비만 소아청소년에서 대사증후군 발생의 임상적 예측 인자

이지은*

인하대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Clinical Predictive Factors for Metabolic Syndrome in Obese Children and Adolescents

Ji-Eun Lee*

Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

The prevalence of obesity and metabolic syndrome in children and adolescents continues to increase worldwide. Childhood obesity is associated with adulthood obesity and increases the risk of developing adult metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a well-documented risk factor for the co-occurrence of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Thus, early detection and early intervention to prevent metabolic complications are critical in obese children and adolescents. This review article describes clinical predictive risk factors for metabolic syndrome in obese children and adolescents and provides a comprehensive understanding of each risk factor in pediatric metabolic syndrome.

Key words: Obesity, Childhood, Metabolic syndrome, Risk factor

서 론

전 세계적으로 소아청소년의 비만증가 속도는 성인의 비만증가 속도를 넘었다.¹ 세계보건기구(WHO)에서는 비만을 21세기의 신종 전염병으로 지목하고, 적극적으로 대처할 것을 권고하고 있다. 우리나라도 소아청소년의 비만의 빈도는 10-19%로 점차 증가하고 있다.² 국민건강영양조사에 따르면 한국 소아청소년 비만 유병률은 1997년 5.8%, 2005년 9.7%, 2007년 10.9%, 2010년 10.8%로 10년 사이 약 2배 정도 증가하고 있고 특히 연령에 따라 비만도가 증가하여 고등학생의 5명 중 1명이 비만으로 보고되는 실정이다.

소아청소년기의 비만은 성인 비만으로 이어지고 대사증후군의 위험도를 높인다. 대사증후군은 복부비만, 고혈압, 이상지질혈증, 당 불내성 등의 요소들이 복합적으로 나타나는 질환으로 개인에게 여러 위험인자들이 다발성으로 발생하여 동맥경화성 심혈관계 질환과 제 2형 당뇨병의 발병 위험을 높이게 된다.^{3,4} 특히 사춘기의 비만은 성인

에서 질병의 이환 및 조기 사망위험을 증가시키며⁵ 이 시기에 시작된 대사이상은 성인기까지 지속되는 경향을 나타낸다.^{6,7} 따라서 비만 소아청소년에서 대사증후군 발생 위험요소를 조기 선별하고 치료하는 것은 성인기 대사증후군을 예방하고 미래의 심혈관 질환을 감소시키는 데 무엇보다 중요하다. 본 종설에서는 비만 소아청소년에서 대사증후군의 진단 기준에 해당하는 위험인자와 대사증후군 발병 위험 예측 정도를 살펴보고 대사증후군의 위험 인자 각각에 대한 독자들의 폭넓은 이해를 돕고자 한다.

본 론

소아청소년에서의 대사증후군 진단 기준

소아청소년의 대사증후군 진단 기준은 성인의 기준을 변형, 사용되고 있으며 일치된 진단 기준이 없으므로 다양한 진단 기준이 혼용되고 있다. 흔히 쓰이는 것은 2007년 International diabetes federa-

Table 1. Definitions of metabolic syndrome in children and adolescents

Variables	International diabetes federation	Modified NCEP-ATP III
	10 to 16 years	
Obesity (waist circumference)	≥ 90th percentile or adult cut-off if lower	≥ 90th percentile (age, gender, ethnicity specific)
Triglyceride (mg/dL)	≥ 150	≥ 110
HDL-Cholesterol (mg/dL)	< 40	< 40
BP (mmHg)	Systolic BP ≥ 130 or Diastolic BP ≥ 85	≥ 90th percentile (age, gender, ethnicity specific)
Fasting Plasma glucose (mg/dL)	FPG ≥ 100 or known T2DM	≥ 110
Diagnosis	Central obesity plus 2 or more of 4 factors	3 or more of 5 factors

tion (IDF)의 기준⁸과 2005년 ATPIII의 기준이다(Table 1).⁹ 소아는 성인과 달리 대사증후군의 기준을 정하기가 어려운데, 이는 대사증후군의 각기 요소의 해당 정상치가 인종, 연령, 성별에 따라 차이가 있고 사춘기 시기에는 인슐린 저항성이 정상적으로 발생하기 때문이다. 또한 소아에서 성인까지 장기적인 전향적 대사증후군 연구가 드물어서 진단 기준의 적정 여부를 평가하기 어려운 문제가 있다.

