

La sindrome metabolica nel bambino

Francesco Chiarelli¹, Angelika Mohn¹, Ebe D'Adamo^{1,2}

¹Clinica Pediatrica, Università di Chieti, ²Department of Pediatrics, Yale University, New Haven, USA

Negli ultimi dieci anni la diffusione epidemica dell'obesità infantile si è resa responsabile della comparsa in età pediatrica di patologie, una volta ritenute appannaggio dell'età adulta, quali ad esempio la sindrome metabolica (SM) e il diabete mellito tipo 2 (DMT2) (1).

Per la prima volta descritta da Gerald Reaven nel 1988 (2), la SM viene definita come l'associazione tra insulino-resistenza (IR), ipertensione, dislipidemia, ridotta tolleranza glucidica e altre anomalie metaboliche correlate a un incremento del rischio cardiovascolare in età adulta (2, 3).

Sebbene il meccanismo fisiopatologico sia ancora oggetto di studio, un fattore chiave nella patogenesi della SM è rappresentato dall'IR, fenomeno prevalente nella popolazione obesa e caratterizzato dalla resistenza dei tessuti periferici all'azione dell'insulina (1).

Il legame tra obesità, SM e DMT2 è già stato delineato nelle popolazioni adulte (4). Allo stato attuale, circa il 50-80% dei quasi 250 milioni di adulti in tutto il mondo con il diabete (5) è a rischio di morte per malattie cardiovascolari (1). In aggiunta, gli adulti con la SM hanno un rischio cinque volte maggiore rispetto a quelli senza SM di sviluppare il DMT2 (6).

Nonostante la crescente prevalenza di obesità e delle sue complicanze metaboliche nella popolazione pediatrica (7), ad oggi non è disponibile una definizione unanime di SM in questa fascia di età (1). Essendo inoltre la SM una patologia di recente interesse, pochi sono gli studi longitudinali presenti in letteratura.

L'obiettivo di questa *review* è quello di fornire al lettore gli elementi necessari per poter identificare un bambino/adolescente a rischio di sviluppare la SM al fine di prevenire la comparsa di complicanze cardiovascolari ad essa correlate.

Definizione e prevalenza

Negli ultimi anni diversi sono stati i criteri proposti dalle varie società scientifiche nel tentativo di definire la SM sia nell'età adulta (8) e, nell'ultima decade, anche in età pediatrica (1).

Ad oggi non vi è ancora un consenso generale su come definire la SM nel bambino e nell'adolescente, sebbene vi siano stati diversi tentativi di modificare i criteri diagnostici dell'adulto e utilizzarli per la popolazione pediatrica (Tabella 1) (7, 9-12). Il maggior limite

Tabella 1 Definizioni di sindrome metabolica in età pediatrica

Cook et al (9)*	De Ferranti et al (10)*	Cruz et al (11)*	Weiss et al (7)*	Ford et al (12)*
Glicemia a digiuno ≥110 mg/dL	Glicemia a digiuno ≥6,1 mmol/L (≥110 mg/dL)	Ridotta tolleranza al glucosio (IGT)	Ridotta tolleranza al glucosio (IGT)	Glicemia a digiuno ≥110 mg/dL
CV ≥90° percentile	CV >75° percentile	CV ≥90° percentile	BMI-Z score ≥2,0 (per età e sesso)	CV ≥90° percentile
TG ≥110 mg/dL	TG ≥1,1 mmol/L (≥110 mg/dL)	TG ≥90° percentile	TG >95° percentile	TG ≥110 mg/dL
HDL-C ≤40 mg/dL	HDL-C <1,3 mmol/L (<50 mg/dL)	HDL-C ≤10° percentile	HDL-C <5° percentile	HDL-C ≤40 mg/dL
PA ≥90° percentile	PA >90° percentile	PA >90° percentile	PA >95° percentile	PA ≥90° percentile

