

Progresión del Síndrome

Metabólico desde el feto a la adolescencia. Cuando la inflamación toca la puerta

Progression of metabolic syndrome from the fetus to to adolescence.
When inflammation knocks on the door

Miguel Ángel Aguirre, MSc^{1,2}, Joselyn Rojas, MSc^{1,3}, Aida Souki, MSc¹, Gabriel Ruiz¹

¹Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo – Venezuela.

²Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida – Venezuela.

³Instituto de Inmunología Clínica. Universidad de los Andes. Mérida – Venezuela.

Autor de correspondencia: Miguel Ángel Aguirre, MgSc. Dirección: Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Avenida 20 Maracaibo 4004 – Venezuela. Teléfono/Fax: 58-261-7597279. E-mail: miguelaguir@gmail.com

Recibido: 20/07/2011

Aceptado: 20/08/2011

RESUMEN

En los últimos años el desarrollo de enfermedades metabólicas se ha incrementado significativamente en la población mundial siendo la hipótesis principalmente apoyada por estudios prospectivos la que sitúa a la obesidad y a la insulinoresistencia (IR) como factores fundamentales en la etiología del llamado Síndrome Metabólico. La población infantil no escapa a esta realidad, con un incremento acelerado de la IR y los componentes del síndrome metabólico en los últimos años, constituyéndose en factores de riesgo de morbilidad y mortalidad en la edad adulta. La historia natural de este fenómeno no comienza con el nacimiento del bebe sino que comienza desde su concepción, jugando un papel fundamental las modificaciones epigenéticas en respuesta a la oferta de nutrientes durante la vida intrauterina y que determinarán las características de llamado fenotipo ahorrador. Este fenotipo ahorrador será expresado en el futuro como una agrupación de factores de riesgo, entre ellos un patrón inflamatorio de bajo grado, que incrementaran el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. El propósito de esta revisión fue examinar la evidencia existente sobre la patogénesis y definición del síndrome metabólico que nos permitan identificar los sujetos en riesgo para introducir intervenciones oportunas que permitan reducir la incidencia de enfermedades cardiometabólicas en el futuro.

Palabras clave: obesidad infantil, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, inflamación de bajo grado, fenotipo ahorrador.

ABSTRACT

In the last decades, there has been a rise in the prevalence of metabolism-related diseases in the worldwide population, whose main hypothesis supporting this phenomenon is insulin resistance associated with obesity, encompassed in the known Metabolic Syndrome. The pediatric population doesn't escape this reality, being correlated with increasing insulin resistance and other components of the syndrome throughout the years, therefore behaving as a risk factor for morbidity and mortality in the adult population. The natural history starts not after the baby is born, but during its conception, where epigenetic modifications play a fundamental role in the conceptus behaviour according to nutrients offered during the prenatal life. The thrifty phenotype is then expressed as a cluster of risk factors, of which low grade inflammation enhances the chance to develop type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases in adulthood. The purpose of this review is to examine the evidence at hand concerning the pathogenesis and the definitions of metabolic syndrome, which would allow us to detect subjects at risk and propose proper interventions which would reduce cardiometabolic risk in the future.

Key words: childhood obesity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, low grade inflammation, thrifty phenotype.

INTRODUCCIÓN

Hablar sobre Obesidad Infantil no es una tarea fácil, especialmente a la luz de los nuevos hallazgos. Discutir sobre esta enfermedad – ya sea en niños o adultos – no abarca sólo las definiciones antropométricas, sino que involucra un abanico de factores y complicaciones que impactan profundamente la vida del paciente, donde para la población pediátrica el espectro de impacto abarca desde apnea del sueño^{1,2} hasta la depresión clínica³. Por lo tanto, toda definición y categorización pública debe realizarse en base a las restricciones que ésta enfermedad infunde sobre la población afectada⁴, la cual para el 2005 se alcanzó unos 20 millones de niños menores de 5 años⁵. El incremento progresivo y ciertamente inclemente de la obesidad infantil a nivel mundial⁶ ha motivado a la investigación exhaustiva del fenómeno (ver Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de Sobrepeso y Obesidad en población pediátrica en diferentes países⁹

País	Varones%		Hembras%	
	≥ p85	≥ p95	≥ p85	≥ p95
Austria	11.6	5.1	10.9	4.4
Bélgica	13.1	5.2	15.4	5.8
República Checa	8.1	1.9	9.3	3.5
Dinamarca	10.4	3.2	18.2	6.5
Finlandia	15.6	4.9	14.5	5.1
Francia	9.8	2.7	12.8	4
Alemania	14.2	5.4	14.8	5.1
Grecia	28.9	10.8	16.4	6.2
Irlanda	19.3	2.8	14.2	4.7
Israel	20.1	6.8	16.4	6.2
Lituania	5.2	0.8	8.1	2.1
Portugal	14.3	5.2	20.8	6.7
Eslovaquia	16.5	4.4	11.3	1.1
Suecia	12.3	4	12.3	3.4
Estados Unidos	28.2	13.9	31	15.1
Total	15	5.3	15.3	5.5

En Estados Unidos, el estudio NHANES⁷ reportó que la obesidad infantil se mantenía en ascenso cuando se comparaban las cifras entre 1999-2000 y 2001-2002, teniendo entonces valores de riesgo de sobrepeso de 31% y valores de sobrepeso en 16%. Además, se ha reportado que en este país, existe un sesgo racial⁸ con respecto a las prevalencias, donde los grupos Nativo-Americanos (31,2%), los Hispanos (22%) y los Negros No-Hispanos (20,8%) fueron los grupos con mayor prevalencia de obesidad en niños. Ahora bien, la obesidad como ente independiente tiene sus propias consecuencias^{10,11} y secuelas cognitivas¹² como ya se habían mencionado, sin embargo existe una correlación que ha dado mucho de qué hablar, y es su relación con el Síndrome Metabólico y la actual discusión sobre su existencia en éstos grupos etarios. Se ha demostrado que la prevalencia de síndrome metabólico en jóvenes obesos puede alcanzar el 50%, asociándose íntimamente con índice de masa corporal sobre la norma, insulinoresistencia e incremento de proteína C reactiva¹³.

Lee et al.¹⁴ reporta que la prevalencia de síndrome metabólico depende de cual definición se está utilizando, por lo que es necesario la unificación de criterios para poder establecer una tendencia verdadera, sin embargo, evidencia sobre inflamación de bajo grado y obesidad infantil se siguen acumulando¹⁵⁻¹⁹, lo que favorece a un cuadro de síndrome metabólico en la edad pediátrica. Si bien se han intentado varios programas para poder controlar la obesidad infantil, se ha visto que los más importantes como la intervención en los colegios basado en actividad física no modifican el índice de masa corporal²⁰. Quizá uno de los graves problemas sea la presencia de locales con comida tipo “chatarra” cerca de los precintos educativos, lo que influye en el comportamiento alimentario de los jóvenes²¹.

El panorama conceptual y diagnóstico se vuelve un poco sombrío cuando nos enfocamos en Latinoamérica. Quizá el fenómeno más importante observado es la transición nutricional, el cual se define como el proceso en el cual la seguridad alimentaria se ve amenazada por diversos factores socioeconómicos, asociados a sedentarismo, tabaquismo, obesidad y desnutrición²². Una de las manifestaciones resultantes de este proceso es el incremento de las cifras de obesidad en América Latina y otros países, al punto de sobrepasar la incidencia de desnutrición^{23,24}. Esto se traduce en familias en las cuales podemos conseguir miembros obesos y malnutridos al mismo tiempo²⁵, siendo denominado por Caballero como la paradoja nutricional²⁶. Un punto clave en la transición nutricional, es la asociación entre malnutrición temprana y obesidad infantil y adulta, lo cual se ha denominado la teoría del origen fetal de las enfermedades del adulto o fenotipo ahorrador²⁷.

