

---

## TRABAJO ORIGINAL

---

# Prevalencia de Síndrome metabólico en niños y adolescentes según diferentes criterios diagnósticos y su correlación con niveles de leptina y adiponectina

## Prevalence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents by Different Diagnostic Criteria and their Correlation with Levels Leptin and Adiponectin

Chaila MZ, Fabio S, Quiroga E, Sánchez de Boeck N, Namur M, D'urso M, Bazán MC

Cátedra de Medicina Infantojuvenil - Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Tucumán - Centro de Análisis Clínicos y Especializados (CACE)

---

### RESUMEN

Los objetivos del trabajo fueron detectar sujetos con obesidad, sobrepeso y con afecciones que componen el Síndrome Metabólico (SM) en una población infantojuvenil. Determinar la frecuencia de SM según distintos criterios y comparar entre ellos, los valores de leptina y adiponectina.

Se evaluó a 700 sujetos entre 6 y 19 años mediante encuestas, medidas antropométricas y registros de presión arterial. En aquellos con 1 o más componentes del SM (n: 138-20 %) se efectuaron dosajes de glucosa, insulina, perfil lipídico, leptina y adiponectina. El SM se definió de acuerdo a Cook, a De Ferranti y a Weiss. El análisis estadístico comprendió el estudio descriptivo de medias e intervalos del 95 % de confianza (IC) y el de asociación mediante test t y chi cuadrado con un nivel de significación del 5 %.

De acuerdo al índice de masa corporal, el 14 % de la muestra presentó obesidad y el 22 %, sobrepeso. Según la circunferencia de cintura, el 15 % tuvo obesidad y 6 % sobrepeso. Hubo asociación significativa entre individuos obesos o con sobrepeso con la hipertensión arterial y en menor grado con otros parámetros como el índice HOMA, c-HDL y triglicéridos.

La frecuencia de SM fue según Cook del 15 %, De Ferranti de 18 % y Weiss de 14 %. La mayor proporción que se obtuvo con los criterios de De Ferranti, se debe probablemente a que los percentiles y los valores de corte son más estrictos.

La media de leptina fue significativamente mayor y la media de adiponectina fue significativamente menor en los pacientes con diagnóstico de SM de acuerdo las tres clasificaciones que se utilizaron ( $p < 0,01$ ).

Es necesario establecer criterios uniformes para diagnosticar al SM en la infancia y adolescencia ya que no existe acuerdo respecto a su definición, pues el desarrollo y crecimiento a estas edades, dificultan el establecimiento de valores de referencia precisos. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:103-114, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

**Palabras clave:** obesidad, sobrepeso, síndrome metabólico, leptina, adiponectina

### ABSTRACT

The study aims were to detect subjects with obesity, overweight and components of Metabolic Syndrome (MS) in a child and adolescent populations. Also to determine the frequency of MS according to different criteria and compare them with Leptin and Adiponectin levels.

700 subjects between 6 and 19 years through standardized surveys, anthropometric and blood pressure measurements were studied. In those with 1 or more components of MS (n: 138-20 %), blood glucose, insulin, lipid

Recibido: 04-08-2011      Aceptado: 30-05-2012

**Correspondencia:** Monteagudo 368 - San Miguel de Tucumán, Tucumán - Argentina  
Tel./Fax: 0381-4303438  
zchaila@cacetuc.com.ar

profile, leptin and adiponectin were analyzed. MS were defined according criteria of Cook, or De Ferranti or Weiss. A descriptive statistical analysis showing the mean and 95 % confidence intervals (CI) were made. The association analysis was performed by t and chi-square tests with a significance level of 5 %.

In the population studied by body mass index there were a 14 % of obesity and 22 % of overweight and through a waist circumference 15 % of obesity and 6 % of overweight. There was a strong association between overweight/obesity with hypertension and in a lesser degree, with other risk factors as HOMA index, HDL-cholesterol and triglycerides.

The prevalence of MS according Cook was 15 %, according to De Ferranti 18 % and Weiss was 14 %. We speculate that the major percentage was obtained with the De Ferranti criteria, because the percentiles and cut-offs are more demanding. The mean value of leptin was significantly higher and the mean value of adiponectin was significantly lower in patients with MS according to the three criteria used ( $p < 0.01$ ).

It is necessary to establish a uniform standards and criteria to characterize MS in childhood and adolescence because there is no agreement on its definition, due to changes during growth and development that prevent the establishment of precise cut-off values. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:103-114, 2012**

The authors do not have conflicts of interest.

**Key words:** obesity, overweight, metabolic syndrome, leptin, adiponectin

## INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha incrementado entre 2 y 4 veces en las últimas décadas. Esta tendencia preocupa sobremanera, ya que el sobrepeso en la infancia y en la adolescencia se asocia a otros factores de riesgo cardiovasculares y a lesiones ateroscleróticas tempranas, así como a la persistencia o al aumento de la obesidad y sus comorbilidades en la adultez<sup>(1)</sup>.

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que con frecuencia se inicia en la infancia o en la adolescencia. Es el trastorno nutricional crónico más común en los países desarrollados, con una prevalencia global del 16 % en edades entre los 6 y los 12 años. Nader y col. en el año 2006, demostraron que los niños obesos en la edad preescolar tienen 5 veces más probabilidades de presentar sobrepeso en la adolescencia<sup>(2)</sup>. El 40 % de los niños de 7 años y alrededor del 70 % de los adolescentes con obesidad mantienen la condición en la adultez. La morbimortalidad es más elevada en adultos que fueron obesos durante la adolescencia, aun cuando hayan logrado un peso normal en edades posteriores a la juventud<sup>(3)</sup>.

La prevalencia de obesidad en niños de EE.UU. oscila entre 12 y 22 %<sup>(4)</sup>, en España es del 13,9 %<sup>(5)</sup> y en países latinoamericanos como Costa Rica del 26,2 %<sup>(6)</sup> y México del 23,5 %<sup>(7)</sup>. Si se consideran al sobrepeso y a la obesidad juntas, en EE.UU. la cifra alcanza el 33 % de los niños de 2 a 19 años<sup>(8)</sup>. En la República Argentina la prevalencia de ambas condiciones en la infancia, es similar a la de EE.UU.<sup>(9,10)</sup>.