1. 비만

비만은 체지방이 증가한 상태로 체지방 평가가 중요하다. 체지방 직접측정은 dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)가 정확하지만 임상에서 실용적이지 않다. 진료현장에서 선별검사는 신장, 체중을 이용한 체질량지수가 권고되며 그 외 허리둘레, 허리둘레-신장비율이 유용한 평가도구로 이용된다. 신체계측지수는 성인 2형 당뇨병과 심혈관질환 발생 예측의 위험인자이지만 단일 인자로의 관련성은 약하다는 단점이 있다.

1) 체질량 지수

소아청소년의 비만 지표는 체질량지수(body mass index, BMI) 백분위수를 이용하여 나타내고 성, 연령별 BMI 95 백분위수 이상이면 비만으로 정의한다. 2016년 최근 발표된 이스라엘의 대규모 전향적 코호트 연구¹⁰에 의하면 평균 연령 17세인 청소년 230만 명을 40년간 추적 관찰한 결과 BMI 95 백분위수 이상의 비만 청소년은 BMI 5-24 백분위수인 청소년에 비해 성인기 심혈관 사망률이 3.5배 증가하였다. 소아 대사증후군 31명을 관찰한 다른 전향적 연구에서 25년 후 21명이 성인 대사증후군으로 이행하였는데, 이들의 경우 성인기 이행 시 동반된 BMI 백분위수 증가가 공통 위험인자였다.¹¹ 두 종단 연구 모두 장기간의 높은 BMI 수치와 대사증후군 발생과의 연관성을 시사한다. 한편, 소아기에 비만했으나 성인기에 정상체중을 보인 그룹의 대사증후군 발병 위험률은 비만한 소아가 없는 정상체중 성인 그룹과 유사하다고 알려졌다.¹² 따라서 대사증후군의 발생 위험을 감별하기 위해 성장기 과정의 소아청소년에게 신장과 체중, 체질량지수를 연속적으로 평가해야 하는 것은 중요하다.

2) 허리둘레

내장지방 축적량은 소아청소년기 대사증후군과 후기 심혈관질환의 강력한 예측인자로 이는 인슐린 저항성 증가와 연관이 있다. 허리둘레는 특히 소아에서 내장지방 축적량의 가장 좋은 간접적 예측인자로 알려져 있다.^{13,14} 1,000여 명의 9-10세 여자아이 대상으로 10년간 관찰한 전향적 연구에서 2년간 허리둘레가 1 cm씩 매회 증가되면 대사증후군의 발생위험은 7.4% 증가하여, 복부비만과 대사증후군과의 연관성을 확인하였다.¹⁵

소아청소년의 허리둘레는 나라별로 연령, 성별 백분위수가 조사되어 있고 90 백분위수부터 복부 비만으로 정의한다. 한국 소아청소년의 허리둘레 백분위수는 2005년 대한소아과학회 표준 성장도표를 이용할 수 있다.¹⁶ 비만한 소아청소년에서는 신장, 체중뿐만 아니라 허리둘레 측정이 필수적이다.

3) 허리둘레-신장 비율

허리둘레-신장 비율(waist-to-height ratio, WHtR) >0.6이면 비만 소아에서 대사증후군과 심혈관계 위험 발생의 유의미한 예측인자이다.^{17,18} 이는 내장지방 축적량과 상관이 있으며 연령별 체지방 분포 정도를 추적 관찰하기 쉽고 성별 일치도가 높은 장점이 있다.¹⁹ 소아청소년의 허리둘레 표준 데이터가 없거나 정확치 않은 경우 WHtR을 이용하면 유용하다. 성인에서는 WHtR이 BMI나 허리둘레보다 심장대사 위험을 나타내는 인자로 더 좋은 선별검사라고 하였다.²⁰ 하지만 아직 소아에서는 연령별 WHtR 표준치가 없고, 일상적 사용에 대한 합의된 지침이 없다. 또한 최근 대사증후군의 심장대사 위험질환의 예측인자로서 내장지방 축적량의 예측인자인 허리둘레나 WHtR가 BMI나 BMI-Z 수치보다 열등하다는 반대되는 연구 결과도 나오고 있다.²¹

