

**Síndrome metabólico en niños Mexicanos como
factor de riesgo de disfunción endotelial
Metabolic syndrome in Mexican children as risk
factor of endothelial dysfunction**

Tesis para obtener el

Título de Especialista en Cardiología

Autor: Dr. Oscar Enrique Peña Casas

Tutor: Dra. Nilda Espinola Zavaleta

Director de Enseñanza: Dr. Juan Verdejo Paris

Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

Este trabajo de Tesis realizado en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de la Ciudad de México, es un esfuerzo en el que participaron distintos profesores y compañeros, opinando, corrigiendo, y teniendo mucha paciencia. Este trabajo me ha permitido compartir y aprovechar competencias y experiencias de muchas personas que deseo agradecer en este apartado.

En primer lugar, a Dios Todopoderoso por darme la sabiduría y las bendiciones recibidas para la elaboración de esta Tesis, a mi director de Tesis, Dra. Nilda Espinola Zavaleta, mi más amplio agradecimiento por confiarme este trabajo en persona, por su paciencia y por su esmero en la evaluación integral de este grupo de pacientes tan vulnerable en las enfermedades Cardio-metabólicas.

A mis profesores de los diferentes departamentos, en especial al Dr. Julio Sandoval, del Departamento de Cardioneumología, al Dr. Juan Verdejo por su paciencia, profesionalismo y amistad. A su vez, a todos mis compañeros de especialidad que con sus comentarios, buenas ideas, y buenos momentos me motivaron a lograr este proyecto de Tesis.

Mi agradecimiento a la colaboración del equipo involucrado en el departamento de laboratorio, de archivo médico y de la biblioteca que hicieron

**Síndrome metabólico en niños Mexicanos como
factor de riesgo de disfunción endotelial
Metabolic syndrome in Mexican children as risk
factor of endothelial dysfunction**

Presenta
Dr. Oscar Enrique Peña Casas



Dr. Juan Verdejo Paris
Director de Enseñanza



Dra. Nilda Espinola Zabaleta
Tutor de Tesis

posible que la información recabada y los análisis estadísticos fueran concordantes con el diseño y propuesta de trabajo.

A todos mis compañeros y amigos, estén donde estén, se merecen muchas y buenas palabras, ya que con ellos he compartido mis guardias, mis horas de trabajo y mis buenos ratos, lo cual no tiene precio.

Un especial agradecimiento a mi querida y dulce esposa Clarissa y a mis hijas Paloma, Carolina e Isabella, por estar siempre a mi lado a pesar del tiempo en la formación de mis estudios y de la elaboración de la Tesis.

Todo esto no hubiera sido posible sin el amparo incondicional que me otorgaron y el cariño que me inspiraron mis padres y mis hermanos, que de forma incondicional entendieron mis largas ausencias del querido y extrañable hogar. Que a pesar de la distancia siempre estuvieron en mi corazón, apoyándome en esta larga carrera profesional. Las palabras nunca serán suficientes para testimoniar mi aprecio y agradecimiento a todos ustedes.

Mi mayor reconocimiento y gratitud.

**Síndrome metabólico en niños Mexicanos como
factor de riesgo de disfunción endotelial
Metabolic syndrome in Mexican children as risk
factor of endothelial dysfunction**

Presenta
Dr. Oscar Enrique Peña Casas

Dr. Juan Verdejo Paris
Director de Enseñanza

Dra. Nilda Espinola Zabaleta
Tutor de Tesis

Contenido

ÍNDICE.....	05
RESUMEN.....	06
INTRODUCCIÓN.....	10
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
RESULTADOS.....	30
TABLAS Y GRÁFICAS.....	32
DISCUSIÓN.....	35
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SM	37
CONCLUSIONES.....	45
ANEXOS.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	59

Síndrome metabólico en niños Mexicanos como factor de riesgo de disfunción endotelial

Metabolic Syndrome in Mexican children as risk factor of endothelial dysfunction

Resumen

Introducción

El síndrome metabólico (SM) en edad pediátrica es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Objetivo

Evaluar los parámetros clínicos, la función endotelial y el grosor intima-media, en niños con SM y niños sanos, para determinar la existencia de mecanismos de aterosclerosis temprana.

Material y Métodos

Se estudiaron dos grupos: a) Quince con SM y b) Quince sanos. Se determinaron: parámetros clínicos, biomarcadores, función ventricular izquierda, presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP), vasodilatación mediada por flujo (VMF) dependiente del endotelio y grosor intima-media (GIMc).

Resultados

Los valores de los parámetros clínicos y biomarcadores fueron mayores en el Síndrome Metabólico (Tabla 1).

El ultrasonido vascular de alta resolución evidenció que el VMF fue inferior en el SM en comparación con los niños sanos ($8.7\% \pm 1.6$ vs. $12.9\% \pm 1.2$, $P \leq 0.000$). En el 73% de SM y en el 13% de sanos la VMF fue menor al 10%.

El GIMc fue mayor en SM (0.06 ± 0.002 vs. 0.034 ± 0.005 , $P \leq 0.001$). En SM la PSAP fue mayor (37.8 ± 14.4 vs. 23.2 ± 5.31 , $P \leq 0.002$). Existió correlación negativa entre la VMF y el GIM (Pearson: -0.562 ; $p \leq 0.29$).

Conclusiones

Los niños con SM tuvieron una VMF muy disminuida así como incremento en el GIMc y de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), lo cual podría favorecer la aparición de aterosclerosis temprana y enfermedad cardiovascular.

Palabras Clave: Síndrome metabólico; vasodilatación mediada por flujo; Grosor intima-media.

Summary

Introduction

The metabolic syndrome in pediatric population is a well-known risk factor in the development of cardiovascular disease.

Objective

The aim of this study was to evaluate the endothelial function and intima-media thickness, in children with metabolic syndrome and control group to determine the existence of mechanisms of atherosclerosis.

Material and methods

Two groups of children were studied: a) 15 with metabolic syndrome and b) 15 healthy children. The left ventricular function, the systolic pulmonary artery pressure, the flow-mediated vasodilation (FMV) dependent of endothelium and the intima-media thickness were assessed.

Results

The FMV in metabolic syndrome was diminished when it was compared with the control ($8.7\% \pm 1.6$ vs. $12.9\% \pm 1.2$ $P \leq 0.000$). The 73% of children with metabolic syndrome and the 13% of healthy children had values of FMV inferior to 10%. The IMT was increased in children with metabolic syndrome (0.06 ± 0.002 vs. 0.034 ± 0.005 $P \leq 0.001$). In the metabolic syndrome the systolic pulmonary artery pressure (SPAP) was increased (37.8 ± 14.4 vs. 23.2 ± 5.31 , $P \leq 0.002$). A negative correlation between FMV and IMT was found (Pearson: -0.562 ; $p \leq 0.29$).

Conclusion

In our study the children with metabolic syndrome had an increased IMT and SPAP and a decreased FMV. These findings allow the initial mechanism of the atherosclerosis from the infancy.

Keywords

Metabolic syndrome; flow-mediated vasodilation; intima-media thickness.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico es una de las complicaciones más importantes de riesgo cardiometabólico caracterizado por obesidad centrípeta, alteraciones clínicas, bioquímicas y recientemente se ha evidenciado alteraciones en el grosor endotelial y del flujo laminar medido por ultrasonido vascular de alta resolución.

Con el aumento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en niños y adolescentes a nivel mundial y especialmente en nuestro medio latinoamericano, hay un creciente interés en las diferentes especialidades de atención primaria tales como Pediatría, Endocrinología y Cardiología.

Es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólicos de sufrir enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 en el futuro de forma precoz.

Según la versión modificada para niños y adolescentes del Panel III (incluye 6 componentes: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, presión sanguínea alta, intolerancia a la glucosa, estado proinflamatorio y pro-trombótico) para el tratamiento de este síndrome en los adultos, la prevalencia según la literatura es del 4.2% y con tendencia a elevarse¹.

Según los nuevos consensos y guías a nivel mundial, los elementos son cinco: obesidad de predominio central o abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Para el diagnóstico de síndrome metabólico se requiere la presencia de al menos tres de ellos.

Hasta la fecha, se ha documentado una función endotelial disminuida en niños con solo uno de los componentes del síndrome metabólico: resistencia a la insulina²⁻³, obesidad central⁴⁻¹⁰, hipertensión arterial¹⁰, dislipidemia aterogénica¹¹⁻¹² o combinaciones de los anteriores⁵, pero son pocos los estudios que abordan la función endotelial en niños con síndrome metabólico.

El objetivo de esta Tesis es evaluar los parámetros clínicos, bioquímicos y la vasodilatación mediada por flujo dependiente del endotelio y el grosor intima-media, así como la FEVI, PSAP y la hipertrofia ventricular izquierda en niños con síndrome metabólico y compararlos con un grupo control. Gráfico 1 – 4.

Se ha realizado una revisión detallada de la literatura clásica y reciente sobre la repercusión endotelial y hemodinámica, en base a criterios de ultrasonido vascular de alta resolución y Doppler pulsado a color. Con el objeto de ofrecer a los médicos tratantes, herramientas integrales de diagnóstico no invasivo, para así, prevenir el alto riesgo cardiometabólico, en las enfermedades cardiovascular, neurovascular, cardiopulmonar y suprarrenal a edad temprana.

El síndrome metabólico es una de las complicaciones del exceso de peso más frecuentes y con mayor trascendencia para la salud cardiovascular y neurovascular. Se ha convertido en una nueva epidemia que afecta no solo a adultos y personas mayores, sino también a niños.

Desde 1998 la OMS considera la ganancia ponderal excesiva como una epidemia global⁵⁰. En nuestro medio, existen pocos estudios que arrojan una prevalencia de obesidad, siendo promediada del 4.2% y de sobrepeso del 18.1%, por lo que un tercio de nuestros niños y adolescentes están en riesgo de padecer exceso de peso⁵⁴.

El síndrome metabólico de la infancia es un factor de riesgo cardiovascular independiente para la edad adulta; un niño obeso tiene un 80% de posibilidades de seguir siéndolo a los 35 años⁵⁵, por lo que los profesionales de la salud no debemos minimizar el problema pensando en que será transitorio y se corregirá con la edad. Además, el adolescente con exceso de peso (obesidad o sobrepeso), incluso en el caso de que adelgazara, tiene un riesgo relativo de 1,8 de mortalidad de cualquier causa y de 2,3 de mortalidad de causa cardiovascular en la edad adulta con respecto al adolescente con peso normal⁵⁰.

Además del SM que nos ocupa, muchas otras complicaciones de la obesidad ya se ponen de manifiesto en la infancia, tales como alteraciones cardiovasculares (hipertensión arterial, disfunción endotelial, aterotrombosis), respiratorias (apnea del sueño, asma, hipoventilación), digestivas (colecistitis, esteatosis hepática), neurológicas (pseudotumor cerebral), endocrinológicas (hipercrecimiento, adelanto puberal), ortopédicas (epifisiolisis de la cabeza del fémur, tibia vara, genu valgum), dermatológicas (intértigo, forunculosis, hidradenitis supurativa), problemas psicológicos (ansiedad, depresión) y sociales⁵⁰.