Además, el sobrepeso y la obesidad favorecen complicaciones y comorbilidades que se reúnen dentro del concepto de síndrome metabólico (SM) y aunque inicialmente se describió en adultos, se reconoce que algunos de sus componentes ya se detectan en la infancia<sup>(11)</sup>.

El SM constituye un grupo de anormalidades metabólicas que se congregan en un individuo con una frecuencia más elevada de la que se espera por azar. Se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes de tipo 2 (cuando no forma parte ya del síndrome), que en el caso de niños y adolescentes se producen a edades más tempranas<sup>(12-14)</sup>. Uno de sus vínculos fisiopatológicos sería el fenómeno de insulinoresistencia (aunque no siempre se demuestra). Entre sus componentes se destacan:

- 1 - Obesidad central o abdominal**, con marcadas discrepancias en los valores de corte utilizados para clasificar las variables e indicadores antropométricos.
- 2 - Alteración de la homeostasis de la glucosa**, representada por la glucemia en ayunas alterada (GAA) y la tolerancia a la glucosa alterada (TGA) o diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- 3 - Hipertensión Arterial (HTA)**, con fuerte coincidencia en el uso de los mismos percentiles (Pc) para evaluar la presión arterial en niños y adolescentes<sup>(15-18)</sup>.
- 4 - Dislipidemia**, por aumento de los triglicéridos (TG) y descenso del colesterol-HDL (c-HDL) en relación a la edad y al género, que se estiman como índices de robusta relación con la

insulinorresistencia y la masa grasa corporal, particularmente de ubicación visceral<sup>(15,19,20)</sup>.

Aunque el c-LDL (Colesterol-LDL) no forma parte de los criterios de diagnóstico del SM en niños y jóvenes obesos, se enfatiza que su determinación de rutina identifica a un potente factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y de lesiones ateroscleróticas a edades tempranas de la vida<sup>(21,22)</sup>.

La pubertad es un período crítico para que se desarrolle SM, por la resistencia fisiológica a la insulina que se acompaña de un aumento del porcentaje de grasa corporal, cambios en la presión arterial y de los lípidos séricos, que se acentúan por el sedentarismo y la sobrealimentación. Esta etapa con transiciones no permite que se defina al SM con criterios uniformes y justifica el aumento de su frecuencia cuando en pediatría, se emplean puntos de corte más estrictos<sup>(14,15,23)</sup>. Al igual que en adultos, existen diferencias para definir al SM en niños y adolescentes (Tabla 1) y se usan modificaciones del ATP III<sup>(24)</sup>, de la OMS<sup>(25)</sup> y del EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance)<sup>(26)</sup>.

Se relaciona a la obesidad con la resistencia a la insulina, aunque no se han definido con claridad los mecanismos moleculares que sostienen al vínculo<sup>(34)</sup>. Durante mucho tiempo se consideró al tejido adiposo solo como un reservorio de lípidos, pero hoy se reconoce su esencial papel en la homeostasis

de la energía y su influencia sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de carbohidratos y lípidos<sup>(35,36)</sup>. Asimismo, los adipocitos producen moléculas de señal al secretar adipocitoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), leptina, resistina, adiponectina y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), entre otras<sup>(37,38)</sup>.

La leptina regula los depósitos de grasa al influir sobre el apetito y la termogénesis<sup>(39)</sup>, con niveles que bajan en modelos animales pero se elevan en el humano en relación directa al grado de la obesidad<sup>(40,41)</sup>. La insulinemia en ayunas se correlaciona con la leptinemia aumentada en sujetos con resistencia a la insulina<sup>(42,43)</sup>, pero se desconoce si la insulina influye sobre la regulación de leptina<sup>(44-46)</sup>.

La adiponectina es una proteína del adipocito, antiaterogénica, antidiabética y antiinflamatoria, implicada en el metabolismo de los hidratos de carbono por incremento de la sensibilidad a la insulina y de la captación periférica de glucosa, así como en el metabolismo lipídico ya que promueve la oxidación de los ácidos grasos y la actividad de la lipoproteinlipasa<sup>(47,48)</sup>. La concentración sérica de adiponectina disminuye en la obesidad, la dislipidemia, la ECV y la DM2<sup>(49,50)</sup>.

Ante un complejo escenario, en el presente trabajo se intenta detectar en una población infantojuvenil, la presencia de obesidad, sobrepeso y de condiciones que componen el SM. Asimismo, establecer la frecuencia de SM según distintos criterios en pediatría y comparar entre ellos, los valores de leptina y adiponectina.

**TABLA I.** Estudios poblacionales que utilizaron diferentes criterios para la definición de SM<sup>(20)</sup>

Criterios	Estudios poblacionales
Cook y colaboradores <sup>(16)</sup> Duncan y colaboradores <sup>(27)</sup>	NHANES Third National Health and Nutrition Examination survey
Cruz and Goran <sup>(28)</sup>	SOLAR Diabetes Project - Study of Latinos at Risk; BP, blood pressure
de Ferranti y colaboradores <sup>(29)</sup>	NHANES
Lambert y col. 3 componentes <sup>(30)</sup>	Quebec Study
Weiss y colaboradores <sup>(14)</sup>	Cincinnati
Freedman y colaboradores <sup>(31)</sup>	Bogalusa Heart Study
Lambert y col 2 componentes <sup>(30)</sup>	Quebec Study
Morrison y col <sup>(32)</sup>	NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute
Adult EGIR modified <sup>(33)</sup>	EGIR, European Group for the Study of Insulin Resistance

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 700 escolares con edades entre 6 y 19 años, 385 (55 %) del género masculino y 315 (45 %) del femenino. La distribución según las edades fue: de 6 a menos de 10 años el 11 %, de 10 a menos de 13 años el 33 % y 13 años o mayores, el 56 %.

Se realizaron encuestas, determinaciones de medidas antropométricas y registros de la presión arterial.

Los padres o representantes de los niños firmaron un consentimiento informado.

