

REVISIONES

SÍNDROME METABÓLICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

M. E. Suárez Hernández

Centro de Salud Tejina -Tegueste (C.P. Valle de Guerra). Tenerife

DEFINICIÓN

Descrito como Síndrome X por G. Reaven en 1988¹, se denomina síndrome metabólico (SM) al agrupamiento de diferentes factores de riesgo cardiovascular y metabólicos en un mismo individuo. Su diagnóstico conlleva un mayor riesgo de desarrollo precoz de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECV) y/o diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)²⁻⁵. Otros sinónimos son síndrome de insulinoresistencia o cuarteto de la muerte.

Los componentes principales de este síndrome son:

- la **alteración del metabolismo de la glucosa** (hiperinsulinemia, intolerancia a glucosa o glucemia basal alterada).
- **dislipemia** (hipertrigliceridemia, disminución del HDL-Colesterol).
- **hipertensión arterial** (HTA) y
- la **obesidad** (de tipo central).

Otras anomalías asociadas son la esteatosis/esteatohepatitis de origen no alcohólico, la hiperuricemia, un estado protrombótico, un estado proinflamatorio, una disfunción endotelial, o el Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

Se trata pues de la aparición, simultánea o secuencial, de varias patologías en un mismo individuo, en la que influyen tanto factores genéticos como medioambientales (dieta y estilo de vida), considerándose la resistencia a la insulina el factor patogénico fundamental.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el adulto, los criterios diagnósticos más utilizados son los enunciados por la Organización Mun-

dial de la Salud (OMS)⁷ en 1999, el grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)⁸, la Nacional Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) en 2001⁹ y la Federación internacional de Diabetes (IDF) en 2005¹⁰. Esta última, enuncia como criterio de obligado cumplimiento la obesidad central (definida por el perímetro de cintura), y siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), define glucemia basal alterada cuando se superan los 100 mg/dL. (Tabla 1).

En cuanto a los criterios utilizados para definir el SM en la población pediátrica aún hoy no existe un consenso unánime, habiéndose utilizado los criterios diagnósticos del adulto con límites adaptados a la edad pediátrica. En las siguientes tablas se exponen las propuestas realizadas por diferentes autores para el diagnóstico de SM en niños y adolescentes, teniéndose que cumplir 3 o más criterios para realizar el diagnóstico¹¹⁻¹⁶. (Tablas 2 y 3).

En Diciembre de 2007, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) propone una definición para niños y adolescentes, estableciendo criterios según diferentes grupos de edad; así como, el uso de tablas percentiladas para el perímetro de cintura según la etnia/raza. (Tabla 4).

Disponibles en http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf

PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

La prevalencia del mismo varía según los criterios empleados para su definición así como la edad y características de la población estudiada.

Estudios en niños y adolescentes obesos: En Europa, Csabi et al.¹⁷ encuentran una prevalencia de SM del 8.9% en adolescentes obesos, encontrando una relación positiva con el tiempo de evolución de la obesidad. Estudios posteriores muestran una prevalencia de SM entre el 23-30%¹⁸⁻¹⁹. Recientemente en nuestro país, Tapia y cols, encuentra una prevalencia del 18,6% en individuos obesos entre 6 y 14 años (26,2% en los sujetos en edad puberal)¹⁹. En EEUU, diferentes estudios muestran prevalencias que oscilan desde un 30%¹²⁻¹³ hasta casi el 40-50% si la obesidad era moderada o severa respectivamente¹⁴.

En población general se han encontrado prevalencias que oscilan entre un 3,6% y un 11,5%, habiéndose observado un incremento significativo en los últimos años. Es de destacar la casi nula presencia de SM en la población con un peso normal (0.1%), aumentando al 6.9% cuando ya hay presente un sobrepeso (IMC > p85) y al 28.7-36% cuando hay presente obesidad (IMC > p95)^{12, 20-25}.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO. RESISTENCIA A LA INSULINA