Una de las manifestaciones iniciales del síndrome metabólico es la disfunción endotelial, la cual se caracteriza por una inadecuada vasodilatación y/o vasoconstricción paradójica en las arterias coronarias o periféricas en respuesta al estímulo que libera óxido nítrico (NO). Esta alteración se observa en las etapas iniciales del proceso aterosclerótico y puede ser cuantificable por medio de la técnica de dilatación mediada por flujo de la arteria braquial²².

La medida prioritaria para prevenir y tratar a estos pacientes es la intervención sobre los hábitos de vida: alimentación saludable, aumento de la actividad física y disminución del sedentarismo. En casos seleccionados podemos prescribir dos medicamentos: orlistat y metformina. El profesional en atención primaria tiene el papel más importante en el manejo asistencial de estos niños y posee todas las herramientas para la prevención, diagnóstico precoz, tratamiento y seguimiento de este síndrome⁷⁶⁻⁷⁷.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El SM también se conoce como síndrome de resistencia a la insulina (RI) o síndrome X. Es un conjunto de alteraciones que aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2⁵⁶⁻⁵⁷. Actualmente no hay un consenso sobre sus criterios diagnósticos entre las diferentes sociedades científicas. Hay dos de ellas que han publicado criterios en edades pediátricas y son los que podemos utilizar:

El Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional de Colesterol de EEUU (ATPIII) define SM en adolescentes (entendiendo por tales aquellos individuos a partir del inicio de la pubertad) cuando se cumplen al menos tres cualesquiera de estos cinco criterios: obesidad central o abdominal (definida por el perímetro de cintura mayor del percentil (p) 90 para la edad y sexo), triglicéridos por encima de 110 mg/dl (o del p 95), HDL-colesterol (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad) por debajo de 40 mg/dl (o del p 5), presión arterial (ya sea la sistólica o la diastólica) mayor del p 90 y presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (glucemia basal alterada, mayor de 100 mg/dl, o intolerancia hidrocarbonada, glucemia mayor de 140 mg/dl dos horas tras la sobrecarga oral de glucosa). No define criterios para los niños prepúberes⁵⁷⁻⁵⁸.

La International Diabetes Federation (IDF) publica en 2007 criterios de SM para niños de 10 a 16 años⁵⁹. Exige siempre la presencia de obesidad

abdominal (p mayor de 90 de perímetro de cintura) y además dos cualesquiera de los otros cuatro parámetros. Los umbrales de triglicéridos (150 mg/dl), HDL-colesterol (40 mg/dl) e hipertensión (130/85 mmHg) son como en adultos, salvo que no hay umbrales de HDL diferentes por sexos. Esta definición, por lo tanto, es más restrictiva y, cuando se aplica, la prevalencia de SM se reduce prácticamente a la mitad de la obtenida con la anterior.

La Tabla 1 resume los criterios más utilizados para diagnóstico de SM en adultos y sus versiones en las edades pediátricas. Se tienen valores de referencia en niños de perímetro de cintura⁶⁰ y de presión arterial⁶¹.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SM en distintas edades.

Criterios ATP III <i>Adult Treatment Panel III</i> Tres cualesquiera de estos cinco.	Criterios IDF <i>International Diabetes Federation</i> Obesidad abdominal siempre más dos cualesquiera de los otros cuatro
Adultos: <ul style="list-style-type: none"> • obesidad abdominal con perímetro de cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres • presión arterial >130/85 mmHg • triglicéridos >150 mg/dl • HDL-colesterol <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres • glucemia basal >100 mg/dl o dos horas tras la sobrecarga >140 mg/dl 	Adultos: <ul style="list-style-type: none"> • obesidad abdominal con perímetro de cintura >94/80 cm en hombre / mujer caucásicos, 85/90 cm en japoneses, 90/80 cm en resto de asiáticos • presión arterial >130/85 mmHg • triglicéridos >150 mg/dl • HDL-colesterol <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres • glucemia basal >100 mg/dl o dos horas tras la sobrecarga >140 mg/dl
Púberes <ul style="list-style-type: none"> • obesidad abdominal con perímetro de cintura >percentil 90 • presión arterial >percentil 90 • triglicéridos >110 mg/dl ó percentil >95 • HDL-colesterol <40 mg/dl en ambos sexos ó percentil <5 • glucemia basal >100 mg/dl o dos horas tras la sobrecarga >140 mg/dl 	De 10 a 16 años <ul style="list-style-type: none"> • obesidad abdominal con perímetro de cintura >percentil 90 • presión arterial >130/85 mmHg • triglicéridos >150 mg/dl • HDL-colesterol <40 mg/dl en ambos sexos • glucemia basal >100 mg/dl o dos horas tras la sobrecarga >140 mg/dl
Prepúberes No hay criterios definidos	Menores de 10 años No hay criterios definidos

En los últimos años se está propugnando definir la obesidad central o abdominal con el cociente cintura-talla Obesidad y síndrome metabólico en pediatría 73 (CCT), fruto de la división entre el perímetro de cintura y la estatura, ambos en centímetros. Tiene la ventaja sobre el perímetro de cintura de ser independiente de la edad a partir de los seis años, del sexo, de la etnia y del estadio puberal y no tener que expresarse en percentiles. Podemos definir obesidad abdominal cuando el CCT sea mayor de 0,5 y sobrepeso abdominal cuando sea mayor de 0,45 en individuos de cualquier edad mayores de 6 años. En adultos ya se ha propuesto como la medida antropométrica que mejor predice la presencia de SM y por tanto su mejor método de cribado y quizá pronto lo sea también en pediatría.

Prevalencia del Síndrome Metabólico en edades pediátricas

La prevalencia de SM en estudios poblacionales de Europa y especialmente en España, se sitúa alrededor del 5%. En el subgrupo de adolescentes con obesidad se mueve entre el 23 y el 45%⁵⁵⁻⁶⁵. Al no haber aun criterios definitorios, no hay datos de frecuencia en niños prepúberes.

En la Tabla 4 se expresan cifras de distintos continentes donde vemos la importante variación racial, siendo los aborígenes americanos los individuos más insulino-resistentes^{55,65-73}.

Tabla 2. Valores del percentil 90 del perímetro de cintura (cm) por edad y sexo en los niños españoles.

Edad años	Varones	Mujeres
2	55	55
3	57	57
4	59	59
5	63	62
6	64	64
7	67	67
8	71	69
9	74	70
10	77	72
11	80	75
12	83	76
13	86	77
14	88	78
15	89	79
16	90	80
17	91	80
18	91	80

Tabla 3. Valores del percentil 90 de presión arterial sistólica/ diastólica (mmHg) por grupos de edad y sexo en niños españoles¹⁰

	Niños	Niñas
< 2 años	106 / 62	106 / 60
3 - 5 años	110 / 66	110 / 64
6 - 9 años	120 / 72	120 / 74
10 - 12 años	122 / 74	126 / 76
13 - 15 años	132 / 76	128 / 76
16 - 18 años	138 / 80	128 / 76

Tabla 4. Prevalencia de Síndrome Metabólico (SM) en adolescentes en estudios poblacionales de distintos países que utilizan los criterio ATPIII modificados para esta franja de edad.

Lugar	n	Prevalencia de SM (%) en toda la población adolescente	Prevalencia de SM (%) en subgrupos obesos / sobrepeso / normopeso
Almería ³	584	4,6	23 / 9 / 1,1
Baleares ¹⁴	362	5,8	45 / 10 / 1,8
Grecia ¹⁵	1270	8,0	
Indios Canadá ¹⁶	84	40,5	
Méjico ¹⁷	1366	20,0	66 / / 4,7
Estados Unidos ¹⁸	991	6,4	31 / 7 /
China ¹⁹	2761	3,7	35 / 23 / 2,0
India ²⁰	1083	5,8	37 / 11 / 2,0
Corea ²¹	1554	2,3	23 / 3 /
Irán ²²	3036	10,1	41 / 11 / 3,0
Promedio mundial ⁵⁶		3,3	29 / 12

Etiopatogenia

La Resistencia a la insulina (RI) es responsable de la patogénesis del SM, los 5 elementos relevantes son: (obesidad abdominal, glucemia, presión arterial, triglicéridos y HDL-colesterol).

Se ha evidenciado que la RI es el factor desencadenante de la patogénesis de la hipertensión arterial (aumenta la absorción renal de sodio y la actividad adrenérgica y antagoniza la acción del óxido nítrico) y de la dislipemia aterogénica (produce hipertrigliceridemia, descenso de colesterol-HDL y cambios cualitativos en las partículas de LDL-colesterol (unido a lipoproteínas de baja densidad), haciéndolas más pequeñas y densas, mucho más aterogénicas)^{57,58}.

La captación celular de glucosa mediada por insulina varía entre una y diez veces en los sujetos sanos. Un 50% aproximadamente de esta variabilidad puede atribuirse a factores exógenos (hábitos de vida) y el otro 50% a características endógenas del individuo⁵⁷.

1.-Factores Exógenos

El sobrepeso y la obesidad son los factores más importantes que se asocian con RI, sobre todo la obesidad central, de predominio abdominal, siendo rara su presencia en normopeso. El acúmulo de grasa visceral segrega un exceso de ácidos grasos libres que llegan al hígado y alteran la acción de la insulina. Otros productos del tejido adiposo visceral, “adipocinas”, que aumentan la RI son el interferón alfa, las interleucinas 1 y 6 y el inhibidor del activador del plasminógeno, mientras que la adiponectina la disminuye. El perímetro de cintura y el cociente cintura-talla son indicadores fiables del contenido de grasa intraabdominal⁵⁷.

La ganancia ponderal rápida, tanto pre como postnatal, parece ser la más involucrada en la RI. Afectaría a niños tales como los pequeños y grandes al nacer para su edad gestacional, los hijos de madres obesas, de madres con diabetes gestacional y con diabetes tipo 1. Según la hipótesis de la “programación metabólica”, la malnutrición podría originar un fenotipo “económico” o “ahorrador” de supervivencia que en condiciones de deprivación calórica aumenta la RI en músculo y grasa para preservar el aporte

energético al cerebro y corazón. En condiciones distintas de aporte calórico, excesivo o incluso adecuado, se convierte en proclive al SM²³⁻²⁵. En un reciente estudio se ha visto que el factor más asociado con la aparición del SM a los 21 años de edad es la ganancia de peso en los tres primeros meses de vida⁷⁷.

La actividad física es otro factor insulino-sensibilizante muy importante. Aunque no llegue a producir cambios en el peso o en la cantidad de grasa corporal, la actividad física reduce la RI y lo hace de forma relativamente rápida, en la primera semana de intervención⁷⁸.

La dieta. Igual que ocurre con la actividad física, hay alimentos que, de forma independiente del cambio de peso, producen sensibilidad a la insulina. Son los carbohidratos con bajo índice glucémico y la fibra⁷⁸.

El estrés psicosocial, la falta de sueño y la depresión, a través del aumento de la producción de cortisol por activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, se han relacionado con la aparición del SM⁵⁷.

El uso crónico de algunos medicamentos, tales como los antipsicóticos atípicos (sobre todo la clozapina) o los antirretrovirales, también se asocia con RI⁵, así como el antecedente de haber recibido quimioterapia en niños supervivientes de cáncer⁷⁹.