Las variables que se analizaron fueron: género, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, presión arterial y sus respectivos percentiles (Pc), según edad y género. Además, se efectuaron determinaciones bioquímicas de glucemia, insulinemia, leptina, adiponectina y perfil lipídico con dosajes de colesterol total (CT), c-HDL, c-LDL y TG.

Se pesó a los niños en una balanza de pie o plataforma tipo CAM, con capacidad para 150 kg, sin calzado y se registró el peso completo en kilos y en gramos.

La talla se valoró en posición de pie con un estadiómetro de Prader.

El IMC se calculó por la fórmula  $\text{Peso}/\text{Talla}^2$  y se valoraron los Pc según edad y género.

La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica metálica (flexible, inextensible, milimetrada de un ancho no mayor de 5 mm), en la zona abdominal intermedia entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en posición de pie, luego de una espiración normal. Se realizaron dos mediciones y calculó la media<sup>(2)</sup>.

La presión arterial se determinó con un tensiómetro aneroide en los sujetos sentado con los pies apoyados en el piso, en dos mediciones tras un reposo de 5 minutos y se registró el promedio de ambas. Se utilizó el método palpatorio/auscultatorio<sup>(51)</sup>.

Un grupo multidisciplinario de expertos integrantes del equipo de trabajo, diseñó y validó la encuesta que tuvo las siguientes características: abierta, semiestructurada, personalizada, de diálogo directo con los sujetos en estudio, donde se interrogó sobre cada uno de los ítems (demográficos, socioeconómicos, antecedentes familiares de DM2 y ECV, psicoemocionales y de calidad de vida) en la que se tardó aproximadamente 10 minutos en registrar los datos.

Según los registros, se determinó la presencia de componentes del SM de acuerdo a los criterios propuestos para niños y adolescentes por: Cook<sup>(15)</sup>, por De Ferranti<sup>(23)</sup> y por Weiss<sup>(25)</sup> (Tabla 2).

Inicialmente se definió a los componentes del SM con los criterios de Cook. Para determinar la presencia de obesidad y sobrepeso además de la circunferencia de cintura con un  $Pc \geq 90$ , se usó el IMC con  $Pc \geq 97$ , de acuerdo a Weiss<sup>(14)</sup>.

En sujetos con 1 o más componentes (n: 138, 20 %) se tomaron muestras de sangre por punción venosa en ayunas y se efectuaron dosajes de glucemia y perfil lipídico con metodología de ROCHE (Autoanalizador HITACHI).

Además se determinaron los analitos:

- 1) Insulina: con ensayo Axsym basado en la tecnología de enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA), sin reactividad cruzada con proinsulina.
- 2) Leptina: se utilizó el radioinmunoensayo de doble unión (IRMA) en tubo recubierto DSL-23100.
- 3) Adiponectina: se trabajó con el radioinmunoensayo de LINCO Research.

Se consideró como glucosa en ayunas alterada (GAA) el estado en el que la glucemia se ubicó entre 110 y 125 mg/dl en ayunas. Por otro lado, se diagnosticó una tolerancia a la glucosa alterada, cuando tras la carga de glucosa (Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral, PTGO) el valor de las 2 horas, se encontró entre 140 y 199 mg/dl.

Se calculó el índice HOMA como estimación de la resistencia a la insulina<sup>(52,53)</sup>:  $\text{Glucemia Basal (mmol/l)} \times \text{Insulina Basal (microUI/ml)} / 22,5 =$  con valor de corte: en 2,4.

Se realizó el análisis descriptivo presentando las medidas resumen e Intervalos del 95 % de confianza (IC). El análisis de asociación se efectuó mediante: test t y chi cuadrado con un nivel de significación del 5 %.

**TABLA II.** Criterios para diagnóstico de SM en niños y adolescentes

Estudio	Nº de componentes	Adipocidad	Presión arterial por edad género y talla	Lípidos séricos mg/dl	Glucemia mg/dl
Cook y col. <sup>(16)</sup>	$\geq 3$	CC $\geq P 90$	$\geq P 90$	TG $\geq 110$ c-HDL $\leq 40$	Ayunas $\geq 110$
de Ferranti y col. <sup>(23)</sup>	$\geq 3$	CC $\geq P 75$	$\geq P 90$	TG $\geq 100$ c-HDL $\leq 50$	Ayunas $\geq 110$
Weiss y col. <sup>(15)</sup>	$\geq 3$	IMC $\geq P 97$	$\geq P 95$	TG $\geq 110$ c-HDL $\leq 40$	Ayunas $\geq 100$ PTGO: 2 hs $\geq 140$

CC: Circunferencia de cintura. IMC: Índice de masa corporal. TG: Triglicéridos. PTGO: Prueba de tolerancia a la glucosa oral.

### RESULTADOS

En la población que se estudió, a través del IMC se observó que el 14 % presentó obesidad y el 22 % tuvo sobrepeso, la suma de ambos resultó en 36 %. Según la circunferencia de cintura el 15 % fueron obesos, el 6 % tuvo sobrepeso y ambos fueron de 21 %. (Tabla 3) (Figuras 1 y 2).

Al determinar la presencia de SM con diferentes criterios, hubo 21 sujetos con SM (15 %, con IC 95 %: 10-22 %) según Cook, 25 sujetos con SM (18 %, con IC 95 %: 11-25 %) por De Ferranti y 19 sujetos con SM (14 %, con IC 95 %: 8-21 %) de acuerdo a Weiss (Tabla 4).

Al evaluar los componentes del SM, el 7 % de los sujetos presentaron HTA con una asociación significativa con obesidad y sobrepeso ( $p < 0.0001$ ), ya que entre los sujetos normotensos, el 12 % fueron obesos y el 18 % tuvieron sobrepeso, en cambio entre los hipertensos, el 41 % fueron obesos y el 44 % tuvieron sobrepeso (Figura 3).

La asociación de individuos con sobrepeso u obesidad y HTA fue altamente significativa ( $p < 0,0001$ ). La relación fue de menor grado con el índice HOMA ( $p = 0,862$ ), en c-HDL ( $p = 0,19$ ) y con TG ( $p = 0,61$ ).