*presenza di 3 o più dei criteri elencati; CV: circonferenza vita; TG: trigliceridi; HDL-C: lipoproteine a densità intermedia; PA: pressione arteriosa; BMI: body mass index

all'applicazione di questi criteri è rappresentato dal fatto che molti di essi (*body mass index* (BMI), circonferenza vita (CV), pressione arteriosa, profilo lipidico) sono variabili continue, dipendenti dall'età. Infatti, sebbene diversi autori abbiano applicato all'età pediatrica i criteri diagnostici dell'adulto, inserendo specifici *cut-off* numerici espressi in percentili, questo ha generato confusione e soprattutto diversità nei risultati epidemiologici dei diversi studi (1).

Goodman et al. hanno chiaramente dimostrato come la prevalenza di SM in età pediatrica possa variare dal 4,2 all'8,4% utilizzando differenti definizioni (13). Inoltre, nello studio condotto da Chi et al. su circa 500 ragazze in fase preadolescenziale e appartenenti a gruppi etnici diversi, l'applicazione di differenti criteri diagnostici ha evidenziato un tasso di prevalenza compreso tra lo 0,2 e il 24,6% (14).

Nonostante la diversità dei dati di prevalenza mostrati a seconda dei criteri impiegati, risulta chiaro che vi è un incremento della prevalenza di SM tra i bambini obesi e anche che, nell'ambito di questa popolazione, tale prevalenza aumenta con l'aumentare del grado di obesità. Infatti, su una popolazione di 2430 adolescenti americani (di età compresa tra i 12 e i 19 anni) la prevalenza della SM, diagnosticata mediante modificazione della classificazione dell'*Adult Treatment Panel* (ATP) III (3), risultava del 4,2% nei bambini normopeso, aumentando al 28,7% nei ragazzi obesi (9). Uno studio successivo ha dimostrato che la prevalenza della SM in una popolazione di 430 adolescenti americani è pari al 38,7% nei bambini affetti da obesità moderata, aumentando al 49,7% in quelli affetti da obesità grave e che l'incremento di SM si associa a un aumento della gravità della IR (7). La relazione tra grado di obesità e prevalenza di SM è stata inoltre confermata da Freedman et al. che hanno dimostrato una diretta correlazione tra aumento del BMI e incidenza delle singole manifestazioni della SM (15). In particolare, tra i soggetti affetti da obesità grave il 40% presenta iperinsulinemia, il 15% bassi livelli di colesterolo HDL e il 33% ipertrigliceridemia (15), dati di prevalenza enormemente superiori a quelli riscontrati normalmente in età pediatrica.

Sebbene gli studi fino ad ora citati si riferiscano alla popolazione pediatrica statunitense, dati allarmanti sono stati mostrati anche in Italia. La prevalenza di SM, diagnosticata in accordo con i criteri della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) (3) in una popolazione italiana di 588 bambini e ado-

scenti obesi, è risultata del 23,3% (16).

Data la necessità di identificare un bambino affetto da SM, al fine di prevenirne eventuali complicanze cardiovascolari, recentemente l'*International Diabetes Federation* (IDF) ha pubblicato una definizione di SM nei bambini e adolescenti che tiene conto dei diversi cambiamenti fisiologici caratteristici dell'età pediatrica (1). In particolare (Tabella 2), gli autori hanno coniato una definizione per classi di età: da 6 anni a <10 anni; da 10 anni a <16 anni; ≥16 anni. In tutti e tre i gruppi l'obesità addominale è condizione *sine qua non* per fare diagnosi di SM (1). Ponendo questa condizione, gli autori hanno voluto sottolineare l'importanza non solo del grado di obesità, ma anche della distribuzione del grasso, quale fattore predisponente allo sviluppo di SM.

Patofisiologia

Sebbene il meccanismo fisiopatologico alla base dello sviluppo della SM non sia ancora completamente noto, nella patogenesi della SM sarebbero implicati principalmente obesità e disordini del tessuto adiposo, IR e una costellazione di fattori indipendenti (es. molecole di origine epatica, vascolare e immunologica) (17).

