

Obesidad y síndrome metabólico

Marta Murillo Vallés, Joan Bel Comós

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. Barcelona

Murillo Valles M, Bel Comós M. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:285-94.



RESUMEN

El aumento de la obesidad en la infancia y adolescencia ha supuesto la aparición de alteraciones más propias de la vida adulta, y relacionadas con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, como son la dislipemia, la hipertensión arterial o la diabetes tipo 2, englobadas clásicamente en el llamado síndrome metabólico. La resistencia a la insulina parece ser un factor clave en su patogénesis.

No existe una definición clara de síndrome metabólico en Pediatría debido a la variabilidad de valores de normalidad de los diversos factores que lo confluyen y a los cambios en los diferentes periodos de la vida, y por ello hay dudas de su utilidad.

En un intento de consenso, en el año 2007 la International Diabetes Federation propuso una definición de síndrome metabólico para la infancia y adolescencia de fácil aplicación en la práctica clínica. Esta nueva definición, basada en grupos de edad y que no permite hacer el diagnóstico antes de los 10 años, requiere el diagnóstico de obesidad central y la presencia de otros dos factores de riesgo para su diagnóstico (dislipemia, hipertensión o alteración de la glucosa). De todas maneras, son necesarios estudios longitudinales para valorar su utilidad. Existen otras alteraciones también implicadas en esta entidad, como el hígado graso no alcohólico o una inflamación crónica de bajo grado con alteración de citocinas.

Independientemente de catalogarse o no de síndrome metabólico, queda claro que lo importante es identificar y tratar la obesidad infantil y los diferentes factores de riesgo.

Palabras clave: obesidad; niños; síndrome metabólico; resistencia a la insulina; diabetes *mellitus* tipo 2.

Obesity and metabolic syndrome

ABSTRACT

The increase of obesity in childhood and adolescence has led to the appearance of alterations more typical of adult life and related to increased risk of cardiovascular disease such as dyslipidemia, hypertension or type 2 diabetes, classically encompassed in the metabolic syndrome. Insulin resistance seems to be a key factor in its pathogenesis.

There is no clear definition of metabolic syndrome in pediatrics due to the variability of normal values of the factors and changes in different periods of life, and therefore there are doubts about its usefulness.

In an attempt at consensus, in 2007 the International Diabetes Federation proposed a definition of metabolic syndrome for childhood and adolescence that is easy to apply in clinical practice. This new definition, based on age groups and that does not allow the diagnosis below the age of 10 years, requires the diagnosis of central obesity and the presence of two other risk factors for diagnosis (dyslipidemia, hypertension or impaired glucose). In any case, longitudinal studies are necessary to assess its usefulness. There are other alterations also implicated in this entity such as non-alcoholic fatty liver or chronic low-grade inflammation with altered cytokines.

Regardless of being classified or not of metabolic syndrome, it is clear that the important thing is to identify and treat childhood obesity and the different risk factors.

Key words: obesity; children; metabolic syndrome; insulin resistance; type 2 diabetes.

1. INTRODUCCIÓN

La epidemia mundial de obesidad en la infancia y adolescencia observada en las últimas décadas¹ ha supuesto la aparición en Pediatría de alteraciones hasta ahora más propias de la edad adulta, como el síndrome metabólico (SM). El SM en el adulto se define como la agrupación de factores que se asocian a un aumento del riesgo de sufrir enfermedad arterioesclerótica cardiovascular, como son la hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina (RI) o intolerancia a la glucosa, entre otros.

El objetivo de este protocolo es no tanto la definición de SM en la infancia y adolescencia como el planteamiento de una serie de cuestiones acerca del significado e importancia clínicos del SM en estas edades. La gran variabilidad observada en el concepto y en la definición de SM pediátrico plantea interrogantes acerca de su existencia y su utilidad real en el contexto clínico y es por ello por lo que algunos autores, más que referirse a SM, prefieren expresar el riesgo en términos de factores de riesgo cardiometabólico. Por otro lado, la escasa información de que se dispone no permite conocer

bien hasta qué punto el SM pediátrico predice la enfermedad adulta.