Cuando se discriminó el número de niños y adolescentes con valores por fuera de la referencia de los estudios de laboratorio, el índice HOMA superior a 2,4 tuvo un 45 % de anormalidad y representó la mayor proporción de individuos. Siguió luego la dislipidemia, con disminución de c-HDL (31 %) y aumento de TG (30 %). La alteración del metabolismo hidrocarbonado fue solo del 1,6 % como glucosa en ayunas alterada (Figura 4).

Se determinó la frecuencia del índice HOMA mayor a 2,4. Hubo un 52 % de los obesos y 46 % de los individuos con sobrepeso que presentaron valores anormales (Figura 5).

**TABLA III.** Niños y adolescentes con obesidad o sobrepeso

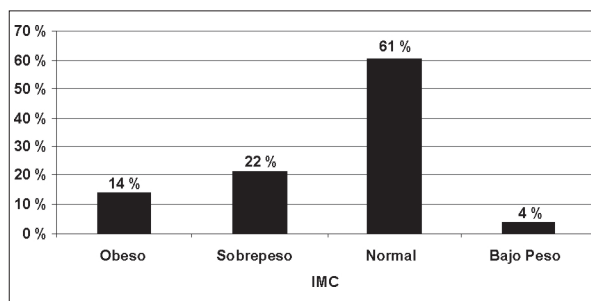
Criterios	Obesidad		Sobrepeso (%)	
	n	%	n	%
IMC (Figura 1)	98	14	154	22
CC (Figura 2)	35	15	42	6

IMC: Índice de masa corporal - CC: Circunferencia de cintura

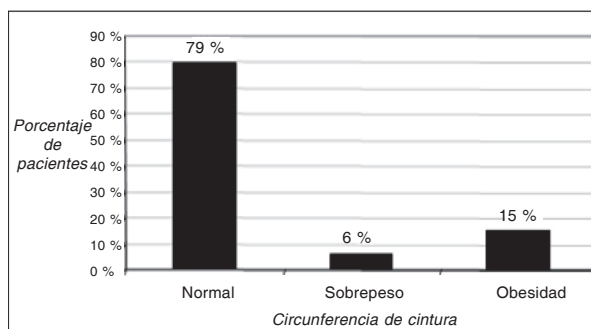
El 67 % de los obesos y el 76 % de los niños y adolescentes con sobrepeso presentaron valores de c-HDL menor a 40 mg/dl (Figura 6).

El 44 % de los sujetos con obesidad y el 32 % de los que tuvieron sobrepeso mostraron valores de TG mayores a 110 mg/dl (Figura 7).

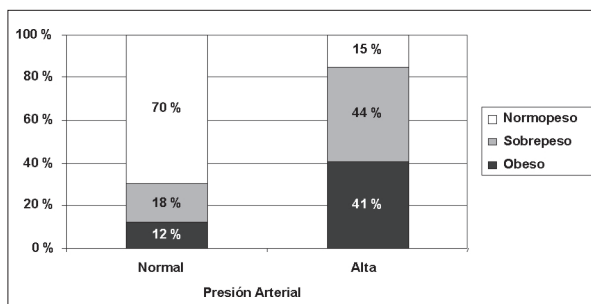
La media de leptina resultó significativamente mayor y la media de adiponectina fue significativamente menor en los individuos con diagnóstico de SM por cualquiera de los tres criterios que se utilizó ( $p < 0,01$ ) (Tabla 5).



**Figura 1.** Proporción de niños y jóvenes con obesidad o sobrepeso según el IMC



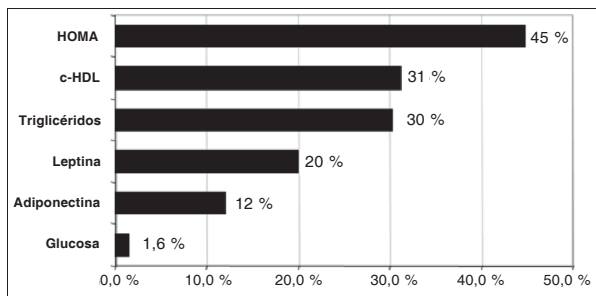
**Figura 2.** Proporción de niños y jóvenes con obesidad o sobrepeso según la circunferencia de cintura.



**Figura 3.** Asociación entre hipertensión, Obesidad y Sobrepeso.

**TABLA IV.** Porcentajes de niños y adolescentes con Síndrome Metabólico según criterios de tres autores

Autores	Síndrome Metabólico	
	Nº de Sujetos	%
Cook y colaboradores	21	15 (IC 95 10-22)
de Ferranti y colaboradores	25	18 (IC 95 11-25)
Weiss y colaboradores	19	14 (IC 95 8-21)



**Figura 4.** Porcentaje de pacientes con valores anormales (por fuera de la referencia) en estudios complementarios de laboratorio.

**TABLA V.** Relación entre SM por diferentes criterios y valores de Leptina y Adiponectina (n = 138)

Criterios	Síndrome Metabólico	Leptina ng/ml	Adiponectina ng/ml
Cook	Presente (n = 21)	14,1	6,7
	Ausente (n = 117)	10,4	12,4
de Ferranti	Presente (n = 25)	14,6	7,5
	Ausente (n = 113)	10,4	12,3
Weiss	Presente (n = 19)	15,3	6,2
	Ausente (n = 119)	10,2	12,5

## DISCUSIÓN

Se estima que es alta la probabilidad de la persistencia en la adultez de la obesidad que se inició en la infancia o en la adolescencia, algo que es particularmente preocupante cuando se acompaña de comorbilidades como hipertensión, dislipidemia o trastornos en la tolerancia a la glucosa. La obesidad en la infancia es un factor predictivo de SM en el adulto e incluso la capacidad de predicción aumenta, si la obesidad se acompaña de comorbilidades. A eso se agrega, el tiempo de evolución que llevan esas condiciones hasta la edad media

de la vida con un extendido lapso de exposición a afecciones que provocan así en forma temprana, enfermedad cardiovascular o diabetes, de consecuencias severas para la calidad y la expectativa de vida de todo individuo afectado. De allí la importancia de identificar los componentes del SM en la niñez y la adolescencia con sentido de intervenir para prevenir<sup>(54-56)</sup>.

