

Agrupamiento de factores de riesgo cardiovascular en hijos obesos de padres con hipertensión esencial

J.J. Díaz Martín^a, I. Málaga Diéguez^b, J. Argüelles Luis^c,
M.A. Diéguez Junquera^d, M. Vijande Vázquez^c y S. Málaga Guerrero^b

^aServicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés. ^bDepartamento de Pediatría. Hospital Central Universitario de Asturias. ^cDepartamento de Fisiología. Universidad de Oviedo. ^dDepartamento de Inmunología. Hospital Central Universitario de Asturias. Oviedo. España.

Introducción

La prevalencia de obesidad está aumentando alarmantemente en países industrializados y se relaciona con el desarrollo de hipertensión arterial esencial (HTE) en adolescentes.

Objetivo

Analizar la prevalencia de obesidad y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular, en una muestra de niños y jóvenes en los que al menos uno de sus padres padecía HTE.

Métodos

Grupo HTE: 51 niños y jóvenes, 28 varones (5,4-25,6 años) en los que al menos uno de sus padres padecía HTE. Grupo control: 73 niños y jóvenes sanos y normotensos, 43 varones (7,2-25,2 años) que completaron el seguimiento longitudinal del estudio RICARDIN. La presión arterial (PA) se midió mediante una técnica estandarizada con un esfigmomanómetro de mercurio. Determinación tras ayuno de 12 h de perfil lipídico y proteína C reactiva (PCR) ultrasensible.

Resultados

La prevalencia de obesidad fue 5 veces mayor en hijos de HTE que en controles (19,6% frente a 4,1%, $p = 0,007$). Los hijos obesos de padres HTE presentaron cifras mayores de PA sistólica (122,0 mmHg frente a 110,4 mmHg; $p = 0,004$), y menores de colesterol HDL (47,6 mg/dl frente a 58,0 mg/dl; $p < 0,05$) que los no obesos. Ajustado por edad y PA sistólica, los descendientes obesos de padres HTE presentaron valores de PCR más altos que los no obesos ($p = 0,024$).

Conclusiones

En hijos de padres HTE se observa una alta prevalencia de obesidad. La coexistencia de éste con otros factores de

riesgo cardiovascular hace patente la necesidad de aplicar medidas preventivas intensivas en este tipo de pacientes.

Palabras clave:

Hipertensión. Obesidad. Infancia. Adolescencia. Inflamación.

CLUSTERING OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN OBESE OFFSPRING OF PARENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Introduction

The prevalence of obesity in industrialized countries is increasing and is closely related to essential hypertension (EHT) in adolescents.

Objective

To analyze the prevalence of obesity and its association with other known cardiovascular risk factors in a sample of children and young adults with at least one parent with EHT.

Methods

The EHT group consisted 51 children and young adults (28 males [aged 5.4-25.6 years]) with at least one parent with EHT. The control group comprised 73 healthy normotensive children and young adults (43 males [aged 7.2-25.2 years]) who completed the follow-up visits of the RICARDIN study. Blood pressure (BP) was measured with a standardized technique using a mercury sphygmomanometer. A 12-hour fasting blood sample was taken for lipid profile and high sensitivity C-reactive protein (CRP) determinations. Financial support: FIS 03/0350, ESV Foundation Grant, 2003.

Results

The prevalence of obesity was five times higher in the EHT group than in controls (19.6% vs. 4.1%, $p = 0.007$).

Correspondencia: Dr. J.J. Díaz Martín.

Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín.
Camino de Heros, 4. 33400 Avilés. España.
Correo electrónico:jjdiaz@telecable.es

Recibido en noviembre de 2004.

Aceptado para su publicación en abril de 2005.

In this group, obese subjects showed higher systolic BP (122.0 vs. 110.4 mmHg $p = 0.004$) and lower high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels (47.6 vs. 58.0 mg/dl, $p < 0.05$). After adjustment for age and systolic BP, obese subjects in the EHT group showed significantly higher CRP values than non-obese subjects in this group ($p = 0.024$).