L'ipotesi maggiormente accettata per la fisiopatologia della SM vede l'IR, l'iperinsulinemia e la sovrappo-

Tabella 2 Definizione di sindrome metabolica in accordo con i criteri IDF

Fascia di età 6–<10 anni*

- Circonferenza vita ≥90° percentile
- Storia familiare di SM, DMT2, dislipidemia, malattie cardiovascolari, ipertensione, obesità

Fascia di età 10–16 anni**

- Circonferenza vita ≥90° percentile
- Trigliceridi ≥1,7 mmol/L (≥150 mg/dL)
- Colesterolo HDL ≤1,3 mmol/L (<40 mg/dL)
- Pressione arteriosa sistolica ≥130 mmHg o diastolica ≥85 mmHg
- Glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/L (100 mg/dL)

Fascia di età >16 anni

- Sono utilizzati i criteri IDF per adulti

* non può essere fatta diagnosi di sindrome metabolica. Si consiglia attento controllo del peso in presenza dei due criteri elencati. ** presenza di obesità addominale (circonferenza vita ≥90° percentile) e due o più dei criteri elencati

duzione di acidi grassi liberi (FFA) componenti chiave nello sviluppo di tale patologia (17).

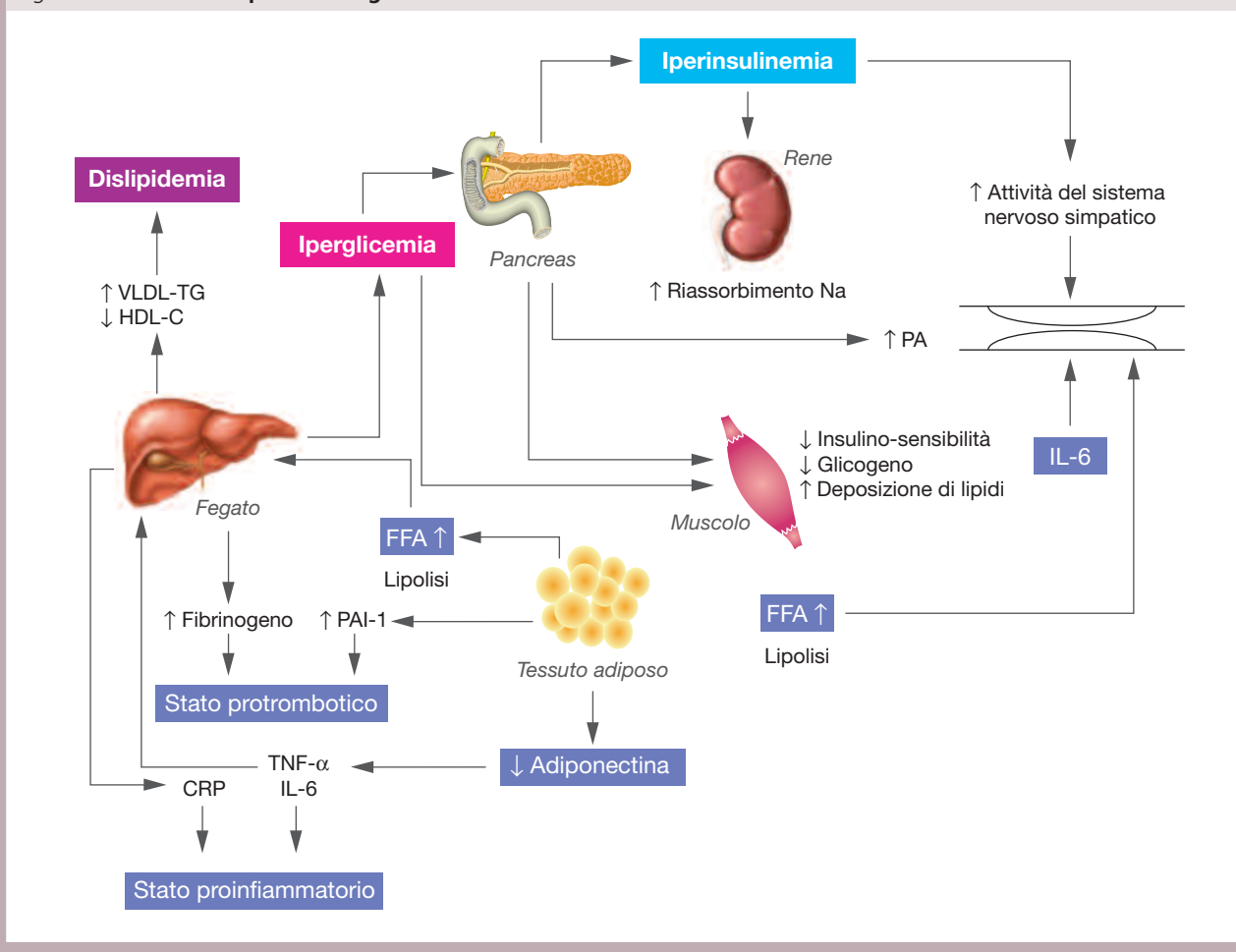
Il possibile meccanismo patogenetico è il seguente (Figura 1):