Existen fuertes controversias para definir al SM en el adulto, aunque se coincide en los componentes (obesidad central, GAA/TGA o DM2, HTA y dislipidemia) pero no con los valores de corte o referencia para cada condición o la estrategia sobre cuáles y cuantos componentes se tienen que incluir, para definir al síndrome. También existe la discusión si la resistencia a la insulina es el factor fisiopatológico<sup>(57-59)</sup>. Ésto se acentúa más en pediatría en la que se han presentado diferentes criterios para definir los componentes y los valores de referencia (Tabla 2) pues no se ha validado ninguna clasificación ni los niveles de corte en niños y adolescentes, por lo que parte de las definiciones derivan de los conceptos de SM para adultos<sup>(14,15,30)</sup>.

De allí, que se propuso en primer lugar detectar sujetos con obesidad, sobrepeso y con afecciones que componen el SM en una población infanto-juvenil. Determinar la frecuencia de SM según distintos criterios y comparar entre ellos, los valores de leptina y adiponectina, dos hormonas con diferente comportamiento en la obesidad y en estados con resistencia a la insulina. En concordancia con IDF<sup>(4)</sup>, no se incluyó a niños menores de 6 años, debido a que no hay datos suficientes sobre este grupo.

En la muestra poblacional que se estudió, la frecuencia de sobrepeso y obesidad fue mayor si se calculó por IMC (36 %) que cuando se determinó por circunferencia de cintura (21 %) (Tabla 3, Figuras 1 y 2). Al discriminar la cifra por IMC, se observó que el 22 % tuvo sobrepeso y el 14 % presentó obesidad. Parte de los resultados fueron

similares a lo publicado por Kovalskys, Bay y col. en 2003 sobre IMC en población argentina de diversas regiones, en la que el sobrepeso fue de 20,8 %. En cambio, las cifras de obesidad del presente estudio fueron superiores al 5,4 % que se observó en aquella investigación<sup>(60)</sup>. Los resultados de circunferencia de cintura, coinciden con la publicación del NHANES-III para los niños de Estados Unidos, con una prevalencia que fue del 22 %<sup>(46)</sup>. Así como es similar el porcentaje de obesidad por IMC con el estudio español en KID que fue del 15,9 % en el grupo de 6 a 9 años de edad, la proporción de sobrepeso fue superior con el 22 % sobre 14,5 % que representó a toda la comunidad española<sup>(61)</sup>.

En forma similar con otros autores, se detectaron diferentes componentes del SM infantojuvenil: obesidad abdominal, dislipidemia (disminución del c-HDL y aumento de TG), HTA y un alto porcentaje de individuos con índice HOMA elevado (Tabla 4).

El porcentaje de 7 % de HTA que se halló en el presente trabajo, supera la prevalencia de 4,3 % de hipertensión y de 1,9 % de prehipertensión en niños y de 1,7 % en adolescentes de una población rural argentina<sup>(62)</sup>, también el 1 al 3,5 % que se alcanzó en una población comparable en menores de 16 años<sup>(63)</sup> pero fue menor que la detectada por Szer, Kovalskys y col. de 9,4 %, en escolares de entre 6 y 9 años (en Santa Teresita, Argentina)<sup>(64)</sup>. Asimismo, fue marcada la asociación entre obesidad, sobrepeso e HTA ( $p < 0.0001$ ) en concordancia con otros estudios<sup>(63,65,66)</sup> (Figura 3).

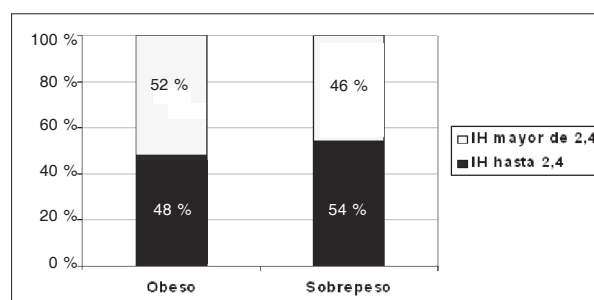
La HTA se diagnostica cada vez con mayor frecuencia en los niños y en el contexto de otros factores de riesgo, amplifica su potencial riesgo cardiovascular. Es aún difícil comparar la frecuencia de la HTA en pediatría, ya que hay una marcada discrepancia metodológica, racial, por edad y de estilo de vida en los informes, pero es consistente la opinión sobre la diferencia en la frecuencia de HTA entre niños con normopeso y con sobrepeso/obesidad y particularmente, la alta asociación con obesidad central infantil<sup>(63)</sup>.

El porcentaje de niños y adolescentes con SM varió moderadamente de acuerdo al criterio que se utilizó (Tabla 4). Con las referencias de Weiss hubo un 14 % de personas con SM, según Cook la proporción fue de 15 % y al seguir a de Ferranti hubo un 18 % de individuos con SM. Se conjetura que el mayor porcentaje con los criterios de de Ferranti se debería a que los Pc y los valores de corte son más estrictos.

El estudio agrupa a niños y jóvenes que ya tienen obesidad con uno más componentes del SM, lo cual dificulta la comparación con investigaciones de prevalencia poblacional y muestra una proporción más elevada de afectados que la publicación sobre adolescentes bajo criterios del ATP III en los EE.UU. con el 12 %<sup>(67)</sup>, o el NHANES III con criterios del ATP III modificados para adolescentes (12 a 19 años) con 10 % o un reciente trabajo que utiliza los dos criterios ajustados por edad y género a los adolescentes, del ATP III con 7,6 % e IDF (International Diabetes Federation) con 9,6 %, valores que se duplicaron con referencia a la década anterior<sup>(69)</sup>.

La elevación del índice HOMA fue la alteración más común entre los estudios complementarios que se realizaron (Figuras 4 y 5). A semejanza con los trabajos publicados por Hirschler, Jadzinsky y col.<sup>(70)</sup> se halló que la resistencia a la insulina estimada por el índice HOMA en niños y adolescentes obesos, se asoció con los componentes del SM. Se acepta que el índice HOMA es un método sencillo y económico para investigaciones epidemiológicas, pero aún discutible en el uso clínico. Se lo ha comparado y validado con el estándar de oro que es el método de la pinza o clamp y con la prueba de tolerancia a la insulina<sup>(71,72)</sup> y permanece como el procedimiento subrogado que se usa con mayor amplitud en pediatría. Tiene una alta correlación con la insulina de ayunas pues la glucemia se mueve dentro de un estrecho margen en los niños (aún en obesos), en cambio la insulinemia muestra una fuerte variabilidad fisiológica<sup>(73,74)</sup>.

