

REVISIÓN

Síndrome metabólico en la infancia. Actualización

I. Vitoria Miñana, B. Ferrer Lorente, J. Dalmau Serra
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital «La Fe». Valencia

Resumen

En este artículo se revisa la evolución del concepto de síndrome metabólico, tanto en adultos como en niños y adolescentes. Se establecen los datos que deben hacer sospechar el diagnóstico en atención primaria. Se actualizan los conocimientos acerca de la interconexión entre el síndrome metabólico, la insulinorresistencia y el estado inflamatorio, haciendo hincapié en los posibles factores dietéticos.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Síndrome metabólico, insulinorresistencia, dislipidemia, obesidad

Abstract

Title: The metabolic syndrome in children. Update

We review the evolution of the concept of metabolic syndrome in adults and in children and adolescents. It provides data that should be suspected diagnosis in primary care. It is updated knowledge about the interconnection between metabolic syndrome, insulin resistance and inflammatory state, with emphasis on possible dietary factors.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, obesity

Introducción

Se denomina síndrome metabólico (SM) a un conjunto de alteraciones metabólicas que incluyen insulinorresistencia (IR), hipertensión arterial (HTA), dislipidemia y obesidad central. El SM representa un factor de riesgo importante de desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) arteriosclerótica y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹. La relación de estas comorbilidades asociadas a la obesidad y al desarrollo de ECV está demostrada en adultos. Aunque inicialmente fue pensado para aplicarlo sólo a la población adulta, cada vez hay mayor interés en describir este síndrome en niños y adolescentes para poder prevenir su presencia en edades posteriores².

Lo que hoy se conoce como SM inicialmente se describió como síndrome X. En 1988, Reaven³ describió el síndrome X basándose en las evidencias previas del papel etiopatogénico de la IR en la DM2. Dicho autor postuló que la IR era un trastorno fisiopatológico que determinaba un riesgo mayor al promedio de desarrollar no sólo DM2, sino también ECV a través de la existencia de tres alteraciones relacionadas con la IR: disregulación glucémica, lipídica y hemodinámica (figura 1). Así, Reaven propuso que la IR y la hiperinsulinemia secundaria son el sustrato para el desarrollo de la hiperglucemia y la hipertrigliceridemia con colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) bajo y HTA, y que por medio de dichas alteraciones se explicaría el riesgo incrementado de ECV y DM2.

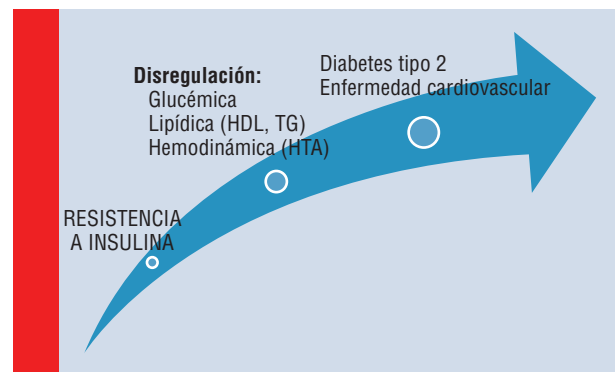


Figura 1. Síndrome metabólico. Mecanismos propuestos por Reaven³

Desde esta primera descripción de lo que luego se llamaría SM, ha habido distintas definiciones tanto en adultos como en niños. Hace 4 años publicamos en esta revista un artículo sobre el SM en niños⁴, y desde entonces ha habido nuevas definiciones o consensos al respecto, así como nuevos enfoques, cuyo contenido pretende actualizarse en el presente trabajo.

Síndrome metabólico en adultos

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el SM como una situación en la que deben coexistir tres crite-

rios⁵. Se incluye como criterio principal y necesario la IR, concepto que engloba la tolerancia anormal a la glucosa en ayunas o tras una sobrecarga de glucosa, la DM2 y la disminución de la sensibilidad a la insulina (hiperinsulinismo en situación de euglucemia). Los otros dos criterios deben ser algunos de los cuatro siguientes: cociente cintura-cadera y/o índice de masa corporal (IMC) superior a 30, dislipemia, HTA y microalbuminuria. Así pues, esta definición de SM de la OMS es glucocéntrica.

