

# La sindrome metabolica in età pediatrica

EBE D'ADAMO<sup>1,2</sup>, ANGELIKA MOHN<sup>1</sup>, FRANCESCO CHIARELLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università di Chieti; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Yale University, New Haven, USA

*La sindrome metabolica (ridotta tolleranza al glucosio, dislipidemia, ipertensione arteriosa) non è una componente obbligatoria, ma la più temibile, dell'obesità, via via che aumenta l'età; nei bambini obesi e predisposti la sindrome metabolica si affaccia, sovente, con manifestazioni, anche cliniche, già riconoscibili.*

L'obesità infantile e le complicanze metaboliche a essa associate stanno rapidamente emergendo come una delle più grandi sfide del XXI secolo<sup>1</sup>. La diffusione epidemica dell'obesità infantile negli ultimi dieci anni si è infatti 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 di tipo 2 (T2DM)<sup>2</sup>.

Descritta per la prima volta nel 1988<sup>3</sup>, la SM viene definita come l'associazione tra ipertensione arteriosa, dislipidemia, ridotta tolleranza glucidica e altre anomalie metaboliche associate a un incremento del rischio cardiovascolare in età adulta<sup>4</sup>.

Sebbene il meccanismo patofisiologico alla base dello sviluppo della SM sia ancora oggetto di studio, nella patogenesi della SM sarebbero implicati principalmente obesità e disordini del tessuto adiposo, insulino-resistenza (IR) e una costellazione di fattori indipendenti (ad esempio molecole di origine epatica, vascolare e immunologica)<sup>4</sup>. L'ipotesi maggiormente accettata per la fisiopatologia della SM vede l'IR (fenomeno prevalente nella popolazione obesa e caratterizzato dalla resistenza dei tessuti periferici all'azione dell'insulina) e l'eccessiva produzione di acidi grassi liberi (FFA) componenti chiave nello sviluppo di tale patologia<sup>4,5</sup> (Figura 1).

## METABOLIC SYNDROME IN THE PAEDIATRIC AGE

(*Medico e Bambino* 2010;29:92-97)

### Key words

Obesity, Metabolic syndrome, Impaired glucose tolerance, Review

### Summary

Metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic abnormalities, including hypertension, dyslipidemia, central obesity and impaired glucose tolerance (IGT); it represents an important risk factor for the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes (T2DM). Because of the increasing prevalence of childhood obesity, the prevalence of MS is rising among children and adolescents. Although the literature generally agrees that MS is a common finding already in the pediatric age group, there is no general consensus on how to define MS in children and adolescents. However, given the progressive increase in metabolic and cardiovascular complications in this age group affected by obesity, an early diagnosis of these metabolic disorders results relevant in order to prevent development of further consequences related to the persistence and exacerbation of metabolic abnormalities during adolescence and adult life. This review aims at summarizing the most relevant and recent findings concerning the MS in children and adolescents.

Nonostante la crescente prevalenza di obesità e delle sue complicanze metaboliche nella popolazione pediatrica<sup>6</sup>, a oggi non è disponibile una definizione unanime di SM in questa fascia di età<sup>2</sup>. Essendo inoltre la SM una patologia di recente insorgenza, pochi sono gli studi longitudinali presenti in letteratura.

L'obiettivo di questo articolo 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 a essa correlate.

## DEFINIZIONE E PREVALENZA DELLA SINDROME METABOLICA

Nell'ultimo decennio diversi sono stati i criteri proposti dalle varie società scientifiche nel tentativo di definire la SM in età pediatrica<sup>2</sup>, modificando i criteri diagnostici dell'adulto<sup>7</sup> e utilizzandoli per l'età infantile<sup>6,8-11</sup> (Tabella I). Tuttavia, a oggi, non c'è ancora un consenso generale su come definire la SM nel bambino e nell'adolescente.

Il maggior limite all'applicazione di questi criteri è rappresentato dal fatto che molti di essi (*body mass index*



**DEFINIZIONI DI SINDROME METABOLICA IN ETÀ PEDIATRICA  
SECONDO L'INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION**

