

UNIVERSIDAD DE CHILE
INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS
Doctor Fernando Monckeberg Barros

"Asociación entre diferentes indicadores de adiposidad y dureza arterial en niños y adolescentes de Guatemala"

Tesista: María Alejandra Córdova
Directores de Tesis: Camila Corvalán, Manuel Ramirez-Zea

PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN
NUTRICIÓN Y ALIMENTOS MENCIÓN PROMOCIÓN DE LA SALUD Y
PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CRÓNICAS ASOCIADAS A LA
NUTRICIÓN

Diciembre de 2016
Santiago-Chile

INDICE

I. Resumen.....	3
II. Introducción y Marco Teórico.....	5
2.1 Contexto: Relevancia de Obesidad y ECV (dureza de pared arterial) en general y en países en vías en desarrollo	5
2.2 Obesidad, diferentes indicadores y su significado	7
2.3 Dureza Arterial como proxy de enfermedad cardiovascular	9
2.4 Asociación de adiposidad y dureza arterial	10
2.5 ¿Qué es lo que voy a hacer y en que espero contribuir?	12
III. Hipótesis y Objetivos.....	13
IV. Metodología.....	14
4.1 Diseño de la Investigación	14
4.2 Definición de la muestra	14
4.3 Marco conceptual	15
V. Recolección de Datos.....	16
5.1 Evaluaciones Antropométricas	16
5.2 Composición corporal	17
5.3 Dureza arterial aórtica.....	17
5.4 Etapa puberal.....	18
5.5 Nivel socioeconómico.....	19
5.6 Condición física.....	19
VI. Detalle y operacionalización de variables	20
VII. Tamaño de Muestra.....	23
VIII. Análisis Estadístico.....	24
IX. Aspectos Éticos.....	25
X. Limitaciones.....	25
XI. Ventajas.....	26
XII. Resultados.....	27
XIII. Discusión.....	34
XIV. Referencias	38

I. Resumen

Antecedentes: La dureza arterial central (aorta y carótida principalmente) es un marcador temprano de daño cardiovascular. Se han utilizado diversas técnicas para la evaluación de este marcador en adultos pero se reconoce la medición de la velocidad de onda de pulso medida entre las arterias carótida y femoral (cf-PWV), como el estándar de oro, incluso en niños y adolescentes. En adultos, hay evidencia que existe una relación positiva entre obesidad, especialmente central, y dureza arterial. Sin embargo, esta relación no se ha podido comprobar con certeza en la población pediátrica. Esto resulta particularmente interesante de comprobar en poblaciones con alta tasa de desnutrición crónica en las que se ha descrito una mayor propensión a presentar enfermedad cardiovascular.

Objetivo: Evaluar la relación entre diferentes indicadores de adiposidad – general y central- y dureza arterial aórtica en 227 adolescentes guatemaltecos (108 mujeres) de 9 a 17 años de edad.

Metodología: En este proyecto utilizamos información transversal de antropometría (peso, talla, circunferencia de cintura), absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) (% adiposidad total y troncal) y dureza arterial aórtica (cf-PWV) en 227 adolescentes guatemaltecos (108 mujeres) de 9 a 17 años evaluados en los años 2012-2013 como parte del estudio “Riesgo cardiovascular y metabólico asociado con cambios en la composición corporal en el tiempo, de niños y adolescentes en Guatemala”. Se consideran indicadores de obesidad general (Índice de masa corporal y % de grasa total) e indicadores de adiposidad central (circunferencia de cintura, relación cintura:estatura y % de grasa troncal). Se corrieron modelos de regresión lineal para evaluar la magnitud y dirección de la asociación de los diferentes indicadores y cf-PWV.

Resultados: En análisis univariados, la adiposidad central esta mas asociada con dureza arterial aórtica que la adiposidad general, particularmente IMC. Estas diferencias entre indicadores de adiposidad se mantuvieron tras ajustar por sexo, edad, talla, condición física, nivel socioeconómico y etapa puberal en modelos multivariados. La magnitud de asociación fue mayor entre niños prepuberales que postpuberales.

Conclusión: Nuestro estudio extiende la evidencia disponible sobre la asociación de cf-PWV con obesidad en la niñez, mostrando que, exceptuando IMC, tanto indicadores generales como centrales de adiposidad se asocian positivamente con dureza arterial en adolescentes guatemaltecos expuestos a doble carga de malnutrición. Estos resultados sugieren que para efectos de salud cardiovascular el monitoreo de adiposidad debe incluir indicadores antropométricos de obesidad central y/o indicadores más directos de adiposidad como DEXA.

Background: Arterial stiffness is an early marker of cardiovascular damage, particularly central stiffness (i.e. encompassing primarily the aorta and carotid segments of the arterial vasculature). There are three groups of noninvasive methods that are typically used in the assessment of arterial stiffness, even though pulse wave velocity (PWV) appears to be emerging as the “gold standard” even in children. Pulse wave velocity measured between the carotid and femoral arteries (cf-PWV), as a measure of aortic stiffness, has been shown to predict various levels of cardiovascular risk.

There is evidence in adults that exists a positive relationship between obesity, primarily central obesity, and arterial stiffness. However, this relationship has not been proved in pediatric population, being particularly uncertain the behavior in populations with high rate of stunting and, therefore, increased cardiovascular risk.

Objective: To assess the relationship between measures of central (waist circumference –WC, waist to height ratio – WHtR, % trunk fat) and general (body mass index- BMI, % total fat) adiposity with aortic stiffness in 227 guatemalan adolescents (108 women) from 9 to 17 years old.

Methods: Cross-sectional study of 227 children aged 9-17 years. Anthropometrics (weight, height, waist circumference), dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) body fat percentage (trunk and total), and aortic stiffness (cf-PWV) were measured. Additionally, we performed a sensitivity analysis of 74 adolescents who were evaluated in pre-puberty.

Results: In univariate analysis, central adiposity was more strongly associated with cf-PWV than general adiposity, particularly BMI. This difference between obesity measures remained after multivariate adjustment. The magnitude of association was higher among pre-pubertal than pubertal children.

Conclusion: Our study extends the available evidence on the association of cf-PWV with obesity in childhood, showing that, except for BMI, both general and central adiposity parameters are positively associated with arterial stiffness in Guatemalan adolescents exposed to a double burden of malnutrition. These results suggest that for cardiovascular health effects, adiposity assessment should include central anthropometric parameters of obesity and/or more direct parameters of adiposity such as DXA.

II. Introducción y marco teórico

1. Contexto: Relevancia de Obesidad y Enfermedad Cardiovascular en general y en países en vías en desarrollo:

La transición nutricional es un fenómeno que ocurre tanto en países de bajos como medianos ingresos y no es más que un reflejo de las condiciones económicas del país. Estos cambios afectan la dieta y los patrones de actividad física contribuyendo a aumentar la obesidad y las enfermedades crónicas asociadas a la mal nutrición por exceso. (1) Popkin describe este proceso como que “a medida que el producto interno bruto (PIB) de un país de bajos ingresos experimenta un crecimiento, la estructura de la dieta de una población cambia y esta modificación combinada con menos actividad física resulta en mayor prevalencia de obesidad. Como consecuencia, el estado nutricional de un país puede ser un reflejo de sus condiciones socioeconómicas, medida por ejemplo como PIB”.

