

## TRABAJO ORIGINAL

# Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en estudiantes adolescentes de la ciudad de Buenos Aires.

## Metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in adolescent students from Buenos Aires

*Graffigna M.N.<sup>1</sup>, Honfi M.<sup>1</sup>, Soutelo J.<sup>1</sup>, Migliano M.<sup>1</sup>, Ledesma L.<sup>1</sup>, Proietti A.<sup>1</sup>, Aranguren M.<sup>1</sup>, Pazos M.<sup>3</sup>, Musso C.<sup>1</sup>, Berg G.<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Metabolismo Hidrocarbonado y Lípidos de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo; <sup>2</sup>Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. <sup>3</sup>Departamento de Salud de la Universidad de Buenos Aires. Argentina.

### Resumen

La obesidad en la infancia está asociada con dislipemia, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y predisposición temprana a enfermedad cardiovascular. La obesidad abdominal juega un rol central en el Síndrome Metabólico (SM), entidad que predispone a los individuos afectados al desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular en la adultez. La insulinoresistencia que acompaña al SM puede evaluarse a través de distintos marcadores

El objetivo de este trabajo fue evaluar la presencia de SM y de factores de riesgo cardiovascular (RCV) (dislipemias, hipertensión arterial y obesidad) y de marcadores metabólicos (Apo B y PCR ultrasensible) en nuestra población de adolescentes.

Fueron evaluados 943 estudiantes adolescentes (429 mujeres y 541 varones), entre 11 y 14 años, de escuelas secundarias de la Universidad de Buenos Aires. Se midieron parámetros antropométricos y se determinaron las concentraciones plasmáticas de glucemia, lípidos, apolipoproteína B (apo B) y PCR ultrasensible (PCRus).

Los varones presentaron mayor peso ( $p= 0.004$ ), mayor circunferencia de cintura ( $p= 0.0002$ ) y mayor presión arterial sistólica y diastólica ( $p= 0.008$  y  $p= 0.002$  respectivamente) con respecto a las mujeres. También presentaron mayor nivel de glucemia ( $p= 0.04$ ) y menor nivel de HDL-colesterol ( $p= 0.004$ ). No hubo diferencia significativa en los niveles plasmáticos de triglicéridos, PCRus y apo B entre ambos sexos.

La presencia de SM fue de 5,45% en varones y de 1,63% en mujeres. El grupo de adolescentes con SM presentó mayor peso, IMC, circunferencia de cintura, presión sistólica y diastólica, como también valores más elevados de glucemia, triglicéridos y menor HDL-colesterol, siendo las diferencias significativas. Los

**Dirección Postal:** Av. Callao 1502 4º, CABA 1024, Tel.: 4804-3245

**Correspondencia a:** Dra. Carla Musso. e-mail: mussocar@hotmail.com

**Palabras clave:** Síndrome metabólico, riesgo cardiovascular, dislipemia, obesidad, adolescentes

**Key Words:** Metabolic syndrome, cardiovascular risk, dyslipemia, obesity, adolescents

niveles séricos de ApoB fueron mayores en el grupo con SM ( $p= 0.001$ ).

En conclusión, este estudio muestra la presencia de SM y de factores de riesgo cardiometabólico con incremento de apoB en edades tempranas, por lo cual su detección precoz en niños y adolescentes, ayudaría a implementar medidas preventivas. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 14-20, 2010**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Abstract

Obesity in the infancy is associated with dyslipidemia, hypertension, glucose intolerance and early development of cardiovascular risk. Abdominal obesity associated with metabolic syndrome predisposes to diabetes mellitus and cardiovascular disease in adulthood. Insulin resistance is present in this syndrome and should be evaluated.

The aim of the study was to evaluate the presence of metabolic syndrome (MS) and cardiovascular risk (dyslipidemia, hipertensión and obesity) and metabolic risk markers (apolipoprotein B and high sensitivity C-reactive protein) in this group of adolescents.