El uso crónico de algunos medicamentos, como los antipsicóticos atípicos (clozapina) o los antiretrovirales, también se asocia con RI⁵⁷, así como el

antecedente de haber recibido quimioterapia en niños supervivientes de cáncer⁷⁷.

2.- Factores endógenos

La raza. Las diferencias étnicas son muy poderosas, siendo las poblaciones de origen euroasiático más insulín sensibles y las africanas y americanas más insulino- resistentes⁸⁰.

La pubertad. Esta fase del crecimiento se asocia con una reducción del 30% de la sensibilidad a la insulina, con su pico en el estadio III de Tanner y recuperación en el V. Este fenómeno ocurre igual en delgados, obesos, los dos sexos y las diferentes razas. Los niveles de esteroides sexuales no son los responsables, pues ambos siguen elevados al terminar la pubertad, mientras que la RI revierte, quizás sean los cambios transitorios en la producción de hormona del crecimiento⁷⁸.

La predisposición genética a la RI, expresada en los antecedentes familiares de la misma. Ciertos síndromes se asocian con RI, tales como el de Turner.

Cuantificación de la resistencia insulínica

Existen muchas formas de medir la RI, pero de ninguna se han definido los valores normales en las edades pediátricas. La prueba “estándar de oro” es el clamp normoglucémico hiperinsulínico, difícil de realizar en el

entorno asistencial, pues implica canalizar una vía venosa y durante varias horas medir el ritmo de infusión de glucosa necesaria para mantener la glucemias en rango normal en un sujeto que recibe una infusión de insulina⁸⁰.

Para cuantificar la RI de una forma menos exacta pero en una sola determinación analítica se utiliza la insulinemia y el índice "HOMA".

La insulinemia basal refleja fundamentalmente la RI a nivel hepático, que es la que predomina en ayunas, y no a nivel muscular. Esta determinación tiene además como inconvenientes su gran variabilidad intraindividual (de hasta el 30%) debido a la pulsatilidad de la secreción de insulina en respuesta al estrés y al ejercicio, el considerable solapamiento existente entre individuos normales e insulino-resistentes, la falta de estandarización del método bioquímico, su escasa validez en sujetos con intolerancia a la glucosa y la ausencia de valores normales en niños y adolescentes⁸⁰.

El índice HOMA (Homeostasis model assessment, modelo homeostático con datos basales), estima la RI como el producto entre la insulinemia en ayunas en $\mu\text{U/ml}$ por la glucemia en ayunas en mmol/l y dividido por 22,5. Al basarse en la determinación de insulina, arrastra todas las limitaciones

de aquella. En cuanto a establecer el punto de corte entre un HOMA normal y patológico, en un estudio español con adultos no diabéticos se calculó el p 90 en 3,8⁸¹.

Dadas las limitaciones de la determinación de insulinemia actualmente no se recomienda su uso clínico (ni de ésta ni los índices derivados de la misma, como el HOMA) para diagnóstico de RI en un individuo, solo en estudios epidemiológicos^{80,83}.

Consecuencias del síndrome metabólico en edad futura

Las enfermedades cardiovasculares mediadas por disfunción endotelial y alteraciones de flujo laminar en el síndrome metabólico de la edad pre-escolar y adolescentes es un predictor de enfermedades mayores en la edad adulta.

Esta alteración del metabolismo de los hidratos de carbono por el SM como enfermedad subclínica en edades tempranas refleja patología evidenciada en edades adultas.

Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono: glucemia alterada en ayunas, intolerancia hidrocarbonada y diabetes tipo 2. Los individuos insulíno-resistentes permanecen normoglucémicos si su páncreas es capaz de responder segregando grandes cantidades de insulina y se hacen diabéticos cuando no pueden mantener este grado de hiperinsulinemia compensatoria por fracaso de las células beta. Primero se pierde la

primera fase de respuesta insulínica a la glucosa, mucho antes del establecimiento de la diabetes y de la prediabetes⁵⁶. Se ha demostrado una aparición más precoz de la diabetes tipo 2 en sujetos que han sido obesos desde la infancia⁸⁶.

Enfermedades cardiovasculares.

Los niños con SM ya padecen una arteriosclerosis subclínica visible en el ultrasonido de alta resolución⁸⁷. Aumenta así el riesgo de enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica, que juntas suponen la primera causa de morbimortalidad en el mundo desarrollado. En una cohorte de 771 niños reevaluados 25 años después, la presencia de SM infantil predijo la existencia de enfermedad cardiovascular en la edad adulta⁸⁸.

Cáncer.

El SM se asocia con un aumento de la incidencia de ciertos tipos de cáncer, como los de colon, mama y endometrio, así como de carcinoma hepático y biliar en pacientes con esteatosis hepática de larga evolución⁵.

Otras manifestaciones clínicas en el SM

Hay otras entidades clínicas que no forman parte de los criterios diagnósticos del SM pero suelen asociarse con él, las más importantes son:

1.- Hígado graso no alcohólico (esteatosis y, posteriormente, esteatohepatitis no alcohólica)

Esta alteración se debe a la hiperproducción de ácidos grasos por efecto del hiperinsulinismo portal. Suele ser asintomática, con elevación de dos a cinco veces de transaminasas (con predominio de GPT, salvo en estadios avanzados en los que la GOT la supera) y dos o tres veces de fosfatasa alcalina, sin aumento de bilirubina. Se considera grave cuando el depósito de grasa (en cualquier técnica de imagen) es superior al 33% del hígado. Puede desembocar en insuficiencia hepática por cirrosis progresiva y carcinoma. Mejora con el tratamiento de la RI, no requiere otra intervención específica^{87,88}.

2. Hiperandrogenismo

La insulina aumenta la producción ovárica y suprarrenal de andrógenos y disminuye los niveles de proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG), por lo que aumenta la fracción libre (biológicamente activa) de los mismos. Puede manifestarse como adrenarquia precoz en la niña e hirsutismo y oligomenorrea en la adolescente. No tiene repercusión en el varón⁸⁸.

3. Talla alta

La RI disminuye las proteínas transportadoras de factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGFBP), aumentando por tanto la IGF1 libre (factor

de crecimiento insulín-like 1), principal efector de la hormona del crecimiento. Dado que el aumento de talla se acompaña de aumento de la edad ósea, la talla adulta será normal⁸⁹.

4. Acanthosis nigricans

Esta lesión dermatológica que afecta zonas de pliegues, sobre todo cuello y axilas, consiste en placas de hiperqueratosis con papilomatosis y pigmentación. Existe controversia sobre si es secundaria a la RI o a la obesidad y el sobrepeso, pues se puede encontrar en individuos con exceso de peso^{64,91,92}.

VARIABLES BIOQUÍMICAS OCULTAS

Además de los niveles de glucemia, triglicéridos y HDL colesterol, hay otras variables bioquímicas que llamamos “ocultas” pues no suelen determinarse sistemáticamente. Éstas son las responsables de que el riesgo del SM sea mayor que el de la suma de sus componentes no ocultos. Las más importantes son:

1.- Estado protrombótico

La RI aumenta la dimetilarginina, inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa, produciendo disfunción endotelial, primer paso en la patogenia de la lesión arteriosclerótica. Aumenta también el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)^{57,89}.

2. Estado proinflamatorio

Aumentan interleucina 6, resistina, interferón alfa y proteína C reactiva por su producción en un tejido adiposo expandido, mientras que se reduce la adiponectina, citoquina antiinflamatoria de los adipocitos^{57,88}.

3. Hiperuricemia

El aumento de ácido úrico se produce por el déficit de la acción insulínica en el túbulo renal^{57,88}.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el periodo comprendido entre noviembre del 2005 a julio del 2007. Se estudiaron dos grupos con edad promedio de 10.6 años \pm 3.3 (intervalo de 3 a 17 años): a) quince niños con síndrome metabólico cuyo índice de masa corporal fue igual o mayor a 25 kg/m² y b) quince niños sanos (grupo control) pareados por edad y sexo. Estos niños fueron evaluados mediante los criterios modificados para niños y adolescentes del ATP III para el diagnóstico de SM (incluye 6 componentes: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, presión sanguínea alta, intolerancia a la glucosa, estado proinflamatorio y protrombótico) en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" por dos expertos cardiólogos pediatras y posteriormente examinados por ecocardiografía para descartar alguna anomalía congénita o adquirida que pudiese alterar los resultados.

Para la realización del ecocardiograma transtorácico se utilizó un equipo Phillips Sonos 5500 con un transductor S3. La función sistólica del ventrículo izquierdo se valoró en el plano apical de 4 cámaras en telediástole y en telesístole, con el método de Simpson modificado. La presión sistólica de la arteria pulmonar se calculó con el método de insuficiencia tricuspídea en el plano apical de 4 cámaras con Doppler color y continuo.

Para valorar la función endotelial se utilizó ultrasonido vascular de alta resolución, con un equipo Phillips Sonos 5500 con transductor lineal de 3 a

11 MHz. La técnica empleada es la medición de la dilatación arterial braquial. El examen se realizó de acuerdo a los lineamientos establecidos previamente ¹³. Se colocó el brazo izquierdo del sujeto extendido e inmovilizado para permitir acceso a la arteria braquial. La imagen de la arteria se registró 4 a 5 cm. por encima del pliegue antecubital, en el plano longitudinal de la arteria en un segmento de aproximadamente 5 cm. Las mediciones se tomaron en telediástole (al final de la onda T en relación con el ECG) en tres ocasiones y se calculó el diámetro promedio. Posteriormente, se colocó un manguito del baumanómetro insuflado a una presión sistólica de 150 mm Hg por 5 min. Un minuto y cinco minutos después de desinflar el baumanómetro se midió el diámetro arterial. La vasodilatación mediada por flujo (VMF) se definió como el porcentaje de cambio en el diámetro interno de la arteria braquial durante hiperemia reactiva medida en el primer minuto, en relación con el diámetro basal. Se consideró que la DMF era anormal cuando el porcentaje de cambio fue menor al 10%.

Se evaluó el grosor intima-media (GIMc) de la arteria carótida común izquierda, se realizaron tres mediciones desde la interfase entre la media y la adventicia hasta la interfase de la intima y se tomó el valor promedio. Las mediciones se realizaron en el plano longitudinal, 2 cm antes de su bifurcación de la arteria en tres puntos diferentes, con la técnica bidimensional. Se consideró que el GIMc era normal cuando era igual o menor a 0.04 mm.

Todas las variables fueron expresadas como promedio y desviación estándar. Se realizó el análisis de t de student y se consideró una p significativa cuando esta era \leq a 0.05. La correlación se determinó mediante el coeficiente de Pearson. Se evaluaron grupos y estratos por Kruskal Wallis.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las variables clínicas en los niños con síndrome metabólico y en los niños sanos. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre todas las variables estudiadas.

En la tabla 2 se presentan las variables ecocardiográficas en los niños con síndrome metabólico y en los niños sanos. La VMF en los niños con síndrome metabólico al igual que la hiperemia reactiva fue significativamente inferior a la de los niños sanos ($p \leq 0.000$ y 0.001 , respectivamente). El 73% de los niños con síndrome metabólico y el 13% de los niños sanos obtuvieron valores de vasodilatación mediada por flujo inferior al 10%. El GIMc la carótida común izquierda fue significativamente mayor en niños con síndrome metabólico ($P \leq 0.001$). En el grupo estudiado la presión sistólica de la arteria pulmonar fue significativamente mayor ($P \leq 0.002$). No se observaron diferencias significativas en la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Existió una correlación negativa entre la VMF y el GIMc (Pearson: -0.562 ; $p \leq 0.29$).

