



Actualización en el Síndrome Metabólico en Pediatría y presentación de una serie.

Camacho Magriñan B., Espino Aguilar R.

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

Dir. Corresp.: Camacho Magriñan B.: beacamagri@hotmail.com

Resumen: A pesar de la importancia del Síndrome Metabólico (SM) en Pediatría, no existe consenso sobre los componentes y valores de corte en su definición. Se extrapolan criterios de adultos en función de edad y sexo, adaptando cada autor los criterios de la OMS o ATPIII, existiendo según la definición distinta prevalencia.

La OMS en 1998 lo define como una asociación de factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La prevalencia es del 4%, y del 30% en obesos. La obesidad condiciona un aumento en el riesgo para desarrollar ECV, resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas, pero ha sido recientemente cuando se ha responsabilizado al acúmulo de grasa intraabdominal.

La adiponectina, exclusiva del tejido adiposo, disminuye en obesidad y DM2, siendo la que más influencia positiva presenta sobre la sensibilización a la insulina, observándose una disminución en sujetos obesos con mayor riesgo de desarrollar SM.

La obesidad y la DM2, junto a factores ambientales y genéticos condicionan un hiperinsulinismo secundario a la resistencia a la insulina, favoreciendo alteración en lípidos, fibrinólisis y tensión arterial (T.A).

El diagnóstico se realiza con una detallada historia clínica, determinando factores de riesgo, para seguimiento por endocrinología infantil; en muchas ocasiones se realiza un seguimiento desde atención primaria. Son necesarias pruebas complementarias básicas. Las medidas preventivas pueden ser de tipo primario, secundario y terciario.

Nuestra casuística: De 67 niños obesos que acuden a la consulta de endocrinología de nuestro hospital un 4% no cumplen criterios de SM, un 35% cumplen un criterio, un 32% dos, un 19% tres, un 9% cuatro y un 1% cinco. Un 29% se diagnostican de SM. De niños un 17% cumplen criterios y de niñas un 39%.

Conclusiones: Desde edad temprana observamos un porcentaje elevado de niños que cumplen criterios de SM. Las niñas obesas presentan mayor número de parámetros de SM. A mayor edad, mayor porcentaje de SM.

Palabras clave: Síndrome metabólico. Obesidad. Tejido adiposo. Insulinorresistencia.

Abstract: Despite the importance of the metabolic syndrome (MS) in children, there is no consensus on the components and cut-off values in its definition. Extrapolated adult criteria for age and sex, adapting each author's criteria of OMS or ATPIII, existing as defined different prevalences.

OMS in 1998 defined as an association of precursor risk factors for cardiovascular disease (CVD) and diabetes mellitus type 2 (DM2). The prevalence is 4% and 30% obese. Obesity affects an increased risk for CVD, insulin resistance and other metabolic disorders, but has been recently when it claimed responsibility to the accumulation of abdominal fat.

Adiponectin, exclusively from adipose tissue, is decreased in obesity and T2DM, with the most positive influence on the sensibilization presented to insulin, with a decrease in obese subjects with increased risk of developing MS. Obesity and type 2 diabetes, along with environmental and genetic factors determine hyperinsulinism secondary to insulin resistance, promoting change in lipids, fibrinolysis and TA.

Diagnosis is made with a detailed medical history, determining risk factors for infantile endocrinology tracking, often tracked from primary care. Additional testing is needed basic. The treatment has three pillars: prevention primary, secondary and tertiary education.

Our sample: Of 67 obese children attending the endocrinology clinic of our hospital, 4% do not meet criteria for SM, 35% met criteria, 32% two, 19% three, 9% four and 1% five. 29% are diagnosed with MS. 17% of children met criteria and 39% girls.

Conclusions: From an early age observed a high percentage of children meeting criteria for metabolic syndrome. Obese girls more parameters of metabolic syndrome. The older, the highest percentage of metabolic syndrome.

Key words: Metabolic syndrome. Obesity. Adipose tissue. Insulin resistance.