Guatemala, siendo un país en vías de desarrollo, es el quinto país con mayor prevalencia de desnutrición crónica a nivel mundial en niños menores a cinco años; (3) por otro lado, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en Guatemala ha aumentado rápidamente y actualmente casi 50% de mujeres en edad reproductiva tienen sobrepeso u obesidad.(4) Por todo lo anterior, Guatemala presenta la tasa más alta de prevalencia de doble carga de malnutrición (DCM). Esta doble carga de malnutrición es definida como la coexistencia de desnutrición y sobrepeso en la misma población. En un análisis de DCM entre 1998 y 2008 en niños de 0-59 meses y mujeres en edad reproductiva (15-49 años) se encontró una prevalencia de DCM de 20% a nivel de hogar (pares de niños con retraso en crecimiento y madres con sobrepeso u obesidad). Agregado a esto, la mayor prevalencia de DCM encontrada en población indígena, tanto a nivel de hogar como individual, sugiere que la DCM tiene determinantes sociodemográficos, especialmente asociados con pobreza.(5)

Hace más de tres décadas, Barker propuso la hipótesis del origen fetal que dio lugar al concepto de “Los orígenes tempranos de la salud y la enfermedad” (DOHaD por sus siglas en inglés). Esta hipótesis explica cómo las exposiciones a temprana edad predisponen a la aparición de enfermedades en la vida adulta a través de la modificación de mecanismos de señalización celular, respuestas metabólicas y hormonales y modificaciones epigenéticas.(6,7) Sin embargo, el desajuste entre un ambiente pobre nutricionalmente –en donde se proveen estos mecanismos de adaptación- y un ambiente rico nutricionalmente, puede explicar el inicio temprano y la mayor gravedad observada en la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en países en desarrollo.(8) Por lo tanto, la DCM a nivel individual es un problema global (9) que actuaría como un motor de enfermedades crónicas en el adulto. Estudios realizados en Brasil

concluyen que la coexistencia de baja estatura y sobrepeso en adolescentes predispone a mayor presión arterial sistólica, porcentaje de grasa abdominal y total, circunferencia de cintura, insulina, glucosa y HOMA-IR respecto a sus contrapartes con sobrepeso y estatura normal, indicando mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas.(10–12) En general, la estatura puede ser dividida en longitud de tronco y longitud de piernas.(13) El crecimiento de las piernas muestra un grado de plasticidad en la vida temprana, con la sugerencia de que una cierta proporción de crecimiento de las piernas puede ser sacrificada a favor del crecimiento de órganos esenciales cuando la disponibilidad de energía y nutrientes está comprometida en la vida temprana.(14) Componentes de enfermedad cardiometabólica, como diabetes tipo II e hipertensión arterial, están asociados con tener tanto estatura baja como piernas más cortas.(13) En un estudio longitudinal en Guatemala se encontró que el retraso en el crecimiento infantil (puntaje Z talla para la edad) se asoció con un índice de masa corporal y un porcentaje de grasa corporal menor en los hombres (18-24), mientras que no se encontraron asociaciones en las mujeres (17-28 años). Sin embargo, en ambos sexos, los niños con desnutrición crónica severa tuvieron significativamente mayor grasa abdominal (relación cintura: cadera) en la adultez. (15) Estos resultados son parecidos a un estudio realizado en Jamaica en donde se concluye que los niños con retraso del crecimiento en la infancia temprana tenían menos grasa y un menor IMC en comparación a los niños sin retraso. Sin embargo, los niños con retraso tenían mayor distribución de grasa central (relación de pliegues subescapular/tríceps) la cual fue en parte explicada por menor peso al nacer. Esta asociación entre el peso al nacer y la distribución de grasa central se desarrolló entre los 7 y 11 años y no antes de esa edad.(16) Otros estudios, sin embargo, no han logrado demostrar que los sujetos con menor talla tendrían mayor predisposición a acumular adiposidad excesiva y desarrollar alteraciones metabólicas asociadas.

Estudiar la etapa de adolescencia resulta particularmente relevante ya que la investigación actual demuestra que el período de la adolescencia está marcado por cambios críticos en la composición corporal (ubicación y cantidad de grasa total) y en la sensibilidad a la insulina. Adicionalmente, se propone que la disminución de la actividad física (disminuye especialmente en niñas), los cambios en la dieta y los problemas psicológicos que se observan en este periodo hacen que los adolescentes corran un mayor riesgo de tener sobrepeso que se mantendría hasta la edad adulta. Por estas razones, resulta relevante entender mejor de qué forma se comporta la obesidad y sus complicaciones asociadas en este periodo.

2. Obesidad, diferentes indicadores y su significado:

El aumento dramático de la obesidad infantil ha incrementado la demanda de herramientas que permitan una mejor evaluación y definición de obesidad y el riesgo de comorbilidades.(13) Hoy sabemos que los orígenes de las enfermedades no transmisibles como diabetes tipo II y cardiovasculares están asociados con alteraciones sutiles en el crecimiento y la composición corporal desde etapas tempranas de la vida. (13)

La obesidad es definida como el exceso de grasa acumulada en el cuerpo.(17) Este exceso puede ser estimado usando métodos indirectos y doblemente indirectos de medición de composición corporal. (18) Los métodos indirectos analizan niveles atómicos, moleculares, celulares o tisulares. Dentro de estos métodos encontramos densitometría de doble energía radiológica (DEXA), pletismografía hidrostática, pletismografía de desplazamiento de aire y modelos de múltiples componentes. Los métodos doblemente indirectos proveen estimaciones o índices de composición corporal basados en resultados de métodos indirectos. Dentro de estos métodos se encuentra la antropometría y la bioimpedancia eléctrica. (19–21)

Entre los métodos doblemente indirectos o mediciones simples encontramos indicadores antropométricos, siendo el más utilizado el índice de masa corporal (IMC). El IMC, usado como medida de obesidad total, y las curvas de referencia del IMC, son usadas para clasificar a niños y adolescentes que tienen bajo peso, normal, sobrepeso y obeso. Sin embargo, el IMC tiene limitaciones a nivel individual ya que se correlaciona tanto con la masa grasa como la masa libre de grasa y tiene una baja sensibilidad (0.73; IC 0.67-0.79) porque no identifica muchos casos de niños y adolescentes con exceso de grasa y puede subestimar la prevalencia de obesidad. Además, el IMC no indica la distribución de la grasa corporal.(13,22)

Es por esto que muchas veces se utilizan mediciones de tipo indirecto cuando se requiere de una mayor precisión. Entre los métodos indirectos de dos componentes encontramos al DEXA ya que permite medir masa grasa y masa libre de grasa. Este método fue desarrollado para medir masa mineral ósea, la cual se calcula a partir del diferencial de absorción de rayos X de dos energías diferentes. Debido a que este cálculo requiere cuantificación del tejido suave suprayacente, los valores de grasa y masa libre de grasa también son calculados por los escáneres de cuerpo total, usando algoritmos específicos. DEXA es un método rápido y aceptable para bebés, niños y adultos. Se utiliza radiación ionizante, pero los equivalentes de dosis de la instrumentación contemporánea están muy por debajo de los niveles tolerables.(23) DEXA es un método relativamente poco costoso y práctico de realizar.