Varios estudios se han publicado con respecto al panorama de escolares venezolanos²⁸⁻³⁰, sin embargo mencionaremos algunos. Ramírez y col.³¹ reporta que en una muestra de 349 escolares, se observó 11% de sobrepeso y 14% de obesidad. Así mismo, en la ciudad de Mérida, Venezuela Paoliy col³² reportó que en una cohorte de 370 niños de segundo grado, el 69,4% presentaron obesidad abdominal y de los cuales 38,9% tenían síndrome metabólico. Finalmente, en nuestro laboratorio se realizó un estudio con un total de 1050 pacientes menores de 18 años, encontrando 13,6% de obesidad y 12,8% de sobrepeso (datos no publicados). En Venezuela, la obesidad y el síndrome metabólico en niños no escapan a los factores antes mencionados, como por ejemplo dislipidemia, consumo de gaseosas y jugos azucarados, siendo observados en diversos estudios a lo largo de la nación³³⁻³⁵. Es por ello que el motivo de esta revisión es el de analizar los aspectos más importantes de la patogenia y diagnóstico de la obesidad infantil, para poder dar un enfoque adecuado tomando en cuenta las bases moleculares de la misma.

FENOTIPO AHORRADOR Y CRECIMIENTO COMPENSATORIO

La historia natural del fenotipo ahorrador no comienza con el nacimiento del bebe, comienza desde su concepción. Hales y Barker³⁶ propusieron que la nutrición del dos desconceptus era la clave para la programación correcta

de las fisiológicas, incluyendo la modificación epigenética de las mismas, utilizando los datos obtenidos a partir de estudios sobre sobrevivientes de la gran Hambruna que azotó Gales y el resto de Reino Unido a mediados del siglo XX³⁷, los cuales dieron origen al planteamiento que la nutrición intrauterina predisponía al recién nacido a enfermedades cardiovasculares, e incluso se podía predecir la causa de mortalidad en base a el momento de la injuria nutricional³⁸ (Tabla 2).

Vida Intrauterina

Nanosegundos después de la concepción, el cigoto comienza una serie de (virtualmente) interminables divisiones celulares las cuales generan las primeras blastómeras, luego mórula, para finalmente dividirse en embrioblasto y trofoblasto; y a partir de allí el desarrollo progresivo organogénico y la maduración fetal final. Durante este desarrollo se describen períodos de crecimiento críticos³⁹, los cuales se caracterizan por una división celular sin gaps (G1 o G2), por lo que cualquier disturbio nutricional o provisión de oxígeno modifica el número y la madurez funcional de las células en producción, y son estas pequeñas modificaciones las cuales dejan una memoria genética, denominándose imprinting prenatal, el cual se manifiesta en el fenotipo ahorrador. Existen varios factores fundamentales como lo son glucosa como fuente energética principal, aminoácidos, factores de transcripción, hormonas esteroideas, citocinas y otros reguladores metabólicos, sin embargo, los nutrientes comandan el equilibrio epigenético a través de la genómica nutricional⁴⁰. Dentro de los blanco nutrigenómicos se encuentran las vías de CHOP-10/gadd153 y C/EBP, los cuales juegan un papel fundamental en el desarrollo de la célula β , hepatocitos y adipocitos fetales⁴¹.

La progresión de la reprogramación uterina⁴²⁻⁴⁴ se ilustra en la Figura 1. El propósito fundamental del control genético observado en la vida intrauterina es la de garantizar el alcance del potencial genético heredado de los padres, lo cual abarca desde la talla hasta los rasgos cognitivos heredables. La aparición de injuria metabólica y sus consecuencias depende de en cual fase del crecimiento crítico aparezca, teniendo en cuenta los principales sospechosos: insuficiencia placentaria, hipoxia, dieta materna baja en proteínas y restricción de micronutrientes durante la fase plástica de la organogénesis. Ahora bien, el embrión/feto pone en marcha mecanismos de defensa que le permitan sobrevivir, teniendo como prioridad el crecimiento cerebral a costa del crecimiento de la circunferencia abdominal (hígado, intestinos y demás órganos abdominales), fenómeno denominado "brain sparing"⁴⁵. Esto trae como consecuencia una disminución en el número nefronas, células β , células musculares esqueléticas e incluso cardiomiocitos. A medida que empeora a la desnutrición los mecanismos de evasión de muerte se harán presentes a nivel epigenético, lo que en cierta forma reconstruye el mapa genometabólico para la etapa post-natal.

Tomando el síndrome metabólico como punto de inicio, la desnutrición perinatal asociada a incremento de exposición a glucocorticoides maternos, conlleva a una

disminución de la masa de células β con pérdida de la capacidad secretora de insulina en respuesta a una carga dada de glucosa. Además, el hígado fetal se reprograma para mantener una gluconeogénesis constante, con disminución de la captación de glucosa a nivel hepático, probablemente porque el feto tiende a la hipoglicemia. A nivel musculo-esquelético, incrementa la oxidación de ácidos grasos con incremento paulatino de la insulino-resistencia muscular. Y por último, el adipocito se vuelve resistente a las señales inhibitorias de la insulina, por lo que la lipólisis ofrece ácidos grasos libres al músculo para mantener la β -oxidación.

Tabla 2. Momento de Injuria Nutricional prenatal y causas de muerte en la adulta³⁸

Trimestre del embarazo – desnutrición fetal	Peso al Nacer	Proporción	Peso al año	Vida adulta	Muerte
I trimestre – detención del crecimiento	Reducido (crecimiento intrauterino restringido)	Pequeño pero proporcional	Reducido	Hipertensión	Enfermedad cerebrovascular hemorrágica.
II Trimestre – defecto en la unidad feto-placentaria con insulino-resistencia.	Reducido	Delgado	Normal	Hipertensión, Diabetes tipo 2	Enfermedad Coronaria
III Trimestre –brain sparing	Normal	Pequeño	Reducido	Hipertensión Dislipidemia Fibrinógeno elevado	Enfermedad Coronaria. Enfermedad cerebrovascular trombótica.

Perspectiva ecológica

Este perfil metabólico es muy parecido al propuesto por Neel en 1962 con respecto a la teoría del genotipo ahorrador y los Humanos Modernos⁴⁶, caracterizado por una insulino-resistencia selectiva. De forma académica⁴⁷, la teoría plantea que durante el Paleolítico, los proto-humanos vivían bajo la influencia de ciclos de hambruna-festín, los cuales condicionaron la selección de genes que permitieran el almacén de energía en forma de glucógeno y triacilglicéridos, lo cual ofreciera combustible durante los largos días de ayuno. Este programa genometabólico no sólo dependía de la cantidad de alimentos, sino también de la actividad física realizada por los cazadores-recolectores. Si bien no se han determinado los genes ahorradores⁴⁸, se plantea que los mismos deben estar involucrados con el comportamiento alimentario y la fosforilación oxidativa efectiva⁴⁹.

Un punto clave en la discusión sobre el genotipo ahorrador, no es solo cuales son los genes involucrados, sino también cual fue la fuerza impulsadora. Para Neel fue la hambruna, sin embargo Kuzawa plantea otra teoría, la aparición del cerebro⁵⁰, la cual se sustenta en dos eventos críticos en la evolución del Hombre de Piedra: la pérdida del pelaje (fur) y el inicio de la pesca. La teoría comienza cuando se reconoce que el recién nacido humano es el mamífero con mayor porcentaje de grasa al nacer

(~15%)⁵¹. La pérdida del pelaje tuvo un alto costo, ya que dejaba a los infantes desprotegidos contra climas inclementes relacionados con la época peri-glaciar y además, el neonato humano no produce calor por temblor como los ratones, sino, es obtenido del tejido adiposo pardo mediante la termogénesis mitocondrial⁵². Junto a esto, se solapa el inicio de una dieta rica en ácidos grasos omega 3 y 6 provenientes de la pesca, lo que impulsó el desarrollo cúbico del cerebro proto-humano.