Recibido: 22-10-2011 Aceptado: 05-04-2011

Vox Paediatrica 2011; XVIII(1):9-14

Introducción

El Síndrome Metabólico (SM) en Pediatría está obteniendo cada vez más importancia, debido al aumento de la obesidad en la infancia en los últimos años. A pesar de este aumento actual, no existe un consenso general sobre los criterios y valores de corte en su definición, suponiendo un problema en el momento de realizar el diagnóstico.

El SM lo constituye un conjunto de factores de riesgo de origen metabólico, interrelacionados entre sí y generalmente asociados a la obesidad, que predisponen a enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes. Esta asociación de factores predisponentes se describe por 1ª vez en los años 50, pero no es hasta 1988 cuando Reaven lo define como una serie de variables relacionadas que tienden a coexistir en el mismo individuo que puede ser de enorme importancia en la génesis de enfermedad coronaria, incluyendo alteración del metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e hipertensión arterial (HTA)¹.

Con el tiempo se ha denominado síndrome **De Reaven**, **Cuarteto de la muerte**, **síndrome del Nuevo Mundo**, **síndrome Plurimetabólico**, entre otros. Esta variedad de denominaciones crea confusión en torno al concepto.

Es en 1998 cuando la OMS unifica el término con el nombre de Síndrome Metabólico, definiéndose como una asociación de varios factores de riesgo precursores de ECV y DM2².

Al unificar en 1998 la OMS el nombre de SM, enuncia unos criterios diagnósticos para la población adulta,

que posteriormente se han actualizado por ATP III e IFD^{3, 4}, entre otras asociaciones (**Tabla I**).

Estas diferencias de criterios tendrán graves consecuencias, ya que el diagnóstico y prevalencia dependerá de la definición utilizada.

Para definir el SM en Pediatría, distintos autores han extrapolado los criterios del síndrome en adultos a niños con distinta edad y sexo utilizando los criterios de la OMS y ATP III según consideren (**Tabla II**).

La obesidad es actualmente el problema nutricional más frecuente en los países industrializados y que más comorbilidad, a corto y largo plazo, asocia.

Durante las últimas décadas la prevalencia de la obesidad ha aumentado de manera considerable. Las cifras conjuntas de obesidad y sobrepeso oscilan entre el 15 y el 35%, dependiendo del área geográfica. La obesidad en España tiene una prevalencia del 13.9% (una de las más altas de Europa, aunque todavía algo inferior a Reino Unido). El estudio español (ENKID) describe una prevalencia de obesidad de 2 a 24 años de un 13,9% y sobrepeso 12,4%. En varones de 6-13 años la prevalencia es del 15.6% y en mujeres de 6-9 años del 12.0%. Las cifras más elevadas de obesidad se presentan en el sur de Europa, con una sobrecarga ponderal del 20-35% frente al 10-20% en países nórdicos (IOTF 2004)^{5, 6, 7}.

Según los datos de NHAHES III, la prevalencia del SM en adolescentes es del 4%, aumentando al 30% en adolescentes obesos.

Tabla I.
Definición de Síndrome Metabólico en adultos

| OMS (1998) | NEEP-ATPIII (2001) | IFD (2005) |
|---|--|--|
| <p>Hiperinsulinemia ó Glucemia ≥ 110 ayunas ó Glucemia ≥ 200 SOG.</p> <p>Mas 2 de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ICC $> 0,9$ ó cintura > 94 cm ó IMC ≥ 30 Kg/m². - TG ≥ 150 mg/dl ó HDLc < 35 mg/dl. - TA 140/90 mmHg. | <p>Al menos 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucemia ≥ 100 mg/dl ó tratamiento médico por hiperglucemia. - P.Cintura ≥ 102 cm hombres y ≥ 88 cm mujeres. - TG ≥ 150 mg/dl ó tratamiento por hipertrigliceridemia. - HDL-c < 40 mg/dl hombres y < 50 mg/dl mujeres ó tratamiento por niveles bajos de HDL. - TAS ≥ 130 ó TAD ≥ 85 ó tratamiento médico por HTA. | <p>P.Cintura ≥ 94 cm hombres y ≥ 80 cm mujeres (Obesidad central definida por la medida del perímetro de cintura en la población europea)</p> <p>Mas 2 de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucemia ≥ 100 mg/dl ó diagnóstico previo de DM2. - TG ≥ 150 mg/dl ó tratamiento por hipertrigliceridemia. - HDL-c < 40 mg/dl hombres y < 50 mg/dl mujeres ó tratamiento por disminución de HDL-c - TAS ≥ 130 ó TAD ≥ 85 ó tratamiento médico por HTA. |