2. 이상지질혈증

한국 소아청소년의 이상지질혈증 기준은 중성지방 ≥ 150 mg/dL, high density lipoprotein-Cholesterol (HDL-콜레스테롤) < 40 mg/dL, total Cholesterol > 200 mg/dL, low density lipoprotein-Cholesterol (LDL-콜레스테롤) > 130 mg/dL로 정의할 수 있다.²²

인슐린저항성과 고인슐린혈증은 간내 지질 대사 효소 유전자의 전사를 증가시켜서 중성지방 형성을 증가시킨다. Small dense LDL-콜레스테롤은 동맥경화증을 유발하며 비만소아의 대사증후군에서 심혈관 질환의 위험을 가중시킨다.²³ 혈액 내 중성지방 수치 증가와 HDL 콜레스테롤 수치 감소는 비만소아에서 small dense LDL-콜레스테롤의 표지자로 알려져 있다.

1) 중성지방 수치

9-10세 여자아이 1,000명 대상 10년 추적 연구에서 혈액 내 중성지방 1 mg/dL가 증가하면 대사증후군 위험은 1.3% 증가하였고, 미래 대사증후군 발생 예측인자는 처음 측정된 허리둘레와 혈액 내 중성지방 수치였다.¹⁵ Princeton LRC 추적연구에 의하면 소아기 고중성지방혈증 시작군이 성인 고중성지방혈증 시작군에 비해 성인기 심혈관 질환 발생이 5배 증가하였다.²⁴

2) 중성지방/HDL-콜레스테롤 비율

혈중 중성지방 수치 단독 인자보다는 HDL-콜레스테롤로 보정한, 중성지방/HDL-콜레스테롤 비율(triglyceride-HDL cholesterol ratio, TG/HDL-C ratio)에 대해 연구가 늘어나고 있다. 과체중 또는 비만 소아청소년의 TG/HDL-C ratio는 small dense-LDL 콜레스테롤의 우수한 표지자이며, BMI나 혈압과는 무관하게 소아청소년 및 젊은 성인에서의 동맥 경화 정도의 예측 인자이다.²⁵ TG/HDL-C ratio ≥ 3 은 3 미만에 비해 높은 small dense LDL-콜레스테롤 농도와 연관이 있다.²³ 최근 단면조사연구에서 과체중 또는 비만 소아에서 TG/HDL-C ratio는 내당능 장애 진단용 선별 검사 도구로 유용하다고 했다.²⁶ 새로 진단된 2형 당뇨병 소아청소년에서 TG/HDL-C ratio가 경동맥 내막두께(carotid intima-medial thickness, CIMT) 증가를 예측할 수 있다는 연구결과도 있어²⁷ 내당능장애와 심혈관계 예측인자로 유용하다.

3. 고혈압

국내에서는 수축기 또는 이완기혈압이 성별, 연령별, 신장별 기준의 95 백분위수 이상이면 고혈압으로 진단하고, 백분위수와 무관하게 수축기혈압 130 mmHg 이상 또는 이완기혈압 80 mmHg 이상이거나, 90-95 백분위수 혈압을 고혈압 위험군으로 정의하도록 하였다.