Sin embargo, no solo resulta relevante medir la adiposidad total sino también su distribución. Desde que se definieron los patrones de grasa androide y ginecoide en 1947 (24) está establecido que la grasa almacenada en el área central del cuerpo es metabólicamente más perjudicial que la grasa almacenada en la periferia (brazos y piernas). Así, la cantidad de grasa almacenada en el área troncal comparada con el área ginecoide está asociada con una serie de factores de riesgo cardiometabólico (25,26) como mayor probabilidad de triglicéridos altos, resistencia a la insulina, proteína C reactiva alta y colesterol de alta densidad (HDL) disminuido.(27)

La circunferencia de cintura (CC) es una medida simple de obesidad central, la cual puede predecir mejor resultados adversos como perfil de lípidos o resistencia a la insulina que la grasa total.(23) La correlación de CC con la acumulación de grasa visceral en niños ha sido demostrada- 64.8% de varianza- (28) y varios estudios indican que la CC es un marcador sensible para algunos componentes de enfermedad cardiometabólica.(13) En un metanálisis reciente en población pediátrica (29), la sensibilidad de estos componentes es: resistencia a la insulina (0.80; IC 95% 0.70-0.90), perfil adverso de lipoproteína de baja densidad (0.61; IC 95% 0.54-0.67), perfil adverso de lipoproteína de alta densidad (0.70; IC 95% 0.62-0.78), triglicéridos elevados (0.73; IC 95% 0.66-0.80), presión arterial elevada (0.68; IC 95% 0.64-0.72), y síndrome metabólico (0.87; IC 95% 0.83-0.90). Así, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) apoya la medición de obesidad abdominal para el diagnóstico de síndrome metabólico en niños y adolescentes. El punto de corte definido por IDF es una medición de circunferencia de cintura >90 percentil, en población pediátrica de Estados Unidos, como criterio diagnóstico para múltiples factores de riesgo.(30) Sin embargo, hay evidencia que sugiere la necesidad de establecer puntos de corte óptimos de CC en poblaciones que atraviesan la transición nutricional o que podrían tener otras composiciones corporales.(31,32) En Guatemala, se encontró que la sensibilidad del punto de corte de 102 cm en CC para detectar riesgo metabólico en hombres es muy bajo para población adulta (13-18% sin retardo; 8-24% con retardo en crecimiento) por lo que uno debería considerar otros puntos de corte.(31) Estos resultados están en línea con los estudios presentados previamente que sugieren que en los sujetos con desnutrición crónica habría una acumulación de adiposidad principalmente en la zona visceral (37, 38).

El índice cintura: estatura (WHtR) también es un indicador de distribución de adiposidad central y ha demostrado ser una medida fácil y efectiva como método de tamizaje para predecir enfermedad cardiovascular y diabetes tipo II. El punto de corte globalmente aceptado es de 0.50.(33) Dos revisiones sistemáticas en adultos, examinaron la asociación entre IMC, WHtR y desenlaces cardiometabólicos y se encontró similitud entre los indicadores antropométricos y los desenlaces cardiometabólicos.(33,34) Esta misma asociación se ha observado

de manera transversal y longitudinal en la adolescencia, sin embargo tiene baja sensibilidad (17 - 53%) en desenlaces cardiometabólicos.(35)

3. Dureza Arterial como proxy de enfermedad cardiovascular

El deterioro en la función endotelial y la dureza arterial son eventos tempranos en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En adultos, las mediciones no invasivas de aterosclerosis como grosor de la íntima-media de la carótida, calcificación coronaria, dureza arterial y función endotelial han sido establecidas como herramientas válidas y confiables para seleccionar a pacientes que necesiten intervención temprana.(36) La evidencia indica que la aterosclerosis comienza en la niñez con la acumulación de lípidos en la íntima de las arterias para formar placas.(37) Por lo tanto, estas mediciones no invasivas se están estudiando actualmente en la juventud para mejorar la habilidad de estimar el riesgo a futuro de infarto al miocardio y accidente cerebrovascular. Sin embargo, aún no se cuenta con seguimiento hasta la adultez por lo que su rol, aunque promisorio, aún debe ser completamente establecido.

Las propiedades de las arterias que han sido estudiadas como marcadores de cambios estructurales son compliancia arterial, distensibilidad y dureza. La compliancia es una medida de la capacidad de los vasos locales para responder a los cambios en el volumen sanguíneo. La distensibilidad es una medida de las propiedades elásticas de una arteria y la dureza arterial es una propiedad dinámica que es dependiente de la estructura y función vascular y de la presión arterial. La rigidez o dureza arterial es el recíproco de distensibilidad. Hay tres grupos de métodos no invasivos que son usados en la evaluación de dureza arterial: (a) análisis de las formas de onda de la presión arterial; (b) cálculo en el cambio de diámetro de una arteria con respecto a la presión de distensión; (c) medición de la velocidad de onda de pulso (PWV) que es el estándar de “oro” en adultos.(36)

La aplanación de tonometría es uno de los métodos utilizados para evaluar velocidad de onda de pulso y consiste en que el pulso arterial se mide tanto en una arteria proximal como en una arteria distal, comúnmente la carótida y la femoral, respectivamente. La forma de onda de pulso se registra en cada sitio y el tiempo de llegada a un punto determinado de la forma de onda en los dos sitios es obtenido de acuerdo a la llegada al pico de la onda R en el electrocardiograma. PWV es entonces calculado como distancia/tiempo (m/s).(36) Valores normales de velocidad de onda de pulso para población pediátrica derivada de estudios multicéntricos o cohortes grandes aún no existen. En algunos estudios de niños y adolescentes caucásicos se han creado percentiles de referencia pero la metodología de medición de PWV no es comparable.(38–42)

El PWV es mayor cuando aumenta la dureza arterial y el daño vascular y es un factor de riesgo para presión sistólica elevada y presión de pulso elevada. Estas dos últimas juegan un rol integral en desenlaces cardiovasculares como hipertrofia ventricular izquierda, fallo ventricular, y el proceso aterosclerótico.(36) Además, la hipertensión sistólica es un factor de riesgo determinante para enfermedad coronaria, derrame, y mortalidad cardiovascular y total.(43–47). Una mayor PWV se ha asociado con varios otros factores de riesgo cardiovascular incluyendo diabetes, enfermedad renal avanzada, hiperlipidemia, aumento de la edad, y estilos de vida sedentarios.(48–53) Como resultado, la medición de la dureza arterial predice futuro riesgo cardiovascular en adultos.(54)