Al estratificar el IMC para evaluar el GIMc se observó que los niños con $\text{IMC} \geq 25$ a 32 Kg/m^2 tenían un GIMc de $0.07 \pm 0.002 \text{ mm}$ versus niños con $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ tenían un GIMc de $0.03 \pm 0.001 \text{ mm}$

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Variables clínicas estudiadas en niños con Síndrome Metabólico y niños sanos

Variable*	Niños con síndrome metabólico	Niños sanos	Valor de P ≤
Perímetro abdominal (cm)	96.5 ± 6.7	54.2 ± 6.3	0.001
Colesterol total (mg/dl)	181 ± 14.8	99 ± 11.7	0.000
HDL (mg/dl)	34 ± 2.9	44 ± 3.8	0.002
LDL (mg/dl)	133 ± 16.1	82 ± 14.5	0.001
TG (mg/dl)	229 ± 47.8	108 ± 15.1	0.001
Glucosa	144 ± 12.8	85 ± 4.5	0.001
Proteína C reactiva (mg/l)	11.8 ± 2.2	1 ± 0.4	0.000
Presión arterial sistólica (mmHg)	131 ± 14.3	87 ± 6.6	0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	90 ± 9.7	61 ± 6.7	0.001
IMC (Kg/m ²)	32 ± 3.01	20 ± 3.66	0.000

Los valores son promedios ± desviación estándar.

HDL: Colesterol de alta densidad. LDL: Colesterol de baja densidad. IMC: Índice de masa corporal

Tabla 2. Variables ecocardiográficas estudiadas en niños sanos y con síndrome metabólico

Variable*	Niños con síndrome metabólico	Niños sanos	Valor de P ≤
Vasodilatación mediada por flujo-VMF, (%)	8.7 ± 1.6	12.9 ± 1.2	0.000
Grosor intima-media-GIMc, (mm)	0.06 ± 0.002	0.03 ± 0.005	0.001
FEVI (%)	69.07 ± 5.07	69 ± 6.06	NS
PSAP (mmHg)	37.8 ± 14.4	23.2 ± 5.31	0.002

Los valores son promedios ± desviación estándar.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

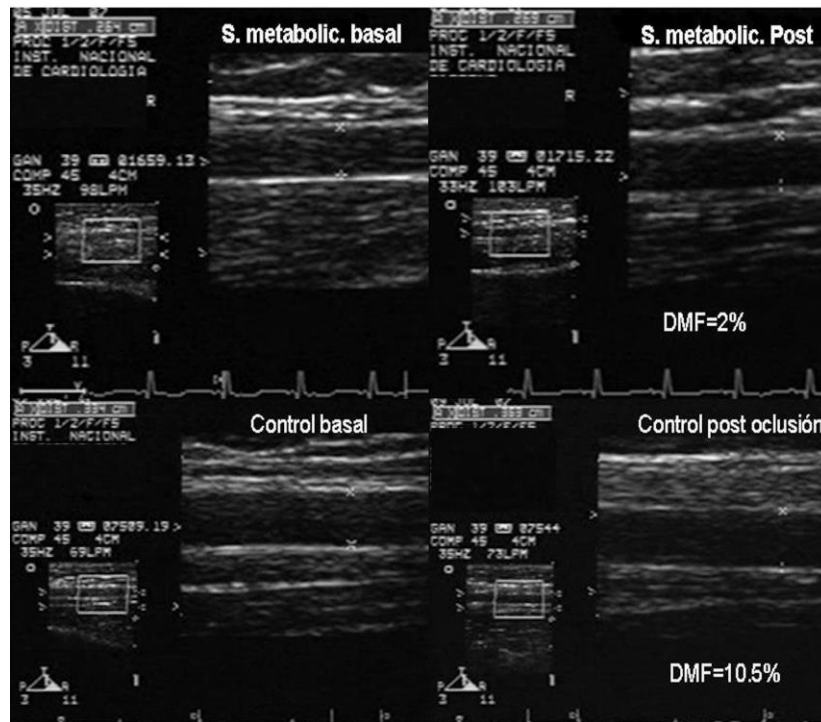


Figura 1. Imágenes bidimensionales y con modo M de la arteria braquial en un niño con síndrome metabólico (imágenes superiores) y en un niño sano (imágenes inferiores). Se observa que la VMF en el síndrome metabólico esta muy disminuida (2%), en cambio en el grupo control es normal (10.5%).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio revelan valores de la VMF y del GIMc comparables a otras poblaciones reportadas en la literatura en niños con alguno de los componentes del síndrome Cardiometabólico ^{4,14-20}. Destacan los valores relativamente bajos de VMF en el grupo de los niños controles, lo que pueden explicarse en parte, por las condiciones de gran altitud en que se realizó el estudio ²¹.

Aparte de los factores de riesgo cardiovascular, otras condiciones propias de cada paciente influyen en los resultados del GIMc y de la VMF, entre estos se ha encontrado: polimorfismos en el gen de la eNOS y otros genes involucrados en el metabolismo lipídico^{22,23}, antecedentes familiares de síndrome metabólico ²⁴, grupo étnico ¹, peso al nacer ²⁵, dieta de la madre antes del parto o durante la lactancia ²⁶ y nivel socioeconómico ²⁷.

Se ha demostrado una correlación positiva entre el GIMc y la edad del niño estudiado, debido a un aumento en el volumen sanguíneo, la influencia de la presión sanguínea y el índice de masa corporal ²⁸⁻³¹. La presión arterial ha mostrado ser el componente más importante del síndrome metabólico en relación a la estructura y función de las grandes arterias ³².

Valores elevados de GIMc y bajos de VMF se han correlacionado con obesidad, porcentaje elevado de grasa corporal ⁷, niveles altos de adiponectina y glucosa en plasma ⁷, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, valores elevados de trombomodulina, incremento de las adhesinas proinflamatorias ICAM-1 y selectinas y niveles elevados de proteína C

reactiva ⁵ que establecen una correlación positiva entre los niveles proinflamatorios sistémicos y el grado de disfunción endotelial ^{5, 19, 33-35}. En nuestro estudio los valores de GIMc se correlacionan de manera inversa con los de VMF.

Los valores elevados de la presión sistólica de la arteria pulmonar se explican por un incremento en las resistencias vasculares pulmonares, debido a una disminución en la producción de óxido nítrico endotelial y a un incremento relativo en los valores de endotelina 1, lo que favorece la vasoconstricción. Este es el primer estudio en el que se encontró hipertensión arterial pulmonar en los niños con síndrome metabólico.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

1.- Cambios del estilo de vida

Los hábitos de vida saludables (alimentación equilibrada, control de la ingesta, limitación de las actividades sedentarias y aumento de la actividad física) son la base de la prevención y del tratamiento del exceso de peso y de sus complicaciones, tales como el SM. El problema es que las intervenciones sobre el estilo de vida son muy poco eficaces, por su difícil cumplimiento y la alta proporción de abandono de las mismas a medio o largo plazo.

Son factores predictivos de éxito la intervención precoz, las visitas frecuentes, la consecución de logros pequeños y progresivos y la inclusión de todos los familiares en el tratamiento

Momento de inicio

En el primer año de la vida la intervención recomendada por todas las sociedades científicas es la promoción de la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, por su menor aporte calórico y, sobre todo, proteico con respecto a la alimentación con fórmulas artificiales⁴².

Los consensos de expertos recomiendan comenzar con los cambios del estilo de vida desde los 2 años de edad en niños con sobrepeso (sin esperar a que sean obesos) y en todos los mayores de 2 años incluso con normopeso si forman parte de los grupos de riesgo que vimos antes (prevención primaria). Se han descrito ya desde esta edad lesiones vasculares aterogénicas y otras complicaciones tales como apnea del sueño, problemas ortopédicos, etc. Además nuestros consejos serán más eficaces cuanto más precoces y antes del establecimiento de la obesidad.

En un amplio estudio de cohortes aleatorizado finlandés se ha demostrado que el consejo nutricional en el primer año de la vida por parte de los pediatras (restricción de grasas saturadas) disminuyó la prevalencia de obesidad al llegar a la edad de 9 años⁴³ y los factores de riesgo cardiovascular y el espesor de la íntima aórtica a los 20 años, sin afectación del desarrollo intelectual⁴⁴.

Cambios en la actividad física

En una revisión sistemática de la Cochrane se concluye que las estrategias que potencian la reducción de conductas sedentarias y el aumento de actividad física son las más eficaces en la prevención y el tratamiento de la obesidad y del SM. Los programas que consiguen mayor pérdida de peso son los de disminución de actividades sedentarias frente a los que solo propugnan aumento de ejercicio⁴⁵.

Alimentación insulino- sensibilizante

Hay que recomendar una alimentación insulín sensibilizante que prevenga y trate el síndrome metabólico incluso en sujetos con normopeso. Las recomendaciones basadas en la evidencia son^{46,47}:

- Reducir la ingesta de grasas saturadas, grasas insaturadas “trans” y colesterol.
- Reducir la ingesta de carbohidratos simples (azúcares refinados), de alto índice glucémico.
- Aumentar la ingesta de fruta, verdura, cereales y granos enteros que aportan fibra y magnesio. La fibra limita la absorción de macronutrientes y aumenta la oxidación de grasas. El magnesio también ha demostrado protección del síndrome metabólico.

Restricción calórica

En caso de exceso de peso, las recomendaciones que han demostrado eficacia en ensayos clínicos adecuadamente diseñados son:

- Restricción calórica moderada. Por el contrario no han demostrado eficacia las dietas muy hipocalóricas, difíciles de conseguir en niños y potencialmente peligrosas, produciendo déficits de micronutrientes, desmineralización ósea, hipocrecimiento y alteraciones menstruales⁴⁸.

- Restricción de grasas a menos del 30% del aporte calórico de la dieta y de proteínas al 15%, manteniendo el aporte de carbohidratos en el 55%. Aun no se han publicado en niños ensayos con dietas hiperproteicas, que en adultos han demostrado ser más saciantes, hacen perder masa grasa y aumentar masa magra, con disminución de triglicéridos y RI, pero con el peligro potencial de aumentar la calciuria y disminuir masa ósea⁴⁸.
- Restricción de carbohidratos simples (de alto índice glucémico). Los de bajo índice glucémico además de ser insulino sensibilizantes podrían relacionarse con mayor saciedad⁴⁸.
- Restricción de todos los carbohidratos (simples y complejos) y aumento en su lugar de la ingesta de grasas monoinsaturadas. Actualmente algunos autores propugnan que estas dietas disminuyen la glucemia postprandrial y los triglicéridos, aumentan las HDL-colesterol y son más eficaces para perder peso a corto plazo, si bien estos beneficios son controvertidos a medio y largo plazo. En adolescentes contamos con un ensayo aleatorizado de 3 meses de duración tras los cuales el grupo con dieta baja en hidratos perdió 9,9 kg frente a 4,1 kg en el grupo con dieta tradicional baja en grasa⁴⁹.