We evaluated 943 adolescents from high school (429 women y 541men), ages between 11 and 14. Weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC) and blood pressure were determined in all subjects. Fasting serum concentrations of glucose, lipids, apolipoprotein B (apoB) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured.

Boys showed higher weight ( $p= 0.004$ ), higher WC ( $p= 0.0002$ ) and higher systolic and diastolic blood pressure ( $p= 0.008$  y  $p= 0.002$ ) than girls. They also showed higher glycemia ( $p= 0.04$ ) and lower HDL-cholesterol levels ( $p= 0.004$ ).

There were no differences in triglycerides, hs-CRP and apo B levels between both sexes.

The frequency of MS was 5.45% in males and 1.63% in females. The group with MS had higher weight, BMI, WC, and systolic and diastolic blood pressure as well as higher glucose and triglycerides and lower HDL-cholesterol levels

Although no differences in hs-CRP were observed between groups, hs-CRP correlated with WC ( $r=0.14$ ,  $p<0.001$ ) and BMI ( $r=0.17$ ,  $p< 0.001$ ). ApoB levels were higher in the group with MS ( $p= 0.001$ ).

In conclusion this study shows the presence of MS and cardiovascular risk factors with high apo B levels at early age. Early detection of children and adolescents with metabolic abnormalities should be useful to implement strategies to avoid the development of cardiovascular disease in later life. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 14-20, 2010**

No competing financial interest exist.

### Introducción

La prevalencia de sobrepeso es de alrededor del 20% en niños y adolescentes en los países occidentales <sup>(1)</sup> y está aumentando rápidamente en todo el mundo. El sobrepeso se asocia con otras enfermedades crónicas tales como dislipemia, hiperinsulinemia, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipertensión arterial y aterosclerosis temprana <sup>(2)</sup>. Los niños obesos tienen un alto riesgo de presentar obesidad en la adultez, con el consiguiente aumento de morbilidad <sup>(3)</sup>.

Numerosos estudios demuestran que la obesidad abdominal juega un rol central en la etiología del Síndrome Metabólico (SM), entidad que predispone a los individuos afectados al desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular y se asocia con Insulinorresistencia <sup>(4, 5)</sup>. La medición de la circunferencia de cintura (CC) constituye un buen marcador de obesidad abdominal.

En contraste con las definiciones de SM en los adultos, no hay aún una definición universalmente aceptada en niños y adolescentes. <sup>(6-8)</sup>.

La aterosclerosis comienza en la infancia y

la dislipemia es uno de sus mayores factores de riesgo. Las concentraciones de colesterol LDL (LDL) y colesterol HDL (HDL) generalmente se utilizan para determinar el riesgo aterogénico. Sin embargo, estudios en adultos han demostrado que la determinación de apolipoproteína B (apo B) es un mejor predictor del riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria<sup>(9, 10)</sup>.

En los adultos el SM está asociado con inflamación crónica subclínica, que tiene un rol mayor en el desarrollo de aterosclerosis. La concentración sérica de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) es un factor de riesgo independiente y un predictor de enfermedad coronaria<sup>(11, 12)</sup>. Sin embargo, en los niños se han encontrado diferentes resultados<sup>(13, 14)</sup>.

Considerando el aumento en los factores de riesgo cardiometabólico en el mundo occidental, el objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de SM y marcadores metabólicos asociados con riesgo de enfermedad cardiovascular tales como PCRus y apo B en adolescentes de ambos sexos.

### Materiales y métodos

Fueron evaluados 943 estudiantes adolescentes (429 mujeres y 541 varones) entre 11 y 14 años de edad, ingresantes a escuelas secundarias dependientes de la Universidad de Buenos Aires, quienes completaron un cuestionario sobre hábitos y antecedentes personales y familiares.

Se midió peso, talla y circunferencia de cintura (CC) en el perímetro más estrecho del tronco.

Las muestras de sangre fueron obtenidas luego de 12 horas de ayuno y separadas por centrifugación para determinación de lípidos y lipoproteínas.

Se conservó suero a -70° para determinación de apo B y PCRus.