Un estudio realizado en niños saludables entre 2 y 18 años(41) reportó que la dureza arterial se mantiene estable durante la niñez pero empieza a incrementar en niñas a los 10.4 años y en niños a los 12.1 años. Sugiriendo una influencia de la etapa puberal más que la edad.(55) Otro estudio en Uruguay, concluyó que la obesidad infantil está asociada con aumento de dureza arterial local de carótida y femoral, pero no braquial, lo cual solo fue significativo en sujetos mayores de 12 años.(56) Ambos estudios hipotetizan que existiría una distensibilidad vascular compensatoria en la niñez, razón por la cual una mayor dureza arterial solo se observaría desde la etapa puberal en adelante. Se ha descrito que la edad y la altura serian uno de los principales predictores de PWV. (42)

A pesar de que para la población pediátrica hay menos información disponible, hay evidencia de que hay una asociación entre dureza arterial, en niños de 10 a 18 años, y factores de riesgo cardiometabólicos.(57,58) También se ha observado esta asociación con historia familiar positiva de infarto al miocardio, colesterol total y LDL elevado, niveles de leptina elevados, presión arterial alta, hiperinsulinemia relacionada con obesidad, y diabetes tipo I. (59–62) Por otro lado, una disminución en la distensibilidad ha sido observada en el desarrollo de la obesidad, con mayor deterioro cuando se presenta tanto obesidad como hiperinsulinemia en la adolescencia.(63,64) Algunos de los primeros datos publicados del Bogalusa Heart Study(65) reportó que los valores de los módulos elásticos (E_p) - propiedad elástica de las arterias - eran más altos para el tercil más alto de colesterol total y presión arterial diastólica, después de ajustar por raza, género y edad en adolescentes de 10 a 17 años.

4. Asociación de adiposidad y dureza arterial

En adultos, varios estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre IMC y PWV en población norteamericana y europea.(66,67) En un meta-análisis reciente se encontró que una pérdida de peso >10% del peso inicial está asociada con una disminución de 0.8m/s en cfPWV.(68) Sin embargo, la evidencia es inconsistente en cuanto a los efectos de la obesidad infantil sobre la

dureza arterial.(69) En cuanto a esto último, cabe destacar que la técnica utilizada, el tipo de estudio, la gran variabilidad en crecimiento y desarrollo en esta edad, junto con las variables de confusión, difieren en cada análisis y dificulta la interpretación en esta población.

En la primera revisión sistemática y metaanálisis en donde se evaluó la asociación entre obesidad infantil (medida por IMC) y dureza arterial medida a través de métodos no invasivos, se concluyó que existe una fuerte asociación (OR IC 95% 3.7; 1.7-8.0). Sin embargo los artículos incluidos fueron casos y controles y los resultados deben ser interpretados con cuidado ya que no se evaluó el rol de la etapa puberal ni se usaron puntajes estandarizados de IMC y presión arterial.(69) En contraste, en una revisión sistemática y meta-análisis más reciente, se evaluó la dureza arterial en niños y adolescentes obesos usando PWV y se encontró evidencia moderada (WMD IC 95% 0.45; 0.10–0.81 ms^{-1}) de que los niños y adolescentes obesos (IMC) tienen mayor dureza arterial, en particular en arterias centrales al ser comparados con controles sanos y no obesos.(70) Se ha descrito que los niños obesos presentan mayor hipertensión arterial.(71,72) Esta HTA en niños se asocia con el envejecimiento vascular temprano (EVA), con las anormalidades inmunológicas-metabólicas subyacentes y la acelerada maduración biológica.(73) Los cambios morfológicos y funcionales vasculares subyacentes de EVA y de la HTA en niños asemejan a aquellos vistos en las personas mayores, incluyendo un aumento en el grosor de la íntima-media (GIM), la rigidez o dureza arterial y la disfunción endotelial.(74) En niños, la historia natural de dureza arterial y como se relaciona con la presión arterial aún es limitada.(70) Por otro lado, varios estudios han encontrado asociación entre PWV y presión arterial(56,70) y algunos de ellos una asociación independiente a la obesidad (IMC normal).(75,76)

En la población general, hay estudios que sugieren que la distribución de grasa puede ser más importante que la cantidad absoluta de grasa per se con la asociación de mayor dureza aórtica.(77–80). En un estudio en donde se evaluó la relación entre medidas de adiposidad central y general con dureza aórtica en personas mayores a 25 años se encontró que todas las medidas de adiposidad están asociadas con dureza aórtica (cfPWV), independientemente de la edad, sexo y presión arterial media. Sin embargo, las medidas de adiposidad central como cintura y WHtR están más relacionadas a cfPWV que el IMC (0.40, 0.45, 0.35 respectivamente), siendo más fuerte la asociación entre WHtR y cfPWV que cintura sola.(81) Los mecanismos fisiopatológicos que expliquen esta asociación de obesidad central y dureza arterial aórtica aún no están claros. Sin embargo un posible mecanismo es que la dureza arterial aórtica está vinculada a la concentración de insulina. La hiperinsulinemia o la resistencia a la insulina pueden actuar de manera directa o indirecta sobre la pared vascular. El efecto directo de la insulina en cfPWV puede ser mediado a través de la activación del sistema nervioso simpático, o por la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico

evidente en estados de insulino-resistencia. El efecto indirecto de la insulina puede ser mediado por la glicosilación de las proteínas de la pared arterial lo cual conduce a la producción de enlaces cruzados entre las fibras de colágeno, lo que aumenta la dureza arterial.(82,83) Por último, los mediadores pro inflamatorios elevados en sujetos con obesidad central, también pueden explicar la conexión entre obesidad central y dureza aórtica.(84)

Sin embargo, en niños y adolescentes no hay mucha evidencia del rol diferencial de la distribución de adiposidad en la dureza arterial. En una población de niños saludables entre nueve y diez años, se encontró una asociación significativa entre los índices de obesidad (IMC, CC y % de grasa total por DXA) y cfPWV siendo más fuerte con IMC (coeficientes B: 0.041, 0.017, 0.015 respectivamente). Esta relación es independiente de factores clínicos y metabólicos como edad, sexo, presión arterial, frecuencia cardiaca, HDL, TG, HOMA-IR. Adicionalmente, se encontró que la influencia de adiposidad sobre PWV es independiente de los efectos intermediarios potenciales de la actividad física y condición cardiorespiratoria.(85)

5. ¿Qué es lo que voy a hacer y en que espero contribuir?

Dado que el proceso aterosclerótico comienza en la niñez, este período ofrece una ventana de oportunidad para examinar el proceso inicial que contribuye al desarrollo de riesgo cardiovascular. Con este estudio pretendemos evaluar cómo se comportan los diferentes indicadores de adiposidad -central y total - en relación a este marcador temprano de daño cardiovascular (PWV), en una población con prevalencia de desnutrición crónica como son un grupo de 227 adolescentes guatemaltecos que tienen entre 9 y 17 años. Agregado a lo anterior, en un subgrupo de 74 sujetos haremos una comparación entre la magnitud de efecto observada prepuberalmente e iniciada la pubertad evaluando así el rol de la etapa puberal en la dureza arterial.