Gruppi di età	Obesità (CV)	Trigliceridi	HDL-colesterolo	Pressione arteriosa	Glicemia
<i>La sindrome metabolica non può essere diagnosticata nel gruppo di età compreso tra:</i>					
<b>6 - &lt;10 anni*</b>	≥ 90° percentile**				
<i>La diagnosi di sindrome metabolica richiede la presenza di obesità centrale associata ad almeno 2 degli altri 4 criteri nei seguenti gruppi di età:</i>					
<b>10 - 16 anni</b>	≥ 90° percentile	≥ 1,7 mmol/l (≥150 mg/dl)	≤ 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)** o T2DM
<b>&gt; 16 anni</b>	Popolazione europea: M: ≥ 90 cm F: ≥ 90 cm Per le altre popolazioni: specifici valori di riferimento*	≥ 1,7 mmol/l (≥150 mg/dl) o in trattamento per ipertrigliceridemia	HDL: M: ≤ 1,3 mmol/l (<40 mg/dl) F: <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) o in trattamento per bassi livelli di HDL-C	Pressione arteriosa sistolica ≥ 130 mmHg o diastolica ≥ 85 mmHg o in trattamento per ipertensione arteriosa	Glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl)** o T2DM

\*In caso di presenza di familiarità per MetS, T2DM, dislipidemia, patologie cardiovascolari, ipertensione e/o obesità, si consiglia esecuzione di un approfondimento diagnostico.

\*\*Si consiglia attento controllo/riduzione del peso

\*Per le popolazioni di origine etnica del Sud e del Sud-Est Asiatico, del Giappone, dell'America del Sud e Centrale, i cutoff di riferimento per la CV dovrebbero essere: ≥ 90 cm per gli uomini e ≥ 80 cm per le donne.

\*\*In caso di valori di glicemia a digiuno compresi tra 5,6 e 6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) e in assenza di T2DM, dovrebbe essere consigliata l'esecuzione di un OGTT.

CV, circonferenza vita; HDL, lipoproteine a densità intermedia; M, maschio; F, femmina.  
Da voce bibliografica 2, modificata.

Tabella II

sità, ma anche della distribuzione del grasso, quale fattore predisponente allo sviluppo di SM in questa fascia di età.

Come mostrato nella *Tabella II*, in accordo con la definizione IDF<sup>2</sup>:

- nei bambini di età compresa **tra 6 e < 10 anni** non può essere fatta diagnosi di SM. Tuttavia, in tutti i bambini che presentano valori di circonferenza vita ≥ 90° viene sottolineata la necessità di eseguire un attento controllo/riduzione del peso. Inoltre, in caso di presenza di familiarità per SM, T2DM, dislipidemia, patologie cardiovascolari, ipertensione e/o obesità, si consiglia l'esecuzione di un approfondimento diagnostico;
- nei bambini di età compresa **tra 10 e < 16 anni** la diagnosi di SM può essere fatta in presenza di obesità addominale e almeno 2 degli altri criteri elencati: elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, elevati livelli di pressione arteriosa, elevati livelli di glicemia;
- negli adolescenti di età **≥ 16 anni** la diagnosi di SM può essere fatta utilizzando i criteri IDF per l'età adulta.

**IDENTIFICAZIONE DEL BAMBINO  
AFFETTO DA SINDROME METABOLICA**

Anche se non c'è un accordo completo sulla corretta definizione di SM in età pediatrica, in considerazione delle limitazioni sopra citate, c'è accordo sulla necessità da parte del pediatra di identificare il bambino a rischio di sviluppare tale patologia.

La gravità dell'obesità e la prevalenza della SM sono fortemente associate tra di loro<sup>6</sup>. Il BMI è un predittore dei fattori di rischio di malattia coronarica tra i bambini e gli adolescenti<sup>16</sup>. Viene definito in sovrappeso un bambino con un BMI ≥ 85° percentile e obeso un bambino con un BMI ≥ 95° percentile<sup>17</sup>.

In una coorte di bambini e di adolescenti con un BMI compreso tra l'85° e il 94° percentile il 19% presentava due o più fattori di rischio cardiovascolare, mentre il 5% ne presentava tre o più; quando il BMI era pari o superiore al 95°, il 39% presentava due o più fattori di rischio e il 18% tre o più, con valori di BMI pari o superiori al 99°; più del 59% aveva due o più fattori di rischio cardiovascolare e il 33% tre o più<sup>18</sup>.