Un factor clave en la patogénesis del SM es la RI, fenómeno observado principalmente en sujetos obesos, que consiste en la presencia de resistencia a la acción de la insulina en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. La RI parece ser una variable necesaria pero no suficiente para el desarrollo de SM.

En la literatura pediátrica se han realizado diversos intentos de caracterización del SM pediátrico con un significado similar al SM del adulto². Las dificultades para concretar una definición ampliamente aceptada de SM en la infancia y adolescencia son debidas en parte a la falta de valores normativos que puedan aplicarse en todo el mundo, a diferencias étnicas, valores normativos para las diferentes edades pediátricas, la ausencia de un rango de normalidad para la insulina en la infancia y la RI fisiológica de la pubertad. Estudios realizados en niños y adolescentes obesos han mostrado claramente cómo los cambios en las definiciones de SM determinan de forma importante la prevalencia

de la entidad, que oscilaría entre el 15 y el 50% en función de los criterios utilizados³⁻⁵. Además, dado que el SM está directamente relacionado con la obesidad, la prevalencia de este aumenta a medida que aumentan la prevalencia y la intensidad de la obesidad^{6,7}.

En el año 2007, con la idea de intentar superar los conflictos generados por las diferentes definiciones, el grupo de consenso de la International Diabetes Federation (IDF) propuso una definición de SM en la infancia y adolescencia de fácil aplicación en la práctica clínica (Tabla 1)⁸.

De acuerdo con estos criterios, no se puede diagnosticar síndrome metabólico en los menores de 10 años, pero se sugiere seguimiento estricto e intentar bajar peso especialmente si existen antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

El análisis de la utilidad de esta definición, basada en percentiles y en grupos de edad, requiere estudios longitudinales. Más allá de la definición, la identificación precoz de los componentes específicos del SM tiene una

Tabla 1. Criterios de síndrome metabólico en la infancia y adolescencia de la International Diabetes Federation⁸

Edad (años)	Obesidad (cintura abdominal)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL colesterol (mg/dl)	Presión arterial (mmHg)	Glucosa (mg/dl)
6-10	≥P90	–	–	–	–
10-16	≥P90 o criterio adulto, si este es menor	≥150	<40	Sistólica: > 130 Diastólica: > 85	Glucosa en ayunas >100 o DM2
>16 (criterios del adulto)	Varones: ≥94 cm Mujeres: ≥80 cm	≥150	Varones: <40 Mujeres: <50	Sistólica: >130 Diastólica: >85	Glucosa en ayunas >100 o DM2

El diagnóstico requiere la presencia de obesidad central mediante determinación de cintura abdominal y como mínimo dos de los criterios restantes

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

importancia fundamental para controlar correctamente la evolución y el tratamiento de los niños que desarrollarán alteraciones metabólicas y cardiovasculares en la vida adulta.

2. IDENTIFICACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

El índice de masa corporal (IMC) es la medida más utilizada en la práctica clínica para determinar el grado de obesidad en la infancia. Datos de diferentes estudios realizados en niños obesos, definidos como IMC superior al percentil 95 o por encima de 2 desviaciones estándar (DE) para edad y sexo, muestran la presencia de una clara asociación entre intensidad de la obesidad y SM. Sin embargo, la obesidad *per se*, el IMC, no es un marcador suficiente para identificar a los niños con riesgo de SM y como consecuencia, riesgo cardiometabólico.

La distribución de la grasa influye de forma significativa en el desarrollo de las complicaciones metabólicas de la obesidad y, de hecho, el acúmulo de grasa visceral se asocia al desarrollo de SM en la infancia y de enfermedad cardiovascular en el adulto.

La circunferencia de la cintura abdominal (CC) ha sido reconocida como el mejor indicador clínico de acúmulo de grasa visceral^{9,10} y por ello la CC puede ser una medida más adecuada en términos de SM y riesgo cardiometabólico. Existen valores de referencia de CC en niños procedentes de diversos estudios, pero a pesar de ello, todavía no es habitual su uso en la práctica clínica¹¹.