- eccessivo rilascio dal tessuto adiposo di FFA (aumento della lipolisi);
- azione degli FFA sul fegato con conseguente aumento di glucosio, trigliceridi e di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e diminuzione di lipoproteine a densità intermedia (HDL-C);
- riduzione della sensibilità insulinica a livello muscolare da parte degli FFA per inibizione dell'assorbimento di glucosio insulino-mediato;
- presenza di elevati livelli plasmatici di glucosio che aumentano la secrezione pancreatica, con conseguente iperinsulinemia che causa un maggior riassorbimento di sodio (Na) e un incremento dell'atti-

vità del sistema nervoso simpatico, generando ipertensione;

- espressione di cellule proinfiammatorie da parte del tessuto adiposo che comporta un aumento dello stato di IR e della lipolisi, con conseguente rilascio di trigliceridi da parte del tessuto adiposo;
- elevati livelli plasmatici di *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleuchina (IL)-6 e altre citochine che aumentano la produzione epatica di glucosio e di VLDL e l'IR nel muscolo;
- alti livelli plasmatici di citochine e FFA che comportano una sovrapproduzione di fibrinogeno dal fegato e di *plasminogen activator inhibitor* (PAI)-1 dal tessuto adiposo, con formazione di stato protrombotico;
- deposizione ectopica di lipidi in tessuti extra-adiposi (muscolo, fegato, β -cellula) con conseguente IR in tali distretti;

Figura 1 **Meccanismo patofisiologico della sindrome metabolica**



CRP: C-reactive protein. Mod. da (17)

- azione degli effetti paracrini ed endocrini dello stato proinfiammatorio che portano a maggiore secrezione di TNF- α e IL-6, con aumento dell'IR e della lipolisi dei trigliceridi depositati nel tessuto adiposo in FFA, della sintesi epatica di glucosio, dell'espressione delle VLDL, dell'IR a livello muscolare, del fibrinogeno e PAI-1 dal fegato, con conseguente stato protrombotico;
- ridotta produzione di adiponectina da parte del tessuto adiposo. Essa gioca un ruolo importante nella patogenesi della SM (aumentato rischio di IR e di patologie cardiovascolari) (18).

Iperensione arteriosa, alterazioni del profilo lipidico e insulino-resistenza

A conferma che l'IR rappresenta uno dei più importanti fattori nella patogenesi della SM, Weiss et al. hanno mostrato come l'aumento dell'IR sia parallelo a quello del rischio di SM in bambini obesi e negli adolescenti (7).

Alcuni studi suggeriscono un effetto diretto dell'iperinsulinemia conseguente all'IR sui singoli componenti della SM (19).