Sebbene il BMI permetta di identificare il grado di obesità di un bambino e il rischio di complicanze cardiovascolari a essa correlate, un ruolo altrettanto importante nel determinare l'insorgenza di complicanze metaboliche conseguenti all'obesità è rivestito dalla distribuzione del grasso. L'accumulo di grasso viscerale, infatti, è fortemente associato alla SM durante l'infanzia<sup>19</sup>, e a malattia coronarica negli anni seguenti<sup>20</sup>; la CV è stata riconosciuta come il miglior predittore clinico di accumulo di grasso viscerale<sup>21</sup>. L'importanza di misurare la CV è confermata da studi eseguiti su coorti multirazziali di bambini e adolescenti, che dimostrano come, all'interno di una determinata categoria di BMI, il numero di fattori di rischio cardiovascolari aumenti parallelamente all'aumentare dei valori di CV<sup>20</sup>. Sulla base di quanto detto, pertanto, la CV può essere considerata un predittore migliore, rispetto al BMI, di SM. Inoltre, come negli adulti<sup>22</sup>, anche nei bambini un aumento della CV è stato correlato con anomalie pressorie sistoliche e diastoliche, con alterazioni del profilo lipidico e con l'aumento dei valori di insulina<sup>23,24</sup>.

Sebbene le valutazioni antropometriche ottenute durante l'esame fisico, vale a dire il BMI e CV, siano utili, altrettanta importanza nell'identificazione di un bambino a rischio di sviluppare SM riveste la storia familiare, data l'ereditarietà dei singoli componenti della SM dimostrata in alcuni studi<sup>25,26</sup>. Infatti, l'obesità ha una percentuale di ereditarietà che varia dal 60% all'80%, la pressione sanguigna dall'11% al 37%, mentre quella per i livelli di lipidi varia dal 43% al 54%<sup>25</sup>. Inoltre, un recente studio di Weiss e coll. ha dimostrato che i bambini che non presentano SM durante l'infanzia sono meno inclini a svilupparla successivamente, confermando indirettamente l'importante ruolo rivestito dalla genetica nello sviluppo della SM<sup>27</sup>.

#### FENOTIPO METABOLICO DEL BAMBINO E DELL'ADOLESCENTE AFFETTI DA SINDROME METABOLICA

##### Dislipidemia, ipertensione arteriosa e insulino-resistenza

A conferma che l'IR rappresenta uno dei più importanti fattori nella patogenesi della SM, Weiss e coll. hanno dimostrato come l'aumento dell'IR sia parallelo all'aumento del rischio di SM nei bambini e negli adolescenti affetti da obesità<sup>6</sup>. Alcuni studi suggeriscono inoltre un effetto diretto dell'iperinsulinemia, conseguente all'IR, sui singoli componenti della SM<sup>28</sup>, tra cui l'ipertensione arteriosa e le alterazioni del profilo lipidico. Queste ultime, in particolare elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL, sono fortemente associate con l'IR e sono criteri di SM<sup>28</sup>. 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<sup>29</sup>.

Un alterato profilo lipidico è stato riscontrato nei bambini con obesità e IR<sup>28</sup>. Dati dal *Bogalusa Heart Study* hanno dimostrato che i bambini in sovrappeso presentano infatti più elevati valori di colesterolo totale, colesterolo-LDL e trigliceridi e più bassi valori di colesterolo HDL rispetto a bambini normopeso<sup>30</sup>. Sebbene sia difficile ana-

lizzare l'effetto che l'IR e l'obesità hanno sulla pressione arteriosa, è stato dimostrato che l'IR di per sé può determinare ipertensione<sup>31</sup>.

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<sup>31</sup>.

I livelli di insulina nei bambini tra i 6 e i 9 anni di età possono predire i livelli della pressione arteriosa in adolescenza<sup>31</sup>; inoltre il *Bogalusa Heart Study* ha dimostrato una forte correlazione tra il persistere di elevati livelli di insulina a digiuno e lo sviluppo di complicanze cardiovascolari nei bambini e nei giovani adulti<sup>32</sup>.

A conferma dell'importante relazione tra ipertensione arteriosa e SM, uno studio condotto in età pediatrica ha dimostrato una mancanza di significative correlazioni tra la pressione sanguigna con l'insulina a digiuno, l'IR, 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 sanguigna, il *cluster score* era significativamente maggiore nel gruppo con ipertensione<sup>33</sup>.

##### Alterata tolleranza glucidica e T2DM

Il T2DM è una patologia metabolica, caratterizzata da disordini dell'azione e della secrezione insulinica e associata allo sviluppo di numerose complicanze vascolari<sup>28</sup>.