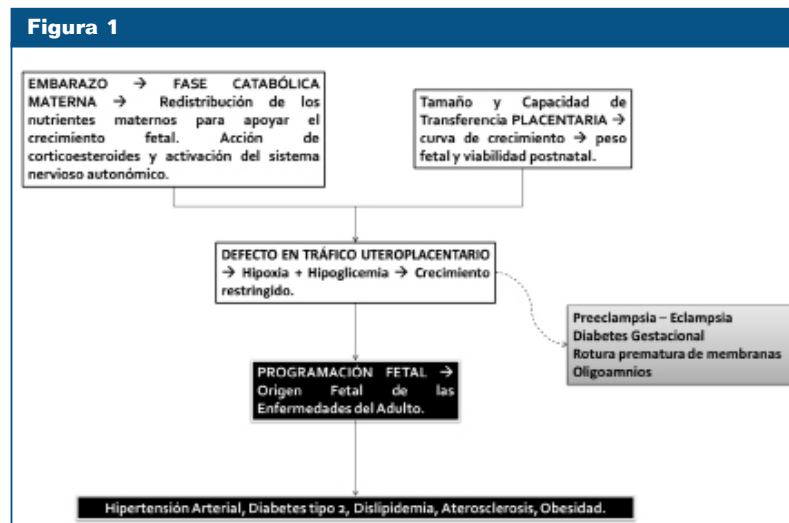


Diagrama que demuestra las interrelaciones de los factores involucrados con la programación fetal, y las consecuencias maternas durante este fenómeno (cuadro gris). Ver texto para mayor información.

Bajo esta premisa cerebral, Watve y Yajnik⁵³ proponen una hipótesis interesante sobre la interacción cerebro-músculo en aquellos sujetos nacidos con bajo peso al nacer (desnutrición intrauterina) y como los mecanismos de supervivencia son deletéreos según el ambiente postnatal al cual son enfrentados. Esta hipótesis se denomina de "soldado a diplomático", el cual propone que la insulino-resistencia es un switch el cual redistribuye la glucosa hacia el cerebro, con reducción de la captura de glucosa por parte de músculo y resto de las vísceras, expresándose por ejemplo en la disminución de GLUT4⁵⁴ en los adipocitos maduros luego de ser expuestos al ambiente proinflamatorio macrofágico en modelos de crecimiento restringido intrauterino. Por ende, los autores plantean que no de sorprender que aquellos sujetos de riesgo por bajo peso al nacer estén a riesgo de diabetes mellitus e insulino-resistencia cuando son sometidos a microambientes sedentario, ya que el músculo es capaz de revertir el proceso iniciado intrauterinamente, mediante los mecanismos de salvación independiente de insulina para la captura de glucosa, como lo es la acción de óxido nítrico y AMPK en la translocación de GLUT4 en el ejercicio^{55,56}. Es por ello que la expresión fenotípica de la reprogramación depende de varios disparadores los cuales actúan de forma aditiva, como por ejemplo actividad física, grado de injuria intrauterina y alimentación postnatal, los cuales generan individuos que nacieron pequeños pero que crecerán grandes⁵⁷.

Catch-up Growth vs. Adiposidad de Rebote

Antes de comentar sobre la fisiopatología, es importante aclarar ciertos conceptos. El crecimiento compensatorio

es un término que se reserva para aquella hipertrofia observada cuando existe pérdida de masa de tejido, como ocurre con la hipertrofia del riñón residual luego de una nefrectomía⁵⁸. El crecimiento tipo catch-up ("alcanzar el crecimiento de los homólogos en edad y sexo") es aquel crecimiento observado luego de la pérdida funcional de tejido, el cual implica un intrincado juego de vías metabólicas las cuales tratan de compensar peso luego de un período de privación nutricional prenatal, neonatal temprano

o infantil⁵⁸. El catch-up se observa ciertamente en aquellos pacientes con talla baja asociado a desnutrición calórico-proteica y enlentecimiento del crecimiento óseo (stunting)⁵⁹, como por ejemplo aquellos niños sometidos a transición nutricional⁶⁰, y su característica metabólica es el almacenamiento desproporcional de tejido graso, acompañado de supresión de termogénesis^{61,62} (ver Figura 2). Este tipo de crecimiento se ha asociado a obesidad infantil temprana^{63,64} e insulino-resistencia⁶⁵, sobre todo cuando la manipulación de nutrientes en etapa temprana neonatal no es adecuada, permitiendo la manifestación y reprogramación final de las vías orexigénicas⁶⁶. Finalmente, la adiposidad de rebote⁶⁷ (adiposity rebound) es el término que se utiliza para describir el punto de menor índice de masa corporal infantil, el cual es aproximadamente a los 6-7 años. Se ha demostrado

entonces que la detección de adiposidad de rebote en edades más tempranas se asocia a obesidad temprana infantil y obesidad adulta, con inicio temprano de clustering de factores asociados a síndrome metabólico⁶⁸⁻⁷⁰. Debido a que este fenómeno refleja un patrón de índice de masa corporal mayor, se considera una excelente herramienta de despistaje y seguimiento en pediatría⁷¹.

Si bien hemos descrito los efectos de la desnutrición a largo plazo, no debemos pasar por alto que el efecto del peso sobre el bienestar es una curva en "U"⁷²⁻⁷⁴, donde la desnutrición y la sobrenutrición temprana (grandes para su edad gestacional y macrosomía fetal) juegan un papel fundamental en la aparición temprana de insulino-resistencia, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

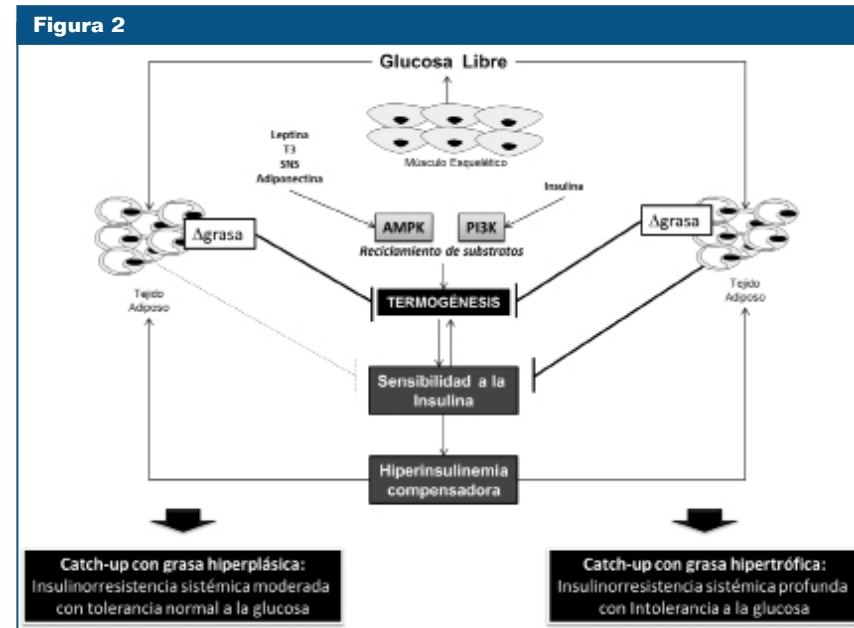
DEFINICIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS

El Síndrome Metabólico o como también se conoce Síndrome de Resistencia a la Insulina, describe la agrupación de factores de riesgo que han mostrado capacidad predictiva para el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2 y Enfermedad Cardiovascular^{75,76}. En los últimos años, y conforme la incidencia de obesidad infantil se ha incrementado, la literatura mundial acerca del síndrome metabólico en el niño se ha llenado de múltiples artículos epidemiológicos con resultados, en ocasiones, contrapuestos. Gran parte de esta discrepancia se debe a que no existe un consenso sobre su definición en la población pediátrica siendo establecidos los factores de riesgo a ser considerados por cada grupo de investigación (Tabla 3) con variaciones sobre todo en los puntos de corte para cada variable, lo que ha derivado en variaciones

de su prevalencia¹⁴. Más importante que la ausencia de unificación en los criterios que definen el SM en niños es quizá la ausencia de grandes estudios prospectivos donde se evidencien los desenlaces.

COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

A pesar de las distintas definiciones todas poseen características básicas: un componente representante de la obesidad (IMC ó circunferencia abdominal), la dislipidemia típica relacionada con la insulinoresistencia (Hipertriacilgliceridemia y HDL baja), presión arterial elevada y un componente relacionado con alteración en el metabolismo de los carbohidratos.