소아청소년의 고인슐린혈증은 혈압에 직접적인 영향을 미친다. 인슐린 저항성은 고혈압의 독립적 위험인자이다.²⁸ 혈중 인슐린 수치는 6년 후 혈압의 예측인자이기도 하며 이는 교감신경계 과다 활동과 신장의 나트륨 축적, 인슐린 자극에 의한 평활근 발달 등의 다양한 기전에 의하여 발생한다.²⁹ 소아기부터 고혈압 또는 높은 중성지방수치를 보인 그룹에서 성인기에 동일한 위험 인자가 시작된 군에 비해 2형 당

뇨병 발생 위험이 3배 증가한다.²⁴ 고혈압 발생의 높은 위험률은 비만도의 증가와 연관이 있으며 중등도와 고도비만 소아청소년에서 고혈압은 3배 증가된다.³⁰

4. 당불내성과 2형 당뇨병

인슐린저항성이 계속되면 일정기간 혈당은 정상으로 유지되지만 고인슐린혈증이 발생한다. 당불내성은 공복혈당 100-125 mg/dL인 공복혈당장애와 경구 당부하검사 2시간 혈당 140-199 mg/dL인 내당능장애로 나뉘며, 청소년기의 내당능장애와 공복 혈당장애는 모두 심혈관 질환의 위험인자로서 성인기 심혈관 질환의 발생 위험률을 증가시킨다.³¹ 과체중 청소년 대사증후군에서 당불내성은 경동맥내막두께(CIMT) 증가와 상관이 있다.³²

1년 이상 내당능장애를 지닌 비만 청소년의 2년 후 경과를 보면 46%가 정상 혈당상태로 돌아왔고, 30%는 내당능장애 유지, 24%는 2형 당뇨병으로 진행하였는데 비만이 심할수록 진행하였다.³³ 또한 고인슐린혈증이 동반된 대사증후군이 있는 10세 흑인/백인 여자아이 대상의 전향적 연구에서 15년 관찰한 결과 BMI가 증가되면서 평균 26세에 공복혈당 장애와 2형 당뇨병이 발생하였고 10세 진단된 공복혈당 장애가 당뇨병 발생의 예측인자였다.³⁴ 성인과 유사하게 비만 청소년에서도 경구 당부하검사 1시간 혈당 ≥ 155 mg/dL는 당뇨병 발병 위험의 예측인자로서, 이는 인슐린감수성에 비해 베타세포 기능 저하가 있고 미래 당뇨병 발생 위험이 높다는 것을 의미한다.³⁵

성인의 내당능장애 선별검사 기준은 HbA1c 5.8%인 반면, 비만 소아청소년에서 내당능장애 HbA1c 기준은 더 낮은 값을 제시하기도 한다. 비만 소아청소년 1,000여 명 대상 다인종 코호트연구에서 내당능장애 컷오프기준은 HbA1c 5.5%, 2형 당뇨병은 HbA1c 5.8%를 제안한 바 있고³⁶ 다른 연구에서도 선별검사로 동일한 기준을 제시하였으나³⁷ 성인처럼 전 세계적으로 정해진 지침은 아직 없다.

이처럼 비만 소아청소년에서 미래의 당뇨병 발생의 예측은 중요하며, 무증상이더라도 내당능장애 또는 공복혈당장애를 보이는 비만 청소년은 조기 중재가 필요하다.

5. 대사증후군 위험인자와 2형 당뇨병의 연관성

소아청소년에서 4개 이상의 대사증후군 기준이 전부 있는 경우는 청년기에 2형 당뇨병 발생 가능성이 있음을 강하게 의미한다.^{38,39} 비만 소아청소년에서 내당능장애의 위험인자 예측의 선별검사로 대사증후군의 진단 기준에 해당하는 지질수치인 TG/HDL-C ratio가 유용하게 이용되며, 성인처럼 공복 중성지방 수치와 공복 혈당 수치로 평가하는 연구들도 보고되고 있다.^{40,41}

결론

소아 비만이 증가할수록 소아 청소년의 대사증후군이 증가한다. 2001년 국민건강영양 조사 분석에서 정상체중군, 과체중군, 비만군의 대사증후군 유병률은 각각 2.5%, 11.2%, 36.6%로 급격히 증가하였다. 이는 소아청소년의 비만 정도가 심할수록 대사증후군의 빈도가 증가함을 보여주며, 과체중 소아청소년의 대사증후군 발생위험은 정상 체중소아청소년에 비해 5배, 비만군은 약 23배 증가하였다.⁴²