En 2001, el Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP) (Adult Treatment Panel [ATP] III)⁶ exigía la presencia de tres o más alteraciones entre las siguientes: obesidad central (definida como perímetro abdominal >102 cm en varones o >88 cm en mujeres), triglicéridos (TG) elevados (≥ 150 mg/dL), c-HDL reducido (<40 mg/dL en varones o <50 mg/dL en mujeres), HTA (presión arterial [PA] sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg) y glucemia basal ≥ 110 mg/dL. Esta definición no incluye la IR como criterio diagnóstico imprescindible. A diferencia de la de la OMS, es una definición lipiocéntrica. En este sentido, debe tenerse en cuenta que la finalidad del NCEP es disminuir la morbilidad asociada a la hipercolesterolemia; de ahí que el primer objetivo sea disminuir las cifras de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), y el segundo disminuir la prevalencia de SM. El Panel III no encontró suficiente evidencia para recomendar la medición sistemática de la resistencia a la insulina (p. ej., determinando la insulínemia), el estado proinflamatorio (p. ej., mediante la proteína C reactiva de alta sensibilidad) o el estado protrombótico (p. ej., mediante el fibrinógeno o el inhibidor-1 del activador del plasminógeno).

En el año 2005, la International Diabetes Federation (IDF)⁷ se esforzó por acercarse a los criterios iniciales de la OMS y no exigía la presencia de IR como imprescindible, aunque sí el perímetro abdominal. Con este cambio de enfoque se estaba asumiendo que el grado de disposición de la grasa (obesidad central o visceral) sería el responsable de las alteraciones tanto lipídicas como glucémicas. El criterio necesario sería la obesidad central, definida como perímetro abdominal según la etnia (para población europea se aceptan como valores límite 94 cm en varones y 80 cm en mujeres). Si el IMC es >30, la obesidad central se asume y no hace falta medir el perímetro abdominal. Además, sería necesaria la presencia de dos de los siguientes cuatro factores: TG elevados (≥ 150 mg/dL), c-HDL reducido (<40 mg/dL en varones o <50 mg/dL en mujeres), HTA (PA sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg), o si el paciente recibe tratamiento específico por estas anomalías, y glucemia elevada en ayunas (glucemia basal ≥ 100 mg/dL) o diagnóstico previo de DM2.

En 2009 se trató de llegar a un consenso entre distintas sociedades científicas (IDF; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity)⁸, sin que se requiriera un criterio indispensable. Los criterios son básicamente los mismos que los anteriores, excepto que el perímetro abdominal se

medirá en función del origen étnico y que la determinación de glucemia en ayunas se establecerá a partir de ≥ 100 mg/dL.

Estos enfoques del SM, así como la evolución histórica de su definición, ponen de manifiesto una serie de inconvenientes. En primer lugar, no predicen un mayor riesgo de futuras complicaciones que el que predice individualmente cada uno de sus componentes. Además, algunos autores⁹ indican que se simplifica un problema mucho más complejo, ya que el empleo del término «síndrome» es sólo indicativo de una agrupación de signos o condiciones asociados, pero entre los que no hay establecidos unos criterios de causalidad. Sin embargo, también reúne una serie de ventajas. Así, hace accesible al clínico una herramienta basada en criterios fáciles de medir, y aumenta el grado de concienciación sobre la importancia de ciertos factores subclínicos, como los factores de riesgo en pacientes obesos, lo que permite realizar una posible prevención secundaria mediante la intervención precoz.

Síndrome metabólico en niños y adolescentes

Aunque el SM puede demostrarse en la edad pediátrica, no existen unos criterios claramente definidos para su diagnóstico. Dado que cada uno de los factores involucrados tiene una tendencia (*tracking*) para mantenerse a lo largo de la infancia y adolescencia hasta llegar al periodo adulto¹⁰, se ha propuesto extrapolar los criterios de adultos a los correspondientes a valores pediátricos para cada edad y sexo¹¹.

Las principales propuestas son las de De Ferranti et al. (2004), Cook et al. (2003) y la IDF (2007). Tienen en común que exigen 3 de los 5 criterios, al igual que hacía la ATP III del NCEP para adultos. Así, Cook et al.¹², basándose en las directrices de la NCEP de 1992 y publicadas antes de la ATP III, usa unos criterios más restrictivos tanto lipídicos como de perímetro abdominal. Para adolescentes propone obesidad central (definida como perímetro abdominal >percentil 90 para la edad y el sexo [NHANES III]), TG elevados (≥ 110 mg/dL), c-HDL reducido (<40 mg/dL), PA superior al percentil 90 para la edad, el sexo y la talla, y glucemia basal ≥ 110 mg/dL.