Conclusions

The prevalence of obesity is higher in the offspring of parents with EHT than in non HT-prone subjects. Clustering of other additional risk factors indicates the need for high-risk preventive interventions in this group of children and young adults.

Key words:

Hypertension. Obesity. Childhood. Adolescence. Inflammation.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal causa de muerte en el mundo industrializado. Una de cada 4 muertes en España está causada por estas enfermedades¹. Factores como la hipercolesterolemia, la obesidad, la hipertensión, la diabetes y el hábito de fumar se han considerado como los principales responsables del desarrollo de estos procesos². Todos ellos son detectables en la infancia³. Es más, diferentes estudios han puesto de manifiesto que estos factores se mantienen a lo largo del tiempo, desde la infancia hasta la edad adulta⁴. Por otro lado, se ha demostrado que ya en la edad pediátrica son detectables en las arterias lesiones iniciales de aterosclerosis⁵.

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo que de manera más consistente se asocia a todas las posibles manifestaciones de ECV⁶. Es un proceso multifactorial, con un doble componente ambiental y genético⁷. LA HTA es aproximadamente el doble de frecuente en sujetos con uno o los dos progenitores hipertensos, de manera que numerosos estudios epidemiológicos sugieren que los factores genéticos son responsables del 30% de la variación de la PA en distintas poblaciones⁸.

Si bien en neonatos y niños pequeños la HTA es principalmente secundaria a procesos patológicos definidos, fundamentalmente de origen renal, en niños mayores y adolescentes, la principal causa de HTA es la HTA esencial (HTE)⁹. En este grupo de edades, la HTE se encuentra íntimamente relacionada con el exceso de peso corporal. Distintos estudios han apuntado la posibilidad que procesos inflamatorios de bajo grado estén en la base de la patogénesis de estos trastornos y diferentes marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) están siendo actualmente estudiados. Niveles de PCR elevados se han asociado con HTE¹⁰⁻¹² y obesidad¹³ en adultos.

El objetivo de nuestro estudio ha sido el de analizar la prevalencia de obesidad y su relación con factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes, en una muestra de niños y adultos jóvenes en los que al menos uno de sus padres padecía HTE.

PACIENTES Y MÉTODOS

Grupo índice (HTE)

Cincuenta y un niños y jóvenes sanos, de ellos 28 varones, con una edad media de $16,9 \pm 4,7$ años (rango: 5,4-25,6), con al menos uno de sus progenitores portadores de HTE. Los sujetos en estudio se seleccionaron a partir de los ficheros de pacientes hipertensos de tres centros de salud (CS) de atención primaria del Principado de Asturias: dos de ellos de ámbito urbano (CS El Cristo de Oviedo y CS El Llano de Gijón) y otro de ámbito rural (CS Trevías, Valdés). Para la participación en el estudio fue preceptiva la autorización personal o de los padres o representantes legales en su caso. Los médicos de atención primaria de los centros de salud participantes aceptaron voluntariamente participar en el estudio tras una explicación pormenorizada del proyecto por parte del investigador principal y fueron los encargados de contactar con los pacientes hipertensos, informarles del proyecto, solicitar su autorización y concertar fecha para el estudio experimental de sus hijos.

Grupo control

Se incluyeron 73 niños y jóvenes sanos, de ellos 43 varones, con una edad media de $16,1 \pm 2,4$ años (rango: 9,0-21,1). Todos ellos habían completado el seguimiento longitudinal del estudio RICARDIN¹⁴.

Ambos grupos de estudio se incorporaron a un protocolo de trabajo que comportó la realización de las siguientes determinaciones:

1. Examen físico, incluyendo peso y talla del participante. El peso se determinó en una báscula modelo SECA, con el paciente descalzo y vistiendo ropa ligera con una precisión de 0,1 kg. La talla se determinó con un tallímetro AÑO-SAYOL, con una precisión de 0,5 cm. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros.