Glucosa, colesterol total, triglicéridos y HDL fueron medidos por métodos enzimáticos colorimétricos, LDL fue calculado por la ecuación de Friedwald.

El síndrome metabólico (SM) fue diagnosticado acorde a los criterios del NCEP-ATPIII modificado por Cook y col.<sup>(6)</sup>.

Los adolescentes fueron clasificados como

portadores de SM si presentaban 3 o más de los siguientes criterios para edad y sexo: CC  $\geq$  percentilo 90, triglicéridos  $\geq$  110 mg/dl, HDL  $\leq$  40 mg/dl, tensión arterial sistólica y diastólica  $\geq$  percentilo 90 y glucemia alterada en ayunas ( $\geq$  110 mg/dl).

El padre/madre o tutor firmó el consentimiento informado para la participación.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires.

### Análisis estadístico

Los resultados se han expresado en mediana  $\pm$  desvío standard (SD), o media (rango), y para las diferencias entre grupos se realizó el t-test o test de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de los datos. Las diferencias se consideraron significativas si el valor de p era  $<0.05$ . Las correlaciones entre variables se calcularon utilizando el test de Spearman. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS 11.5

Tabla I: Características biométricas de mujeres y hombres adolescentes.

	Hombres (n=514)	Mujeres (n=429)	p
Edad	13.0 $\pm$ 0.9	13.0 $\pm$ 0.9	0.849
Peso (Kg)	54.2 $\pm$ 24.4	50.7 $\pm$ 8.6	0.004
Talla (m)	1.62 $\pm$ 0.09	1.62 $\pm$ 0.66	0.969
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	20.0 $\pm$ 3.0	19.9 $\pm$ 3.1	0.737
Circunferencia de cintura (cm)	69.2 $\pm$ 7.4	65.4 $\pm$ 5.9	0.003
Presión arterial sistólica (mmHg)	112.9 $\pm$ 36.8	107.9 $\pm$ 13.2	0.008
Presión arterial diastólica (mmHg)	65.9 $\pm$ 10.2	63.9 $\pm$ 9.4	0.001

## Resultados

Las características antropométricas de la población estudiada están descritas en la tabla I. No hubo diferencia significativa en edad, talla e índice de masa corporal (IMC) entre varones y mujeres, sin embargo los varones presentaron mayor peso ( $p= 0.004$ ), mayor circunferencia de cintura ( $p= 0.0002$ ) y mayor presión arterial sistólica y diastólica ( $p= 0.008$  y  $p= 0.002$  respectivamente). Cuando se evaluaron los parámetros metabólicos (Tabla II), los varones también presentaron mayor nivel de glucemia ( $p= 0.04$ ) pero menor nivel de HDL ( $p= 0.004$ ). No hubo diferencia significativa en los niveles plasmáticos de triglicéridos PCRus ni apo B entre ambos sexos.

Dentro de los componentes del síndrome metabólico los más frecuentes fueron: niveles bajos de HDL, aumento de presión arterial sistólica y/o diastólica e hipertrigliceridemia, mientras que los menos frecuentes fueron la obesidad central y la hiperglucemia (Tabla III).

La frecuencia de componentes anormales fue siempre menor en las adolescentes. La tabla IV muestra el número y porcentaje de los adolescentes con la presencia de 1 a 5 componentes del SM. Casi la mitad del grupo de los varones (41%) y un 31% del grupo de las adolescentes presentaron entre 1 y 2 componentes.

La prevalencia de SM fue de 5.45% en el grupo de los varones y 1.63% en el grupo de las mujeres. Solo 4 varones y una adolescente presentaron 4 componentes y solo un varón presentó SM con 5 componentes presentes.

Con respecto al grupo de adolescentes con SM, el mismo presentó mayor peso, IMC, circunferencia de cintura, presión sistólica y diastólica, como también valores más elevados de glucemia, triglicéridos y menor HDL, siendo la diferencia significativa. (Tabla V)

## Discusión

Este estudio de corte transversal presenta una prevalencia de SM de 5.45 % en varones y de 1.63% en mujeres. Más allá de los parámetros que definen al SM encontramos valores de apo B

elevados en aquellos adolescentes con presencia de SM. El componente más frecuente del SM fue el HDL disminuido o bajo e hipertensión arterial.