Con lo anterior se espera obtener información de la asociación entre los indicadores de adiposidad central con la dureza arterial central respecto a los indicadores de adiposidad total en un contexto nutricional en el que aún se observa alto retraso en crecimiento, como lo es Guatemala. Por tanto, esta población podría estar en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

III. Hipótesis y Objetivos del Trabajo

Hipótesis:

Los indicadores de adiposidad central (circunferencia de cintura, cintura/estatura y % de grasa troncal) se asociarán más fuertemente a la dureza arterial aórtica que los indicadores de adiposidad general (IMC, % de grasa total) en 227 adolescentes guatemaltecos (108 mujeres) de 9 a 17 años.

Objetivo General:

Evaluar la relación entre diferentes indicadores de adiposidad y dureza arterial aórtica en 227 adolescentes guatemaltecos (108 mujeres) de 9 a 17 años.

Objetivos Específicos:

1. Describir el grado de adiposidad de los adolescentes estudiados de acuerdo a: adiposidad general: IMC y % de grasa total por DEXA y adiposidad central: circunferencia de cintura, relación cintura/estatura, y % de grasa troncal.
2. Describir la distribución de dureza arterial aórtica en los adolescentes estudiados según sexo y edad.
3. Evaluar la asociación entre adiposidad global y central y dureza arterial ajustando por potenciales variables de confusión: sexo, edad, etapa puberal, actividad física, talla del niño y nivel socioeconómico.
4. En una submuestra de 74 niños, evaluar si la asociación entre diferentes indicadores de adiposidad y dureza arterial se modifica con el inicio de la pubertad.

IV. Metodología

4.1 Diseño de la Investigación:

El diseño de este estudio corresponde a un análisis transversal de 227 adolescentes (9 y 17 años (108 mujeres)) evaluados los años 2012-2013 como parte del estudio “Riesgo cardiovascular y metabólico asociado con cambios en la composición corporal en el tiempo, de niños y adolescentes en Guatemala” cuyo objetivo fue describir los cambios en la composición corporal en el tiempo y evaluar su asociación con factores de riesgo cardiovascular y metabólicos. Estos niños fueron seleccionados a partir de 3 estudios previos del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) en el que escolares de 6 a 12 años de escuelas de la periferia de la Ciudad de Guatemala habían sido evaluados antropométricamente, además de otros factores. En una submuestra de 74 niños, que contaba con información de dureza arterial pre puberal, se realizaron adicionalmente análisis longitudinales exploratorios (dado el limitado tamaño de muestra).

Los tres estudios se hicieron con un muestreo a conveniencia y representan a población de nivel socioeconómico medio-bajo de Guatemala.

4.2 Definición de la Muestra:

La muestra para este estudio corresponde a niños y adolescentes del estudio “Riesgo cardiovascular y metabólico asociado con cambios en la composición corporal en el tiempo, de niños y adolescentes en Guatemala” que contaban con información de antropometría, DEXA y dureza arterial (74% de la muestra total del estudio). En el estudio original, se realizó un muestreo por conveniencia de niños escolares (entre el 2005 a 2010) de la periferia de la Ciudad de Guatemala; estas escuelas representan población de nivel socioeconómico medio-bajo. Los criterios de exclusión para este estudio fueron: niños con alguna enfermedad crónica conocida (i.e. epilepsia) o que hubieran migrado a otras comunidades.

La submuestra en la que se realizaron análisis longitudinales corresponde a adolescentes participantes del estudio “Obesidad y Factores de Riesgo Cardiovascular” (NHLBI) realizado también en la periferia de Ciudad de Guatemala y que cuentan con información pre y postpuberal de antropometría, DEXA y dureza arterial (85% del total). Los criterios de exclusión para este estudio fueron:

escolares crónicamente enfermos, etapa puberal ≥ 2 , hermanos de un escolar que ya fue incluido en el estudio, y desnutrición aguda (IMC puntaje $z < -2$).

Para los análisis del presente estudio se excluyeron a: sujetos con antecedentes genéticos de distrofia muscular o consumo de algún tipo de medicamento que altere la cantidad o distribución adiposidad o la dureza arterial (i.e. glucocorticoides, estatinas).

4.3 Marco Conceptual

En el siguiente esquema se muestra el planteamiento del presente estudio:

Figura 1. Análisis transversal

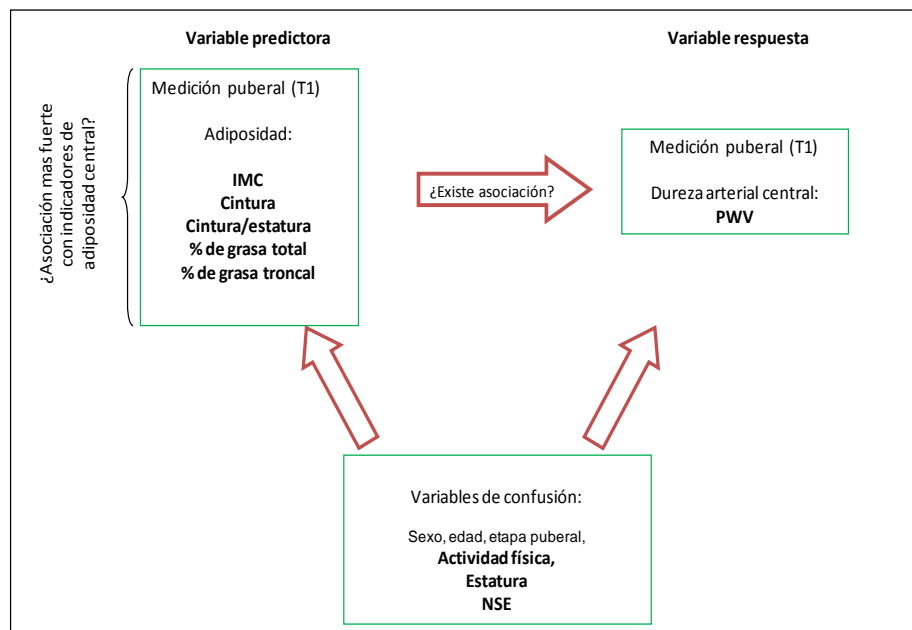
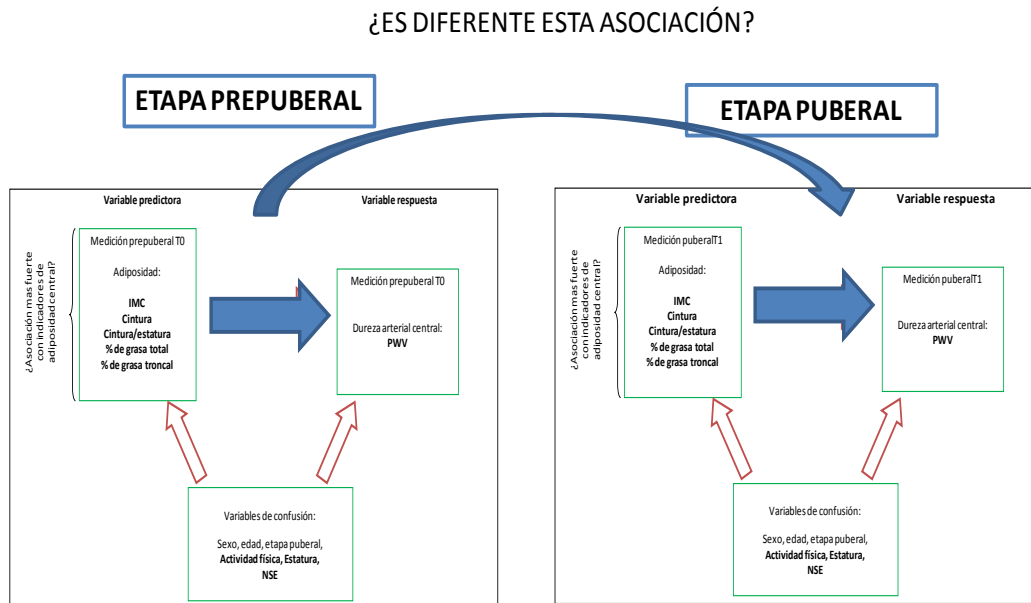