Modelo propuesto para explicar la asociación entre crecimiento tipo catch-up e insulinoresistencia⁶². Se propone que mientras se perpetúa la lipólisis en tejido adiposo para mantener la gluconeogénesis y un tenor de glucosa normal, este recambio de ácidos grasos (Δgrasa) media la supresión de termosténesis muscular, lo que disminuye el consumo calórico metabólico basal. En el modelo hiperplásico, la respuesta es incrementar el número de adipocitos mediante activación de PPAR- α y C/EBP, lipogénesis efectiva y capturar la glucosa residual de plasma, disminuyendo la insulinoresistencia. Por el contrario, en el modelo hipertrófico, el adipocito es incapaz de replicarse, por lo que se ensancha por acúmulo excesivo de triacilglicéridos, lo que conlleva a estrés del RER y liberación continua de citocinas inflamatorias y ácidos grasos libres, traduciéndose en un entorno de lipotoxicidad y depósito ectópico de grasa.

En un intento de unificar criterios, se propuso una definición pediátrica para el diagnóstico de síndrome metabólico, modificando los ya establecidos por la ATP III. Lo relevante del caso, es que si bien su prevalencia durante la infancia y adolescencia es en general baja, sucede todo lo contrario cuando los sujetos estudiados padecen obesidad o sobrepeso en los cuales independientemente de la definición utilizada, su prevalencia se sitúa alrededor del 30-35 %⁷⁹.

A su vez, la Federación Internacional de Diabetes (IDF)⁸⁰, en un recientemente publicado consenso estableció una definición donde se considera la obesidad central como esencial para el diagnóstico, más la presencia de dos o más de los siguientes criterios: hipertensión arterial, HDL-colesterol bajo, triacilglicéridos altos e hiperglucemia en ayunas estableciendo diferencias entre el grupo de 10 y 15 años de edad, en donde se hace el diagnóstico con obesidad central más 2 criterios, y pos-púberes a partir de los 16 años, en donde se recomienda utilizar los mismos criterios que para la población adulta (Tabla 4). También recomiendan que entre la edad de 6 y 9 años de edad, no es adecuado diagnosticar síndrome metabólico, aún cuando estos presenten obesidad central (> percentil 90), sin embargo, advierten que dichos pacientes deben ser seguidos en especial si existen antecedentes familiares de síndrome metabólico, DM2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hipertensión y/u obesidad.

Un principio fundamental que debemos considerar es que estos componentes se comportan como variables de naturaleza continua por lo que al intentar dicotomizarlas corremos el riesgo de clasificar de una manera inadecuada a un grupo de pacientes. Así por ejemplo, Baker y col. observó que el incremento de cada unidad de IMC z-score en cada edad desde los 7 a los 13 años en varones y de los 10 a los 13 años en hembras incrementaban el riesgo de un evento coronario en la edad adulta incluso dentro del rango normal de IMC⁸¹.

En esta misma línea Tiroshy col. ha publicado una serie de estudios donde niveles de glucosa plasmática en ayunas en el rango superior de la normoglicemia constituyen un factor de riesgo independiente para diabetes tipo 2⁸². De manera similar los niveles de triacilglicéridos en

la adolescencia tardía y sus cambios en un breve período de tiempo de seguimiento (5 años) pueden predecir el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁸³ y diabetes tipo 2⁸⁴ incluso aunque ambas mediciones se encuentren en el rango aparentemente normal.

Aunado a la característica de continuidad de la variable existe el problema de la generalización de los criterios sin considerar las variaciones étnicas. Es bien sabido que el antecedente genético juega un papel fundamental en la sensibilidad a la insulina, las medidas antropométricas y la partición lipídica que lleva implícita, características del perfil lipídico por lo que usar puntos de corte universales para el síndrome metabólico pudiera bien sea sobrediagnosticar o infradiagnosticar esta condición en diferentes poblaciones⁸⁵.

Diferencias en la secreción de insulina y depuración de la misma ha sido observada en hispanicos y afroamericanos no obesos en comparación a niños caucásicos⁸⁶. A este respecto las poblaciones latinoamericanas se encuentran entre las de mayor riesgo para padecer enfermedades cardiometabólicas. Ejemplo de esto son los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Estados Unidos que demostraron mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños de grupos minoritarios hispanos respecto a los caucásicos, lo que indica que la población pediátrica hispana en Estados Unidos tiene mayor predisposición al aumento de la adiposidad^{87,88}. Por tal motivo el

uso métodos sustitutos par la valoración de la IR debería usar intervalos de referencia propios de cada población.

Tabla 3. Criterios de Diagnósticos Modificados de Síndrome Metabólico en niños y adolescentes basados en la ATP III		
	Cook Duncan^{77,78}	Weiss¹³
Obesidad	Circunferencia de cintura: > percentil 90 para la edad y sexo	IMC > 2 SDS (Z-score) o IMC > percentil 97 para la edad y sexo.
Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (mmHg.)	PAD) (mmHg.) > percentil 90 para la edad, sexo y talla	> percentil 95 para la edad, sexo, raza o grupo étnico
HDL-colesterol (mg/dL)	< percentil 10 o ≤ 40mg/dL	< percentil 5 para la edad, sexo, raza o grupo étnico
Triglicéridos (mg/dL)	> percentil 90 o ≥ 110 mg/dL	> percentil 95 para la edad, sexo, raza o grupo étnico
Glicemia (mg/dL)	Ayunas: > 110mg/dL	Glicemia >140 y <200 mg/dL, a las dos horas de una carga glucosada.

De la misma manera individuos con el mismo IMC pero de diferente raza discrepan en su composición corporal. Estas diferencias en la distribución grasa en las distintas poblaciones determinará variaciones en parámetros antropométricos claves para la estimación del riesgo cardiovascular como lo constituye la circunferencia de cintura, donde los asiáticos por ejemplo poseen puntos de corte inferiores en este parámetro con respecto a población caucásica o hispánica^{89,90}. Esto implica que las medidas antropométricas usadas para la definición de síndrome metabólico deben tener alta sensibilidad de acuerdo al grupo étnico y obtenidas a partir de una muestra representativa de la población.

Además un componente que introduce mayor complejidad en la definición de este síndrome en este grupo etéreo lo constituye la pubertad ya que está modifica los principales factores involucrados en la patogénesis de esta condición como lo son la sensibilidad a la insulina y la distribución grasa, evidenciándose la mayor resistencia a la insulina en los estadios III y IV de Tanner^{91,92}. Por lo que es un proceso fisiológico que debe ser tomado en cuenta al momento del diagnóstico de SM.

Aunque la estabilidad en el diagnóstico del síndrome metabólico en niños no obesos es cuestionable⁹³, la estabilidad del síndrome en niños obesos (grupo con mayor riesgo) está altamente ligado a la dinámica en el grado de obesidad y de sensibilidad a la insulina⁹⁴. Así que en aquellos con más grande riesgo, la definición del síndrome metabólico será usada tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente.

INFLAMACIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS

Un elemento que cada día gana más fuerza en el desarrollo del síndrome metabólico es la denominada inflamación de bajo grado. Las pistas que relacionan el fenómeno inflamatorio con la insulinorresistencia comenzaron a evi-

enciarse hace más de una centuria cuando en pacientes diabéticos que presentaban la forma más leve de la enfermedad (probablemente diabéticos tipo 2) la administración de altas dosis de salicilato de sodio demostraban disminución de la glicosuria⁹⁵. Este efecto fue retomado en 1957 cuando Reid y col, observaron que pacientes diabéticos insulinizados quienes recibían tratamiento con altas dosis de aspirina mejoraban su control glicémico e incluso llegaban a la discontinuación de la insulina, efecto beneficioso que desaparecía al suspender el tratamiento con la aspirina⁹⁶.

No obstante no es sino hasta finales de los 90 y principios del siglo XXI, cuando se aprecia el rol clave de la inflamación en la patogénesis de la insulinorresistencia y se considera a la inflamación sistémica de bajo grado como un predictor de desarrollo de diabetes y enfermedades cardiovasculares en el futuro, jugando un rol fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico⁹⁷⁻⁹⁹.