Se consideraron obesos aquellos participantes que presentaran IMC igual o mayor que el percentil 95 para su edad y sexo en los menores de 17 años e igual o superior a 30 kg/m^2 para los de 18 o más años¹⁵.

2. Medición de PA casual mediante esfigmomanómetro de mercurio Erkameter®, según las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics¹⁶ y siguiendo el protocolo del estudio RICARDIN, que exige certificación previa de los examinadores. Previa a la determinación el paciente mantuvo un reposo de 5 min. Se determinó la circunferencia del brazo derecho en el punto medio entre acromion y olécranon para seleccionar el manguito adecuado. Se realizaron dos mediciones de PA separadas por un mínimo de 5 min, con el sujeto en posición sentado, con el antebrazo apoyado sobre la mesa y tras 5 min de reposo como mínimo. A efectos de análisis se utilizó la fase IV de Korotkoff como el valor más fiable de presión

arterial diastólica (PAD). El valor final de la PA asignado a cada sujeto resultó de la media de las dos mediciones para cada uno de los componentes.

3. Determinaciones analíticas. Tras ayuno de 12 h se obtuvo una muestra de sangre para determinación de colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos (método automatizado-Hitachi 717). El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) fue calculado mediante la fórmula de Friedewald¹⁷.

Los valores de PCR se determinaron por nefelometría a punto final en un sistema BN-II (Dade-Behring) programado para detectar PCR con alta sensibilidad. La técnica no discriminaba valores de PCR < 0,15 mg/l, por tanto todos los valores inferiores a esa cifra se incluyeron en el análisis como iguales a 0,15 mg/l. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con signos de infección aguda en el momento del examen físico. Asimismo se excluyeron del análisis aquellos participantes con cifras de PCR \geq 10 mg/l.

Análisis estadístico de los resultados

El programa estadístico utilizado para el análisis fue el paquete SPSS versión 11.0 para entorno Windows®. Se compararon las prevalencias de obesidad entre el grupo índice y el control mediante pruebas de ji cuadrado (χ^2). Posteriormente el grupo índice fue dividido en dos sub-

grupos, obesos y no obesos, y entre estos grupos se realizaron comparaciones de medias y porcentajes mediante pruebas t de Student y de χ^2 . Al presentar los valores de PCR una asimetría positiva, se transformaron logarítmicamente para ser analizados. Se realizaron análisis de correlación lineal para comprobar la existencia de asociación entre variables cuantitativas entre dichos subgrupos. Se aplicaron técnicas de ajuste multivariante para eliminar los posibles factores de confusión existentes. Se realizó un análisis de regresión logística multinomial para evaluar los posibles predictores de obesidad en el grupo índice.

Los datos se han expresado como media \pm desviación estándar. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Diecisiete de los 51 hijos de padres hipertensos esenciales (19,6%) eran obesos en comparación con una prevalencia de obesidad del 4,1% (8/73) en el grupo control ($p = 0,007$). No hubo diferencias significativas en la edad, sexo ni talla de los hijos obesos de padres HTE comparados con los no obesos (tabla 1). En el grupo HTE, los obesos presentaron cifras de PA sistólica (PAS) significativamente mayores y de HDL significativamente menores que los no obesos (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas en los valores de PAD, colesterol total, LDL, *ratio* colesterol total/HDL ni triglicéridos.

Todos los participantes presentaron valores de PCR inferiores a 10 mg/l. La diferencia bruta de medias de PCR entre obesos y no obesos del grupo de HTE no fue estadísticamente significativa (tabla 2). Ajustado por edad, sexo y PAS, los descendientes obesos de padres HTE presentaron valores de PCR significativamente más altos que los no obesos ($p = 0,025$). Asimismo, en el grupo de obesos, la PCR presentó una correlación lineal estadísticamente significativa con el IMC (R de Pearson: 0,69; $p < 0,05$). Esta asociación no alcanzó niveles de significación estadística en el grupo de no obesos (R de Pearson: 0,20; $p = 0,20$).