In accordo con l'*American Diabetes Association* viene definito affetto da T2DM 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) maggiori di 200 mg/dl; viene invece definito *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) quando i livelli di glicemia sono compresi tra 140 e 200 mg/dl dopo OGTT e *Impaired Fasting Glucose* (IFG) quando i livelli di glicemia sono compresi tra 100 mg/dl e 125 mg/dl<sup>34</sup>. I pazienti con

IFG o con IGT vengono anche definiti come affetti da "prediabete" o a elevato rischio di sviluppare diabete<sup>34</sup>. Sebbene precedentemente considerata una patologia dell'età adulta, parallelamente all'aumento dell'obesità, il T2DM sta diventando una delle più comuni occorrenze nella popolazione pediatrica. Dati provenienti dal NHANES III rilevano che la presenza del T1DM nell'adolescente è pari a 1,7/1000, mentre quella di T2DM è pari a 4,1/1000<sup>35</sup>. La prevalenza di T2DM nella popolazione pediatrica degli Stati Uniti è circa del 5%, mentre la prevalenza di IGT è circa del 15%<sup>36</sup>. Questi tassi di prevalenza sono 10-20 volte maggiori di quelli osservati nei bambini europei, indipendentemente dal gruppo etnico di appartenenza<sup>37</sup>.

Il bambino affetto da T2DM si presenta generalmente asintomatico con iperglicemia lieve o moderata in presenza di obesità, segni di IR e altre componenti della SM<sup>28</sup>.

La progressione dall'IR verso il T2DM sembra essere più rapida nel bambino che nell'adulto<sup>28,38</sup>. In un interessante case report, Gungor e coll. suggerivano come, nonostante la maggiore insulino-secrezione nella fase iniziale, la compromissione della funzione beta-cellulare nell'adolescente con T2DM sia molto più accelerata (circa 15%/anno) rispetto a quella osservata nell'adulto<sup>38</sup>.

È importante sottolineare che non tutti i bambini affetti da "prediabete" sviluppano T2DM<sup>39</sup>. Infatti, come mostrato da Weiss e coll., in una popolazione di 117 bambini e adolescenti obesi con IGT, dopo un periodo di un anno, 1/3 diventava euglicemico, 1/3 sviluppava T2DM e 1/3 restava IGT<sup>39</sup>.

Poiché il T2DM in età pediatrica è una patologia di recente "diffusione", pochi sono gli studi longitudinali disponibili; tuttavia quelli a oggi presenti in letteratura mostrano risultati allarmanti. Infatti, uno studio recente, che ha preso in esame bambini e adolescenti che presentavano T2DM da circa 1 anno e mezzo, ha dimostrato che in questo gruppo erano prevalenti alterazioni cardiovascolari rispetto a soggetti non diabetici<sup>40</sup>.

Data l'importanza di identificare bambini a rischio di SM e T2DM, l'*American Diabetes Association* ha definito ad alto rischio per T2DM e SM un bambino di età > 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<sup>41</sup>.

### APPROCCIO TERAPEUTICO AL BAMBINO AFFETTO DA SINDROME METABOLICA

La modificazione dello stile di vita, rappresentata dall'associazione tra esercizio fisico e dieta, costituisce la più importante strategia terapeutica da attuare in un bambino affetto da obesità e con fattori di rischio per SM<sup>28</sup>. L'attività fisica è utile per la gestione del peso e per la prevenzione delle complicanze dell'obesità<sup>28</sup>. Diversi sono gli studi che hanno mostrato l'associazione tra attività fisica e riduzione dei livelli di citochine infiammatorie e marcatori di stress ossidativo<sup>28,42</sup> e che l'esecuzione di attività fisica continua sia positivamente correlata con la sensibilità all'insulina<sup>43</sup>, 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<sup>28</sup>.

Insieme con l'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<sup>44</sup>, riduce il rischio di malattia cardiovascolare. Studi condotti sulla popolazione adulta hanno dimostrato una relazione inversa tra i fattori infiammatori e assunzione con la dieta di vitamina C, carotene, magnesio e acidi grassi a catena lunga<sup>45,46</sup>.

Precedenti studi condotti sugli adulti hanno inoltre dimostrato che un modello di dieta occidentale (prodotti alimentari fritti, prodotti alimentari ad alto contenuto di grassi, bevande zuc-

cherine ecc.) sia associato ad aumento del BMI e dei fattori di rischio cardiovascolare, mentre una dieta mediterranea (frutta, verdura, cereali integrali e pesce, utilizzo di olio d'oliva ecc.) abbia effetti benefici sui fattori di rischio cardiovascolare<sup>28,47</sup>.

Recentemente l'*American Heart Association* 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<sup>48</sup>.