Por su parte, De Ferranti et al.¹³ proponen valorar como criterios de obesidad central (definida como perímetro abdominal >percentil 75 para la edad y el sexo [NHANES III]), TG elevados (≥ 100 mg/dL), c-HDL reducido (<50 mg/dL, excepto en adolescentes de 15-19 años, en los que el punto de corte es de 45 mg/dL), PA superior al percentil 90 para la edad, el sexo y la talla, y glucemia basal ≥ 110 mg/dL. También en 2004, Weiss et al.¹⁴ propusieron una definición más simple del SM en niños al aceptar el valor de z-IMC como equivalente al del perímetro abdominal o el índice de homeostasis de la glucosa (índice HOMA), en vez de la glucemia elevada.

Finalmente, la IDF (2007)¹⁵ propone una nueva definición de SM para niños y adolescentes según grupos de edad: 6-10, 10-16 y >16 años. La IDF indica que el SM no deberá diagnos-

TABLA 1

Criterios diagnósticos del síndrome metabólico en niños, y prevalencia según dichos criterios

	Cook et al., 2003 ¹²	De Ferranti et al., 2004 ¹³	Weiss et al., 2004 ¹⁴	IDF 2007 ¹⁵ 10-16 años	Tapia et al., 2007 ¹⁷
Perímetro abdominal	≥P 90 (NHANES III)	≥P 75 (NHANES III)	z-IMC >2	Gráficas según edad, sexo y etnia	≥P 90 (AEP-SENC-SEEDO-02)
Triglicéridos (mg/dL)	≥110	≥100	≥100	≥150	≥P 90 (NHANES III)
c-HDL (mg/dL)	<40	<50	<50	<40 en varones <50 en mujeres	<40
Presión arterial	≥P 90 (NHBPEP)	≥P 90 (NHBPEP)	≥P 90 (NHBPEP)	Presión arterial sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mmHg	≥P 90 (Estudio RICARDIN-95)
Glucemia (mg/dL)	≥110	≥110	Tolerancia (ADA) HOMA-R	≥100	≥100 o HOMA-R >3,8
Prevalencia	28,7% de obesos	33% de obesos	38,7% de obesos	—	18,6-34% de obesos

AEP-SENC-SEEDO: Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Nutrición comunitaria-Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. c-HDL: colesterol HDL; P: percentil.

ticarse en niños menores de 10 años, pero en los niños que presenten obesidad abdominal se deberá insistir en la reducción de peso. En los niños mayores de 10 años, el SM se puede diagnosticar con la obesidad abdominal (utilización de los percentiles del perímetro abdominal, para los que deben tener en cuenta las características étnicas) y la presencia de dos o más características clínicas: TG elevados (≥150 mg/dL), c-HDL reducido (<40 mg/dL en varones y <50 mg/dL en mujeres), HTA (PA sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mmHg) y glucemia basal ≥100 mg/dL (se recomienda realizar el test de tolerancia oral de glucosa) o diagnóstico previo de DM2. En los niños mayores de 16 años pueden utilizarse los criterios de adulto de la IDF. Cada vez hay más trabajos que ponen en duda que, según la IDF, no se pueda diagnosticar de SM a los niños menores de 10 años, pues presentan alteraciones analíticas y clínicas semejantes a las de adolescentes¹⁶.

En nuestro país, Tapia et al.¹⁷ también han publicado una propuesta de SM que tiene en cuenta las tablas de referencia españolas a las que se ajustarían los puntos de corte para cada uno de los parámetros diagnósticos. Así, el perímetro de la cintura se refiere a las tablas de la AEP-SENC-SEEDO¹⁸, y los percentiles de PA a los valores establecidos por el estudio RICARDIN^{19,20}. Sin embargo, tampoco en estos valores hay un consenso generalizado. Así, para los percentiles del perímetro de la cintura también hay datos españoles publicados por Moreno et al.²¹. Por otra parte, el Comité de Nutrición de la AEP²² propone referir las cifras de PA a los valores de percentiles por edad, sexo y talla del Programa Nacional de Hipertensión Arterial americano²³. En la tabla 1 se muestra los criterios de Tapia et al.¹⁷ junto con los enumerados anteriormente.