Así evaluados, los resultados muestran coincidencia con otros autores, ya que se halló que la resistencia a la insulina es mayor particularmente en aquellos con adiposidad central (aumento del tejido adiposo visceral)<sup>(75)</sup>.

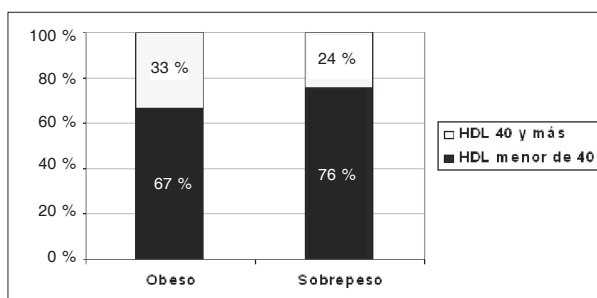


**Figura 5.** Distribución proporcional del valor del índice HOMA en niños y adolescentes con obesidad o sobrepeso. IH; Índice HOMA

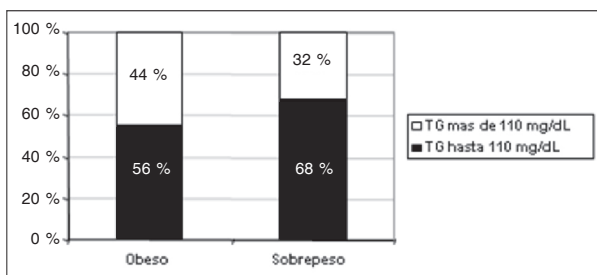
Se observó que en niños y adolescentes obesos existen alteraciones tempranas en el perfil lipídico típicas del SM, particularmente hipertrigliceridemia y disminución del c-HDL, que además coincide con lo que refirió Cook<sup>(15)</sup> (Figuras 6 y 7). En cambio, las alteraciones en la glucemia fueron las menos comunes. Aún así, la glucosa en ayunas alterada y/o la tolerancia alterada a la glucosa pueden ser manifestaciones tempranas en la obesidad infantil y un preludio de la diabetes. En otras partes del mundo representa un creciente problema.

Asimismo, se encontraron semejanzas al trabajo de Hirschler y col., quienes informaron que los niños y niñas con obesidad en la Argentina muestran una alta asociación entre el exceso de grasa en el tronco con la presencia de alteraciones metabólicas. Los valores altos de la circunferencia de cintura corregida por edad y género, se asociaron al aumento de la resistencia a la insulina, el descenso del c-HDL, la elevación de los TG y escasas alteraciones de la glucosa. Estimaron que la circunferencia de cintura es un buen indicador de trastornos metabólicos durante el período de crecimiento<sup>(76,77)</sup>.

Los resultados confirman que los niños o adolescentes con obesidad o sobrepeso presentaron



**Figura 6.** Distribución proporcional del c-HDL en niños y adolescentes con obesidad o sobrepeso.



**Figura 7.** Asociación entre TG y obesidad - sobrepeso

valores de leptina más elevados que en los sujetos con normopeso ( $p = 0.001$ ) (Tabla 5). Así se ha informado en distintas publicaciones, ya que los obesos desde el período neonatal hasta la ancianidad, presentan mayores niveles séricos de leptina si se compara con personas de peso normal<sup>(78-80)</sup>. En coincidencia con varios investigadores, se demuestra que la leptina correlaciona positivamente con la adiposidad<sup>(81-84)</sup>. Además, se opina que la leptina elevada es un factor de riesgo de ECV e incluso que sería el marcador más sensible para predecir la acumulación de factores de riesgo de ECV<sup>(85)</sup> y la presencia de SM en niños de edad escolar, ya que leptina y adiponectina empeoran bruscamente cuando un niño muestra cualquier componente del SM<sup>(86)</sup>.

En la población que se estudió se hallaron valores de adiponectina menores a 5 ng/mL solo en obesos y en quienes tuvieron sobrepeso. En cambio no se encontró en ninguno de los niños o adolescentes con normopeso. Se observó la diferencia de medias de adiponectina entre los individuos que tenían y los que no presentaban SM, (bajo cualquier clasificación) (Tabla 5). Los resultados son comparables a un estudio de 230 jóvenes de ambos géneros, con edades entre 10 y 19 años, sin diabetes, donde se determinó que los niveles de adiponectina tenían una relación inversa con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, la concentración de insulina, los TG y una relación directa con los niveles de c-HDL<sup>(87,88)</sup>.

Los investigadores consideran que la adiponectina no es solo un marcador de adiposidad central, sino que en el caso particular de las niñas contribuye al deterioro metabólico ya que existe una regulación compleja de la secreción y una depuración de adiponectina que depende de la edad y del género<sup>(53)</sup>. Los hallazgos en la población pediátrica de la relación entre adiponectina y marcadores metabólicos, ha sido consistente en diferentes grupos raciales y étnicos<sup>(89)</sup>. La adiponectina tendría efectos sensibilizadores a la acción de la insulina y de protección cardiovascular<sup>(81)</sup>.

Diversos estudios poblacionales señalan que los marcadores biológicos de inflamación predicen ECV. Así, la elevación de los niveles séricos de la proteína C reactiva (PCR), de interleuquina 6 (IL-6), de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y de leptina y la disminución de los niveles de adiponectina e interleuquina-10 (IL-10) son los que presentan una mayor correlación con las alteraciones que constituyen el SM.



Se concluye que no existen diferencias marcadas en el número de sujetos que detectan con SM en niños y adolescentes a partir de las definiciones de Cook, Weiss o De Ferranti, aunque ésta parece determinar una mayor proporción de individuos como consecuencia probable que los percentiles y los valores de corte son más estrictos (aunque no se determinó sensibilidad y especificidad). Fue importante el número de niños obesos con hipertensión arterial y también la frecuencia en la alteración del índice HOMA. La media de leptina fue significativamente mayor y la media de adiponectina fue significativamente menor en los pacientes con diagnóstico de SM de acuerdo a las tres clasificaciones que se utilizaron.