Estudios realizados en niños con el mismo grado de obesidad muestran que los sujetos

con mayor CC es más probable que presenten factores de riesgo cardiometabólico alterados cuando se comparan con los de menor CC⁹. De hecho, el aumento de CC se asocia a presión arterial elevada, aumento de los niveles plasmáticos de colesterol LDL, triglicéridos e insulina y disminución de colesterol HDL^{12,13}. La asociación entre CC y este grupo de factores de riesgo cardiovascular no es solo el reflejo de un cierto grado de obesidad, sino que parece tener connotaciones fisiopatológicas, aunque los mecanismos implicados no sean claramente conocidos.

A pesar de las recomendaciones, el uso de la medida de CC en niños y adolescentes para diagnosticar obesidad abdominal es dificultoso por la falta de guías específicas normativas de uso clínico.

Aunque el examen físico con las medidas de IMC y CC es básico, la historia familiar debe ser bien investigada, dada la influencia demostrada de factores hereditarios en el desarrollo de los diversos componentes del SM. Además, estudios recientes demuestran que los niños que no desarrollan SM de forma precoz son menos propensos a desarrollarlo más tardíamente.

3. SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA A INSULINA

Los precursores de la enfermedad arterioesclerótica cardiovascular del adulto están ya presentes en la adolescencia. Estudios en autopsias han demostrado que la presencia de arterioesclerosis precoz en aorta y arterias coronarias está directamente asociada a los niveles de lípidos, presión arterial y obesidad en los adolescentes y adultos jóvenes.

Como se ha comentado, la obesidad abdominal y la RI están relacionadas con el desarrollo de SM y riesgo cardiovascular. La RI es un factor clave en la patogenia del SM, aunque la relación entre la RI y los componentes de SM es compleja. Weiss *et al.* demostraron que el aumento de RI es paralelo al aumento de SM en niños y adolescentes obesos⁶.

Aunque la obesidad es la causa principal de RI en los obesos, conviene no olvidar que, en la pubertad, los niños presentan aumento fisiológico y transitorio de RI debido al aumento de somatomedinas (IGF1).

En los pacientes obesos, el acúmulo de ácidos grasos libres en el hígado, las células adiposas, el páncreas y sobre todo el músculo esquelético, interfiere en el normal funcionamiento de la insulina y parece ser el determinante primario del aumento de RI. Además, el acúmulo de ácidos grasos en el hígado induce a RI, disminuyendo la capacidad de la insulina de supresión de la producción de glucosa. En estas condiciones, la hiperinsulinemia promueve que el hígado aumente la producción de grasa y genere hipertrigliceridemia. Por otro lado, la RI en las células adiposas da lugar a incremento de lipólisis con la consiguiente hiperlipidemia. Como consecuencia de la RI, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia, promoviendo con ello el acúmulo de ácidos grasos y generando un círculo vicioso que empeora la RI.

Estudios en adultos sugieren que uno de los mecanismos fisiopatológicos básicos en el desarrollo de SM es la RI, pero no el único, dado que no todos los pacientes con RI desarrollan SM. En este proceso están implicados, además de la obesidad y la RI, factores inflamatorios,

adipocitocinas, estrés oxidativo, factores vasculares y factores hereditarios y étnicos. De hecho, el rango de influencia genética se estima importante en relación con la obesidad, la presión arterial y los niveles de lípidos. La interacción multifactorial inducirá al desarrollo de SM y al consiguiente riesgo cardiometabólico.

4. INTOLERANCIA A GLUCOSA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La RI presente en niños y adolescentes obesos induce hiperinsulinemia compensadora secundaria, con el objetivo de mantener la glucosa en niveles normales; en una fase más avanzada, la secreción de la célula beta pancreática puede deteriorarse y ser insuficiente para mantener la glucosa dentro del rango de normalidad.

La American Diabetes Association (ADA) (**Tabla 2**) establece los criterios para diagnosticar los diversos estadios de intolerancia a glucosa y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)¹⁴. La glucosa basal alterada, la intolerancia a glucosa y la DM2 son componen-

Tabla 2. Criterios de la American Diabetes Association para el diagnóstico de tolerancia a glucosa alterada y de diabetes¹⁴

Glucosa	Normal	Prediabetes	Diabetes
Ayunas	<100 mg/dl	100-125 mg/dl*	≥126 mg/dl
SOG (2 horas)	<140 mg/dl	140-199 mg/dl**	≥200 mg/dl
Casual	–	–	≥200 mg/dl + clínica***
HbA1c	<5,7%	5,7-6,5%	>6,5%

HbA1c: hemoglobina glicosilada; **SOG:** sobrecarga oral de glucosa.