El incremento en la evidencia de la asociación entre disfunción metabólica e inflamación de bajo grado sustenta la importancia de explorar los marcadores inflamatorios durante la fase preclínica de la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2¹⁰⁰. Al relacionar los fenómenos de inflamación, insulinorresistencia y riesgo cardiovascular nuestra mirada debe girar inmediatamente hacia el tejido adiposo donde la continua identificación de proteínas bioactivas secretadas por el mismo (también llamadas adipocinas) lo constituyen el eje sobre el cual giran todas estas manifestaciones. No obstante, es importante aclarar que no todos los depósitos de lípidos en el organismo están relacionados con efectos adversos, por lo que es importante que definamos el perfil inmunológico y bioquímico del tejido adiposo que ofrece riesgo.

En primer lugar, se trata de tejido adiposo blanco, el cual está constituido por adipocitos especializados y perfectamente adaptados al depósito de lípidos en su interior sin el compromiso de su integridad funcional y cuya participación en la termogénesis es insignificante. Por lo tanto, posee la maquinaria enzimática necesaria para almacenar triacilglicéridos (TAG) en períodos de abundancia energética y para movilizarlos en forma de ácidos grasos libres a través de la lipólisis en momentos de déficit calórico¹⁰¹. En adición a los adipocitos, en el tejido adiposo blanco también se encuentran preadipocitos y células vasculares y estromales: células endoteliales, fibroblastos, leucocitos y de importancia capital macrófagos¹⁰².

El tejido adiposo blanco tiene una disposición generalizada encontrándose, alrededor o infiltrando incluso toda la región subcutánea, en las vísceras de la cavidad abdominal o el mediastino y en una serie de grupos musculares sobre los que ofrece protección mecánica, suavizando el impacto y permitiendo que haces de fibras musculares se deslicen uno sobre el otro lo suficiente, sin comprometer su integridad funcional¹⁰¹. Sin embargo, la distribución grasa corporal, más que la adiposidad per se, constituye un importante factor de riesgo para las complicaciones relacionadas con la obesidad¹⁰², lo que explica la paradoja observada en la clínica en la que muchos pacientes

obesos son metabólicamente sanos a pesar de tener una acumulación masiva de grasa, mientras que otros pacientes sólo moderadamente obesos desarrollan síndrome metabólico^{103,104}.

Un exceso de grasa abdominal más que un exceso de grasa subcutánea (Obesidad central vs. Obesidad periférica) están asociados con el síndrome metabólico y con sus desenlaces finales Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular. Los mecanismos exactos que apoyan esta asociación no han sido completamente dilucidados por lo que varias hipótesis han sido formuladas al respecto^{105,106}. Hipotéticamente, la capacidad deletérea de la grasa visceral depende de su capacidad metabólica, aumentada, cuando se compara con la grasa subcutánea, lo que determinará una liberación prácticamente tónica de productos metabólicos (en especial ácidos grasos libres) hacia la circulación portal, exponiendo al hígado a hiperlipemia, causando incremento de la producción hepática de glucosa y disminuyendo la depuración hepática de insulina^{105,107}. Los adipocitos viscerales son muy sensibles a señales lipolíticas debido a un incrementado número de receptores adrenérgicos $\beta 3$ y de glucocorticoides, con un aumento en la actividad de la lipasa sensible a hormonas, asociado con una resistencia a señales antilipolíticas que pudiera ser explicado por isoformas del receptor de insulina de baja sensibilidad además de la expresión reducida, de la proteína sustrato del receptor de la insulina (IRS-1) en la grasa visceral^{102,105}.

Otra hipótesis sugiere que cambios metabólicos en los adipocitos subcutáneos pueden disminuir su capacidad de acumular lípidos, facilitando el flujo de los mismos hacia la grasa abdominal y sitios ectópicos tales como el hígado, músculo e islotes. En este paradigma, el exceso de grasa intrabdominal es meramente un marcador del rebosamiento de ácidos grasos desde el depósito subcutáneo¹⁰⁷.

En respuesta al aumento de la demanda de almacenamiento de lípidos el crecimiento del tejido adiposo se puede producir mediante hiperplasia o hipertrofia de los adipocitos. Durante el crecimiento, la adiposidad aumenta principalmente a través de hiperplasia. Sin embargo, en la etapa adulta, la capacidad adipogénica disminuye permaneciendo un número de células grasa prácticamente constante. No obstante aproximadamente 10% de las células grasas son renovadas anualmente en la edad adulta¹⁰⁸. En primera instancia, inhibir el proceso de adipogénesis pareciera un blanco terapéutico atractivo para la obesidad, sobretodo en etapas tempranas de la vida, sin embargo, esta iniciativa incluso podría ser nociva al evidenciar el efecto del tejido adiposo y los diferentes estadios de diferenciación del adipocito en los fenómenos inflamatorios y de sensibilidad a la insulina.

El tejido adiposo coopera con el mantenimiento de los procesos de sensibilidad a la insulina. Este efecto se ha evidenciado en ratones con lipoatrofia generalizada los cuales presentan una insulinoresistencia extrema revirtiendo el fenotipo al recibir trasplante de tejido adiposo de ratón normal^{109,110}. Modelos de ratones knock-out totales

o específicos de tejido para PPAR γ han proporcionado herramientas muy útiles para demostrar la importancia de la adipogénesis en la sensibilidad a la insulina. Estos ratones son lipodistróficos de forma congénita y progresiva. Este impedimento en acumular grasa se asocia a lipotoxicidad y acumulación de ácidos grasos en otros tejidos no adiposos, por lo que estos ratones desarrollan resistencia a la insulina¹⁰⁷. Se ha demostrado, con estos modelos, que la ausencia de una adecuada cantidad de adipocitos puede ser perjudicial. Sin embargo, la mayoría de los pacientes insulinoresistentes que desarrollan diabetes no son lipodistróficos, sino que presentan obesidad, lo que pudiera deberse a una deficiencia en la expansión del tejido adiposo que sea capaz de compensar la demanda en el almacenamiento de lípidos que se traduce en aumento de ácidos grasos libres circulantes y el desarrollo de un perfil lipídico lipotóxico fundamental en el progreso del Síndrome Metabólico¹⁰⁷.

Un paso limitante en este proceso de expansión de lípidos lo constituye el paso de preadipocito a adipocito maduro. La diferenciación de los adipocitos incluye cambios morfológicos, arresto celular, acumulación de lípidos y la adquisición de sensibilidad a la insulina y la capacidad de expresión de adipoquinas.

Una importante consecuencia de la expansión del tejido adiposo es el desarrollo de inflamación local con infiltración de monocitos y macrófagos. Los mecanismos por los cuales el tejido adiposo blanco favorece este reclutamiento de células mononucleares no está bien dilucidado, pero en parte pueden ser atribuibles al estrés del retículo endoplásmico en respuesta a un incremento en la concentración de ácidos grasos libres, con activación de JNK y NF κ B con la subsecuente inducción de MCP-1 por las células del tejido adiposo promoviendo la migración de monocitos a este tejido^{111,112}. En adición, a partir de la muerte celular de los adipocitos se producirá una infiltración de monocitos que se diferenciarán en macrófagos y que se comportarán como scavengers de los detritos y lípidos¹¹³.

La cantidad de macrófagos infiltrados está muy estrechamente relacionada con la cantidad de tejido adiposo, disponiéndose las células inflamatorias bien sea en forma dispersa o en estructuras radiadas alrededor de los adipocitos. La pérdida de peso lleva a una mejoría de este perfil inflamatorio con una disminución significativa de los macrófagos infiltrantes del tejido adiposo, en pacientes obesos^{114,115}. Estos macrófagos infiltrados producen una amplia gama de factores de crecimiento citoquinas, quimioquinas, y enzimas proteolíticas que afectan la expansión grasa afectando de manera paracrina la diferenciación adiposa. En especial, las citoquinas proinflamatorias TNF α , IL-6 e IL-1 β suprimen intensamente la adipogénesis por mantenimiento de la señalización Wnt con sostenida actividad de la β -catenina lo que impide que el adipocito entre en la fase final de la diferenciación caracterizada por la inducción de factores de crecimiento adipogénicos como el C/EBP β y PPAR γ 2^{112,116,117}.

Asimismo TNF α e IL-1 β activan en preadipocito la vía del NF κ B favoreciendo su proliferación y la fuerte inducción de moléculas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-1 β y MCP-1)¹¹⁶. Por lo tanto el preadipocito ante adecuada estimulación se comportaría como una célula similar a macrófago (incluso con capacidad fagocítica) con una capacidad limitada para el almacenamiento de lípidos, con gran producción de moléculas proinflamatorias y disminución de la expresión de adipoquinas claves en el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina como la adiponectina¹¹⁷.