Se necesita realizar el esfuerzo para establecer criterios uniformes para diagnosticar el SM en la infancia y la adolescencia. Mientras tanto, el pediatra debe buscar activamente los componentes del SM en niños y jóvenes con sobrepeso u obesidad e intervenir en forma temprana (particularmente intentar el descenso del peso corporal) para evitar o retardar la aparición de comorbilidades (hipertensión, dislipidemia, trastornos en tolerancia a la glucosa o diabetes de tipo 2) de alto compromiso para la salud, en todas las edades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S, Bazzare T.** Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from de Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 106:143-60, 2002
2. **Nader PR, O'brien M, Houts R, Bradley R, Bel-sky R, Crosnoe R, Friedman S, Mei Z, Susman EJ.** Identifying Risk For Obesity In Early Childhood. *Pediatrics* 118:594-601, 2006
3. **Dietz WH.** Health consequences of obesity in youth: childhood Predictors of adult Disease. *Pediatrics* 101(suppl.):518-525, 1998
4. **Slyper A.** The pediatric obesity epidemic: causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2540-2547, 2004
5. **Serra L, Rivas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L.** Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 121:725-732, 2003
6. **Núñez-Rivas H, Monge-Rojas R, León H, Roselló M.** Prevalence of overweight and obesity among Costa Rica elementary school children. *Pan Am J Public Health* 13:24-31, 2003
7. **Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A, Jones E, Guzmán-González V.** Alta prevalencia de obesidad y obesidad abdominal en niños escolares entre 6 y 12 años de edad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 64:362-369, 2007
8. **Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM.** High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA* 299:2401-2405, 2008
9. **Hirschler V, Roque M, Calcagno ML, Gonzalez C, Aranda C.** Maternal waist circumference and the prediction of children's metabolic syndrome *Arch Pediatr Adolesc Med.* 161:1205-10, 2007
10. **Hirschler V; Maccallini G; Karam C; Gonzalez, C.; Aranda C.** Are girls more insulin-resistant than boys? *Clinical Biochemistry Clin Biochem.* 42:1051-1056, 2009
11. **Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M.** Aspectos clínicoepidemiológicos de la obesidad infantil. *An Pediatr.* 68E1:45-51, 2008
12. **Gogia A, Agarwal PK.** Metabolic syndrome. *Indian J Med Sci.* 60:72-81, 2006
13. **Venkatapuram S, Shannon RP.** Managing atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Am J Ther.* 13:64-71, 2006
14. **Weiss R, Caprio S.** The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 19: 405-419, 2005
15. **Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S.** Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 350:2362-2374, 2004
16. **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.* 157:821-827, 2003
17. **Yoshinaga M, Tanaka S, Shimago A, Sameshima K, Nishi J, Nomura Y, Kawano Y, Hashiguchi J, Ichiki T, Shimizu S.** Metabolic Syndrome in Overweight and Obese Japanese Children. *Obes Res.* 13:1135-1140, 2005
18. **Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M.** On Behalf of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Lancet* 369:2059-2061, 2007
19. **Cruz MI, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GDC, Goran MI.** Pediatric Obesity and Insulin Resistance: Chronic Disease Risk and Implications for Treatment and Prevention Beyond Body Weight Modification. *Annu Rev Nutr.* 25:435-68, 2005
20. **Goran MI, Ball GDC, Cruz M.** Obesity and Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 1417-1427, 2003
21. **Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR.** Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 138:469-473, 2001

22. **Kwiterovich PO.** Recognition and Management of Dyslipidemia in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 93:4200-4209, 2008
23. **Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR.** Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva Med.* 47:229-44, 2005
24. ATP III. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Evaluation Program (Ncep) Expert Panel Of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001
25. **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.* 15:539-553, 1998
26. **Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML.** American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. 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; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 119:628-647, 2009
27. **Duncan GE, Li SM, Zhou XH.** Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 27:2438-2443, 2004
28. **Cruz ML, Goran MI.** The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 4:53-62, 2004
29. **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* 110:2494-2497, 2004
30. **Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E.** Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28:833-841, 2004
31. **Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS.** The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 103:1175-1182, 1999
32. **Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Wacławski MA, Daniels SR.** Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 135:458-464, 1999
33. **Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniels LA.** Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. *Int J Obes (Lond).* 30:835-860, 2000
34. **Reaven GM.** The fourth Musketeer-from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia.* 38:3-13, 1995
35. **Shulman GI.** Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin invest.* 106:171-176, 2000
36. **Friedman JM.** Obesity in the new millennium. *Nature* 404:632-634, 2000
37. **Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y.** Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med.* 2:800-803, 1996
38. **Hotamisligil GS.** The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 245:612-625, 1999
39. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432, 1994
40. **Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV.** Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45:1455-1462, 1996
41. **Garcia Mayor RV, Andrade MM, Ríos M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF.** Serum Leptin Levels in Normal Children: Relationship to Age, Gender, Body Mass Index, Pituitary-Gonadal Hormones, and Pubertal Stage. *JCEM* 82:2849-2855, 1997
42. **Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight - reduced subjects. *Nat Med.* 1:1155-1161, 1995
43. **Segal KR, Landt M, Klein S.** Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 45:988-991, 1996
44. **Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J, Laville M.** The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest.* 98:251-255, 1995
45. **Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M.** Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 45:695-698, 1996
46. **Fernandez-Real JM, Casamitjana R, Ricart-Engel W.** Leptin is involved in gender-related differences in insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 49:505-511, 1998
47. **Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K.** cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221:286-289, 1996
48. **Shapiro L, Scherer PE.** The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol.* 8:335-338, 1998