Terapia conductual

Los programas conductuales incluyen estrategias tales como llevar un diario de ingesta y actividad, limitar la compra de alimentos hipercalóricos, restringir el consumo de alimentos al comedor y a las horas de comida, comer despacio, no picar, sustituir conductas de sobrealimentación por otras, etc. Si participan psicólogos en los programas de prevención y tratamiento los resultados mejoran sustancialmente⁴⁸.

Cuando en el programa conductual se implica a los padres como responsables primarios la reducción de peso es mayor y la tasa de abandono menor que cuando se implica al niño o adolescente solo⁴⁸.

2. Tratamiento farmacológico

Las medidas farmacológicas se indican en obesidad complicada (con alguna morbilidad secundaria, como por ejemplo el SM) siempre que el paciente haya iniciado la pubertad (no están aprobadas en prepúberes) y que no haya respondido tras 6 meses a las medidas incruentas con adecuado esfuerzo del paciente y supervisión parental^{1,50}.

Actualmente solo disponemos de dos medicamentos que podamos prescribir, uno anti obesidad, el orlistat, con beneficios secundarios sobre el SM, y otro el antidiabético metformina, de efecto primariamente insulino sensibilizante, pero en ambos la eficacia está muy limitada.

El orlistat, inhibidor de la absorción intestinal de la grasa de los alimentos, es el único fármaco que se puede utilizar en obesidad y tiene su uso aprobado en mayores de 12 años. En la escasa evidencia disponible en adolescentes su eficacia es moderada y tiene los inconvenientes de su mala tolerancia digestiva, ser caro y no reembolsado por el Sistema Público. Contamos con dos ensayos clínicos de un año de duración en los que redujo el peso 6 kg frente a 4 kg el placebo y la presión arterial diastólica. Aunque los efectos secundarios se consideraron leves (flatulencia y heces esteatorreicas cuando se ingiere grasa), hasta un tercio de los pacientes abandonaron^{51,52}. Algunos autores proponen suplementación con vitaminas liposolubles⁵⁰.

La metformina es un antidiabético oral que aumenta la sensibilidad periférica a la insulina, inhibe la producción hepática de glucosa, aumenta la oxidación de los ácidos grasos libres, disminuye el apetito y mejora el perfil lipídico. El Consenso de Expertos en Obesidad Infantil la recomienda para el tratamiento del SM1 . Puesto que actualmente solo está aprobado su uso para diabéticos tipo 2 mayores de 10 años, si queremos prescribirla en adolescentes no diabéticos con SM tendremos que solicitar el consentimiento informado al paciente y los padres como tratamiento fuera de ficha técnica. Generalmente es bien tolerada, produce molestias abdominales transitorias que se previenen tomándola con la comida 80 Actualización en Pediatría y empezando por pequeñas dosis crecientes. Por el riesgo de

acidosis láctica no se utiliza en pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas (y elevaciones de transaminasas de más del triple), renales o gastrointestinales. Contamos con once ensayos clínicos en adolescentes obesos con RI tratados durante 6-12 meses. Los resultados son modestos, una disminución ligera del índice de masa corporal (IMC), entre 1,1 y 2,7 kg/m², y de la insulinemia, pero no de los parámetros del SM⁵³.

3. Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica es sin duda la intervención más prometedora dado que el resto de las medidas pierden eficacia a largo plazo.

Actualmente solo se lleva a cabo en mayores de 18 años, sin embargo la mayoría de los países desarrollados la utilizan también en adolescentes. En Estados Unidos se indica en jóvenes con compromiso de la salud por la obesidad, entendiendo esto como un IMC mayor de 50 kg/m² o mayor de 40 con comorbilidades serias establecidas (tales como diabetes, apnea obstructiva del sueño, pseudotumor cerebri) en los que han fracasado otros tratamientos durante al menos 6 meses. Los requisitos previos son valoración psicológica positiva de pacientes y padres, capacidad decisoria del adolescente y edad cronológica y ósea mayor de 13 años en mujeres y 15 en varones, y las contraindicaciones trastornos psiquiátricos o cogni-

tivos (incluyendo de la conducta alimentaria), uso de drogas en el año previo, embarazo, lactancia o planificación de embarazo en el año próximo, incapacidad o no voluntad de seguimiento médico prolongado⁵⁴.

Según el estudio multicéntrico americano, con 980 adolescentes intervenidos, de los que 259 ya han cumplido el año de postoperatorio, tras este periodo la pérdida de peso se promedia en 48 kg en los sometidos a técnicas malabsortivas y en 20 kg en los que se ha realizado únicamente reducción de la capacidad gástrica⁵⁴. A más largo plazo, en la serie más amplia publicada de 33 adolescentes sometidos a bypass gastroduodenal, 28 mantienen una significativa pérdida de peso a los 14 años de la intervención, con un IMC de 38 kg/m² frente al inicial de 52, desapareciendo la mayoría de las comorbilidades. Se desconocen resultados a largo plazo sobre mineralización ósea, metabolismo, nutrición y psicología⁵⁵

El ejercicio contribuye a mejorar la función endotelial y a incrementar los niveles de colesterol HDL ⁴⁸. El ejercicio durante la infancia ejerce su efecto protector en el sistema cardiovascular, a nivel del endotelio ⁴⁹. Es por ello que el tratamiento en niños con síndrome metabólico y obesidad centrípeta debe hacerse en base a una dieta hipocalórica, de bajo índice glucémico, de predominio mediterránea, buenos hábitos de hidratación preferentemente PH alcalino y ejercicio aeróbico moderado-riguroso.

CONCLUSIONES

La repercusión cardio metabólica del SM es una de las complicaciones más importantes del exceso de peso. Se estima que puede afectar a un 4.2% de nuestros adolescentes.

En nuestro estudio de Tesis encontramos que los niños con obesidad centripeta y síndrome metabólico tuvieron mayor riesgo cardio metabólico. Las alteraciones del ultrasonido vascular de alta resolución como: VMF muy disminuída así como incremento en el GIMc demostrándose un disfunción endotelial temprana con elevación de las cifras tensionales. Así mismo, elevación de la PSAP. Todos estos factores cardio metabólicos podrían favorecer la aparición de estrías grasas, hipertensión y aterosclerosis desde la infancia-adolescencia.

Se trata de un conjunto de factores de riesgo que suelen venir agrupados. Para su diagnóstico se requiere la presencia de tres de estos cinco: obesidad de predominio central o abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

La resistencia a la acción de la insulina podría ser el factor desencadenante del síndrome. Los niños con este síndrome tienen más riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2 en el futuro y de forma precoz.

Los parámetros más evidentes del SM y valorados mediante ultrasonido vascular de alta resolución y ecocardiografía son:

- Disfunción endotelial (grosor íntima media)
- Alteración del volumen medio del flujo laminar
- PSAP elevada como factor temprano de aterosclerosis vascular

La medida prioritaria en la prevención y tratamiento es la intervención sobre los hábitos de vida: alimentación saludable (dieta hipocalórica de bajo índice glucémico), aumento de la actividad física y disminución del sedentarismo. Hay que actuar lo más precozmente posible y dirigir las recomendaciones a toda la familia.

En casos seleccionados que no respondan a las medidas anteriores podemos prescribir dos medicamentos, orlistat y metformina, pero su eficacia es modesta y sus efectos secundarios relevantes. En casos extremos y de gran riesgo cardiovascular se podría indicar la cirugía bariátrica.