Tabla II.
Definición de Síndrome Metabólico en Pediatría.

| Criterio(≥3) | Cook et al ⁸ | De Ferranti ⁹ | Weiss | López-Canapé ¹⁰ | Singh | Vinner |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------|---|
| Glucemia en ayunas (mg/dl) | ≥110 | ≥110 | 144-199 (SOG) | ≥110 ≥140 (SOG) DM | ≥110 Elevación HOMA | ≥110 ≥140(SOG) Elevación insulina |
| TG (mg/dl) | ≥110 | ≥110 | >p95 | ≥110 | >p95 ó <p5 | ≥155 <35 CT≥P95 |
| HDL (mg/dl) | ≤40 | <50/<45 | <P5 | ≤40 | >p95 ó <p5 | ≥155 <35 CT≥P95 |
| Obesidad | P.cin≥p90 | P.cin≥p75 | IMC≥2D | IMC≥2D | IMC≥2D | IMC≥p95 |
| HTA | ≥P90 | >P90 | TAS ó TAD >P95 | TAS ó TAD >P95 | TAS ó TAD >P95 | TAS ≥P95 |

Tabla III.
Prevalencia de SM.

| Población | Estudio | Criterios modificados | Prevalencia |
|----------------|-----------------------|-----------------------|--|
| Estados Unidos | Cook | ATP III | 28,7% |
| | De Ferranti | ATP III | 31,2% |
| | Weiss | ATP III | 28,7%(ob.Moderada) 49,7%(ob. Grave) |
| | Butte (hispanos) | ATP III | 20% |
| Europa | Viner | OMS | 33% |
| | Csabi | OMS | 8,9% |
| | Druet | ATP III | 15,9% |
| | | OMS | 42,5% |
| | Lopez Capapé (España) | ATP III | 18% |
| | Bueno (España) | Cook De Ferranti | 29,9% 50% |

Se describe una variedad importante de prevalencia (**tabla III**) según los criterios y puntos de corte que se use, así autores que utilicen puntos de corte más bajos diagnostican el SM de forma más precoz.

Se observa que niños obesos en edad adulta presentan un riesgo 3 veces mayor de presentar síndrome

metabólico frente a adultos obesos sin sobrepeso en la infancia.

El sobrepeso y obesidad infantil es el factor de riesgo más fuerte de Síndrome Metabólico en la edad adulta¹¹, siendo la hiperinsulinemia y el síndrome metabólico dos consecuencias comunes de la obesidad en la infancia¹².

Fisiopatología

- Resistencia a la insulina

Numerosos autores han coincidido en señalar la resistencia a la insulina como el nexo de unión de la mayoría de los pacientes con HTA, dislipemias, obesidad, intolerancia a la glucosa y DM2.

Se postula que la resistencia a la insulina es el factor inicial del SM, dando la obesidad y DM2 origen a una cascada metabólica. Factores genéticos y ambientales desencadenarían este estado y como mecanismo compensador se daría un hiperinsulinismo que por sus acciones favorecería HTA, dislipemias, disfibriolisis y aterosclerosis, entre otros¹³.

Desde el descubrimiento de la insulina por Basting y Best en 1921, han sido numerosos los trabajos encaminados a conocer los mecanismos moleculares por los que esta hormona ejerce su efecto. Se conoce que la insulina facilita el paso de glucosa al interior de la célula en los tejidos sensibles a ella (*hígado, tejido adiposo, músculo*) y favorece el depósito de glucógeno, frenando la neoglucogénesis hepática, por lo que disminuye la glucemia.

A principio de los años 70, la resistencia a la insulina se definía como una pobre respuesta de la glucemia a la insulina en sujetos obesos. Hoy día se define como una disminución funcional de la insulina para mantener la homeostasis de glucosa.