49. **Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH.** Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones* 41:20-24, 2009
50. **Hara K, Yamauchi T, Kadowaki T.** Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans". *Curr. Diab. Rep.* 5:136-140, 2005
51. Fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of highblood pressure in children and adolescents, National Institute of Health 2005. NIH Publication No. 05-5267 revised May 2005
52. **Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
53. **Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ.** Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:2402-2410, 2000
54. **Aggoun Y.** Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res.* 61:653-659, 2007
55. **Terry T-K Huang TT-K, Nansel TR, Belsheim AR, Morrison JA.** Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Pediatric Metabolic Syndrome Components in Relation to Adult Metabolic Syndrome: The Princeton LRC Follow-up Study. *J Pediatr.* 152:185-190, 2008
56. **Schmidt MD, Dwyer T, Magnussen CG, Venn AJ.** Predictive associations between alternative measures of childhood adiposity and adult cardiometabolic health. *Intern J Obesity* 35:38-45, 2010
57. **Reaven G.** The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary. *Am J Clin Nut.* 83:1237-1247, 2006
58. **Kahn R.** Metabolic syndrome-what is the clinical usefulness? *Lancet* 7:371:1892-1893, 2008
59. **Tenenbaum A, Fisman EZ.** "The metabolic syndrome... is dead": these reports are an exaggeration. *Cardiovasc Diabetol.* 27:10:11-14, 2011
60. **Kovalskys I, Bay L, Horvscovici CR, Berner E.** Prevalencia de obesidad en una población de 10 a 19 años en la consulta pediátrica. *Arch Argent Pediatr.* 101:1-7, 2003
61. **Serra L, Rivas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L.** Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio en Kid (1998-2000). *Med Clin (Barc).* 121:725-732, 2003
62. **Díaz A., Tringler M, Molina JD, Díaz MC, Geronim V, Aguera D y Grenovero MS.** Control de la presión arterial y prevalencia de hipertensión arterial en niños y adolescentes de una población rural de Argentina. Datos preliminares del Proyecto Vela. *Arch Argent Pediatr.* 108:68-74, 2010
63. **Lurbe Ferrer E.** Nuevos hitos en la evaluación de la presión arterial en niños y adolescentes. *An Pediatr (Barc).* 64:111-113, 2006
64. **Szer G, Kovalskys I, De Gregorio MJ.** Prevalencia de sobrepeso, obesidad y su relación con hipertensión arterial y centralización del tejido adiposo en escolares. *Arch Argent Pediatr.* 108:492-498, 2010
65. **Yoshinaga M, Sameshima K, Jougasaki M, Yoshikawa H, Tanaka Y, Hashiguchi J, Yoshinaga M, Sameshima K, Jougasaki M, Yoshikawa H, Tanaka Y, Hashiguchi J, Yoshikawa H, Tanaka Y, Hashiguchi J, Tahara H, Ichiki T, Shimizu S, Nakamura K.** Emergence of cardiovascular risk factors from mild obesity in Japanese elementary school children. *Diabetes Care* 29:1408-1410, 2006
66. **Hamidi A, Fakhrzadeh H, Moayeri A, Pourebrahim R, Heshmat R, Noori M, Rezaeikhah Y, Larijani B.** Obesity and associated cardiovascular risk factors in iranian children: a cross-sectional study. *Pediatr Int.* 48:566-571, 2006
67. **Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian SA.** The Metabolic Syndrome in healthy children using in-vivo insulin sensitivity measurement. *Pediatr Res.* 55:145A, 2004
68. **Ford ES, Giles WH, Dietz WH.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356-359, 2002
69. **Joliffe CJ, Janssen I.** Development of age-specific metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. *J Am Coll Cardiol.* 49:891-898, 2007
70. **Hirschler V, Calcagno ML, Aranda C, Macalini G, Jadzinsky M.** Síndrome metabólico en la infancia y su asociación con insulinorresistencia *Arch Argent Pediatr.* 104:486-491, 2006
71. **Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H.** Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22:818-822, 1999
72. **Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M.** Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:57-63, 2000
73. **Schwartz B, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR.** Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care* 31:783-778, 2008
74. **Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S.** Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 346:802-810, 2002
75. **Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA.** Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 29:1599-1604, 2006
76. **Hirschler V, Aranda C, Oneto A, González C, Delfino AM, Clemente G, Portanova M, Jadzinsky M.** ¿Es la Acanthosis Nigricans un signo de insulinorresistencia en adolescentes obesos?. *Arch Arg Pediatr.* 102:115-120, 2004
77. **Hirschler V, Delfino AM, Clemente G, Aranda C, Calcagno M De L, Petinicchio H, Jadzinsky M.** ¿Es la circunferencia de cintura un componente del Síndrome Metabólico en la infancia?. *Arch Arg Pediatr.* 103:7-13, 2005

78. **Hassink S, Sheslow D, Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF.** Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatr.* 96:201-203, 1996
79. **Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, Berioli MG, Bacosi ML, Contessa G.** Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obesity* 21:881-890, 1997
80. **Holub M, Zwiauer K, Winkler C, Dillinger-Paller B, Schuller E, Schober E, Stöckler-Ipsiroglou S, Patsch W, Strobl W.** Relation of plasma leptin to lipoproteins in overweight children undergoing weight reduction. *Int J Obesity* 23:60-66, 1999
81. **Byrnes SE, Baur LA, Bermingham M, Brock K, Steinbeck K.** Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pubertal children. *Int J Obesity* 23:146-150, 1999
82. **Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, Izumi I, Hirano T, Matsui A.** Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children. *Clin Endocrinol.* 49:385-389, 1998
83. **Perrone L, Carbone MT, Marotta A, Palombo G, Francese M, Cioffi M, del Giudice EM.** Leptin level and structure in italian obese children. *Nutr Res.* 18:1493-1498, 1998
84. **Horlick MB, Rosenbaum M, Nicolson M, Levine LS, Fedun B, Wang J, Pierson RN Jr, Leibel RL.** Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:2509-2518, 2000
85. **Efstratiadis G, Nikolaidou C, Vergoulas G.** Leptin as a cardiovascular risk factor. *Hippokratia* 11:163-170, 2007
86. **Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, Kono Y.** Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J.* 72:1874-1978, 2008
87. **Huang KC\*, Lue BH, Yen RF, Shen CG, Ho SR, Tai TY, Yang WS.** Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents. *Obesity Res.* 12:119-124, 2004
88. **Arita Y.** Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 257:79-83, 1999
89. **Nemet D, Wang P, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Engelman L, Cooper DM.** Adipocytokines, body composition and fitness in children. *Pediatr Res.* 53:148-152, 2003