*Glucosa en ayunas alterada.

**Intolerancia a glucosa.

***Poliuria, polidipsia.

tes del SM. Estudios epidemiológicos demuestran que la glucosa en ayunas alterada y la intolerancia a la glucosa son dos categorías de individuos distintas y solo unos pocos presentan ambas.

La incidencia de DM2 es mayor en niños y adolescentes pertenecientes a minorías étnicas, como afroamericanos o hispanos. La prevalencia de intolerancia a la glucosa en niños obesos en EE. UU. se estima en un 15%, y la prevalencia de DM2 en un 4,6%^{15,16}; en Europa, la prevalencia es menor.

La progresión de RI y metabolismo de glucosa alterado a DM2 ha sido bien documentada. La identificación de niños con glucosa basal alterada es importante, dado que un tratamiento adecuado puede disminuir su progresión a DM2. Los pacientes obesos desarrollan diferentes grados de RI, pero no todos presentan el metabolismo de la glucosa alterado ni evolucionan a DM2. Los factores que determinan que unos individuos sean más propensos a evolucionar a DM2 no son bien conocidos. Se observa una importante tendencia familiar, indicativa de una significativa predisposición genética. Los adolescentes obesos con tolerancia normal a la glucosa que posteriormente desarrollan intolerancia a glucosa presentarían un defecto primario en la función de la célula beta pancreática. La DM2 en el niño y el adolescente es un fenómeno reciente y por ello se requieren estudios longitudinales para valorar su evolución.

5. FENOTIPO METABÓLICO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Varios estudios sugieren que existe un fenotipo específico de obesidad que se asocia a

alteraciones en la sensibilidad a la insulina y a complicaciones cardiometabólicas. Este fenotipo se caracteriza por una alta proporción de grasa visceral y relativamente poca grasa subcutánea, además de aumento de grasa intrahepática e intramiocelular. Este fenotipo no coincide necesariamente con los adolescentes más obesos.

Tal como se ha explicado, la RI constituye uno de los mecanismos fisiopatológicos básicos en el desarrollo de SM y por ello se recomienda su investigación en todos los pacientes de riesgo.

La hipertensión arterial es uno de los componentes básicos del SM. Diversos estudios muestran una relación significativa entre los niveles de insulina y la presión arterial de los niños y además se correlaciona bien con la presión arterial futura que presentarán en la adolescencia¹⁷. El perfil más característico es hipertensión arterial sistólica en una primera fase acompañada en una fase posterior de hipertensión arterial diastólica.

El perfil lipídico alterado más frecuente que presentan los pacientes con RI y SM se caracteriza básicamente por aumento de triglicéridos, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de colesterol de alta densidad (HDL)¹⁸.

El acúmulo intrahepático de grasa es el responsable del desarrollo del hígado graso no alcohólico, entidad de importancia emergente en la obesidad infantil. El hígado graso no alcohólico es una entidad clínico-patológica que engloba un espectro amplio de alteraciones hepáticas, que incluyen desde la esteatosis hepática simple a esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática. La prevalencia en Pediatría es