비만과 연관된 대사증후군 발생의 가장 좋은 예방법은 유아기부터 적절한 체질량지수를 유지하는 것이다.⁴³ 하지만 소아기 비만이 있더라도 성인이 되기 전 정상 체중으로 회복되면 심혈관계 질환의 발생률이 소아기 비만이 없는 성인과 유사하다.⁴⁴ 그러므로 이미 비만한 소아청소년에서는 비만을 조절하면서 대사증후군 발병위험이 높은 군을 감별 및 관리하는 것이 비만 합병증을 조기에 예방할 수 있는 방법이기도 하다. 체질량지수, 허리둘레, 허리둘레-신장 비 등의 신체계측지수는 성인 2형 당뇨병과 심혈관계 질환 발생 예측의 위험인자이지만 예측 정도가 약하여³² 공복 혈중 지질검사와 공복혈당 검사, 혈압 측정 등이 추가로 필요하다. 성인에서처럼 소아청소년에서도 여러 개의 대사증후군 위험인자와 2형 당뇨병, 심혈관 질환 발생 위험을 예측하는 연구가 활발히 이루어지고 있다.

비만 청소년에서는 대사증후군의 진단 기준에 해당하는 위험인자를 평가하여 위험군을 선별해야 하며 조기 진단 및 중재를 통하여 미래의 2형 당뇨병과 심혈관 질환을 예방해야 한다.

요약

전 세계적으로 소아청소년기의 비만과 대사증후군은 증가하고 있다. 소아 비만은 성인 비만으로 쉽게 이행되며, 성인 대사증후군의 발생 위험을 증가시킨다. 대사증후군은 심혈관계 질환과 제2형 당뇨병의 이환율과 사망률을 증가시키므로 비만 소아청소년 대상으로 대사적 합병증을 조기 발견하여 예방하는 것이 매우 중요하다. 본 종설에서는 비만 소아청소년에서 대사증후군의 진단 기준에 해당하는 위험인자와 대사증후군 발병 위험 예측 가능성을 살펴보고 대사증후군의 위험인자 각각에 대한 폭넓은 이해를 돕고자 한다.

중심단어: 비만, 소아, 대사증후군, 예측인자

Conflicts of Interest

No conflict of interest to be declared.

References

1. Popkin BM, Conde W, Hou N, Monteiro C. Is there a lag globally in overweight trends for children compared with adults? *Obesity* (Silver Spring) 2006;14:1846-53.
2. Oh K, Jang MJ, Lee NY, Moon JS, Lee CG, Yoo MH, et al. Prevalence and trends in obesity among Korean children and adolescents in 1997 and 2005. *Korean J Pediatr* 2008;51:950-5.
3. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Duncan BB, et al. Development of the multiple metabolic syndrome in the ARIC cohort: joint contribution of insulin, BMI, and WHR. *Atherosclerosis risk in communities*. *Ann Epidemiol* 1997;7:407-16.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112:3066-72.
5. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
6. Styne DM. Childhood and adolescent obesity: Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:823-54.
7. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996;45:235-40.
8. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007;369:2059-61.
9. 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.
10. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-mass index in 2.3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood. *N Engl J Med* 2016 [Epub ahead of print].
11. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007;120:340-5.
12. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabbin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardio-

- vascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365:1876-85.
13. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
 14. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Cross validation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Obes)* 2006;30:23-30.
 15. Morrison JA, Friedman LA, Harlan WR, Harlan LC, Barton BA, Schreiber GB, et al. Development of the metabolic syndrome in black and white adolescent girls: a longitudinal assessment. *Pediatrics* 2005;116:1178-82.
 16. Korea Centers for Disease Control and Prevention. The Korean Pediatric Society. 2007 Korean Children and Adolescents Growth Standard. [Government report online] Seoul: Division of Chronic Disease Surveillance; 2007. Available from: URL: <http://www.cdc.go.kr/>
 17. Khoury M, Manlhiot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:742-51.
 18. Nambiar S, Truby H, Davies PS, Baxter K. Use of the waist-height ratio to predict metabolic syndrome in obese children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2013;49:E281-7.
 19. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:e1390-8.
 20. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2012;13:275-86.
 21. Blüher S, Molz E, Wiegand S, Otto KP, Sergeyev E, Tuschy S, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3384-93.
 22. Lim JS. The current state of dyslipidemia in Korean children and adolescents and its management in clinical practice. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:1-8.
 23. Burns SF, Lee SJ, Arslanian SA. Surrogate lipid markers for small dense low-density lipoprotein particles in overweight youth. *J Pediatr* 2012;161:991-6.
 24. Morrison JA, Glueck CJ, Woo JG, Wang P. Risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes retained from childhood to adulthood predict adult outcomes: the Princeton LRC Follow-up Study. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;1:6.
 25. Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE, Dolan LM, Daniels SR, Kimball TR. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2013;131:e1082-90.
 26. Manco M, Grugni G, Di Pietro M, Balsamo A, Di Candia S, Morino GS, et al. Triglycerides-to-HDL cholesterol ratio as screening tool for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Acta Diabetol* 2016;53:493-8.
 27. Li X, Deng YP, Yang M, Wu YW, Sun SX, Sun JZ. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and carotid intima-medial thickness in Chinese adolescents with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2016;17:87-92.
 28. Maffei C, Banzato C, Brambilla P, Cerutti F, Corciulo N, Cuccarolo G, et al. Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:266-73.
 29. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J, Pokka T, Akerblom HK. Insulin and blood pressure among healthy children. Cardiovascular risk in young Finns. *Am J Hypertens* 1996;9:194-9.
 30. Lo JC, Chandra M, Sinaiko A, Daniels SR, Prineas RJ, Maring B, et al. Severe obesity in children: prevalence, persistence and relation to hypertension. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;1:3.
 31. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1310-7.
 32. Reinehr T, Wunsch R, Pütter C, Scherag A. Relationship between carotid intima-media thickness and metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2013;163:327-32.
 33. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 2005;28:902-9.
 34. Morrison JA, Glueck CJ, Umar M, Daniels S, Dolan LM, Wang P. Hyperinsulinemia and metabolic syndrome at mean age of 10 years in black and white schoolgirls and development of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus by mean age of 24 years. *Metabolism* 2011;60:24-31.
 35. Tfayli H, Lee SJ, Bacha F, Arslanian S. One-hour plasma glucose concentration during the OGTT: what does it tell about β -cell

- function relative to insulin sensitivity in overweight/obese children? *Pediatr Diabetes* 2011;12:572-9.
36. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2011;34:1306-11.
 37. Tsay J, Pomeranz C, Hassoun A, Zandieh SO, Rutledge J, Vogiatzi MG, et al. Screening markers of impaired glucose tolerance in the obese pediatric population. *Horm Res Paediatr* 2010;73:102-7.
 38. Schubert CM, Sun SS, Burns TL, Morrison JA, Huang TT. Predictive ability of childhood metabolic components for adult metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Pediatr* 2009;155:S6.e1-7.
 39. Morrison JA, Glueck CJ, Wang P. Childhood risk factors predict cardiovascular disease, impaired fasting glucose plus type 2 diabetes mellitus, and high blood pressure 26 years later at a mean age of 38 years: the Princeton-lipid research clinics follow-up study. *Metabolism* 2012;61:531-41.
 40. Morandi A, Maschio M, Marigliano M, Miraglia Del Giudice E, Moro B, Peverelli P, et al. Screening for impaired glucose tolerance in obese children and adolescents: a validation and implementation study. *Pediatr Obes* 2014;9:17-25.
 41. Mohd Nor NS, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes* 2015 [Epub ahead of print].
 42. Seo MJ, Seong JW, Sohn KJ, Ko BJ, Han JH, Kim SM. Prevalence of the metabolic syndrome in Korean children and adolescents: Korea National Health and Nutrition Survey 2001. *J Korean Acad Fam Med* 2006;27:798-806.
 43. Barlow SE; Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
 44. Hosseinpanah F, Asghari G, Barzin M, Ghareh S, Azizi F. Adolescence metabolic syndrome or adiposity and early adult metabolic syndrome. *J Pediatr* 2013;163:1663-9.