Gráfico 1. PSAP

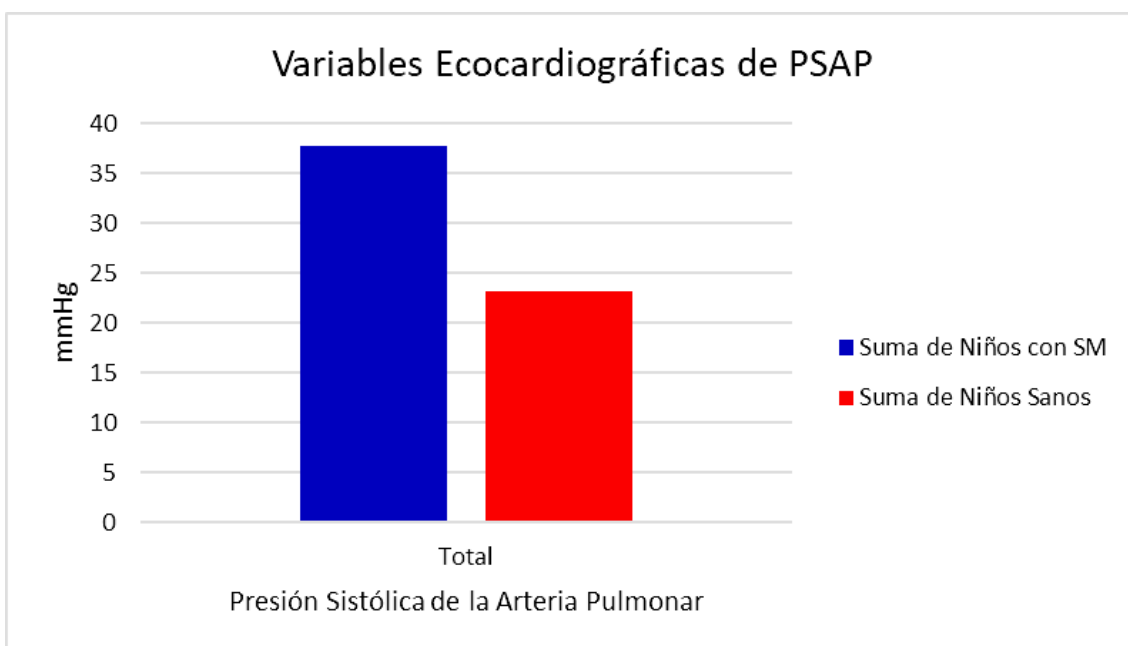


Gráfico 2. FEVI

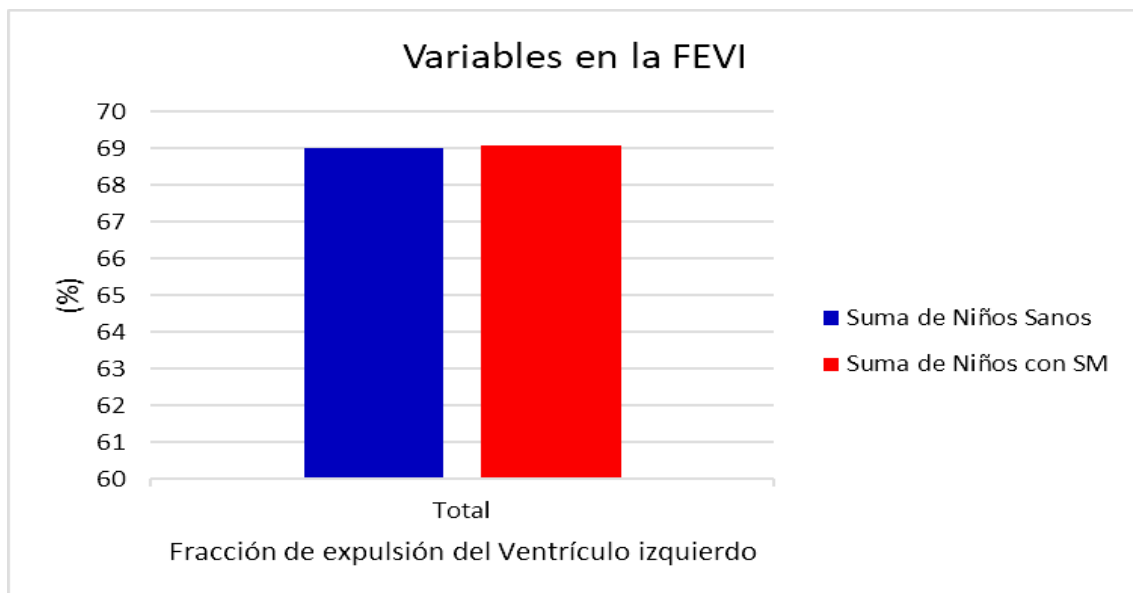


Gráfico 3. GIMc

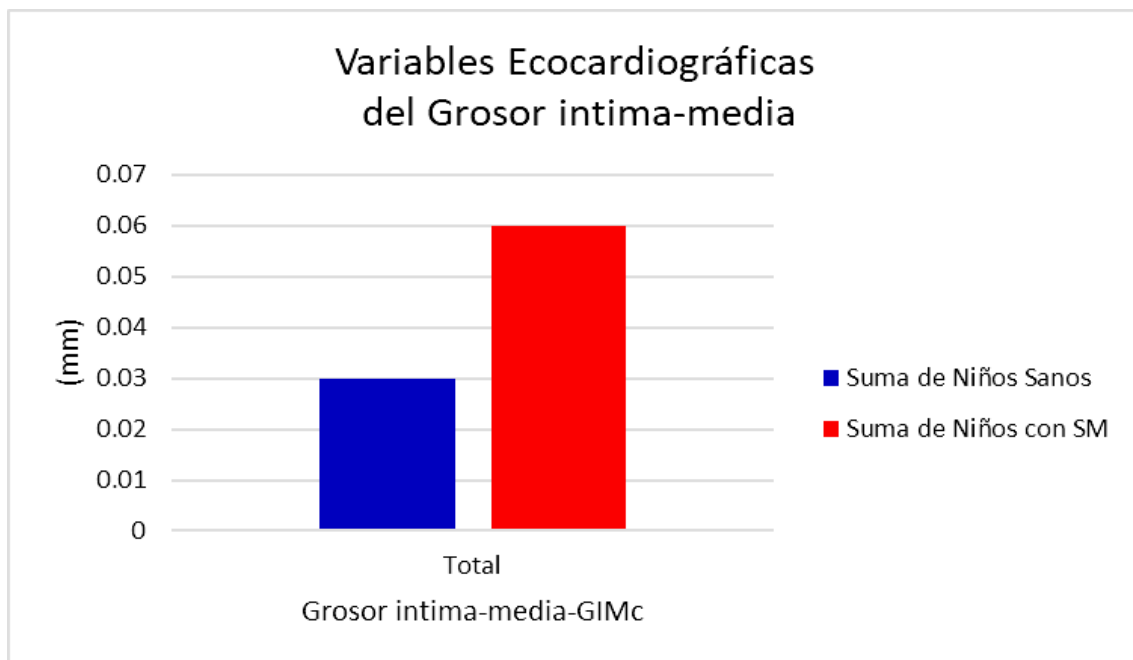


Gráfico 4. Vasodilatación mediada por Flujo

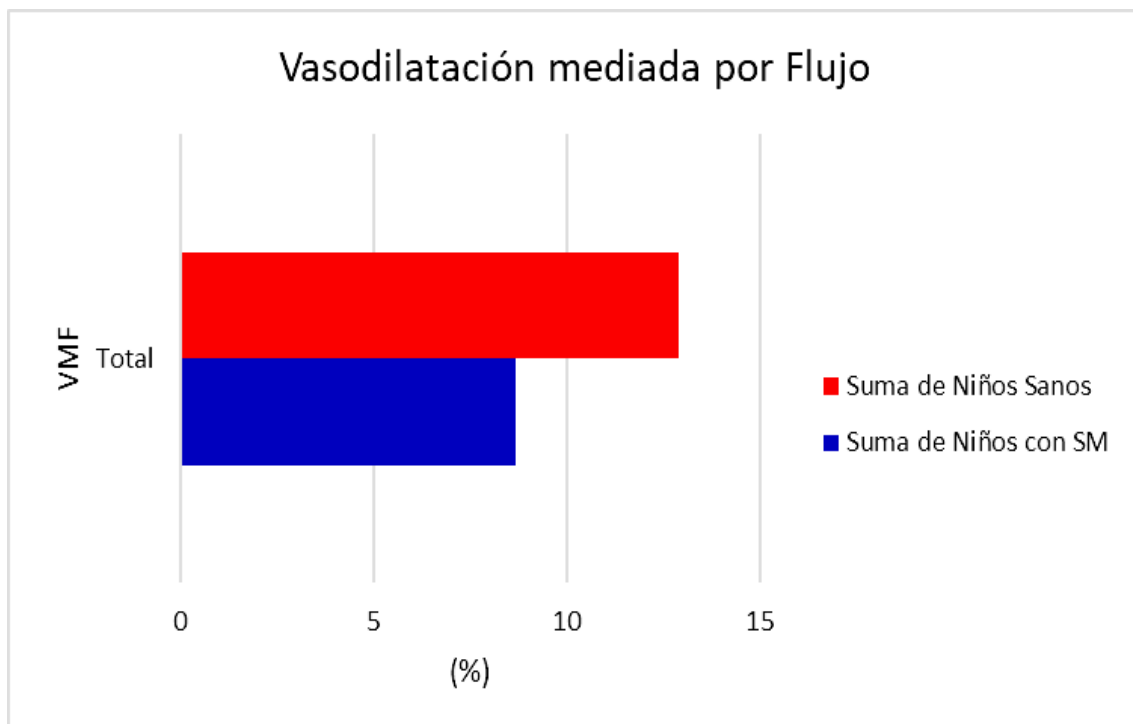


Gráfico 5. PCR

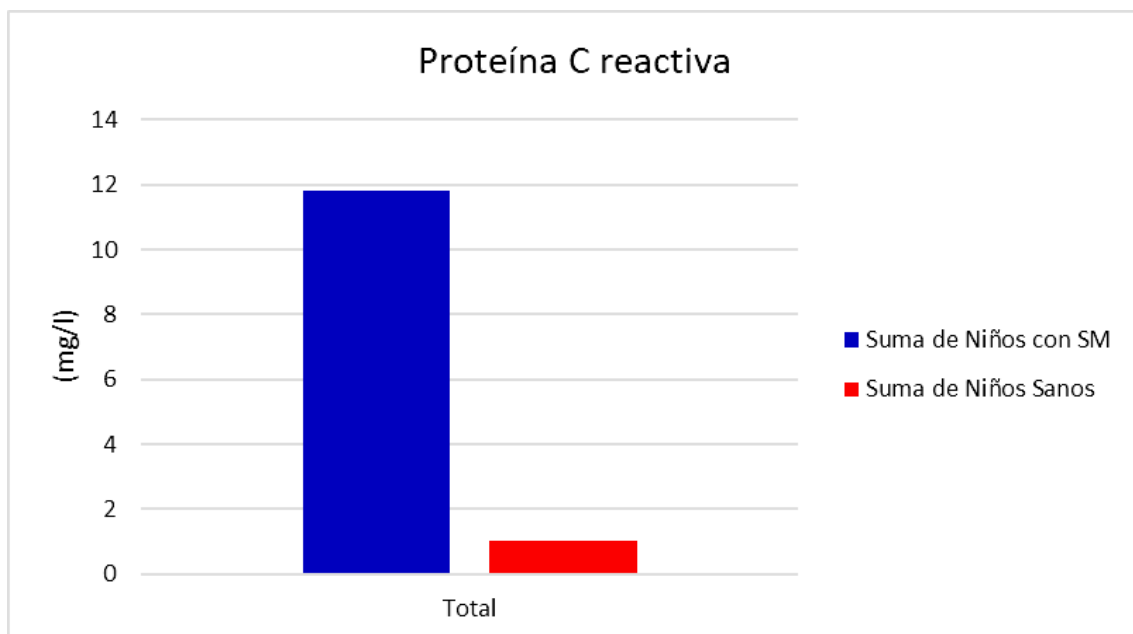


Gráfico 6. IMC

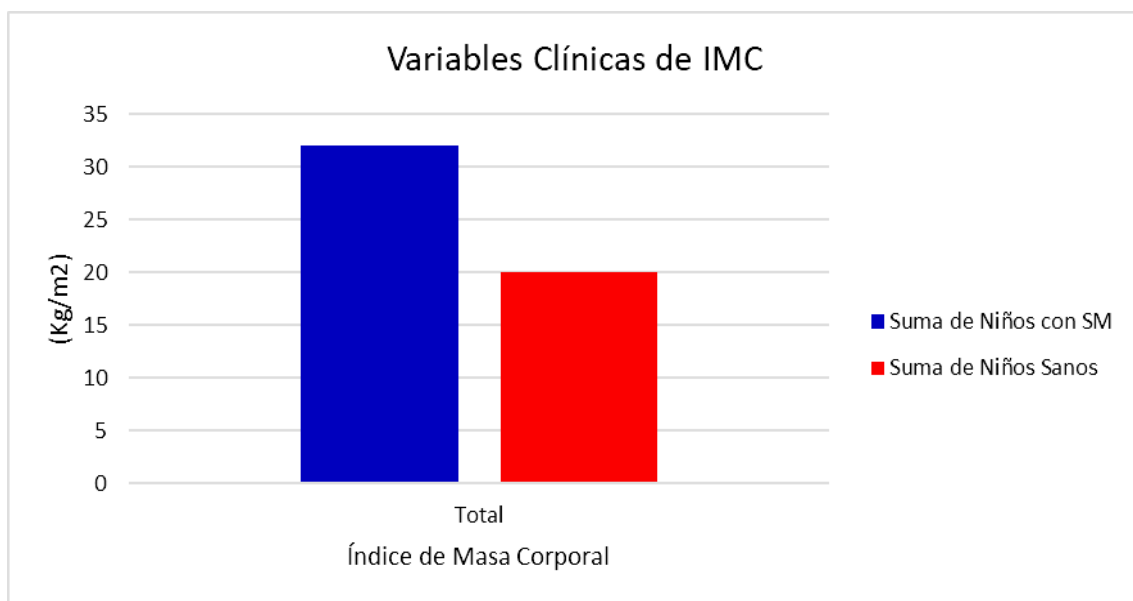


Gráfico 7 – Variables Clínicas de perímetro abdominal

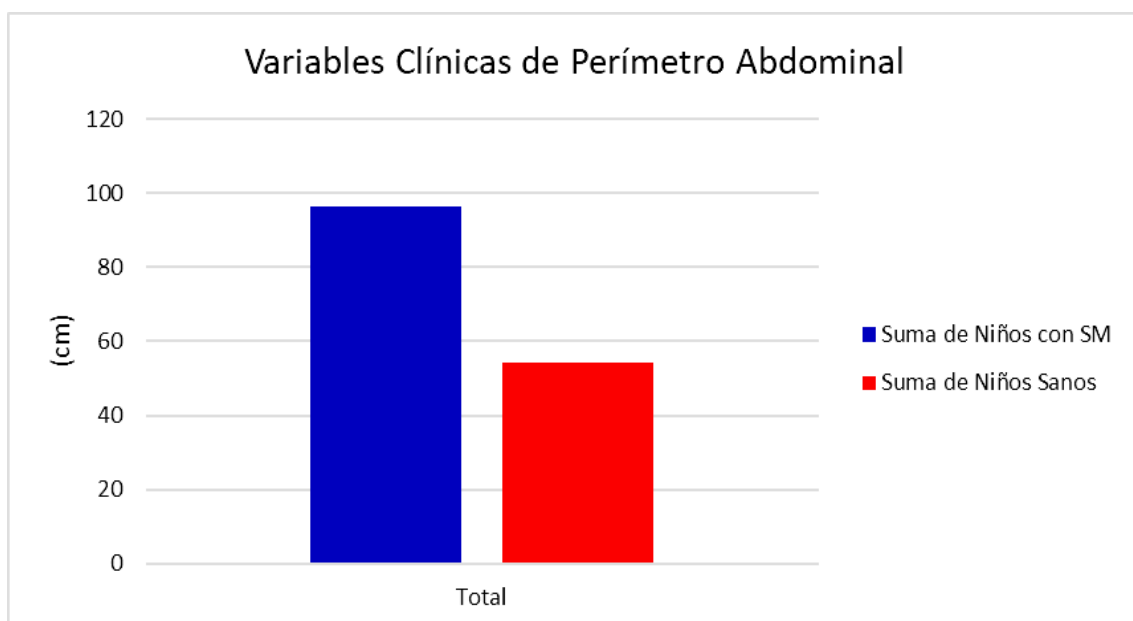


Gráfico 8. Presión arterial diastólica y sistólica

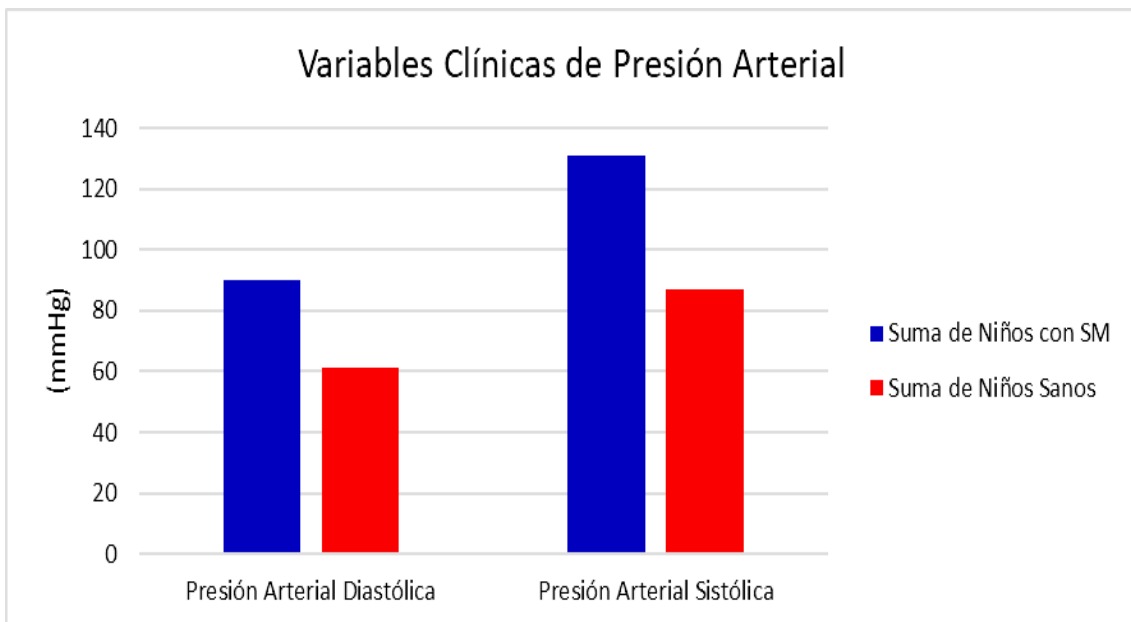


Gráfico 9. Variables Bioquímicas Colesterol – HDL - LDL

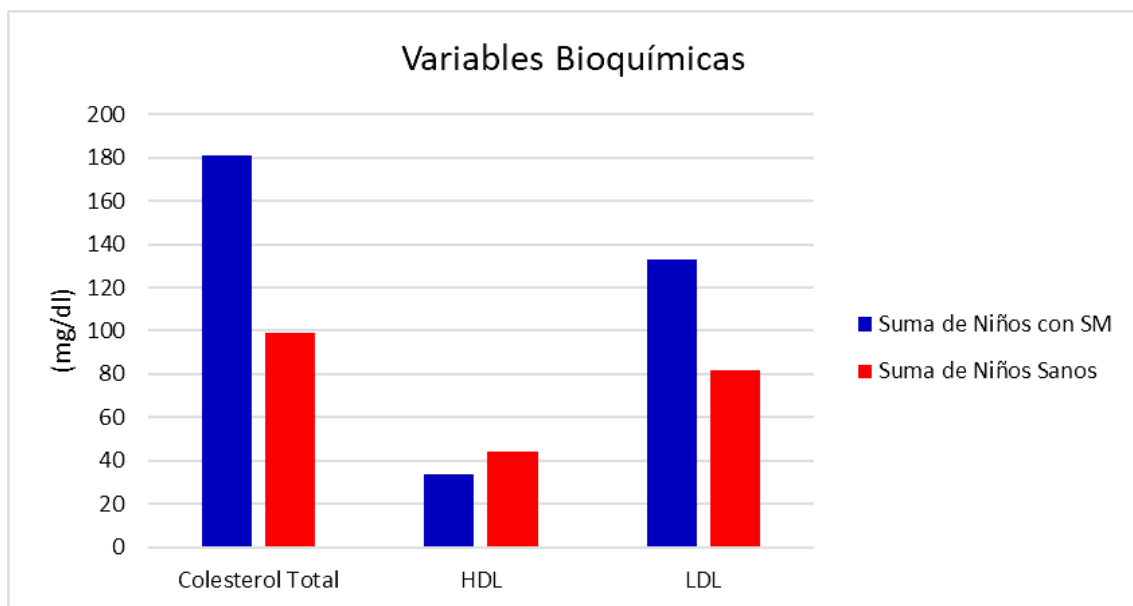
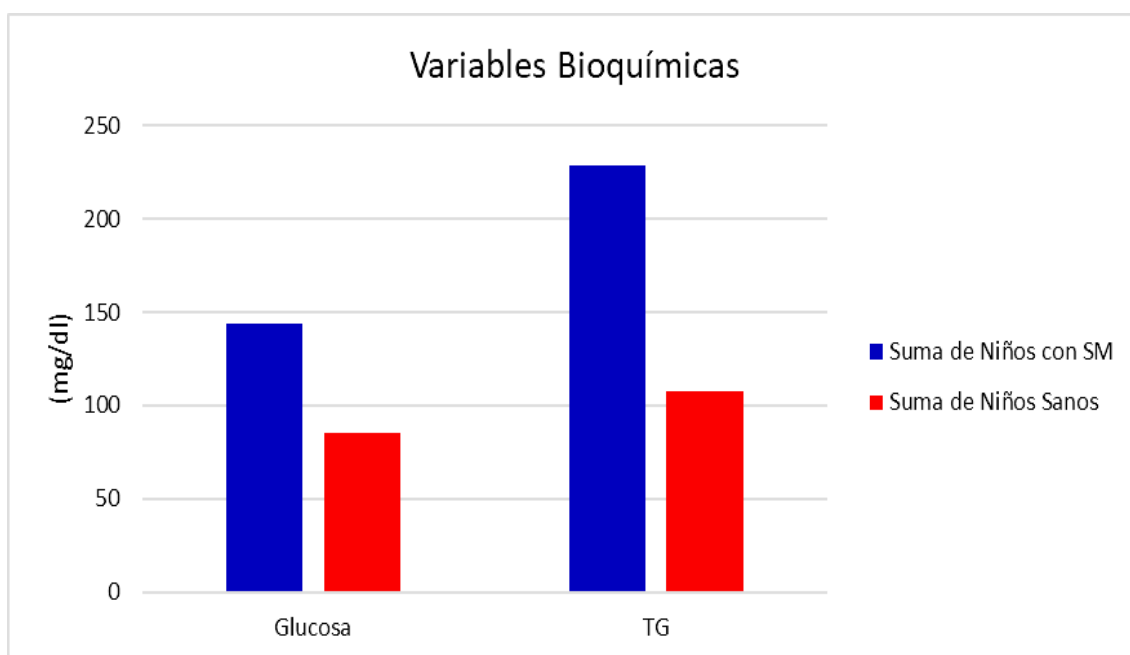


Gráfico 10 . Variables Bioquímicas Glucosa - TG



Anexo 1

HISTORIA CLINICA:

Nombre:-----Edad-----Sexo

Ocupación----- .

Motivo de consulta del paciente con SM

Parámetros clínicos:

Perímetro Abdominal:_____

Presión Arterial:_____

Frecuencia Cardiaca: _____

Parámetros Laboratorio:

Glucosa:_____ Insulina:_____ PCR:_____

C-T:_____ C-HDL:_____ C-LDL:_____

TG:_____ Ácido úrico:_____

Vida sedentaria: _____

Hábitos Alimenticios:_____

Distancia Caminata diaria:_____

Educación Física:_____

Anexo 2

Carta de consentimiento para participaren el protocolo de investigación
SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS MEXICANOS