Sebbene sia difficile analizzare l'effetto che l'IR e l'obesità esercitano sulla pressione arteriosa, è stato dimostrato che l'IR di per sé può determinare ipertensione (20). Come è stato suggerito, l'effetto diretto dell'iperinsulinemia sulla pressione arteriosa può essere attribuito agli effetti dell'insulina sull'attività del sistema nervoso simpatico (21), sulla ritenzione di sodio da parte del rene (22) e sulla stimolazione alla crescita della muscolatura liscia vascolare (23).

I livelli di insulina nei bambini tra i 6 e i 9 anni di età possono predire i livelli della pressione arteriosa in adolescenza (20). Inoltre, il *Bogalusa Heart Study* ha mostrato una forte correlazione tra la persistenza di elevati livelli di insulina a digiuno e lo sviluppo di complicanze cardiovascolari nei bambini e nei giovani adulti (24).

Alcuni studi hanno dimostrato non solo una forte correlazione tra iperinsulinemia e valori di pressione sanguigna nei bambini, ma anche che l'iperinsulinemia è un fattore predittivo dei livelli di pressione arteriosa negli anni successivi (20).

A conferma dell'importante relazione tra ipertensione arteriosa e SM, uno studio condotto in età pediatrica ha mostrato una mancanza di significative correlazioni tra la pressione arteriosa, l'insulina a

digiuno, l'IR (misurata mediante clamp normoglicemico), i trigliceridi, il colesterolo-HDL e il colesterolo-LDL. Tuttavia, quando le componenti della SM (trigliceridi, HDL-C, insulinemia a digiuno e BMI) venivano considerate in gruppo e confrontate nei bambini con alta e bassa pressione arteriosa, il *cluster score* era significativamente maggiore nel gruppo con ipertensione (25).

Anche le alterazioni del profilo lipidico (in particolare elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo-HDL) sono fortemente associate all'IR e sono criteri di SM (19). Infatti, un alterato profilo lipidico è stato riscontrato nei bambini con obesità e IR (19). I dati del *Bogalusa Heart Study* hanno mostrato che i bambini in sovrappeso hanno più elevati valori di colesterolo totale, colesterolo-LDL e trigliceridi e più bassi valori di colesterolo-HDL, rispetto a bambini normopeso (26).

Studi su animali hanno dimostrato che l'iperinsulinemia stimola la sintesi di acidi grassi attraverso un aumento della trascrizione di geni per enzimi lipogeni nel fegato (27). Inoltre, è emerso recentemente che il fattore di trascrizione *forkhead box* (Fox)O1 è un importante fattore di integrazione dell'azione dell'insulina sulla produzione di VLDL. L'aumento dell'attività di FoxO1 in un fegato insulino-resistente promuove la sovrapproduzione epatica di VLDL, predisponendo allo sviluppo di ipertrigliceridemia (28).

Sindrome metabolica e diabete mellito tipo 2

Il DMT2 è una patologia metabolica caratterizzata da disordini dell'azione e della secrezione insulinica e associata allo sviluppo di numerose complicanze vascolari (19).

In accordo con l'*American Diabetes Association* (ADA) viene definito affetto da DMT2 un paziente che presenta livelli di glicemia a digiuno maggiori di 126 mg/dL o livelli di glicemia dopo due ore dal test da carico orale di glucosio (*oral glucose tolerance test*, OGTT) superiori a 200 mg/dL. Viene invece definito *impaired glucose tolerance* (IGT) quando i livelli di glicemia sono maggiori di 140 mg/dL dopo OGTT e *impaired fasting glucose* (IFG) quando i livelli di glicemia sono compresi tra 100 e 125 mg/dL (29).

I pazienti con IFG o con IGT vengono anche definiti come affetti da "prediabete" o a elevato rischio di sviluppare diabete (29).

Sebbene precedentemente considerata una patologia dell'età adulta, parallelamente all'aumento dell'obesità il DMT2 sta diventando una delle più comuni occorrenze nella popolazione pediatrica (1).