- Obesidad

El tejido adiposo es en cantidad el mayor órgano de la economía corporal con una elevada vascularización. Actualmente se define como un verdadero órgano endocrino con producción de diferentes hormonas, no solo un acumulo de grasa¹⁴. El contenido y distribución de la grasa, así como el tamaño de los adipositos determina diferencias sustanciales en el perfil de las adipocinas secretadas, que influyen en el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, estableciendo diferencias entre tejido adiposo subcutáneo y visceral. El tejido adiposo subcutáneo destaca por sintetizar leptina, sus efectos antilipolíticos de la insulina y afinidad por el receptor de la insulina, mientras que el tejido adiposo intraabdominal presenta receptores adrenérgicos, androgénicos, de glucocorticoides y turnover de triglicéridos.

La obesidad favorece la hipertrofia de tejido adiposo visceral y a su vez la hiperlipólisis. Aumentan los ácidos grasos libres (AGL) hacia el flujo portal, la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis hepática; disminuye la capacidad para degradar Apolipoproteínas B, aumentando las lipoproteínas ricas en TG y la lipasa hepática, lo que favorece la formación de moléculas más pequeñas y densas de LDL-colesterol. Posteriormente se hipertrofia el tejido subcutáneo con aumento de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, postulándose la "hipótesis del desbordamiento"¹⁵.

Reaven describió diferencias importantes en la resistencia a la insulina de personas sanas, observando que no todos los pacientes obesos presentan resistencia a la insulina, por lo que atribuye al IMC un % de la variabilidad de la sensibilidad a la acción de la insulina en torno al 20%. Posteriormente se observa que para un mismo IMC, la obesidad con aumento de tejido visceral presenta más riesgo de resistencia a insulina y enfermedad cardiovascular, existiendo la duda de que el tejido visceral sea la causa o el marcador.

- Adiponectina

Inicialmente el interés lo tomó la leptina, no producida exclusivamente en el tejido adiposo. Esta actúa sobre 6 receptores de núcleo del hipotálamo produciendo saciedad. Cada vez esta tomando más importancia la adiponectina que es una adipocina exclusiva del tejido adiposo con una concentración plasmática elevada: 5-30 µg/ml (0,01% de proteínas plasmáticas totales), Actúa sobre receptores musculares (AdipoR1) y hepáticos (AdipoR2) con secreción pulsátil, disminuyendo durante la noche. Su regulación hormonal es dependiente de la distribución de grasa, se observa más inhibida en el tejido adiposo visceral, bien por el aumento de adipocitos viscerales o por la inhibición que producen citoquinas como IL-6 y TNF-α (*más frecuentes en tejido visceral*) sobre el gen de la adiponectina. Disminuye en obesidad y DM2, siendo la adipocina con mayor influencia positiva sobre la sensibilización de la insulina.

Disminuye significativamente en sujetos obesos con mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico proponiéndose como el mejor marcador predictivo del mismo¹⁶.

La adiponectina y la insulina presentan efectos antagónicos, la insulina inhibe la expresión del gen de la adiponectina y ésta activa la cascada de señales de la insulina. Independientemente en un proceso mediado por la unión a receptores hepáticos y musculares, activan la oxidación de AG en ambos tejidos. Se inhibe la gluconeogénesis hepática y aumenta la captación de glucosa por el músculo, disminuyendo la glucemia. Esto explica que la adiponectina se describa como el mejor sensibilizador de la insulina. El mecanismo molecular por el que la adiponectina media el efecto sensibilizador de la insulina se debe a un aumento en la oxidación de AG a través de AMP quinasa y PPARα (*receptor activado por proliferadores de los peroxisomas*).

- Medio proinflamatorio

El tejido adiposo secreta numerosos péptidos, entre ellos la MPC-1 (*proteína de quimiotracción de monocitos y macrófagos*). Los monocitos y macrófagos se acumulan en el estroma del tejido adiposo de obesos, creando un proceso inflamatorio. Los adipocitos y células del estroma liberan TNFα e IL-6 a través de factores proinflamatorios (PCR). Se describe que el aumento de estos factores está implicado en la resistencia a la insulina y captación del metabolismo de los AGL¹⁷.