En concordancia con otros estudios, la prevalencia de SM así como cada uno de sus componentes fue más elevada en varones que en mujeres <sup>(6, 15)</sup>.

El segundo componente más frecuente del SM fue la hipertensión arterial sistólica y diastólica, dato no diferente con respecto a otros estudios <sup>(8, 16)</sup>

La elevación del LDL es un buen marcador de riesgo de enfermedad coronaria, sin embargo numerosos trabajos demuestran que la apo B, su principal apolipoproteína, podría ser un mejor marcador <sup>(10, 17)</sup>.

Son pocos los estudios que relacionan factores de riesgo en la infancia y enfermedad cardiovascular en la adultez. Estudios como el Bogalusa y el ARMY encuentran diversos factores de riesgo en una población de adolescentes varones sanos advirtiendo que la aterosclerosis comienza en las primeras décadas de la vida <sup>(18, 19)</sup>.

En eventos coronarios recurrentes se ha encontrado aumento de la apo B en ausencia de colesterol total, LDL y TG elevados. Las apolipoproteínas se han mostrado como buenos predictores de morbilidad cardiovascular <sup>(9, 10)</sup>. Siendo la apo B una partícula aterogénica, ésta podría ser un mejor marcador de coronariopatía <sup>(9)</sup>. Sin embargo, otros estudios muestran conclusiones opuestas <sup>(16)</sup>.

El estudio Quebec mostró una alta prevalencia de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes. Uno de estos factores fue la apo B aumentada en un tercio de la población obesa <sup>(19)</sup>.

Otros estudios muestran que en sujetos con SM la apo B se encontraba significativamente elevada. Se ha demostrado una clara relación entre factores de riesgo y eventos clínicos en la adultez <sup>(20)</sup>.

La relación entre factores inflamatorios y enfermedad cardiovascular sugiere que la inflamación crónica subclínica juega un rol mayor en el desarrollo de la aterosclerosis <sup>(12)</sup>. La concentración de PCRus es un factor de riesgo independiente y es predictor de enfermedad coronaria. En adultos la PCRus elevada está significativamente asociada con masa grasa y

Tabla II: Glucemia y perfil lipídico de mujeres y varones adolescentes.

	Hombres (n=514)	Mujeres (n=429)	p
Glucemia (mg/dl)	97±7.6	94±7.4	0.0001
Triglicéridos (mg/dl)	75±35	79±35	0.157
HDL (mg/dl)	49±13	52±13	0.004
Apo B (mg/dl)	59±16	60±19	0.395
PCRus (mg/l)*	1.2±(0.1-8.3)	1.2±(0.1-8.0)	0.693

Resultados expresados como media ±DS\* mediana (rango)

Tabla III: Frecuencia de componentes del SM (de acuerdo al NCEP ATP III modificado por Cook) en adolescentes de ambos sexos.

	Varones (n=514) n (%)	Mujeres (n=429) n (%)
HDL ≤ 40 mg/dl	115 (22)	68 (16)
Hipertensión arterial (> P90)	108 (21)	81 (16)
Triglicéridos (≥ 110 mg/dl)	66 (13)	50 (12)
Glucemia (≥ 110 mg/dl)	22 (4)	12 (3)
Circunferencia de cintura (> P90)	11 (2)	3 (0.7)

Tabla IV: Número de componentes del SM en adolescentes de ambos sexos.

Número	Varones (n=514) n (%)	Mujeres (n=429) n (%)
1 característica	135 (26)	99 (23)
2 características	78 (15)	34 (7.9)
3 características	23 (4.5)	6 (1.4)
4 características	4 (0.8)	1 (0.2)
5 características	1 (0.2)	--

Tabla V: Características metabólicas de ambos grupos de acuerdo a la presencia de SM.