Dati provenienti dal *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III rilevano che la presenza del DMT1 nell'adolescente è pari a 1,7/1000, mentre quella di DMT2 è pari a 4,1/1000 (19, 30).

La prevalenza di DMT2 nella popolazione pediatrica degli Stati Uniti è circa del 5%, mentre quella di IGT è circa del 15% (31). Questi tassi di prevalenza sono 10–20 volte maggiori di quelli osservati nei bambini europei, indipendentemente dal gruppo etnico (32).

Il bambino affetto da DMT2 si presenta generalmente asintomatico, con iperglicemia lieve o moderata in presenza di obesità, segni di IR e altre componenti della SM (19).

La progressione dall'IR verso il DMT2 sembra essere più rapida nel bambino rispetto all'adulto (19, 33). In un interessante *case report* Gungor et al. suggerivano come, nonostante la maggiore insulino-secrezione nella fase iniziale, la compromissione della funzione β -cellulare nell'adolescente con DMT2 sia molto più accelerata (circa 15%/anno) rispetto a quella osservata nell'adulto (33).

Sebbene l'obesità giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi del DMT2, differenti fattori genetici giocano un ruolo altrettanto importante nella sua patogenesi (34).

Questa affermazione è supportata sia da studi di associazioni genetiche sia da studi clinici che mostrano chiaramente come soggetti che sviluppano IGT o DMT2 hanno una compromissione della secrezione insulinica ancor prima dello sviluppo di tale stato (IGT o DMT2) (34, 35). Infatti, i bambini obesi che sviluppano IGT presentano, rispetto a coloro che rimangono *normal glucose tolerance* (NGT), valori basali di *disposition index* (DI) più bassi (35). Questo dato indica chiaramente che la secrezione di insulina in questi soggetti non è sufficiente a compensare l'incremento dell'IR, risultando in una precoce diminuzione della capacità dell'organismo di riportare i valori di glicemia nell'ambito della normalità clinica (35).

Questi dati sono in accordo con quelli mostrati da Lyssenko et al. (34) sull'adulto, che dimostrano come l'alterata secrezione e l'alterata azione dell'insulina siano forti predittori di DMT2.

Tuttavia, non tutti i bambini con alterazione del metabolismo dei carboidrati sviluppano DMT2 (36).

Come mostrato da Weiss et al., in una popolazione di 117 bambini e adolescenti obesi con IGT, dopo un periodo di un anno, 1/3 diventava euglicemico, 1/3 sviluppava DMT2 e 1/3 restava IGT (36).

Poiché il DMT2 in età pediatrica è una patologia di nuovo interesse, pochi sono gli studi longitudinali disponibili. Tuttavia, quelli ad oggi presenti in letteratura mostrano risultati allarmanti. Infatti, uno studio recente, che ha preso in esame bambini e adolescenti che presentavano DMT2 da circa un anno e mezzo, ha dimostrato che in questo gruppo erano prevalenti alterazioni cardiovascolari rispetto a soggetti non diabetici (37).

Data l'importanza di identificare bambini a rischio di SM e DMT2, l'ADA ha definito ad alto rischio per DMT2 e SM un bambino di età superiore ai 10 anni, in sovrappeso (BMI >85° percentile per età e sesso), con parenti di I o II grado diabetici o appartenenti a gruppi etnici a rischio (afro-americani, nativi indiani, asiatici e latino-americani) e con condizioni associate all'IR, quali sindrome dell'ovaio policistico, *Acanthosis nigricans*, dislipidemia e ipertensione (38).

Terapia

La modificazione dello stile di vita, rappresentata dall'associazione tra esercizio fisico e dieta, è la più importante strategia terapeutica da attuare in un bambino affetto da obesità e con fattori di rischio per SM (19).