Figura 2. Análisis longitudinal



V. Recolección de los datos

La información se recolectó en los años 2012-13 con ayuda de personal capacitado y estandarizado en el Laboratorio de Fisiología y Composición Corporal del INCAP.

5.1 Evaluaciones antropométricas:

Para la toma de mediciones de talla, peso y circunferencia de cintura, los niños se encontraban en ropa interior y sin calzado. Las mediciones se hicieron bajo protocolos estandarizados, dos veces para cada medida y una tercera vez solo para aquellas medidas en que su variación fuese mayor a 0.5cm en las dos mediciones previas. El peso se determinó con una balanza digital Mettler Toledo IND221 (Mettler Toledo Inc., Columbus Ohio, USA) con precisión de 0.01 kg y capacidad máxima de 300kg; la talla se obtuvo usando un tallímetro SECA 213 con precisión de 1mm y capacidad máxima de 205 cm (Seca Deutschland, Hamburg, Germany). El peso y la talla fueron utilizados para la construcción del índice de masa corporal (IMC, $\text{Peso}/\text{talla}^2$). Las puntuaciones estándar (z score) de talla para la edad (TAZ) e IMC para la edad (BAZ) fueron estimados con los valores de referencia de la OMS 2007.(86) Se tomó como sobrepeso BAZ >1 y <2 Z y obesidad BAZ ≥ 2 Z y retraso en crecimiento como TAZ <-2 Z, según estos valores de referencia.

La circunferencia de cintura se midió con el torso desnudo y se determinó el punto medio entre el reborde de la cresta iliaca y la última costilla flotante del lado derecho utilizando una cinta métrica SECA 201 con capacidad de 205 cm y una precisión de 0,1 cm. Se determinó obesidad central si el percentil era ≥ 90 , conforme a los valores de referencia de hispanos en NHANES III.(87) A partir de la circunferencia de cintura y talla en centímetros se determinó la relación cintura/talla (WHtR) y se definió como obesidad central si era ≥ 0.5 .

5.2 Composición corporal:

El porcentaje de grasa total y troncal se evaluó utilizando absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Esta técnica detecta la diferencia de atenuación que sufren los fotones emitidos en relación a la composición y grosor del tejido que atraviesan. Es una técnica validada en niños y niñas para medir la densidad mineral ósea y grasa a través de radiación. La radiación recibida durante la evaluación es mínima (comparable con la exposición que se obtiene durante un día soleado).(88) La evaluación se realizó completamente en ayunas, en ropa interior, con bata y sin calzado. El software Lunar iDXA ENCORE versión 12.x – con capacidad máxima de 204 kg por paciente- genera los siguientes resultados de composición corporal: grasa como porcentaje del tejido total y como porcentaje del tejido de la región; masa total en kilogramos; gramos de tejido blando; gramos de tejido graso y gramos de tejido muscular; composición mineral ósea en gramos; Percentil o Puntuación Z e IMC.

5.3 Dureza arterial aórtica:

La dureza arterial central (aorta y carótida principalmente) es considerada una de las manifestaciones tempranas de daño vascular. La velocidad de onda de pulso medida entre las arterias carótida y femoral (cf-PWV), como medida de dureza aórtica, es un predictor robusto de eventos cardiovasculares en varios niveles de riesgo cardiovascular. Para medir velocidad de onda de pulso (PWV) se utilizó Sphygmocor (AtCor Medical Pty, Ltd, Illinois, EUA) el cual es un aparato que mide diferentes parámetros cardiovasculares tales como índices sistólicos centrales y periféricos, presión central y periférica y velocidad de onda de pulso.(89)

La velocidad de onda de pulso (PWV) es la velocidad de la onda de presión transitando a través de las arterias. PWV se calcula a través de la siguiente fórmula:

$$\text{PWV} = \text{distancia (m)} / \text{tiempo de tránsito (s)}$$

Por tanto, la dureza áortica (cf-PWV) es un parámetro **medido directamente** en tiempo real del tiempo necesario para que las ondas de presión viajen a través de la aorta. Este parámetro se obtiene de forma no invasiva a través de un ECG de 3 líneas (muñecas y pie en este estudio) y un tonómetro transdérmico. El tiempo de tránsito entre los sitios de las arterias (carótida y femoral) es determinado por la diferencia entre el retraso de la onda R del ECG y un punto de referencia de la onda (pie). La distancia (mm) se mide manualmente con una cinta métrica en los siguientes segmentos (SECA 201 con capacidad de 205 cm y una precisión de 0,1 cm):

- la distancia desde la muesca esternal hacia el sitio de la medición distal (femoral en este estudio)
- la distancia desde la muesca esternal hacia el sitio de la medición proximal (carótida en este estudio)

Al terminar las mediciones, estas se validan con un control de calidad del software de Shygmocor: las desviaciones estándar (DS) del tiempo promedio de tránsito deben ser $\leq 6\%$, la diferencia de las pulsaciones deben ser ≤ 5 , y por último la DS de PWV debe ser $\leq 10\%$. Al no cumplir estos criterios, el software pide que se tomen de nuevo las medidas.

Para realizar esta prueba el sujeto se encontraba en ayunas, en posición supina, con brazos a la par del cuerpo y en un estado tranquilo. Se procedía a colocar los electrodos para el ECG, limpiando con alcohol previamente. Luego al ingresar la información del sujeto (presión arterial, edad, peso, distancia desde la muesca esternal hacia la femoral y distancia desde la muesca esternal hacia la carótida) en el software, se procedía a encontrar con las yemas de los dedos anular y medio, el punto donde la presión era más fuerte en carótida y femoral. Al encontrar el punto de presión más fuerte en ambas arterias, se colocaba el tonómetro y en pantalla aparecían las ondas de pulso. Al obtener la amplitud de onda requerido por el software, se esperaban 10 segundos aproximadamente para capturar la información. Al concluir, el software mostraba el control de calidad de la medición y así poder determinar si era necesario o no volver a hacer la prueba. El tiempo estimado era de 5 a 10 minutos por sujeto. Este procedimiento fue realizado por un mismo operador para todo el estudio T1 y otro operador distinto para T0.