È lecito pensare che, anche in assenza di perdita di peso, i bambini possano migliorare il loro profilo di rischio cardiovascolare con l'utilizzo 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 T2DM siano 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 T2DM, nei quali si è osservata una diminuzione del BMI e un miglioramento della tolleranza glucidica durante terapia<sup>49</sup>; studi recenti hanno inoltre introdotto in età pediatrica l'uso di alcuni ipocolesterolemizzanti, quali l'atorvastatina<sup>50</sup>.

### CONCLUSIONE

La SM rappresenta una patologia emergente e allarmante in età pediatrica. Sebbene gli studi longitudinali disponibili in letteratura siano pochi, i dati riportati confermano che le alterazioni metaboliche osservate in bambini obesi avranno ripercussioni drammatiche sulla loro salute e un conseguente peggioramento della prognosi in termini di morbilità e mortalità.

Il pediatra, in collaborazione con lo specialista endocrinologo, ha pertanto il compito di diagnosticare precocemente i bambini affetti da obesità e dalle sue complicanze metaboliche, al fine

### MESSAGGI CHIAVE

- La sindrome metabolica è una complicanza "costituzionale", non obbligatoria ma relativamente comune dell'obesità, costituita da una costellazione di deviazioni metaboliche (ridotta tolleranza al glucosio, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, bassi valori di colesterolo HDL) a cui si associa tendenzialmente un'ipertensione arteriosa, con esito verso il diabete di tipo 2 e la patologia cardiovascolare.
- Queste deviazioni dell'equilibrio metabolico sono emergenti in età pediatrica. In Italia, il 23% dei ragazzi obesi presentano una franca sindrome metabolica, che richiede un deciso intervento sullo stile di vita (attività fisica, dieta mediterranea, comunque particolarmente ricca di frutta e verdure, controllo del peso).
- Un elemento clinico predittivo molto precoce della sindrome metabolica è costituito da una circonferenza dell'addome superiore al 90° centile.

di poter instaurare un adeguato trattamento che possa arrestare la progressione della SM in questa fascia di età.

### Indirizzo per corrispondenza:

Francesco Chiarelli  
e-mail: [chiarell@unich.it](mailto:chiarell@unich.it)

### Bibliografia

1. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:31-6.
2. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
5. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:295-309.
6. Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:405-19.
7. Lien FL, Guyton JR. Metabolic syndrome. *Dermatologic Therapy* 2008;21:362-75.

8. 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* 2003; 157:821-7.
9. 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* 2004;110:2494-7.
10. 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* 2004;89:108-13.
11. 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* 2005;28:878-81.
12. 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* 2004;145:445-51.
13. Chi CH, Wang Y, Wilson DM, et al. Definition of metabolic syndrome in preadolescent girls. *J Pediatr* 2006;148:788-792.
14. 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* 1999;69:308-17.
15. 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 (London)* 2006; 30:627-33.
16. World Health Organization. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Publication WHO/NUT/NCI/98.1.1998. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html>.
18. Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007;150:12-7.
19. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439-44.
20. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, et al. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:1623-30.
21. Poulitot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
22. Dobbela CJ, Joffres MR, MacLean DR, et al. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:652-61.
23. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001;9:179-87.
24. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006;148:188-94.
25. Terán-García M, Bouchard C. Genetics of Metabolic Syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:89-114.
26. Kraja AT, Hunt SC, Pankow JS, et al. An evaluation of the metabolic syndrome in the HyperGEN study. *Nutr Metab* 2005;18:2.
27. Weiss R, Shaw M, Savoy M, et al. Obesity dynamics and cardio-vascular risk factor stability in obese adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;10:360-7.
28. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, et al. 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* 2009; 119:628-47.
29. Assimacopoulos-Jeannet 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* 1995;44:228-33.
30. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-82.
31. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, et al. Insulin and blood pressure among healthy children. Cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens* 1996;9:194-9.
32. 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* 1996;93:54-9.
33. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 2002;20:509-17.
34. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabet Care* 2008;31:55-60.
35. 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* 2000;136:664-72.
36. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346:802-10.
37. Invitti C, Gilardini L, Viberti G. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med* 2002;347:290-2.
38. Gungor N, Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth. *J Pediatr* 2004;44:656-9.
39. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, et al. Predictors of change in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005;28: 902-9.
40. 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* 2009;32:175-80.
41. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:381-9.
42. 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* 2006;100:1657-65.
43. Schmitz KH, Jacobs DR, Hong CP, et al. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1310-6.
44. 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* 2003;78:383-90.
45. 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* 2002;105:893-8.
46. 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* 2005;28:1438-44.
47. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
48. 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* 2005;112:2061-75.
49. 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* 2008;9:567-76.
50. 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* 2007;30:700-19.