En la aparición del SM intervienen factores tanto genéticos como ambientales, existiendo una clara relación entre el aumento del tejido adiposo (TA) y la aparición de la insulinoresistencia. Tanto en el niño como en el adulto se ha observado una correlación positiva entre la severidad de la obesidad y la aparición y empeoramiento de los componentes del SM.¹⁴ No obstante, individuos con el mismo grado de obesidad pueden presentar diferencias en la sensibilidad a la acción de la insulina y por tanto diferente riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus. Esta diferencia parece estar motivada por el acúmulo de grasa en los compartimentos visceral, hepático e intramiocelular. Parece que los adipocitos del TA visceral son más sensibles a los efectos lipolíticos de las catecolaminas y menos sensibles al efecto antilipolítico de la insulina que los adipocitos del TA subcutáneo. Ello conduce a una mayor movilización de ácidos grasos libres desde los depósitos intraabdominales hacia el hígado vía vena Porta. Este hiperflujo de ácidos grasos, junto con el excedente procedente de la dieta, conlleva al depósito de grasa en hígado y músculo

lo que conduce, junto a otros mecanismos, a la aparición de la resistencia a la insulina^{26,27}.

EL TEJIDO ADIPOSO COMO ÓRGANO ENDOCRINO

En los últimos años se ha dejado de considerar al tejido adiposo (TA) únicamente como aislante térmico y principal almacén de energía del organismo (en forma de triglicéridos). El descubrimiento de la leptina en 1994²⁸ dio paso al concepto del TA como órgano capaz de producir y secretar sustancias con efecto endocrino, paracrino y autocrino (citoquinas), capaces de regular la diferenciación del adipocito y el balance energético del organismo.

Los adipocitos son las únicas células de nuestro organismo especializadas y perfectamente adaptadas para el almacén de lípidos sin que se afecte su funcionalidad²⁹. El TA es capaz de responder a cambios en la ingesta; de forma que acumula energía en forma de triglicéridos (lipogénesis) en etapas de aporte energético abundante, y es capaz de movilizarlos (lipólisis) en épocas de restricción calórica, liberándolos en forma de ácidos grasos libres²⁹⁻³⁰. Sin embargo, la capacidad de almacenamiento del TA parece estar limitada, y su proceso de expansión (generación de nuevos adipocitos y su maduración) es un proceso complejo y bajo un fino control. Cuando se supera su capacidad de almacenaje, se produce una disrupción de estos mecanismos de control apareciendo la resistencia a la insulina. Se han propuesto varios mecanismos para explicar los cambios que conducen a la misma³⁰:

- **Lipotoxicidad:** El exceso de ácidos grasos libres circulantes por la lipólisis exacerbada, disminuye la captación de glucosa a nivel muscular –al ser éstos utilizados como fuente de energía en competencia con la glucosa–, estimulan la neoglucogénesis a nivel hepático (favoreciendo la elevación de la glucemia) y disminuyen la acción de la insulina al reducir la afinidad del receptor por la misma.
- **Teoría de la inundación:** Cuando hay un aporte nutricional excesivo y de manera prolongada, el adipocito no puede seguir captando ácidos grasos y se produce un acúmulo de lípidos en otros órganos (músculo, corazón, páncreas

e hígado) que no están adaptados para almacenarlos en gran cantidad y son más susceptibles a sus efectos tóxicos, lo que origina una alteración de su función.

- **Producción de citoquinas:** El TA sano no muestra signos inflamatorios en su seno. Cuando el adipocito ve saturada su capacidad para captar más lípidos, disminuye la producción de adiponectina, libera la proteína quimio-attractante de monocitos (MCP) –los cuales se transformarán en macrófagos que intentan «limpiar» los lípidos excedentes–, y aumenta la síntesis de otras adipocitoquinas que interfieren la acción de la insulina.

CITOQUINAS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

El tejido adiposo, además de los adipocitos, está compuesto por numerosas células presentes en su fracción estromal: pericitos, células endoteliales, monocitos, macrófagos y células pluripotentes (incluyendo preadipocitos). Estas células, junto con los adipocitos, son productoras de sustancias con efectos en múltiples sistemas: homeostasis energética, sistema inmune, sistema reproductor, presión arterial, hemostasia y angiogénesis²⁹⁻³⁴.

LEPTINA: Producida fundamentalmente por los adipocitos, inicialmente se creyó que era una hormona reguladora del apetito, pero posteriormente se vio que funcionaba como marcador nutricional. Sus niveles aumentan con la expansión del TA (obesidad), siendo su acción principal informar al sistema nervioso central del aumento de los depósitos de energía del organismo, produciendo una disminución del apetito y aumentando el gasto energético. Por tanto, la incapacidad de la leptina para inducir una pérdida de peso en individuos obesos parece deberse a una resistencia a su acción.