Los efectos de la obesidad en el sistema inmune no están restringidos a efectos locales dentro del tejido adiposo. Niveles séricos de citoquinas pro-inflamatorias han sido relacionados al grado de obesidad incluso en pacientes obesos asintomáticos. Aunque TNF α está presente solo en pequeñas cantidades en suero sugiriendo que su liberación por parte del tejido adiposo tiene sólo acciones autocrinas o paracrinas, otras citoquinas como IL-6 se encuentran en concentraciones mucho mayores, estimándose que hasta el 30% de la IL-6 circulante es derivada de tejido adiposo. Asimismo niveles elevados de IL-6 son asociados con incrementados niveles de Proteína C Reactiva (PCR) con concentraciones modestas comparados con aquellos observados en síndromes de respuesta inflamatoria sistémica pero con efectos sobre la función de la inmunidad innata¹¹⁸⁻¹²⁰.

Tabla 4. Criterios Diagnósticos Síndrome Metabólico en niños y adolescentes según IDF ⁸⁰			
	6-9 años	10-15 años	>16 años
Obesidad Central	Circunferencia de cintura: > p.90 para la edad y sexo	Circunferencia de cintura: > p.90 para la edad y sexo	Circunferencia de cintura: > 90 cm. (masculino) > 80 cm. (femenino)
		2 o más componentes	2 o más componentes
Presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) (mmHg.)		> percentil 90 para la edad y sexo	≥130 y/o ≥ 85 1,2
HDL-colesterol (mg/dL)	No se puede diagnosticar síndrome metabólico	< 40	< 40 (masculino) <50 (femenino)
Triglicéridos (mg/dL)		> percentil 90 nacional para la edad y sexo	≥ 150
Glicemia (mg/dL)		≥ 100 o con diagnóstico de diabetes tipo 2	≥ 100 o con diagnóstico de diabetes tipo 2

La PCR es el mejor caracterizado y bien estandarizado biomarcador de inflamación. Varios estudios han confirmado que la PCR se encuentra elevada en pacientes con Síndrome Metabólico proponiéndose a la PCR de alta sensibilidad como un nuevo criterio de Síndrome metabólico y como un componente a ser considerado en las escalas

de riesgo cardiovascular^{121,122}. La evidencia que soporta la hipótesis de que elevados niveles de PCR contribuye al incremento del riesgo cardiovascular esta soportada en al menos 6 grandes estudios prospectivos que incluyen el Physicians' Health Study (PHS), Women's Health Study (WHS), Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) en los Estados Unidos y el Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) y Reykjavik studies desde Europa¹²³⁻¹²⁸. PCR también es sintetizada en tejido adiposo y puede estar presente en excesiva cantidad en pacientes con obesidad abdominal, resultando eventualmente en insulinoresistencia y diabetes¹²⁹.

La PCR recombinante suprime la producción de óxido nítrico inducida por insulina, inhibiendo la fosforilación de Akt y eNOS y estimulando la fosforilación de IRS-1 en el sitio de Ser307 de una manera dosis dependiente¹³⁰. Asimismo, una incrementada activación de NADPH oxidasa y la regulación en baja de la guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 (GTPCH1) están asociados con el aumento de ROS y el desacoplamiento de la eNOS mediado por PCR en células endoteliales¹³¹. También se ha evidenciado un efecto protrómbotico por parte la PCR con inducción del PAI-1 y disminución del tPA en células endoteliales¹³². En adición, también se ha reportado inducción de MCP-1 en células endoteliales y su receptor CCR2 en monocitos por acción de la PCR con disminución en las concentraciones de IL-10 en pacientes con Síndrome Metabólico^{130,133} relacionándose todos estos mecanismos con el desarrollo de disfunción endotelial y su más importante consecuencia la formación de la placa ateromatosa.

Cook y col¹³⁴, se encuentra entre los primeros en estudiar la asociación entre obesidad e inflamación en población pediátrica y en un estudio realizado en 699 niños entre con edades comprendidas entre los 10 y 11 años, se encontró niveles de PCR hasta 270% más elevados en niños ubicados en el quintil superior comparados con aquellos sujetos ubicados en el quintil más bajo del Índice Ponderal. A partir de la encuesta NHANES III¹³⁵ 3512 niños entre los 8 y 16 años fueron evaluados evidenciándose niveles elevados de PCR en alrededor del 7% de los pacientes con una odds ratio de 3,74 para los varones y 3,17 para las hembras con sobrepeso confirmándose en el NHANES IV que el IMC fue el mejor predictor de los niveles de PCR en niños entre los 3-17 años¹³⁶.

Estudios transversales y casos control han mostrado elevados niveles de PCR en niños y adolescentes con componentes del síndrome metabólico siendo incrementados en sujetos con 3 o más factores de riesgo¹³⁵⁻¹³⁷, con la particularidad de que la obesidad es el principal determinante de la inflamación en todos los estudios y el relativo peso de cada uno de los componentes en la elevación de la PCR puede ser difícil de establecer. Weiss y col¹³, evidenció que los valores de PCR están significativamente relacionados con el grado de obesidad, con una tendencia a aumentar a medida que se suman compo-

nentes del síndrome metabólico pero sin alcanzar significancia estadística. Un hallazgo importante lo constituye el hecho de que la PCR no se correlacionó significativamente con la Insulinorresistencia medida por HOMA, lo que sugiere que existe un proceso inflamatorio de bajo grado (directamente relacionado con la obesidad) de inicio sobre el que se añaden otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La actividad física también ha sido involucrada en la modulación de los niveles de PCR. Mayores niveles de actividad física y acondicionamiento cardiorrespiratorio son consistentemente asociados con niveles de PCR de hasta 30% más bajos, un efecto que pudiera ser independiente de los niveles basales de PCR, composición corporal o pérdida de peso¹³⁸. En una reciente publicación del estudio PLAY¹³⁹ (Physical Activity in the Young) llevado a cabo en Suráfrica, se evidenció una correlación inversa entre el porcentaje de grasa corporal y las concentraciones de PCR con respecto al grado de acondicionamiento. Diferencias significativas en la PCR sérica fueron encontradas en las diferentes categorías de actividad física, con los niveles de PCR más bajos en el grupo de niñas con el mayor nivel de actividad física.

En términos de peso al nacer pocos son los estudios que han demostrado una asociación inversa entre peso al nacer y concentraciones de PCR de alta sensibilidad en niños y adultos^{140,141}. En una reciente publicación en una muestra de 776 sujetos incluidos en el Bogalusa Heart Study sobre los que se aplicó un modelo de regresión multivariable, el bajo peso al nacer constituyó una variable predictora independiente para altos niveles de PCR de alta sensibilidad, pudiendo tener su base fisiopatológica en un retardo en el crecimiento muscular in útero con una pequeña capacidad de replicación de las células musculares posterior al nacimiento traducándose en un desproporcionado desarrollo de masa grasa y el estado de inflamación de bajo grado crónica relacionada con el mismo¹⁴².

Aunque existe un cuerpo de evidencia que sugiere que la PCR pudiera ser un buen marcador de riesgo en población pediátrica la medición rutinaria de las concentraciones de PCR en la práctica clínica diaria necesita estudios adicionales ya que la predicción de futuros efectos adversos con este marcador permanece por ser determinada.

En cuanto al vínculo TNF α e IL-6 en niños obesos los hallazgos se muestran inconsistentes. Weiss et al¹³ evidenciaron que los niveles de IL-6 se incrementaban con el grado de obesidad existiendo una fuerte correlación entre IL-6 y PCR incluso posterior al ajuste por el grado de obesidad lo que concuerda con lo reportado en un estudio conducido en cohortes caucásicas donde los niveles de IL-6 presentaban una correlación positiva con el grado de obesidad¹⁴³. No obstante, existen estudios en los cuales los niveles de IL-6 no se encuentran aumentados en individuos obesos. En el estudio español AVENA¹⁴⁴ en el cual se midió PCR sérica y producción de TNF α e IL-6 en cultivos de células mononucleares de sangre periférica estimuladas por mitógenos, los marca-

dores inflamatorios mostraron en general valores superiores en sujetos con sobrepeso u obesidad sobre los normopeso pero sin encontrar diferencias significativas en la producción de IL-6 ó TNF α .