Según el tipo de criterio empleado, las cifras de frecuencia son distintas y dispares. Así, en el trabajo de Cook et al., la incidencia de SM en adolescentes americanos es del 4,2% si no tienen sobrepeso y del 30% en los que tienen sobrepeso. En el estudio de De Ferranti et al. la incidencia de SM en adolescentes americanos es del 1,6% de la población y del 33% en

los obesos. Según los criterios de Weiss et al., el porcentaje de niños obesos con SM sería del 38,7% y, finalmente, en el trabajo español de Tapia et al. el porcentaje de niños obesos con SM sería del 18,6% si se exige una glucemia superior a 100 mg/dL y del 34% si se valora el índice HOMA superior a 3,8. Por otra parte, un estudio de Goodman et al.²⁴ muestra claramente estas diferencias de prevalencia con rangos del 15 al 50% en función de la definición empleada. Según nuestra experiencia²⁵, si se aplican los criterios de Weiss et al. aceptando un valor del índice HOMA de 3,8, el porcentaje de SM es del 65,7% en una muestra seleccionada de pacientes obesos. Además, en dicho trabajo se puso de manifiesto que la prevalencia de HTA con monitorización ambulatoria de la PA fue del 20%, más frecuente en los pacientes que tenían más criterios de SM, lo que apoya una vez más la idea de que el agrupamiento de criterios aumenta el riesgo de patología.

Sospecha del síndrome metabólico en el niño obeso desde atención primaria

En atención primaria es importante hacer una evaluación y un seguimiento de los factores de riesgo implicados en el SM, para lo que es importante tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Determinar el IMC utilizando tablas de referencia validadas. Aunque no es imprescindible, la medición del perímetro abdominal añade información pronóstica. En España se dispone de gráficas de referencia realizadas con esta finalidad, como se indicó anteriormente.
- Determinación de la PA referida a la edad, el sexo y la talla.
- Alteración del metabolismo lipídico. Se valorará especialmente los TG y el c-HDL.
- Alteración del metabolismo hidrocarbonado. Es útil la glucemia y la insulinemia. Clínicamente, la hiperinsulinemia puede acompañarse de acantosis nigricans, alteración dermatológica con hiperqueratosis e hiperpigmentación (lesiones de color gris pardusco y engrosadas, que dan un aspecto algo



Figura 2. *Acanthosis nigricans* en el cuello de un paciente obeso

verrucoso con una superficie aterciopelada) en la nuca y el cuello, los pliegues cutáneos y las axilas (figura 2).

Síndrome metabólico, insulinoresistencia y estado inflamatorio

La obesidad en sí misma no es un criterio suficiente para pronosticar un SM. Lo es más la distribución de la grasa. Así, la distribución visceral de la grasa es el factor que más se asocia al SM en la infancia y a la ECV en el adulto²⁶. La grasa visceral es uno de los principales factores de riesgo de IR, mecanismo central probable del SM.

El grado de IR se mide en función de la respuesta a una prueba oral de sobrecarga de glucosa, de modo que estimula la liberación de insulina desde el páncreas y favorece la entrada de glucosa en las células periféricas. Mientras los individuos insulino-sensibles tienen una secreción normal de insulina y un aclaramiento rápido de la glucosa en sangre, los insulino-resistentes tienen cierto grado de hiperinsulinemia que fuerza a la glucosa a entrar en las células. Es importante comprender que no se puede simplificar tanto esta idea, de modo que un individuo sea insulino-sensible o insulino-resistente. Actualmente, se cree que diversas células y tejidos de un mismo individuo tienen diferentes sensibilidades a la insulina, lo que contribuye a la expresión variable del fenotipo del SM²⁷.

Hay estudios que demuestran una asociación entre la IR y la HTA. Los mecanismos implicados serían consecuencia del efecto de la insulina sobre el sistema nervioso simpático, la retención renal de sodio y la estimulación del crecimiento de músculo liso vascular¹¹.

También se ha comprobado una asociación entre la hiperinsulinemia y el metabolismo lipídico. La hiperinsulinemia estimula

la síntesis lipídica al aumentar la transcripción de los genes de las enzimas lipogénicas en el hígado, de modo que hay una sobreproducción de VLDL e hipertrigliceridemia secundaria²⁸.