5.4 Etapa puberal:

Para evaluar el estadio puberal realizamos un cuestionario de autoreporte que incluía preguntas acerca de cambios en el cuerpo (estatura, vello corporal, piel, voz, menarquía) e imágenes de estadio de Tanner que han sido validadas.(90) Se utilizó como variable categórica según estadio de Tanner por imágenes (1 a 5).

5.5 Nivel socioeconómico:

El nivel socioeconómico se obtuvo a través del nivel de escolaridad de la madre (mayor grado alcanzado) y se usó como variable categórica: nivel socioeconómico bajo (<6 años). Esta información se recolectó a través de un cuestionario dirigido a padres de familia.

5.6 Condición física:

Se realizó el test de 6 minutos de caminata (6MWT) en las instalaciones de INCAP, un día distinto al día de pruebas en el laboratorio. Se siguió el protocolo estándar(91) para esta prueba y adicionalmente se registró la frecuencia cardiaca con Polar RS400.

VI. Detalle y Operacionalización de Variables

A continuación se describen las variables que fueron utilizadas para el estudio con el detalle de su respectiva obtención y operacionalización:

VARIABLE		DEFINICIÓN	OBTENCIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
VARIABLES PREDICTORAS	Adiposidad en T0 y T1	<p>IMC Z</p> <p>Medida de asociación entre el peso de un individuo y su talla en metros al cuadrado</p>	<p>Utilizando el peso y la talla, dividiendo el peso por la talla en metros al cuadrado, según la siguiente fórmula:</p> $\text{IMC} = \text{Kg}/\text{M}^2$ <p>de acuerdo con las curvas de crecimiento de la OMS 2007 se estimó un puntaje z</p>	<p>Se utilizó como variable continua y como variable categórica:</p> <p>Sobrepeso: $\text{BAZ} > 1$ y < 2 Z</p> <p>Obesidad: $\text{BAZ} > 2$ Z</p>
		<p>Circunferencia de cintura:</p> <p>Índice para la medición de concentración de grasa en región abdominal.</p>	<p>Se midió el punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla flotante, con cinta métrica SECA 201</p>	<p>Se utilizó como variable continua y como variable categórica para determinar obesidad central:</p> <p>\geq percentil 90 de Hispanos NHANES 2004(87)</p>
		<p>Relación cintura/estatura (WHtR):</p> <p>Medida de asociación entre la circunferencia de cintura y su talla en cm</p>	<p>Utilizando la circunferencia de cintura y la talla, dividiendo la cintura por la talla en centímetros, según la siguiente fórmula:</p> $\text{WHtR} = \frac{\text{cintura cm}}{\text{talla cm}}$	<p>Se utilizó como variable continua y como variable categórica para determinar obesidad central:</p> <p>≥ 0.5 (33)</p>

		Porcentaje de masa grasa total: Estimación de la cantidad de masa mediante radiación de baja intensidad	Medido a través de la densitometría de doble energía radiológica (DEXA)	Se utilizó como variable continua.
		Porcentaje de masa grasa troncal: Estimación de la cantidad de masa grasa por sectores mediante radiación de baja intensidad	Medido a través de la densitometría de doble energía radiológica (DEXA)	Se utilizó como variable continua.
V A R I A B L E R E S P U E S T A				
	Dureza arterial central aórtica	La velocidad de onda de pulso medida entre las arterias carótida y femoral (cf-PWV), como medida de dureza aórtica.	La medición de la velocidad de onda de pulso (PWV) se realizó con Sphygmocor, el cual es un método no invasivo a través de un ECG de 3 líneas y un tonómetro transdérmico que se coloca en las arterias radial, carótida y femoral.	Utilizado como variable continua para su medición m/s

V A R I A B L E S D E	Talla	Talla para la edad Z score	A partir de la talla obtenida en los registros de consultorio y de acuerdo con las curvas de crecimiento de la OMS 2007 se estimó un puntaje z	Se utilizó como variable continua y como variable categórica: Retraso en crecimiento: TAZ <-2 Z
	Actividad física	Número de metros recorridos en seis minutos	test de 6 minutos de caminata (6MWT)	Se utilizó como variable continua
O T R A S	Etapas puberal o Tanner	Estadio de Tanner (1,2,3,4,5)	Mediante cuestionario de autoreporte de imágenes	Se utilizó como variable categórica (prepuberal =1; puberal >=2)

V A R I A B L E S	Nivel socioeconómico	Nivel de escolaridad: número de años de estudio de la madre	A partir de cuestionario a madres y padres de los participantes sobre nivel de escolaridad.	Se utilizó como variable categórica: Nivel socioeconómico bajo (<6 años)
--	----------------------	---	---	---

VII. Tamaño de la muestra

Cálculo de poder: Dado el tamaño de muestra esperado para este estudio (n=227), asumiendo un poder de 80% y un nivel de confianza de 95%, un ejemplo de la mínima diferencia capaz de detectarse para las variables respuesta dureza arterial entre niños con sobrepeso y normales o con obesidad central y normales se presenta en la tabla a continuación:

	Diferencia de Medias (n=227)	
	Normal (60%) Sobrepeso (40%)	Normal (80%) Obesidad Central (20%)
Arterial Stiffness (m/s) DS=0.5	0.3 m/sg	0.4 m/sg

Las estimaciones de prevalencia de sobrepeso y obesidad central y la desviación estándar de dureza arterial se hicieron en base a análisis preliminares en esta misma muestra. Las diferencias capaces de ser detectadas con este tamaño de muestra se encuentran dentro de los niveles reportados en la literatura.(69,70)

VIII. Análisis estadístico

Inicialmente, se hizo un análisis descriptivo de cada variable: se evaluó normalidad (gráficamente y por test estadísticos) y se resumieron como media y desviación estándar para aquellas que fueron continuas y normales o como mediana y rango intercuartílico para aquellas que no fueron normales; se utilizó distribución de frecuencia para las variables categóricas. Las diferencias por sexo se evaluaron usando un t-test en el caso de variables continuas normales, un test de la mediana (Mann-Whitney) en variables continuas no normales y chi cuadrado en el caso de variables categóricas.