Se incluyeron en un modelo de regresión logística multinomial la obesidad en el grupo de hijos de HTE como variable dependiente y como variables independientes la PAS, PAD, triglicéridos, talla, edad y PCR. La PAS fue la única variable que demostró una asociación independiente con obesidad (*odds ratio* [OR]: 1,1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,02 a 1,22).

DISCUSIÓN

En una muestra de hijos sanos con al menos uno de sus progenitores hipertenso esencial, hemos observado una elevada prevalencia de obesidad. Es más, en hijos obesos de padres hipertensos esenciales, hemos observado valores más bajos de colesterol HDL y más elevados de PAS y de PCR ultrasensible que en hijos no obesos de padres hipertensos esenciales.

TABLA 1. Edad, sexo y valores antropométricos de hijos de hipertensos esenciales

	Obesos (n = 17)	No obesos (n = 34)	P
Sexo (varón/mujer)	9/8	19/15	NS
Edad (años)	16,8 \pm 5,3	17,1 \pm 4,6	NS
Talla (cm)	167,2 \pm 12,8	162,4 \pm 14,3	NS
IMC (kg/m ²)	28,5 \pm 4,1	20,3 \pm 2,6	0,024

IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo.

TABLA 2. Perfil lipídico, presión arterial y proteína C reactiva en hijos de hipertensos esenciales

	Obesos (n = 17)	No obesos (n = 34)	P
PAS (mmHg)	122,0 \pm 11,0	110,4 \pm 11,4	0,004
PAD (mmHg)	70,2 \pm 8,5	68,5 \pm 7,9	NS
CT (mg/dl)	155,2 \pm 37,5	158,4 \pm 29,7	NS
HDL (mg/dl)	47,6 \pm 8,5	58,0 \pm 14,1	< 0,05
<i>Ratio</i> CT/HDL	3,3 \pm 1,0	2,8 \pm 0,7	NS
LDL (mg/dl)	85,4 \pm 24,5	83,4 \pm 24,4	NS
Triglicéridos (mg/dl)	88,9 \pm 77,9	67,8 \pm 31,8	NS
PCR (mg/l)	1,8 \pm 2,6	1,0 \pm 1,2	NS

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva; NS: no significativo.

En los últimos años se está asistiendo a un aumento progresivo de la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes en el mundo industrializado. En el período 1971-1974 la prevalencia de obesidad entre los adolescentes de 12-19 años en Estados Unidos era del 6%, cifra que pasó a ser del 10,5% entre 1988-1994 y del 15,5% en el período 1999-2000^{18,19}. Este aumento de la prevalencia de obesidad se ha acompañado por un aumento en los valores de PAS y PAD en dicha población. Muntner et al²⁰ han demostrado que al comparar los valores de presión arterial en niños y adolescentes entre 8 y 17 años en los períodos 1988-1994 y 1999-2000, estos valores eran 1,4 mmHg más altos para la PAS y 3,3 mmHg para la PAD; al ajustar dichas diferencias por las diferencias en IMC entre ambos períodos, aquéllas disminuyeron un 29% para la PAS y un 12% para la PAD, indicando una responsabilidad al menos parcial del IMC en dicho aumento observado.

En el presente estudio se ha observado una prevalencia de obesidad cercana al 20% en hijos de HTE, que contrasta con una prevalencia del 4% en el grupo control. La prevalencia de obesidad en población infanto-juvenil española oscila entre el 4 y el 14%^{21,22} según diferentes estudios y, además, al igual que ocurre en población estadounidense, ha presentado una tendencia ascendente en los últimos años²³. El presente estudio no fue diseñado para establecer la prevalencia de obesidad en la población infantil asturiana. Comparando los resultados obtenidos con los de los trabajos previamente citados, se observa que la prevalencia en el grupo control coincide con el valor más bajo de la horquilla, mientras que el valor del grupo de hijos de HTE es claramente superior al valor más alto de dicho rango, lo que apunta la existencia de una relación entre el sobrepeso y la positividad de los antecedentes familiares de hipertensión.