difícil de determinar dado que la confirmación diagnóstica requiere biopsia hepática. La mayoría de los niños con hígado graso no alcohólico son asintomáticos. El aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aunque no siempre presente, y la ecografía hepática pueden ser útiles para su diagnóstico. La historia natural del hígado graso no es bien conocida. Su patogenia es multifactorial y parece que la RI y el estrés oxidativo estarían implicados en su desarrollo. El acúmulo de grasa abdominal se asocia a acúmulo de grasa visceral, esteatosis muscular y hepática, RI, triglicéridos elevados, colesterol HDL disminuido y adiponectina disminuida. En niños y adolescentes obesos, el acúmulo de grasa intrahepática se relaciona con la presencia de componentes de SM como dislipemia y alteración del metabolismo de glucosa. Aunque tradicionalmente el hígado graso en el joven obeso no se ha incluido en la definición de SM, parece obvio que no solo se trata de un marcador de enfermedad hepática, sino que puede ser considerado la manifestación hepática del SM y como tal, se asocia a factores de riesgo cardiovascular. La relación entre la esteatosis hepática y las alteraciones asociadas a RI es compleja¹⁹ y no queda clara si es causa o consecuencia de la misma, pero parece evidente que representa una alteración metabólica destacable en los obesos y por ello debe identificarse precozmente.

La obesidad se asocia a inflamación sistémica crónica de bajo grado, caracterizada básicamente por la presencia de niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva (PCR). El aumento de la PCR se asocia a RI y presencia de componentes del SM en niños y adolescentes obesos. No se conoce bien si el estado proinflamatorio sería causa o consecuencia de SM y RI. Otras adipocitocinas proinflamatorias como

la interleucina 6 (IL-6) están aumentadas, y los resultados con relación al factor de necrosis tumoral (TNF) alfa son menos claros, aunque sí se ha demostrado claramente su relación con RI. Por el contrario, los niveles de adiponectina, una citocina antiaterogénica, antidiabetogénica y antiinflamatoria, están disminuidos en los niños obesos¹⁸.

En conclusión, la obesidad en la infancia se asocia a mortalidad aumentada en el adulto debida a enfermedad cardiovascular²⁰. Diversos estudios demuestran que la arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular del adulto comienzan y progresan lentamente en la infancia y adolescencia. La PCR es un indicador sensible y precoz de proceso arteriosclerótico y enfermedad cardiovascular. La disfunción del endotelio y el aumento del tamaño de la íntima y la media de la pared arterial se consideran los cambios más precoces de arteriosclerosis.

6. TRATAMIENTO

La combinación de dieta y actividad física es la que aporta mayores beneficios en los niños y adolescentes obesos con SM. El objetivo principal es reducir la obesidad, aumentar la actividad física e iniciar tratamiento específico para los diversos componentes de SM cuando esté indicado (**Tabla 3**). La modificación de hábitos debe permitir perder peso, mejorar la composición corporal y modificar positivamente muchos de los componentes del SM. Incluso sin pérdida de peso significativa, los cambios en el estilo de vida y los tratamientos orientados a los diversos componentes del SM pueden mejorar el perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Tabla 3. Tratamiento: recomendaciones²¹⁻²³

	Nivel 1	Nivel 2
Estilo de vida		
Dieta	Aporte de calorías adecuado para crecer. Grasa total 25-35% de calorías, grasa saturada <7%, grasa trans <1%, colesterol <300 mg/día	–
IMC: P85-P95	Mantener IMC hasta que, con la edad, se alcance un IMC <P85 Niños 2-4 años: reducir IMC con ganancia de peso <1 kg por 2 cm de talla Niños ≥4 años: mantener IMC o mantener peso hasta con la edad alcanzar un IMC normal	–
IMC >P95	Infancia: mantener peso Adolescencia: pérdida gradual de peso (1-2 kg/mes)	Dietista
IMC ≥P95 y comorbilidad	Pérdida gradual de peso (1-2 kg/mes); valorar terapia adicional para alteraciones asociadas	Dietista ± terapia farmacológica
Actividad física	Objetivo: ≥1 hora/día de actividad física; tiempo pantallas ≤2 horas/día Estimular la actividad física	–
Presión arterial		
PA sistólica ± diastólica = P90-P95 o PA >120/80 mmHg (tres determinaciones en un mes) y exceso de peso	Pérdida de peso (1-2 kg/mes) hasta alcanzar un IMC normal: disminuir ingesta calórica y aumentar actividad física	Dietista
PA sistólica ± diastólica >P95 (confirmado)	Pérdida de peso: disminuir ingesta y aumentar actividad física	Tratamiento farmacológico
Lípidos: triglicéridos		
TG = 150-400 mg/dl	Disminuir ingesta calórica, grasa saturada y grasa trans y aumentar actividad física	–
TG >400 mg/dl y exceso peso	Dietista. Actividad física	Valorar tratamiento farmacológico
Glucosa		
Glucosa ayunas: 100-126 mg/dl y exceso peso	Pérdida peso (1-2 kg/mes) hasta IMC normal: disminuir ingesta y aumentar actividad física	–
Glucosa ayunas 100-126 mg/dl repetida	Control endocrinólogo pediátrico	Valorar tratamiento farmacológico
Glucosa casual >200 mg/dl o glucosa en ayunas >126 mg/dl	Control endocrinólogo pediátrico; tratamiento farmacológico de DM2. Mantener HbA1c <7%	