La hipoadinectinemia se ha asociado a distintos componentes del síndrome metabólico como hipertensión arterial, insulinorresistencia, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hiperuricemia y bajo HDL con un incrementado riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁴⁵. Una correlación negativa entre la obesidad y los niveles de adiponectina también ha sido evidenciada en niños. Bajos niveles de esta adipocitoquina se encuentran disminuidos en niños obesos incluso en edades tan tempranas como menores a 6 años¹⁴⁶. En diversos estudios se ha observado una asociación inversa entre el IMC z-score y la adiponectina siendo los niveles más altos en niñas que en niños^{13,18,147}. La pubertad tiene una importante influencia en los niveles de adiponectina con disminución de la misma con la presencia de maduración sexual lo que puede ser relacionado al aumento concomitante en los niveles de andrógenos (particularmente testosterona)^{148,149}.

En resumen, existe razonable evidencia que sugiere que los componentes del síndrome metabólico en edad pediátrica ya se correlaciona con inflamación de bajo grado especialmente manifestada como aumento de la PCR y disminución de las concentraciones de adiponectina pudiendo explicarse las inconsistencias por diversos factores comenzando por las distintas definiciones de síndrome metabólico en niños, la ausencia de puntos de corte para los distintos elementos que constituyen la definición, tiempo de evolución de la obesidad y factores intrínsecos como sexo, grupo étnico y estadio puberal.

CONCLUSIONES

Debido a las controversias y la dificultad de su definición se ha llegado a cuestionar la utilidad clínica de esta condición tanto en población adulta como pediátrica, defendiéndose el concepto de analizar los factores de riesgo individuales en su contexto clínico. No obstante, la identificación temprana en atención primaria de niños en riesgo por medio de la agrupación de los mencionados factores (definición de síndrome metabólico) y su dinámica en el tiempo puede servir para la selección y herramientas de seguimiento para estos pacientes, permitiendo realizar intervenciones tempranas que reduzcan el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, sin olvidar el postulado declarado por Barker que la verdadera prevención primaria consiste en proteger el desarrollo fetal.

REFERENCIAS

1. Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, Kirchner HL, Redline S. Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171(6):659-664.
2. Sjöberg RL, Nilsson KW, Leppert J. Obesity, shame, and depression in school-aged children: a population-based study. *Pediatrics.* 2005;116(3):e389-392.
3. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep.* 2009;32(6):731-736.
4. Toschke AM, Beyerlein A, von Kries R. Children at high risk for overweight: a classification and regression trees analysis approach. *Obes. Res.* 2005;13(7):1270-1274.
5. WHO Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
6. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1(1):11-25.
7. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* 2004;291(23):2847-2850.
8. Anderson SE, Whitaker RC. Prevalence of obesity among US preschool children in different racial and ethnic groups. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(4):344-348.
9. Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(3):1871-1887.
10. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, et al. Health consequences of obesity. *Arch. Dis. Child.* 2003;88(9):748-752.
11. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;19(3):405-419.
12. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176(2):188-193.
13. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(23):2362-2374.
14. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J. Pediatr.* 2008;152(2):177-184.
15. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, 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(11):2541-2546.
16. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(11):4415-4423.
17. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(11):4287-4294.
18. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, et al. Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(12):4569-4574.
19. Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Pervanidou P, et al. Retinol-binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: when children are not just «small adults». *Clin. Chem.* 2008;54(7):1176-1182.
20. Harris KC, Kuramoto LK, Schulzer M, Retallack JE. Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180(7):719-726.
21. Davis B, Carpenter C. Proximity of fast-food restaurants to schools and adolescent obesity. *Am J Public Health.* 2009;99(3):505-510.
22. Peña M, Bacallao J. La obesidad y sus tendencias en la Región. *Rev Panam Salud Publica.* 2001;10(2):45-78.
23. Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002;75(6):971-977.
24. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutr.* 2002;5(1A):105-112.
25. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J. Nutr.* 2001;131(3):871S-873S.
26. Caballero B. A nutrition paradox--underweight and obesity in developing countries. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(15):1514-1516.
27. Barker DJP. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(6 Suppl):588S-595S.
28. Macías-Tomei C, Landaeta-Jiménez M, Bosch V, et al. "Perfil antropométrico, bioquímico y de presión arterial en escolares obesos de Caracas, según estrato social". *Arch Ven Puericult Pediatría.* 2002;65:50-61
29. Solano L, Baron MA, Del Real S. "Situación nutricional de preescolares, escolares y adolescentes de Valencia, Carabobo, Venezuela". *An Venez Nutr.* 2005;18:72-76.
30. Viso Gonzalez ME, Solano L, Sánchez A, et al. "Insulina sérica en niños y adolescentes obesos y eutróficos": *An Venez Nutr.* 2004;17:3-12.
31. Ramírez I, Bellabarba S, Paoli-Valeri M, Arata-Bellabarba G. Frecuencia de obesidad y sobrepeso en escolares de la zona urbana de Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2004;2:16-21.
32. Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, et al. Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Endocrinología y Nutrición.* 2009;56(5):218-226.
33. Del Real SI, Fajardo Z, Solano L, et al. "Consumo y adecuación de energía y nutrientes en niños urbanos de bajos recursos económicos de Valencia, Venezuela". *An Venez Nutr.* 2004;17:28-41.
34. Lozada M, Machado S, Manrique M, et al. Factores de riesgo asociados al síndrome metabólico en adolescentes. *Gac Méd Caracas.* 2008;116(4):323-329.
35. Acuña I, Solano L. Situación socioeconómica, diagnóstico nutricional antropométrico y dietario en niños y adolescentes de Valencia, Venezuela. *An Venez Nutr.* 2009;22(1):5-11.
36. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
37. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1(8489):1077-1081.
38. Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev. Reprod.* 1997;2(2):105-112. Available at: Accedido Abril 3, 2011.
39. Fleming TP, Kwong WY, Porter R, et al. The embryo and its future. *Biol. Reprod.* 2004;71(4):1046-1054.
40. Stover PJ. Nutritional genomics. *Physiol. Genomics.* 2004;16(2):161-165.
41. Maloney CA, Rees WD. Gene-nutrient interactions during fetal development. *Reproduction.* 2005;130(4):401-410.

42. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol. Rev.* 2005;85(2):571-633.
43. Stocker CJ, Arch JRS, Cawthorne MA. Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(2):143-151.
44. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda).* 2006;21:29-37.
45. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG.* 2004;111(10):1031-1041.
46. Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am. J. Hum. Genet.* 1962;14:353-362.
47. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and «thrifty» genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J. Appl. Physiol.* 2004;96(1):3-10.
48. Southam L, Soranzo N, Montgomery SB, et al. Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants? *Diabetologia.* 2009;52(9):1846-1851.
49. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. Insights from the developing world: thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(2):153-161.
50. Kuzawa CW. Modeling fetal adaptation to nutrient restriction: testing the fetal origins hypothesis with a supply-demand model. *J. Nutr.* 2004;134(1):194-200.
51. Kuzawa CW. Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1998;Suppl 27:177-209.
52. Symonds ME, Lomax MA. Maternal and environmental influences on thermoregulation in the neonate. *Proc Nutr Soc.* 1992;51(2):165-172.
53. Watve MG, Yajnik CS. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. *BMC Evol. Biol.* 2007;7:61.
54. Lumeng CN, Deyoung SM, Saltiel AR. Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292(1):E166-174.
55. Roberts CK, Barnard RJ, Scheck SH, Balon TW. Exercise-stimulated glucose transport in skeletal muscle is nitric oxide dependent. *Am. J. Physiol.* 1997;273(1 Pt 1):E220-225.
56. Li J, Hu X, Selvakumar P, et al. Role of the nitric oxide pathway in AMPK-mediated glucose uptake and GLUT4 translocation in heart muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004;287(5):E834-841.
57. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(2):257-265.
58. Williams JP. Catch-up growth. *J Embryol Exp Morphol.* 1981;65 Suppl:89-101
59. Popkin BM, Richards MK, Montiero CA. Stunting is associated with overweight in children of four nations that are undergoing the nutrition transition. *J. Nutr.* 1996;126(12):3009-3016.
60. Hoffman DJ, Sawaya AL, Verreschi I, Tucker KL, Roberts SB. Why are nutritionally stunted children at increased risk of obesity? Studies of metabolic rate and fat oxidation in shantytown children from São Paulo, Brazil. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72(3):702-707.
61. Dulloo AG. Regulation of fat storage via suppressed thermogenesis: a thrifty phenotype that predisposes individuals with catch-up growth to insulin resistance and obesity. *Horm. Res.* 2006;65 Suppl 3:90-97.
62. Dulloo AG. Adipose tissue plasticity in catch-up-growth trajectories to metabolic syndrome: hyperplastic versus hypertrophic catch-up fat. *Diabetes.* 2009;58(5):1037-1039.
63. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 2000;320(7240):967-971.
64. Victora CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1325-1330.
65. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2153-2158.
66. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005;288(1):R91-96.
67. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, et al. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984;39(1):129-135.
68. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics.* 1998;101(3):E5.
69. Williams SM. Weight and height growth rate and the timing of adiposity rebound. *Obes. Res.* 2005;13(6):1123-1130.
70. Cole TJ. Children grow and horses race: is the adiposity rebound a critical period for later obesity? *BMC Pediatr.* 2004;4:6.
71. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes (Lond).* 2006;30 Suppl 4:S11-17.
72. Martorell R, Stein AD, Schroeder DG. Early nutrition and later adiposity. *J. Nutr.* 2001;131(3):874S-880S.
73. Wei J-N, Sung F-C, Li C-Y, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care.* 2003;26(2):343-348.
74. Ay L, Van Houten VAA, Steegers EAP, et al. Fetal and postnatal growth and body composition at 6 months of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(6):2023-2030.
75. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(4):403-414.
76. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29(7):777-822.
77. 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(8):821-827.
78. Duncan GE, Li SM, Zhou X-H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2438-2443.
79. Tapia Ceballos L. Síndrome metabólico en la infancia. *Anales de Pediatría.* 2007;66(2):159-166.
80. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369(9579):2059-2061.
81. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(23):2329-2337.
82. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(14):1454-1462.

83. Tirosh A, Rudich A, Shochat T, et al. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann. Intern. Med.* 2007;147(6):377-385.
84. Tirosh A, Shai I, Bitzur R, et al. Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care.* 2008;31(10):2032-2037.
85. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African-American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002;15 Suppl 1:509-517.
86. Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in african-american children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity. *Diabetes.* 2002;51(10):3014-3019.
87. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA.* 2002;288(14):1728-1732.
88. Studies to Treat or Prevent Pediatric Type 2 Diabetes Prevention Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome among a racially/ethnically diverse group of U.S. eighth-grade adolescents and associations with fasting insulin and homeostasis model assessment of insulin resistance levels. *Diabetes Care.* 2008;31(10):2020-2025.
89. Liska D, Dufour S, Zern TL, et al. Interethnic differences in muscle, liver and abdominal fat partitioning in obese adolescents. *PLoS ONE.* 2007;2(6):e569.
90. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition.* 2005;21(9):969-976.
91. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50(11):2444-2450.
92. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction.* 2010;140(3):399-410.
93. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation.* 2007;115(17):2316-2322.
94. Weiss R, Shaw M, Savoye M, Caprio S. Obesity dynamics and cardiovascular risk factor stability in obese adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(6):360-367.
95. Shoelson SE. Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation.* 2006;116(7):1793-1801.
96. Ebbstein W. Invited comment on W. Ebbstein: On the therapy of diabetes mellitus, in particular on the application of sodium salicylate. *J. Mol. Med.* 2002;80(10):618-619.
97. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfeld GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(14):1387-1397.
98. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321(7255):199-204.
99. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *The Lancet.* 1999;353(9165):1649-1652.
100. Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008;19(1):11-15.
101. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5):S192-203.
102. Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, et al. Fat: a matter of disturbance for the immune system. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(38):4762-4772.
103. Blüher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010;21(1):38-43.
104. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(6):2569-2575.
105. Sergio SAGG, Gutiérrez G, Gloria E, et al. La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2002;10(3):121-127.
106. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(5):1061-1067.
107. Medina-Gómez G, Vidal-Puig A. Tejido adiposo como diana terapéutica en la obesidad. *Endocrinología y Nutrición.* 2009;56(8):404-411.
108. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-787.
109. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, et al. Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes & Development.* 1998;12(20):3182-3194.
110. Moitra J, Mason MM, Olive M, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev.* 1998;12(20):3168-3181.
111. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *Journal of Lipid Research.* 2007;48(9):1905-1914.
112. Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor-alpha, and inflammation. *Diabetes.* 2009;58(7):1550-1557.
113. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research.* 2005;46(11):2347-2355.
114. Clément K, Viguerie N, Poitou C, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J.* 2004;18(14):1657-1669.
115. Canello R, Henegar C, Viguerie N, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes.* 2005;54(8):2277-2286.
116. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed Adipose Tissue: A Culprit Underlying the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(11):2276-2283.
117. Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology.* 2007;148(2):868-877.
118. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart.* 1997;78(3):273-277.
119. Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes.* 2005;54(4):917-927.
120. Yoshida T, Kaneshi T, Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. Serum C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors

- and adipocytokines in Japanese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2133-2137.
121. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000;342(12):836-843.
 122. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107(3):363-369.
 123. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003;107(3):391-397.
 124. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(20):2007-2011.
 125. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(21):2479-2484.
 126. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA.* 1998;279(20):1615-1622.
 127. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Clin. Chem.* 2008;54(2):335-342.
 128. Eiriksdottir G, Aspelund T, Bjarnadottir K, et al. Apolipoprotein E genotype and statins affect CRP levels through independent and different mechanisms: AGES-Reykjavik Study. *Atherosclerosis.* 2006;186(1):222-224.
 129. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation.* 2003;107(5):671-674.
 130. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(3):182-189.
 131. Singh U, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I. C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007;43(6):780-791.
 132. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25(10):2216-2221.
 133. Devaraj S, Valleggi S, Siegel D, Jialal I. Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12(2):110-118.
 134. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149(1):139-150.
 135. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001;107(1):E13.
 136. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation.* 2003;108(9):1053-1058.
 137. Lambert M, Delvin EE, Paradis G, et al. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin. Chem.* 2004;50(10):1762-1768.
 138. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med.* 2006;36(5):443-458.
 139. Harmse B, Kruger HS. Significant differences between serum CRP levels in children in different categories of physical activity: the PLAY study. *Cardiovasc J Afr.* 2010;21(6):316-322.
 140. Sattar N, McConnachie A, O'Reilly D, et al. Inverse association between birth weight and C-reactive protein concentrations in the MIDSPAN Family Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24(3):583-587.
 141. Tzoulaki I, Jarvelin M-R, Hartikainen A-L, et al. Size at birth, weight gain over the life course, and low-grade inflammation in young adulthood: northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Eur. Heart J.* 2008;29(8):1049-1056.
 142. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Azevedo MJ, Berenson GS. Influence of low birth weight on C-reactive protein in asymptomatic younger adults: the bogalusa heart study. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):71.
 143. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren: results from a large survey in southwest Germany. *Clin. Chem.* 2008;54(2):317-325.
 144. Wåmberg J, Moreno LA, Mesana MI, Marcos A. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004;28 Suppl 3:S59-63.
 145. Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M, et al. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Curr. Med. Chem.* 2010;17(36):4511-4520.
 146. Valle M, Martos R, Gascón F, et al. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2005;31(1):55-62.
 147. Andersen KK, Frystyk J, Wolthers OD, Heuck C, Flyvbjerg A. Gender differences of oligomers and total adiponectin during puberty: a cross-sectional study of 859 Danish school children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(5):1857-1862.
 148. Böttner A, Kratzsch J, Müller G, et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89(8):4053-4061.
 149. Punthakee Z, Delvin EE, O'loughlin J, et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2119-2125.