La asociación entre la PA y las variables de crecimiento y maduración corporal es bien conocida²⁴. De forma consistente, numerosos estudios demuestran que se observan cifras tensionales más altas en individuos con mayor índice de masa corporal¹⁶. En nuestro estudio los hijos obesos de hipertensos esenciales presentan cifras significativamente más altas que los no obesos, resultados que no hacen sino confirmar anteriores observaciones. Por otra parte, en fases iniciales, la HT asociada a la obesidad es un HTA sistólica aislada, con cifras normales de PAD²⁵. La observación en nuestra muestra de unos valores de PAD similares entre obesos y no obesos apoya estos hallazgos.

El síndrome cardiometabólico, síndrome metabólico o síndrome X es un conjunto de procesos patológicos que incluye la diabetes tipo 2, obesidad, HTA y dislipemia con aumento de triglicéridos y/o disminución de HDL, que está relacionado con alto riesgo de sufrir episodios cardiovasculares agudos²⁶. En la patogenia de este síndrome, la existencia de resistencia periférica a la acción de la insulina, con el consiguiente aumento de los valores de

insulina del paciente, parece ser un elemento crucial²⁷. Existen estudios que demuestran la elevada prevalencia de este síndrome en niños y adolescentes obesos, de manera que entre el 30 y el 50% de los adolescentes obesos de Estados Unidos presentan características compatibles con este diagnóstico^{28,29}. En nuestro trabajo no se ha realizado un estudio de niveles de insulina plasmática ni tampoco se han realizado pruebas de sobrecarga oral de glucosa para determinar la existencia de resistencia a la insulina, con lo cual no se ha podido analizar la prevalencia de este síndrome en esta población. Sin embargo, sí se ha podido constatar que los participantes obesos presentaban al menos dos de las características del síndrome metabólico, como son el hecho de presentar cifras de PAS más elevadas y de presentar niveles más bajos de HDL.

Existen otros estudios que demuestran una tendencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular a agruparse. Esto es especialmente evidente en población obesa, siendo frecuente su asociación con niveles más altos de PAS, triglicéridos, y una *ratio* colesterol total/HDL más alta y niveles más bajos de HDL³⁰⁻³². En este trabajo se han demostrado diferencias significativas en el mismo sentido que las mencionadas para la PAS y los niveles de HDL. Aunque se han observado niveles más altos de triglicéridos, LDL y un índice aterogénico más elevado en hijos obesos de padres HTE, dichas diferencias no han alcanzado el nivel de significación estadística, probablemente debido al escaso tamaño muestral.

En el presente estudio, los hijos obesos de padres con HTE presentaron valores de PCR ajustados por edad, sexo y cifras de PAS significativamente más altos que los no obesos. Por otro lado, en hijos obesos de padres con HTE se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre los niveles de PCR y el IMC. En los últimos años se ha generado un importante cuerpo de evidencias que orientan hacia la posibilidad de que la aterosclerosis, el sustrato anatomopatológico sobre el que se desarrollan las ECV, sea el resultado final de un proceso inflamatorio crónico de bajo grado³³. Numerosas moléculas que actúan como marcadores de inflamación se han asociado con las distintas ECV, siendo la PCR ultrasensible la molécula que de forma más consistente se ha relacionado con estas enfermedades³⁴. Existen estudios en la población infantil que demuestran la existencia de una asociación significativa entre los niveles de PCR con el IMC³⁵ y la PAS³⁶.

Las relaciones entre todas las variables implicadas son complejas y todavía no están perfectamente estudiadas. Una muestra de esta complejidad radica en el resultado obtenido en el análisis de regresión logística aplicado en el conjunto de la muestra de hijos de padres HTE. Se introdujeron como predictoras aquellas variables que tienen una relación fisiopatológica conocida con la obesidad en un modelo en el que la existencia de obesidad era la variable dependiente. La PAS fue la única variable que se aso-

ció de forma independiente con la obesidad en este modelo. Es indudable que la relación entre ambas variables es la más ampliamente estudiada y la más demostrada. Es probable que el reducido tamaño muestral haya influido a la hora de demostrar otras asociaciones significativas.