Diagnóstico

1. Historia clínica: es fundamental en el despistaje del SM localizar la población de riesgo, para ello la dividimos en tres grupos:

- Niños obesos y sobrepeso
- Factores de riesgo de resistencia a insulina:
 - » Obesidad central
 - » Intolerancia a glucosa y DM2
 - » Antecedentes familiares DM2
 - » Triglicéridos (TG) ≥ 110 mg/dl
 - » Hipertensión arterial (HTA)
 - » Acantosis nigricans
 - » Esteatosis hepática
 - » Hiperandrogenismo ovárico, suprarrenal o mixto
 - » Antecedentes familiares de síndrome de ovario poliquístico (SOP)
 - » Determinadas etnias (afroamericanos, hispanoamericanos, indios nativos de América)
 - » Pequeño para la edad gestacional (PEG)
- Niños grandes para edad gestacional, hijos de madres diabéticas (riesgo 50% SM)

2. Exploración: es importante conocer el peso, la talla, el IMC e ICC. Toma de TA en mayores de 3 años. Descartar acné, hirsutismo en niñas y acantosis nigricans.

3. Pruebas complementarias:

– **Primer nivel:** Bioquímica, incluyendo GGT, ALT y ácido úrico, glucemia en ayunas, índice HOMA, insulina, péptido C, perfil lipídico y hormonas tiroideas.

Este primer escalón está indicado realizarlo desde Atención Primaria cada 2 años en niños con IMC > 2DE, historia familiar de DM2 o con signos de insulinoresistencia.

– **Segundo nivel:** realizar sobrecarga oral de glucosa (SOG) en niños con alteración en metabolismo de glucosa y con signos de insulinoresistencia. La HbA1C puede servir de ayuda para el diagnóstico de precoz de DM2. Realizar estudio de sueño y ecocardiografía si la clínica es sugestiva.

Si el niño presenta un aumento rápido de peso, antecedentes familiares de obesidad, DM2 y dislipemia, antecedentes de PEG o madre con diabetes gestacional o con signos de hiperinsulinismo o insulinoresistencia es importante el seguimiento por el especialista de Endocrinología Infantil.

Prevención y Tratamiento

Además de tratar el problema es importante prevenirlo, para ellos se debe hacer hincapié en:

1. Prevención primaria, es decir educar al paciente desde el principio, previniendo la obesidad y sobrepeso

a través de una educación en la familia y en el ámbito escolar, incidiendo sobre el medio obesogénico.

2. Prevención secundaria, cambiar los hábitos que puedan perjudicar al niño. Esto ayudará a realizar un diagnóstico precoz en una fase preclínica.

3. Prevención terciaria, tratar la enfermedad y complicaciones, actuando en varios pilares simultáneamente.

– **Alimentación:** restringir ingesta calórica, mantener tres comidas principales y dos ligeras, limitación de grasas total y sal, ingerir alimentos con bajo índice y carga glucémica y aumentar el consumo de cereales, frutas y verduras

– **Educación:** desde el periodo neonatal con una estrategia plural e integral y con la participación de agentes sociales y políticos además de científicos y sanitarios¹⁸.

– **Factores perinatales:** se ha descrito que las mujeres que realizan dietas hipercalóricas durante el embarazo tendrán hijos con más sobrepeso y a su vez con más riesgo de SM. Es importante descartar la diabetes gestacional durante el embarazo. Los RN con crecimiento intrauterino retardado (CIR) presentan un aumento precoz de peso aumentando el riesgo de resistencia a la insulina. Se describe menos sobrepeso en los niños alimentado con lactancia materna.

– **Sedentarismo:** necesario un estilo de vida activo, realizar ejercicio aeróbico regular y reducir el tiempo dedicado a TV, videojuegos, ordenadores...

Se observa que el ejercicio específico con oxidación máxima de grasas disminuye prevalencia de síndrome metabólico, factores de obesidad en niños y la relación Apo B/Apo A que se puede considerar marcador de este síndrome¹⁹.

Casuística

– **Objetivos:** detectar parámetros de SM en un grupo de 67 niños obesos que acuden por primera vez a la consulta de endocrinología de nuestro hospital en el periodo de un año.