Además parece ejercer otras acciones: favorece el desarrollo de hipertensión arterial y de arteriosclerosis, aumenta la angiogénesis, afecta la contractilidad miocárdica y aumenta la oxidación de los ácidos grasos, regula la producción de varias citoquinas activando células del sistema inmune.

ADIPONECTINA: Es producida en gran cantidad y específicamente por los adipocitos maduros.

Sus niveles se correlacionan de forma inversa con el grado de obesidad y se le han atribuido propiedades antiaterogénicas (vasodilatador, suprime la producción de otras citoquinas pro inflamatorias, inhibe la transformación de los monocitos en células espumosas) e insulinosensibilizantes (disminuye la producción hepática de glucosa y su consumo por el músculo, disminuye el flujo de ácidos grasos y aumenta su oxidación en hígado y músculo).

FACTOR DE NECROSIS ALFA: Es sintetizado principalmente por los macrófagos que infiltran el TA. Su expresión está aumentada en sujetos obesos. Promueve la resistencia a la insulina mediante: inactivación del receptor de la insulina en adipocitos, músculo y hepatocitos; elevando los niveles de ácidos grasos libres circulantes al inducir la lipólisis; y reduciendo la secreción de adiponectina por parte de los adipocitos.

INTERLEUQUINA-6: Producida tanto por macrófagos (70%) como por adipocitos (30%), sus niveles circulantes se correlacionan con el porcentaje de tejido graso y con el grado de resistencia a la insulina (inhibe el receptor de la insulina). Es uno de los principales mediadores pro-inflamatorios estimulando la síntesis hepática de proteínas de fase aguda como la PCR. Además es pro-coagulante al estimular la producción de fibrinógeno y la actividad plaquetaria.

INHIBIDOR DEL PLASMINÓGENO-1: Se expresa tanto en adipocitos como células vasculares del estroma del TA. Sus niveles están elevados en la obesidad y otros estados de insulinoresistencia. Inhibe de la fibrinolisis, aumentando el riesgo de enfermedad vascular aterotrombótica.

RESISTINA: Es una proteína secretada por los adipocitos y sus niveles están elevados en la obesidad. Su expresión es inhibida por las tiazolidindionas y sus efectos antagonizados por la adiponectina.

RESISTENCIA A LA INSULINA. CONSECUENCIAS METABÓLICAS

Se entiende como la incapacidad, genética o adquirida, de los tejidos diana (principalmente músculo, hígado y tejido graso) de responder de forma adecuada a la acción de la insulina.

La insulina juega un papel fundamental en el metabolismo intermediario:

A nivel del metabolismo hidrocarbonato disminuye la producción hepática de glucosa (neoglucoogénesis) y promueve su utilización por el músculo. Por ello, en presencia de una resistencia a su acción (insulinorresistencia), se elevan los niveles de glucosa plasmática (aumento producción hepática y menor captación por el músculo), lo que estimula la secreción de insulina por la célula beta del páncreas y aparece la hiperinsulinemia compensadora. Si estas condiciones se mantienen en el tiempo, la célula beta pancreática es incapaz de mantener ese elevado ritmo de síntesis y secreción (por agotamiento celular) apareciendo la intolerancia a la glucosa (elevación de la glucemia postprandial, diagnosticada mediante una sobrecarga oral de glucosa). Tras años de evolución se produce finalmente el fracaso de la célula beta y aparece la diabetes ³⁵.

En lo referente al metabolismo lipídico, la resistencia a su acción provocaría un aumento de la lipólisis con incremento secundario de los ácidos grasos libres (AGL). El mayor flujo de AGL al hígado a través de la circulación portal, procedentes de la grasa visceral, estimularía la síntesis de partículas VLDL cargadas de triglicéridos. El aumento en plasma de las VLDL produce un descenso en las partículas de HDL-C (por intercambio de ésteres de colesterol y triglicéridos); conduciendo finalmente a la aparición de una hipertrigliceridemia y descenso de las HDL-Colesterol, lo que constituye el perfil lipídico típico de los pacientes afectados del SM. Por otro lado, las partículas de LDL-Colesterol se ha visto que pueden no estar elevadas en el SM, pero son más pequeñas y densas (VLDL-C), y por tanto más aterogénicas ³⁶.