L'attività fisica è utile per la gestione del peso e per la prevenzione delle complicanze dell'obesità (39). Diversi sono gli studi che hanno mostrato l'associazione tra attività fisica e riduzione dei livelli di citochine infiammatorie e di marcatori di stress ossidativo (40, 41) e che l'esecuzione di attività fisica continua sia positivamente correlata con la sensibilità all'insulina (42), con una migliorata funzione endoteliale e con l'aumento dei livelli di colesterolo-HDL, anche in assenza di perdita di peso nei bambini e negli adolescenti (19).

Insieme all'esercizio fisico, un corretto apporto alimentare rappresenta un punto cardine nella terapia dell'obesità. Una dieta ricca di frutta e verdura - e quindi di antiossidanti e micronutrienti in aggiunta alle fibre (43) - riduce il rischio di malattia cardiovascolare. Studi condotti sulla popolazione adulta hanno dimostrato una relazione inversa tra i fattori infiammatori e l'assunzione con la dieta di vitamina C, carotene,

magnesio e acidi grassi a catena lunga (19, 44, 45).

Precedenti studi sugli adulti hanno inoltre mostrato che un modello di dieta occidentale (prodotti alimentari fritti, prodotti ad alto contenuto di grassi, bevande zuccherine, ecc.) è associato ad aumento del BMI e dei fattori di rischio cardiovascolari, mentre una dieta mediterranea (frutta, verdura, cereali integrali e pesce, uso di olio d'oliva, ecc.) ha effetti benefici sui fattori di rischio cardiovascolare (19, 46).

Recentemente l'*American Heart Association* (AHA) ha fornito raccomandazioni nutrizionali per la promozione della salute cardiovascolare nei bambini e negli adolescenti, sottolineando l'importanza dei giusti comportamenti alimentari come parte di un sano stile di vita (47).

Gli effetti della dieta e dell'attività fisica (utilizzate come singole componenti) aiutano a capire il motivo per cui la migliore strategia terapeutica sia rappresentata dalla combinazione di entrambi.

È lecito pensare che, anche in assenza di perdita di peso, i bambini possano migliorare il loro profilo di rischio cardiovascolare con l'impiego di terapie farmacologiche mirate al trattamento dei singoli componenti della SM.

Sebbene la maggior parte dei farmaci necessari per trattare la resistenza insulinica, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione o il DMT2 sia attualmente *off-label*, tuttavia sono in aumento gli studi focalizzati sul trattamento farmacologico dell'obesità e delle sue complicanze in età pediatrica.

Al momento le evidenze maggiori sono disponibili per la metformina, utilizzata in modo efficace in adolescenti affetti da DMT2 nei quali si è osservata una diminuzione del BMI e un miglioramento della tolleranza glucidica durante terapia (48). Studi recenti hanno inoltre introdotto l'impiego di alcuni ipocolesterolemizzanti, tra i quali l'atorvastatina, in età pediatrica (49).

Conclusione

Nonostante le informazioni cliniche sulla SM nell'infanzia siano minori rispetto a quelle disponibili per gli adulti, è chiaro il ruolo negativo rivestito dalla presenza di tale patologia in questa fascia di età.

Sebbene gli studi longitudinali siano pochi, i dati riportati in letteratura confermano che le alterazioni metaboliche osservate in bambini obesi avranno ripercussioni molto rilevanti sulla loro salute, con un con-

seguente peggioramento della prognosi in termini di morbilità e mortalità.

La diagnosi precoce, seguita da un trattamento caratterizzato dalla modificazione dello stile di vita ed eventualmente dall'associazione di farmacoterapia, è fondamentale per arrestare la progressione della SM nei bambini e negli adolescenti.