PROPÓSITO DEL ESTUDIO: Este estudio tiene como propósito determinar la prevalencia de **SÍNDROME METABÓLICO** en la población pediátrica y adolescente mexicana, evaluando parámetros clínicos, de laboratorio y de ecocardiografía.

PROCEDIMIENTOS: si yo estoy de acuerdo en participar, las siguientes cosas sucederán:

1. Yo responderé a preguntas acerca de historia médica,
2. Se me realizara un examen físico y se me tomaran mis signos vitales (Presión arterial, Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria para detectar cualquier anormalidad.

BENEFICIOS: No obtendré beneficio económico, sin embargo, si acepto o no, se me proporcionara la misma calidad de atención como si hubiera participado.

RIESGOS: La probabilidad de que se presente alguna complicación importante está presente pero es muy pequeña. Sin embargo seré vigilado constantemente y cualquier problema será manejado de manera oportuna.

CONFIDENCIALIDAD: La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos investigadores. Excepto por esto, toda la información obtenida en el estudio será considerada como confidencial y utilizada únicamente para propósitos de investigación y publicación.

PREGUNTAS: El investigador ha discutido conmigo la información y se ha ofrecido a responder todas mis preguntas. En caso de que surgieran más preguntas puedo consultarlo en cualquier momento.

DERECHO A RETIRARSE O REHUSAR: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio o retirarme en cualquier momento sin afectar la atención medica que se brinde.