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índice de masa corporal; **TG:** triglicéridos.

7. CONSIDERACIONES FINALES

Los conocimientos actuales no permiten determinar claramente la relación entre los factores de riesgo individuales del SM, su agrupación y

la enfermedad arterioesclerótica. Los factores de riesgo implicados, en realidad, suponen un *continuum* en cuanto a riesgo y no hay duda de que el proceso arterioesclerótico se acelera de forma exponencial con el incremento de estos.

La definición dicotómica de SM en la infancia, a pesar de diversos intentos, sigue sin generar amplio consenso. Dado que no disponemos de tratamiento específico basado en la fisiopatología del SM, sigue siendo aconsejable la reducción de peso y el aumento de actividad física, además de la terapia específica de cada factor de riesgo cuando se requiera. Esta estrategia de tratamiento no debería cambiar por el hecho de catalogar o no al paciente como portador de SM, y no existe evidencia suficiente para indicar un tratamiento más agresivo en caso de SM. Por ello, lo más importante es la identificación y el tratamiento de los diversos factores de riesgo cardiometabólico en edad infantil, estén o no relacionados con el SM. Estudios metabólicos, genéticos y evolutivos de la infancia al adulto nos van a permitir conocer mejor los factores de riesgo cardiometabólico y el SM pediátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642.
2. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013 May;43(5):114-23.
3. 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 Aug 1;157(8):821-7.
4. 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 Oct 19;110(16):2494-7.
5. 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 Oct 3;145(4):445-51.
6. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane W V, Taksali SE, Yeckel CW, *et al*. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
7. Weiss R, Shaw M, Savoye M, Caprio S. Obesity dynamics and cardiovascular risk factor stability in obese adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10(6):360-7.
8. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, *et al*. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306.
9. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, *et al*. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1623-30.
10. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Risk factors and adult body mass index among overweight children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2009;123(3):750-7.

11. Cook S, Auinger P, Huang TTK. Growth curves for cardio-metabolic risk factors in children and adolescents. *J Pediatr.* 2009 Sep;155(3):S6.e15-S6.e26.
12. Bekkers MBM, Brunekreef B, Koppelman GH, Kerkhof M, de Jongste JC, Smit HA, *et al.* BMI and waist circumference; cross-sectional and prospective associations with blood pressure and cholesterol in 12-year-olds. *PLoS One.* 2012 Dec 14;7(12):e51801.
13. Lee JM, Davis MM, Woolford SJ, Gurney JG. Waist circumference percentile thresholds for identifying adolescents with insulin resistance in clinical practice. *Pediatr Diabetes.* 2009 Aug;10(5):336-42.
14. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan 8;41(Suppl 1):S13-27.
15. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, *et al.* Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419-29.
16. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, *et al.* Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014 May 7;311(17):1778-86.
17. Marcovecchio ML, Patricelli L, Zito M, Capanza R, Ciampani M, Chiarelli F, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance. *J Hypertens.* 2006 Dec;24(12):2431-6.
18. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; *Circulation.* 2009 Feb 3;119(4):628-47.
19. Cali AMG, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S, *et al.* Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: Is there a link? *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):1896-903.
20. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, *et al.* Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011 Nov 17;365(20):1876-85.
21. Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit: Executive Summary. *Circulation.* 2009 Apr 21;119(15):2114-23.
22. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011 Dec 1;128(Suppl 5):S213-56.
23. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, *et al.* Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jan 31;102(3):709-57.