EN RESUMEN:

- El SM es un agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular que implica un mayor riesgo de desarrollo precoz de la enfermedad cardiovascular aterotrombótica y diabetes mellitus.
- Su etiopatogenia es multifactorial, existiendo un componente genético sobre el que actúan factores ambientales como la dieta y la actividad física.
- Su aparición y desarrollo está relacionada con la presencia de un excesivo acúmulo de grasa en el organismo (especialmente perivisceral). Por ello, su prevalencia está aumentando acorde con la epidemia de la obesidad.
- Sus componentes principales son la obesidad, alteración del metabolismo hidrocarbonato, dislipemia e hipertensión arterial. Otros componentes son la esteatosis-esteatohepatitis no alcohólica, la hiperuricemia, un estado protrombótico y una disfunción endotelial entre otros.
- El mecanismo subyacente en todas estas alteraciones en la resistencia a la insulina.
- Los mecanismos patogénicos que conducen a la aparición de esta insulinorresistencia son objeto actualmente de numerosas investigaciones y aún no completamente dilucidados. Se han implicado varios: 1) Aumento de la síntesis de adipocitoquinas proinflamatorias y que interfieren con la acción de la insulina, junto con una disminución en la producción de adiponectina (insulinosensibilizante). 2) Aumento de los ácidos grasos libres circulantes y 3) Depósito ectópico (músculo, hígado, páncreas) de lípidos.

Tabla 1.- Criterios diagnósticos del síndrome metabólico en el adulto

OMS 1999	NCEP-ATP III 2001	IDF 2005
–Diabetes o intolerancia a la glucosa o insulinoresistencia y -2 o más de los siguientes: Obesidad IMC >30 ó Cintura/Cadera > 0.9/0.85) Dislipemia TG > 150 mg/dL ó HDL < 35 mg/dL Hipertensión TA > 140/90 o tratamiento mm Hg Microalbuminuria	– 3 o más de los siguientes: Obesidad central Perímetro de cintura >102/88 cm Hipertrigliceridemia TG > 150 mg/dL Descenso HDL-C < 40 mg/dL Hipertensión TA > 130/85 ó tratamiento mm Hg Glucemia ayunas > 110 mg/dL	– Obesidad central Perímetro de cintura > 94/80 cm (europeos) y 2 o más entre los siguientes: Hipertrigliceridemia ó tratamiento TG > 150 mg/dL Descenso HDL-C ó tratamiento < 40/50 mg/dL Hipertensión ó tratamiento o diagnóstico previo TA > 130/85 o tratamiento mm Hg Glucemia ayunas > 100 mg/dL ó diagnóstico previo de DM2

Tabla 2.

	Cook et al. 2003	De Ferranti et al. 2004	Cruz et al. 2004	Weiss et al. 2004	Ford et al. 2005
1	Glucemia basal > 110 mg/dL	Glucemia basal > 110 mg/dL	Intolerancia a la glucosa (según criterios de ADA)	Intolerancia a la glucosa (según criterios de ADA)	Glucemia basal > 110 mg/dL
2	Perímetro de cintura > Pc 90 (NHANES III)	Perímetro de cintura > Pc 75	Perímetro de cintura > Pc 90 (NHANES III)	BMI-Z scores > 2.0/ edad/sexo	Perímetro de cintura > Pc 90 (NHANES III)
3	Triglicéridos > 110 mg/dL	Triglicéridos > 100 mg/dL	Triglicéridos > Pc 90 (NHANES III)	Triglicéridos > Pc 95 (NGHS)	Triglicéridos > 110 mg/dL
4	HDL < 40 mg/dL (todas las edades y sexos)	HDL < 50 mg/dL (todas las edades y sexos)	HDL < Pc 10/ edad/ sexo (NHANES III)	HDL < Pc 5/ edad/ sexo (NGHS)	HDL < 40 mg/dL (todas las edades y sexos)
5	Tensión arterial > Pc 90/edad/sexo Pc talla	Tensión arterial > Pc 90	Tensión arterial > Pc 90/edad/sexo/ Pc talla	Tensión arterial > Pc 95 /edad/sexo/ Pc talla	Tensión arterial > Pc 90 /edad/sexo/ Pc talla

Tabla 3. Componentes del SM- Modificados de los criterios de la OMS (Obesidad + 2 de entre los restantes). Viner RM. 2005.

