: 234-8.
20. Laakso M. Gene variants insulin resistance, and dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2004; **15**: 115-20.

21. Bitsori M, Kafatos A. Dysmetabolic síndrome in childhood and adolescence. *Acta Paediatrica* 2005; **94**: 995-1005.
22. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz- Krynsla, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 10-14.
23. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Advances in epidemiology and treatment of type 2 diabetes in children. *Adv Pediatr* 2005; **52**: 223-59.
24. Guijo J. Etiopatogenia de la diabetes tipo 2: nuevos conocimientos que conducen a nuevas actitudes y posibilidades terapéuticas. *Diabetol* 2006; **26**: 3-8.
25. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; **26**: S5-S20.
26. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; **59**: 217-24.
27. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005; **61**: 381-88.
28. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr* 2002; **91**: 1307-12.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; **346**: 393-403.