	Sin SM	Con SM	p=
Sexo (masculino/femenino)	422/486	28/7	
Peso (Kg)	51.5±14.8	67.1±14.8	0.0001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	19.9±2.9	24.0±24.6	0.0001
Circunferencia de cintura (cm)	67.1±6.5	78.1±11.0	0.0001
Presión arterial sistólica (mmHg)	110±29	126±13	0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	64±9	76±9	0.0001
Glucemia (mg/dl)	95±7	103±10	0.0001
Triglicéridos (mg/dl)	74±30	144±73	0.0001
HDL (mg/dl)	51±13	36±6	0.0001

con los componentes específicos del SM <sup>(21)</sup>. En adolescentes los datos son limitados, pero se han reportado asociaciones de PCRus y riesgo cardiovascular similares a las de adultos <sup>(14, 22)</sup>.

En el presente trabajo no se hallaron valores de PCRus diferentes entre adolescentes con y sin SM, mientras que otros trabajos mostraron valores más elevados de PCRus en adolescentes con SM. Estas diferencias podrían ser debidas a la edad de nuestros pacientes, que son más jóvenes que en el estudio NAHNES. Sin embargo, Huang y col. <sup>(23)</sup> también hallaron altos niveles de PCRus en niños con alto riesgo, pero esta población no estaba dividida en grupos con y sin SM.

En este grupo de pacientes se halló correlación positiva entre PCRus e IMC y circunferencia de cintura, en concordancia con otros autores <sup>(14, 19, 22)</sup>. No se hallaron diferencias significativas en PCRus entre los grupos. La correlación observada podría indicar que el mayor grado de obesidad tiene el más alto perfil inflamatorio

En conclusión, este estudio muestra la presencia de SM y de factores de riesgo cardiometabólico con incremento de apo B en edades tempranas, por lo cual su detección precoz en niños y adolescentes ayudaría a tomar medidas preventivas para evitar el desarrollo de enfermedad cardiovascular en el futuro.

## Bibliografía

1. **Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM.** Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama.* 295:1549-55, 2006.
2. **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 338:1650-6, 1998
3. **Lobstein T, Baur L, Uauy R.** Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev. Suppl* 1:4-104, 2004.
4. **Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS.** Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 69:308-17, 1999
5. **Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA.** Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr.* 148:188-94, 2006
6. **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.* 157:821-7, 2003
7. **Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, y col.** The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 8:299-306, 2007
8. **De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N.** Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 110:2494-7, 2004
9. **Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E.** High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet.* 358:2026-33, 2001.
10. **Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, y col.** Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation.* 94:273-8, 1996
11. **Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM.** Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation.* 109:2818-25, 2004.
12. **Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, y col.** Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 373:1175-82, 2009.

13. **Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, Fears TR, Chatterjee N, Hsing AW, y col.** Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer*. 122:2345-50, 2008.
14. **Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porratikul S, y col.** Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 31:576-82, 2008.
15. **Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, Mietus-Snyder ML:** Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 119:628-647, 2009
16. **Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS:** Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 150:667-674, 1999
17. **Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS:** Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 121:924-929, 2008
18. **Berenson GS, Srinivasan SR, Nicklas TA:** Atherosclerosis: a nutritional disease of childhood. *Am J Cardiol* 82:22T-29T, 1998
19. **Lambert M, Delvin EE, Levy E, O'Loughlin J, Paradis G, Barnett T, McGrath JJ:** Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Can J Cardiol* 24:575-583, 2008
20. **Juonala M, Viikari JS, Kahonen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A, Marniemi J, Taittonen L, Laitinen T, Nikkari T, Raitakari OT:** Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 52:293-299, 2008
21. **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* 107:391-397, 2003
22. **Kelishadi R, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K:** Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers among young persons 10-18 years old. *Clin Chem* 53:456-464, 2007
23. **Huang RC, Mori TA, Burke V, Newnham J, Stanley FJ, Landau LI, Kendall GE, Oddy WH, Beilin LJ:** Synergy between adiposity, insulin resistance, metabolic risk factors, and inflammation in adolescents. *Diabetes Care* 32:695-701, 2009