Obesidad	Alteracion homeostasis	Hipertensión	Dislipemia
BMI > Pc 95/edad/sexo	Hiperinsulinemia Glucemia basal > 110 mg/dL Intolerancia a la glucosa	TA > Pc 95/edad/sexo	Hipertrigliceridemia HDL-C < 0,9 mM/L Colesterol total > Pc 95

Tabla 4. Definición del SM en niños y adolescentes por la IDF. 2007.

Edad	Obesidad* (perímetro de cintura)	Triglicéridos	HDL-C	Tensión arterial	Glucosa (mmol/L) o DM-2
6-10	Percentil >90th	No se puede realizar el diagnóstico de síndrome metabólico (SM), pero se deben investigar otros factores si hay una historia familiar de SM, DM-2, dislipemia, enfermedad cardiovascular, HTA y/o obesidad .			
10-16 Síndrome metabólico	Percentil >90th o punto de corte del adulto si es inferior.	>1.7 mmol/L (>150 mg/dL)	<1.03 mol/L (<40 mg/dL)	Sistólica >130mmHg/ Diastólica >85 mm Hg	>5.6 mmol/L (100 mg/dL) (Si >5.6 mmol/L [o DM2 se recomienda una sobrecarga oral de glucosa (SOG)
16+ Síndrome metabólico	Usar los criterios para el adulto: Obesidad central (definida como perímetro de cintura >94 cm for varones Europeos >80 cm for mujeres Europeas, existiendo otros puntos de corte para otros grupos o etnias.*) Más dos de entre los siguientes cuatro factores: <ul style="list-style-type: none"> • Hiper trigliceridemia: > 1.7 mmol/L • Disminución del HDL-colesterol: <1.03mmol/L (<40 mg/dL) in varones y <1.29mmol/L (<50 mg/dL) in mujeres, o tratamiento específico para esas anomalías lipídicas. • Elevación de la presión sanguínea: Sistólica >130 o Diastólica >85mm Hg, o tratamiento hipertensión. • Glucemia basal alterada: Glucemia basal >5.6 mmol/L (>100 mg/dL), o diagnóstico previo de DM-2. 				

BIBLIOGRAFÍA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
2. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
3. Stern M, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 22:2676-81.
4. Sattar N, Gaw A, Sherbakova O. Metabolic syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108:414-9.
- 5.- Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor grouping related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002; 51: 3069-76.
6. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.
7. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16:442-3.
8. 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; 285:2486-97.
10. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. et al The metabolic syndrome: a global health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12:295-300.
11. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Barlow SE. 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 Aug; 157:821-7.
12. 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.
13. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:108-13.
 14. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-74.
 15. Ford ES, Ajani UA., Mokdad AH. The Metabolic Syndrome and Concentrations of C-Reactive Protein Among U.S. Youth. *Diabetes Care* 2005; 28:878-881.
 16. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90:10-4.
 17. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159:91-4.s
 18. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with non traditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 2006; 30:627-33.
 19. Tapia Ceballos L, López Siguero JP, Jurado Ortiz A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *Am Pediatr (Bare)* 2007; 67:352-61.
 20. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51:204-09.
 21. Duncan GE, Li SM, Zhou X.. Prevalence and Trends of a Metabolic Syndrome Phenotype Among U.S. Adolescents, 1999-2000 *Diabetes Care* 2004; 27:2438-2443.
 22. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145:445-51.
 23. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, et al. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disor* 2004; 28:833-41.
 24. Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care* 2004; 27:2516-17.
 - 25.- Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2008 Mar; 31:587-9.
 26. Kashyap SR, Defronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes Vasc Res* 2007; 4:13-19.
 27. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity. *Diabetes Care* 2008; 31:S310-S316.
 28. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994. 1; 372:425-32.
 29. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Cardoso Alonso-Vale MI, Bessa Lima F. Adipose tissue as an endocrine organ: from the theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83:S192-203.
 30. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007; 48:1253-1262.
 31. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacological Reports* 2006; 57:81-88.
 32. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800.
 33. L Dubey, Z Hesong. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11:269-275.
 34. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev*. 2007 Jun 15; 21:1443-55.
 35. Khan CR. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43:1066-82.
 36. Goldberg IJ. Clinical review: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar; 86:965-71.