Junto con la IR, el SM en niños se asocia a un estado proinflamatorio, aunque no se sabe aún si el estado proinflamatorio es el resultado del SM y la IR, o si el aumento de las citoquinas inflamatorias de los adipocitos son responsables de la IR y el SM.

Se ha comprobado una asociación entre la IR y un aumento de las adipocitoquinas proinflamatorias TNF-alfa e interleucina 6 producidas por el tejido adiposo, así como una disminución de la adiponectina, de acción antiinflamatoria²⁹.

Perspectivas

En los últimos años se ha hecho hincapié en el papel de cuatro elementos que influirían en la producción de grasa en el hígado y, por tanto, agravarían la IR. Estos elementos son las grasas trans, los aminoácidos de cadena ramificada, el etanol y la fructosa. Estos cuatro sustratos no son regulados por la insulina y liberan productos metabólicos intermedios a la mitocondria hepática, provocando un aumento de la lipogénesis hepática y el almacenamiento de grasa ectópica. Este nuevo enfoque fortalece los consejos ya establecidos de prevención del SM³⁰:

- Reducción de la disponibilidad de sustrato: restricción calórica, fundamentalmente de los sustratos lipogénicos.
- Reducción del sustrato hepático de la carga glucémica, mediante el aporte de más hidratos de carbono complejos y fibra alimentaria, y evitando el exceso de carga proteica.
- Aumento de la sensibilidad de la insulina en el músculo y el hígado mediante el ejercicio físico.

Conclusiones

Como indicábamos en 2008⁴, es muy importante consensuar una definición del SM en los niños que permita trabajar con los mismos criterios. Probablemente, la causa primaria es la distribución visceral de la grasa y la consecuente resistencia a la insulina, por lo que los índices HOMA pueden ser una herramienta útil y práctica. Una vez diagnosticado el SM, se sigue considerando que hay que tratar cada uno de sus componentes por separado (la HTA, la intolerancia glucídica o las alteraciones lipídicas), sin dejar de lado que la base terapéutica principal en todos los casos es lograr una pérdida de peso mediante recomendaciones nutricionales y un aumento del ejercicio físico. En cualquier caso, sigue siendo importante la prevención de la obesidad infantil mediante recomendaciones semejantes a las indicadas anteriormente. ■

Bibliografía

1. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010; 375: 181-183.

2. Dalmau J, Vitoria I. Complicaciones de la obesidad. *Rev Esp Pediatr.* 2008; 64: 35-40.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1.595-1.607.
4. Ferrer B, Dalmau J. Reflexiones sobre el síndrome metabólico. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66: 130-134.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications (I): diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-553.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 (ATP III). *JAMA.* 2001; 285: 2.486-2.497.
7. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2.588-2.589.
8. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120: 1.640-1.645.
9. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2010; 375: 181-183.
10. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2012; 36: 1-11.
11. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58: 1.241-1.255.
12. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157: 821-827.
13. 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: 2.494-2.497.
14. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2.362-2.374.
15. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8: 299-306.
16. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58: 343-350.
17. Tapia L, López JP, Jurado A. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67: 352-361.
18. Grupo colaborativo AEP-SENC-SEED. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Dossier de consenso, 2002.
19. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN I: objetivos, diseño y resultados del estudio piloto. *An Esp Pediatr.* 1995; 43: 5-10.
20. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Infancia y Adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: valores de referencia. *An Esp Pediatr.* 1995; 43: 11-17.
21. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 1.307-1.312.
22. Dalmau J, Alonso M, Gómez L, Martínez C, Sierra C. Obesidad infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (II). Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66: 294-304.
23. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555-576.
24. 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: 445-451.
25. Vitoria I, Lucas J, Bosca J, Zamora I, Dalmau J. Registro de monitorización de presión arterial ambulatoria (MAPA) en pacientes obesos. *Rev Esp Pediatr.* 2010; 66 Supl 2: 191.
26. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, et al. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115: 1.623-1.630.
27. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab.* 2008; 7: 95-96.
28. Kamagate A, Dong HH. FoxO1 integrates insulin signaling to VLDL production. *Cell Cycle.* 2008; 7: 3.162-3.170.
29. Maffei C, Silvagni D, Bonadonna R, Grezzani A, Banzato C, Tatò L. Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children. *J Pediatr.* 2007; 151: 647-652.
30. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics.* 2012; 129: 557-570.