– Material y métodos:

- » 67 niños obesos que acuden a la consulta de endocrinología pediátrica de un hospital de 2º nivel.
- » Criterios diagnósticos (Tapia et al). Diagnóstico precoz de SM.

1. Perímetro de cintura > P90 para edad y sexo (AEP-SENC-SEEDO)

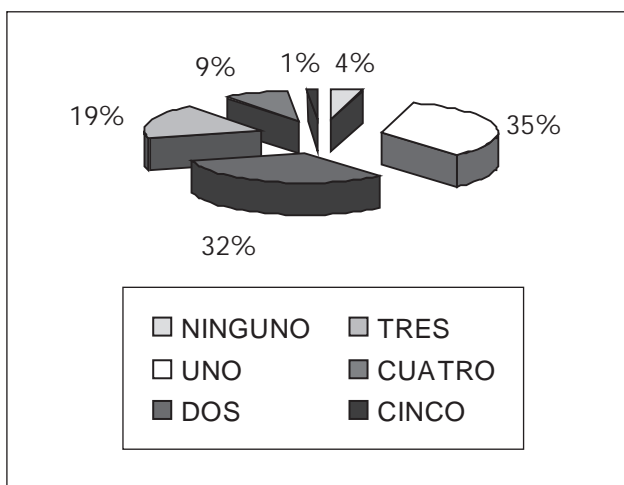
2. Alteración del metabolismo de la glucosa (ADA)

- Alteración de glucemia en ayunas >100 mg/dl <125 mg/dl
- Alteración de la tolerancia a glucosa: 140 -199 mg/dl

- DM 2: > 126 mg/dl (ayunas) > 200 mg/dl (SOG)
- Insulinorresistencia (HOMA > ó = 3.8)
- 3. Triglicéridos > ó = 110 mg/dl
- 4. HDL-c < 40 m/dl
- 5. Presión arterial > ó = P90

- **Resultados:** 57% son niñas y 43% niños. El número de criterios diagnósticos que cumplen se representa en la **figura 1**. Un 29% se diagnostican de SM. De niños un 17% cumplen criterios y de niñas un 39%.

Figura 1: Criterios diagnósticos de SM.



- **Conclusiones:** Desde edad temprana observamos un porcentaje elevado de niños que cumplen criterios de síndrome metabólico. Las niñas obesas presentan mayor número de parámetros de síndrome metabólico. A mayor edad, mayor porcentaje de síndrome metabólico.

Bibliografía

1. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 37:1595-607.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definición diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539-53.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285: 2468-97.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.

5. Colino E, Montesdeoca N, Alfonso O, et al. Obesidad en la infancia y adolescencia y síndrome metabólico. XIV Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. La Palma, 19 de mayo de 2007.

6. Tapia L, López JP, Jurado A, et al. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en niños y adolescentes con obesidad. *Anales de Pediatría*. 2007; 67(4): 352-61.

7. Ferrer B, Dalmau J, et al. Reflexiones sobre el síndrome metabólico. *Acta Pediatr Esp*. 2008; 66(3): 130-134.

8. Cook, S et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 821-27.

9. Ferranti SD et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-97.

10. López-Canapé et al. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155: 313-19.

11. Mattsson N, Ronnema T, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Childhood predictors of the Metabolic syndrome in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med* 2008; 40(7):542-52.

12. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, et al. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child* 2007; 92(12): 1067-72.

13. Suarez A et al. Expression of metabolic and signalling genes is altered in adipose tissue of obese children. *Gastroenterology* 2006; 130(4) Suppl 2: A610.

14. Skurk, et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 2: 374-83.

15. Bergman RN, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 21: 697-738.

16. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, et al. Adiponectin is candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006; 189: 401-7.

17. Wassink AM, et al. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 8-17.

18. Walbitsch M. Obesity in children and adolescents: current recommendations for prevention and treatment. *Internist* 2006; 47(2): 130-40.

19. Ben Ounis O, Elloumi M, Makni E, et al. Exercise improves the Apo B/Apo A ratio, a marker of the metabolic syndrome in obese children. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 1679-85.