CONSENTIMIENTO: Estoy de acuerdo en participar en el estudio se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

FIRMA DEL PACIENTE: _____

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR:

FIRMA DEL TESTIGO: _____

DIRECCIÓN:

PARENTEZCO:

BIBLIOGRAFÍA

1. Barkai L, Paragh G. Metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Orv Hetil.* 2006;147:243-50.
2. Del Giudice E, Dilillo A, Tromba L, La Torre G, Blasi S, Conti F, et al. Aortic, carotid intima-media thickness and flow-mediated dilation as markers of early atherosclerosis in a cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2018 Jun;37(6):1675-1682. doi: 10.1007/s10067-017-3705-7.
3. Maple-Brown L, Cunningham J, Celermajer DS, O'Dea K. Increased carotid intima-media thickness in remote and urban Indigenous Australians: impact of diabetes and components of the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2007;66: 419-25.
4. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2541-6.
5. Gooty VD, Sinaiko AR, Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR Jr, Steinberger J. Association Between Carotid Intima Media Thickness, Age, and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *Metab Syndr Relat Disord* 2018 Apr;16(3):122-126. doi: 10.1089/met.2017.0149.
6. Atabek ME, Pirgon O, Kivrak AS. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. *Pediatr Res.* 2007;61:345-9.

7. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006;55:113-8.
8. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:337-44.
9. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, et al. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-7.
10. El Jalbout R, Cloutier G, Cardinal MR, Henderson M, Lapierre C, Soulez G, et al. Carotid artery intima-media thickness measurement in children with normal and increased body mass index: a comparison of three techniques. *Pediatr Radiol*. 2018 Aug;48(8):1073-1079. doi: 10.1007/s00247-018-4144-6.
11. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93:50-5.
12. Pauciuolo P, Liannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1075-9.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Milller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-15.

14. Esposito K, Ciotola M, Schisano B, Misso L, Giannetti G, Ceriello A, et al. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:791-5.
15. Tołwińska J, Głowińska-Olszewska B, Urban M, Florys B, Peczyńska. Ultrasonographic evaluation of selected parameters of the endothelial function in brachial arteries and IMT measurements in carotid arteries in children with diabetes type 1 using personal insulin pumps--preliminary report. *J.Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006;12:200-4
16. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117:1560-7.
17. Kadono T, Sugiyama H, Hoshiai M, Osada M, Tan T, Naitoh A, et al. Endothelial function evaluated by flow-mediated dilatation in pediatric vascular disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:385-90.
18. Järvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 2004;109:2885-9.
19. Day TG, Park M, Kinra S. The association between blood pressure and carotid intima-media thickness in children: a systematic review. *Cardiol Young.* 2017 Sep;27(7):1295-1305. doi: 10.1017/S1047951117000105.

20. Liu F, Zhang HY, Liu XN, Yang HY, Kang ZH, Shi XZ, et al. The association between metabolic syndrome and atherosclerosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83:1317-20.
21. Frick M, Rinner A, Mair J, Alber HF, Mittermayr M, Pachinger O, et al. Transient impairment of flow-mediated vasodilation in patients with metabolic syndrome at moderate altitude (1,700 m). *Int J Cardiol* 2006;109:82-7.
22. González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Saez ME, Zabena C, Martínez-Calatrava MJ, Serrano-Ríos M. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are associated with features of metabolic syndrome. *Clin Chem* 2007;53:91-7.
23. Zannad F, Sass C, Visvikis S. Environmental and genetic determinants of intima-media thickness of the carotid artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:1007-10.
24. Yang XZ, Liu Y, Mi J, Tang CS, DU JB. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:359-62.
25. Jarvisalo MJ, Raitakari OT. Ultrasound assessment of endothelial function in children. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1(3): 227–233.
26. Das UN. Pathophysiology of metabolic syndrome X and its links to the perinatal period. *Nutrition* 2005;21:762-73.

27. Kivimäki M, Smith GD, Juonala M, Ferrie JE, Keltikangas-Järvinen L, Elovainio M, et al. Socioeconomic position in childhood and adult cardiovascular risk factors, vascular structure, and function: cardiovascular risk in young Finns study. *Heart* 2006;92:474-80.
28. Osika W, Dangardt F, Grönros J, Lundstam U, Myredal A, Johansson M, et al. Increasing peripheral artery intima thickness from childhood to seniority. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:671-6.
29. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19:189-95.
30. Empana JP, Zureik M, Gariépy J, Courbon D, Dartigues JF, Ritchie K, et al. The metabolic syndrome and the carotid artery structure in noninstitutionalized elderly subjects: the three-city study. *Stroke* 2007;38:893-9.
31. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 1998;16:1593-602.
32. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Oppert JM, Galan P, Ducimetière P, et al. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens* 2005;18:1154-60.

33. Zambon A, Pauletto P, Crepaldi G. Review article: the metabolic syndrome-a chronic cardiovascular inflammatory condition. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov;22 Suppl 2:20-3.
34. Hidvégi T, Szatmári F, Hetyési K, Bíró L, Jermendy G. Intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with hyperinsulinaemia (insulin resistance). *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:139-44.
35. Valle Jiménez M, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2007;156:497-502.
36. Bahia L, de Aguiar LG, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. The endothelium in the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:291-303.
37. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation?. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:228-32.
38. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978-85.
- 39 Han SH, Quon MJ, Koh KK. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:58-65.

40. Wassink AM, Olijhoek JK, Visseren FL. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest* 2007;37:8-17.
41. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:319-26.
42. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* 2006;329:570-7.
43. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3025-3032.
44. Terán-García M, Bouchard C. Genetics of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:89-114.
45. Lupattelli G, Marchesi S, Ronti T, Lombardini R, Bruscoli S, Bianchini R, et al. Endothelial dysfunction in vivo is related to monocyte resistin mRNA expression. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:373-9.
46. Lamarche B, Paradis ME. Endothelial lipase and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:298-303.
47. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006;118:2334-40.

48. Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr* 2004;145:731-6.
49. Abbott RA, Harkness MA, Davies PS. Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5-10 year old children. *Atherosclerosis* 2002;160:233-9.
50. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Obesity Consensus Working Group. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.*2005;90:1871-87.
51. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Perez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Pena Quintana. Obesidad y síndrome metabólico en pediatría 81 L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;29:725-32.
52. García García E, Vázquez López MA, Galera Martínez R, Alias E, Martín González M, Bonillo Perales A. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de 2 a 16 años. *Endocrinol Nutric.* 2013;60:121-6.
53. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:653-8.
54. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:123-40

55. Kursawe R, Santoro N. Metabolic syndrome in pediatrics. *Adv Clin Chem.* 2014;65:91-142.

56. 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;157:821-7.

57. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369:2059-61.

58. Serra-Majem L, Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Moreno B, Tojo R, Delgado A y grupo colaborativo AEPSENC-SEEDO. Dossier de consenso. Curvas de referencia para la tipificación ponderal. Población infantil y juvenil. Madrid: IM&C; 2002.

59. Grupo colaborativo español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia en España. Estudio Ricardín II: valores de referencia. *An Esp Pediatr.* 1995;43:11-7.

60. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* 2010;10:73-81.

61. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012; 13:275-86.

62. Santoro N, Amato A, Grandone A, Brienza C, Savarese P, Tartaglione N, et al. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obes Facts*. 2013;6:48-56.

63. Mar Bibiloni M, Martínez E, Llull R, Maffiotte E, Riesco M, Llompart I, et al. Metabolic syndrome in adolescents in the balearic islands, a mediterranean region. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21:446-54.

64. Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, Georgiou E, Mountokalakis TD. Metabolic syndrome in adolescence: Can it be predicted from natal and parental profile? The prediction of metabolic syndrome in adolescence (PREMA) study. *Circulation*. 2012;125:902-10.

65. Kaler SN, Ralph-Campbell K, Pohar S, King M, Laboucan CR, Toth EL. High rates of the metabolic syndrome in a First Nations Community in western Canada: prevalence and determinants in adults and children. *Int J Circumpolar Health*. 2006;65:389-402.

66. Halley Castillo E, Borges G, Talavera JO, Orozco R, Vargas-Alemán C, Huitrón-Bravo G, et al. Body mass index and the prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents in two Mexican populations. *J Adolesc Health*. 2007;40:521-6.

67. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care*. 2004;27: 2438-43. 82 Actualización en Pediatría

68. Li Y, Yang X, Zhai F, Kok FJ, Zhao W, Piao J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Chinese adolescents. *Br J Nutr*. 2007;30:1-6.

69. Singh R, Bhansali A, Sialy R, Aggarwal A. Prevalence of metabolic syndrome in adolescents from a north Indian population. *Diabet Med.* 2007;24:195-9.
70. Park SH, Park JH, Kang JW, Park HY, Park J, Shin KJ. Prevalence of the metabolic syndrome and abnormal lipid levels among Korean adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:582-7.
71. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Etemadi A, Azizi F. High prevalence of the metabolic syndrome in Iranian adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:377-82.
72. Hales CN, Barker DJ. Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35: 595-601.
73. Lafeber HN, van de Lagemaat M, Rotteveel J, van Weissenbruch M. Timing of nutritional interventions in very-low-birth-weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:556S-60S.
74. Wang XM. Early life programming and metabolic syndrome. *World J Pediatr.* 2013;9:5-8.
75. Kerkhof GF, Leunissen RW, Hokken-Koelega AC. Early origins of the metabolic syndrome: role of small size at birth, early postnatal weight gain, and adult IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97: 2637-43.
76. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1417-27.

77. Kojima C, Kubota M, Nagai A, Adachi S, Watanabe K, Nakahata T. Adipocytokines in childhood cancer survivors and correlation with metabolic syndrome components. *Pediatr Int*. 2013;55:438-42.
78. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5189-98.
79. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de la insulín resistencia mediante insulinemia plasmática en ayunas e índice HOMA en una población no diabética. *Med clin (Barc)*. 2001;117:530-3.
80. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic síndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005; 61:381-8.
81. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, y cols. Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr*. 2007;66:481-90.
82. Sinaiko AR, Caprio S. Insulin resistance. *J Pediatr*. 2012;161:11-4.
83. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3574-78.

84. Sinha R, Fisch G, Teaghe B, Temborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346: 802-10.

85. Civilibal M, Duru NS, Eleveli M. Subclinical atherosclerosis and ambulatory blood pressure in children with metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:2197-204.

86. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton lipid research clinics follow-up study. *Pediatrics*. 2007; 120:340-5.
Obesidad y síndrome metabólico en pediatría 83

87. Velázquez-López L, Santiago-Díaz G, Nava-Hernández J, Muñoz-Torres AV, Medina-Bravo P, Torres-Tamayo M. Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2014;14:175.

88. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2873-83.

89. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr*. 2004;163:738-41.

90. Brufani C, Crinò A, Fintini D, Patera PI, Cappa M, Manco M. Systematic review of metformin use in obese nondiabetic children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:78-85. 84 Actualización en Pediatría

91. Messiah SE, Lopez-Mitnik G, Winegar D, Sherif B, Arheart KL, Reichard KW, et al. Changes in weight and co-morbidities among adolescents undergoing bariatric surgery: 1-year results from the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:503-13.