Como posibles limitaciones de este estudio cabría citar en primer lugar su reducido tamaño muestral y por otro lado su diseño transversal, que imposibilita establecer asociaciones de tipo causal entre las distintas variables.

En resumen, en una muestra de niños y adultos jóvenes en los que al menos uno de sus de padres padecía HTE se observa una elevada prevalencia de obesidad. La coexistencia en esta población obesa de otros factores de riesgo cardiovascular como niveles más bajos de HDL y niveles más altos de PCR asociado al mayor riesgo de HTE que les confieren sus antecedentes familiares, hace de éstos un grupo de individuos de alto riesgo de desarrollo futuro de ECV. Se hace patente la necesidad de aplicar medidas preventivas precoces en este tipo de pacientes.

Agradecimientos

Universidad de Oviedo, Referencia: MA-03-519-1; Fundación Ernesto Sánchez Villares. Referencia: VI Convocatoria de Ayudas a la Investigación de la FESV 2003; Becas del Fondo de Investigación sanitaria de la Seguridad Social (Instituto Carlos III): ref. 03/0350.

BIBLIOGRAFÍA

- Banegas JR, Rodríguez AF, Rodríguez PP, Martín Moreno JM, Villar F. Recent coronary heart disease mortality trends in Spain. *Int J Epidemiol*. 1990;19:761-2.
- Kannel WB. CHD risk factors: A Framingham study update. *Hosp Pract (off ed)*. 1990;25:119-27, 130.
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002;106:143-60.
- Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995;8:657-65.
- Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA*. 1990;264:3018-24.
- Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation*. 1987;75:V65-V73.
- Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. En: Laragh TH, Brenner BM, editors. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press; 1995. p. 67-88.
- Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001;322:912-6.
- Arar MY, Hogg RJ, Arant BS Jr, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:186-9.
- Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290:2945-51.
- Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 2003;108:2993-9.
- Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*. 2001;19:857-61.
- Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: A population based cross sectional study. *BMJ*. 1996;312:1061-5.
- Brotons CC, Gabriel SR, Muniz GJ, Ribera SA, Málaga GS, Saenz Aranzubia PE, et al. Pattern of the distribution of total cholesterol and cHDL cholesterol Spanish children and adolescents: RICARDIN Study. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:644-9.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
- The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
- Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL. Prevalence of overweight among preschool children in the United States, 1971 through 1994. *Pediatrics*. 1997;99:E1.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1728-32.
- Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA*. 2004;291:2107-13.
- Martínez VF, Salcedo AF, Rodríguez AF, Martínez V, Domínguez Contreras ML, Torrijos RR. Obesity prevalence and tracking of body mass index after a 6 years follow up study in children and adolescents: The Cuenca Study, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:327-30.
- Serra ML, Ribas BL, Aranceta BJ, Pérez RC, Saavedra SP, Pena QL. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)*. 2003;121: 725-32.
- Moreno LA, Sarria A, Fleita J, Rodríguez G, Bueno M. Trends in body mass index and overweight prevalence among children and adolescents in the region of Aragon (Spain) from 1985 to 1995. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:925-31.
- Díaz Martín JJ, Rey C, Antón M, Pumarada M, Gutiérrez R, Málaga S. Blood pressure in childhood and adolescence: Its relationship with growth and maturation variables. *An Esp Pediatr*. 2000;52:447-52.
- Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: A problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-7.
- Castro JP, El Atat FA, McFarlane SI, Aneja A, Sowers JR. Cardiometabolic syndrome: Pathophysiology and treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:393-401.

27. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
28. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yekkel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.
29. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:821-7.
30. Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Clustering of cardiovascular disease risk factors among obese schoolchildren: The Taipei Children Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:1141-6.
31. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr.* 1999;135:451-7.
32. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 1999;135:458-64.
33. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
34. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
35. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001;107:E13.
36. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: Relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000;149:139-50.