Bibliografia

1. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 8: 299-306, 2007.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1988.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 365: 1415-1428, 2005.
4. Alberti G, Zimmet P, Shae J, et al. Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic: The International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care* 27: 1798-1811, 2004.
5. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. The Global Burden. Diabetes and Impaired Glucose Tolerance. Prevalence and Projections. In: Gan D, ed. *Diabetes Atlas*, 3rd. Ed. Brussels: International Diabetes Federation, 16-103, 2006.
6. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 27: 2676-2681, 2004.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350: 2362-2374, 2004.
8. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab* 34: 649-657, 2008.
9. Cook S, Weitzman M, Auinger P, 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* 157: 821-827, 2003.
10. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 110: 2494-2497, 2004.
11. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 108-113, 2004.
12. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH; National Health and Nutrition Examination. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 28: 878-881, 2005.
13. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, et al. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 145: 445-451, 2004.
14. Chi CH, Wang Y, Wilson DM, et al. Definition of metabolic syndrome in preadolescent girls. *J Pediatr* 148: 788-792, 2006.

15. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 69: 308–317, 1999.
16. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: Prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 30: 627–633, 2006.
17. Satish M. The Metabolic Syndrome in Clinical Practice. In: Pathogenesis of the Metabolic Syndrome. Ed. Springer, London, pp 91–92, 2008.
18. Gilardini L, Ternan PG, Girola A, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 189: 401–407, 2006.
19. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 119: 628–647, 2009.
20. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, et al. Insulin and blood pressure among healthy children. Cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens* 9: 194–199, 1996.
21. Landsberg L. Hyperinsulinemia: Possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension* 19: 61–66, 1992.
22. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55: 845–855, 1975.
23. Stout RW, Bierman EL, Ross R. Effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res* 36: 319–327, 1975.
24. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 93: 54–59, 1996.
25. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 20: 509–517, 2002.
26. O'Shaughnessy IM, Myers TJ, Stepniakowski K, et al. Glucose metabolism in abdominally obese hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 26: 186–192, 1995.
27. Assimakopoulos-Jeannot F, Brichard S, Rencurel F, et al. In vivo effects of hyperinsulinemia on lipogenic enzymes and glucose transporter expression in rat liver and adipose tissues. *Metabolism* 44: 228–233, 1995.
28. Kamagate A, Dong HH. FoxO1 integrates insulin signaling to VLDL production. *Cell Cycle* 7: 3162–3170, 2008.
29. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabet Care* 31: 55–60, 2008.
30. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 136: 664–672, 2000.
31. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346: 802–810, 2002.
32. Invitti C, Gilardini L, Viberti G. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med* 347: 290–292, 2002.
33. Gungor N, Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. *J Pediatr* 44: 656–659, 2004.
34. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 2220–2232, 2008.
35. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19: 405–419, 2005.
36. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, et al. Predictors of change in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 28: 902–909, 2005.
37. West NA, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, et al. Cardiovascular risk factors among youth with and without type 2 diabetes: Differences and possible mechanisms. *Diabetes Care* 32: 175–180, 2009.
38. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 23: 381–389, 2000.
39. US Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
40. Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation and monocyte adhesion in diabetic men. *Diabetes Res Clin Pract* 73: 249–259, 2006.
41. Roberts CK, Won D, Pruthi S, et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 100: 1657–1665, 2006.
42. Schmitz KH, Jacobs DR, Hong CP, et al. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 1310–1316, 2002.
43. Steffen LM, Jacobs DR, Stevens J, et al. Associations of whole grain, refined grain, and fruit and vegetable consumption with all-cause mortality and incident coronary heart disease and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 78: 383–390, 2003.
44. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, et al. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle: Evidence from prospective crosscultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 105: 893–898, 2002.
45. Song Y, Ridker PM, Manson JE, et al. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes Care* 28: 1438–1444, 2005.
46. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med* 145: 1–11, 2006.

47. Gidding SS, Dennison BA, Birch LL, et al. Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners: Consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 112: 2061–2075, 2005.
48. Burgert TS, Duran EJ, Goldberg-Gell R, et al. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes* 9: 567–576, 2008.
49. Iughetti L, Predieri B, Balli F, et al. Rational approach to the treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence: A review. *J Endocrinol Invest* 30: 700–719, 2007.