Para explorar la asociación entre diferentes indicadores de adiposidad y dureza arterial, se construyeron en primer lugar gráficos de dispersión utilizando los indicadores de adiposidad y la dureza arterial como variables continuas para visualizar la forma de la distribución de las asociaciones. En segundo lugar se realizaron tablas de correlaciones. Finalmente, se corrieron modelos de regresión lineal para cada uno de los indicadores ajustando por potenciales variables de confusión: actividad física, estatura, nivel socioeconómico, etapa puberal, edad y sexo. Para cada uno de estos modelos se verificó previamente el cumplimiento de todos los supuestos necesarios en cada variable para utilizar una regresión lineal. De cada modelo se obtuvo coeficientes β más intervalos de confianza del 95%. Para poder comparar estos coeficientes, tanto la variable respuesta como cada uno de los predictores, estos fueron expresados como puntajes estandarizados (β_s), en relación a la muestra (valor menos promedio de la población dividido por la desviación estándar de la población) y se corrieron nuevamente los modelos obteniéndose coeficientes estandarizados que pueden ser comparados. En estos modelos de regresión lineal se evaluó el potencial efecto modificador de la etapa puberal. En estos análisis solo se consideró una medición por niño.

En el caso del subgrupo con información pre puberal se evaluó la consistencia de los resultados transversales previamente descritos. En primer lugar, se utilizó un modelo de medidas repetidas en el que se consideró como variable respuesta la dureza arterial (pre y post puberal) y como predictores las medidas de adiposidad (pre y post puberal), evaluando su potencial interacción con estadio de pubertad. Adicionalmente, se estratificó la muestra según estadio puberal y se corrieron los modelos nuevamente, ajustados por las mismas variables y agregándose la variable del tiempo entre mediciones (T0 y T1). Este análisis se considera solamente como exploratorio dado que el tamaño de muestra del estudio no permite evaluar este tipo de interacciones. Se consideró significativo un valor p menor de 0.05 y todos los análisis se corrieron en Stata 13.

IX. Aspectos éticos

Previo al inicio del estudio, solicitamos la firma de un consentimiento informado de todos los padres de familia y un asentimiento verbal por parte de todos los niños y adolescentes participantes. El consentimiento informado contenía una descripción, en términos simples, de todas las pruebas que realizamos, la seguridad y confiabilidad de los datos y el compromiso de entregar a cada participante la información de las pruebas realizadas en el estudio. A todos los sujetos les proporcionamos transporte hacia el laboratorio de composición corporal del INCAP y alimentación el día de las pruebas en compañía de un padre de familia. A cada sujeto le asignamos un ID único para guardar su identidad. Hicimos un doble ingreso de los datos en REDCap. Los datos obtenidos se han usado para fines de investigación en INCAP solamente y las bases de datos y archivos se han mantenido guardados y con acceso restringido para investigadores del estudio. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del INCAP.

X. Limitaciones

Dentro de las principales limitaciones encontradas tenemos que el estudio es de tipo transversal lo que no permite explorar la temporalidad de las asociaciones, sin embargo, en este caso pareciera razonable plantear que sería el exceso de adiposidad el que conduce a alteraciones de la pared vascular y no viceversa. El tamaño de muestra si bien es elevado para estudios con mediciones directas, como las que hemos realizado, resulta insuficiente para evaluar si los efectos difieren en subgrupos por ejemplo por sexo, nivel socioeconómico, etc. La medición de estadió puberal es cuestionable dado que es autoreporte sin embargo el error proveniente de esto debiera ser aleatorio y por ende, no sesgar lo estudiado. Finalmente, los sujetos en el estudio son de nivel socioeconómico medio-bajo por lo que es importante remarcar que pueden no reflejar la situación de los niños y adolescentes guatemaltecos en general.

XI. Ventajas

Dentro de las ventajas del estudio encontramos la medición de dureza arterial aórtica (PWV) por Sphygmocor corresponde a mediciones “gold standard” que no se realizan rutinariamente en niños de esta edad. Adicionalmente, contamos con métodos válidos y precisos de medición de adiposidad como DEXA lo que aumenta la validez de las conclusiones. Agregado a lo anterior, se hizo un análisis de sensibilidad en una submuestra de 74 niños en donde se pudo evaluar el potencial efecto del inicio de la pubertad. Finalmente, este estudio se realizó en una población con características nutricionales particulares como es la coexistencia de baja talla y obesidad lo que podría modificar el impacto biológico observado en otras poblaciones. En este sentido, el aporte de este trabajo resulta único.

XII. Resultados

Tabla 1. Características de la población de estudio, estratificado por sexo				
Característica	Total (n=227)	Mujeres (n=108)	Hombres (n=119)	p-value
Edad Cronologica (años)	13.9 ± 2.0	13.8 ± 2.0	14.0 ± 1.98	0.523
Etapa puberal n(%)				0.000
I	44 (19.7%)	9 (8.3%)	35 (30.0%)	
II	60 (26.3%)	39 (36.1%)	21 (17.5%)	
III	57 (25.0%)	30 (27.7%)	27 (22.5%)	
IV	52 (22.8%)	24 (22.2%)	28 (23.3%)	
V	14 (6.1%)	6 (5.5%)	8 (6.7%)	
Talla (cm)	149.9 ± 10.3	147.5 ± 7.6	152.0 ± 11.8	0.001
Z Talla, OMS*	-1.30 ± 1.03	-1.29 ± 1.10	-1.30 ± 0.98	0.919
Talla para la edad < -2, OMS* n(%)	53 (23.3%)	25 (23.3%)	28 (23.3%)	0.996
Peso (kg)	50.0 ± 12.4	49.8 ± 11.4	50.2 ± 13.4	0.819
IMC (kg/m ²)	22.0 ± 4.1	22.4 ± 4.3	21.7 ± 4.0	0.237
Obesidad general				
Z IMC	0.7 ± 1.1	0.8 ± 1.1	0.6 ± 1.2	0.318
Sobrepeso: BAZ >1 y <2 DS OMS* n(%)	64(28.1%)	29(27.1%)	35(29.1%)	0.903
Obesidad: BAZ ≥2DS OMS* n(%)	36(15.8%)	18(16.8%)	18(15%)	0.903
% grasa total DEXA	30.3 (14.4)	35.1 (8.4)	23.8 (12)	0.000
Obesidad central				
Circunferencia de Cintura (cm)	76.2 ± 10.4	76.9 ± 10.4	75.6 ± 10.3	0.340
Circunferencia Cintura ≥ percentil 90** n(%)	24(10.5%)	13(12.0%)	11(9.1%)	0.483
WHtR	0.50 ± 0.06	0.52 ± 0.06	0.49 ± 0.06	0.007
WHtR ≥0.5 *** n(%)	109(47.8%)	62(57.4%)	47(39.1%)	0.006
% grasa tronco DEXA	29.6 (16.8)	35.3 (12.2)	22.5 (15.3)	0.000
Dureza Arterial Aortica				
cf-PWV (m/s)	4.6 (0.6)	4.6 (0.6)	4.6 (0.6)	0.973
Otras variables				
6MWT (m)	550 (92)	526 (86)	570 (86)	0.000
Escolaridad madre <6 años, n(%)	161 (71.5%)	78 (73.5%)	83 (69.7%)	0.195

Los valores están presentados como media ± DE, mediana(RIQ), o n (%)

Z Talla= puntaje z talla para la edad; IMC= Índice de masa corporal; Z IMC= puntaje z IMC para la edad;

DEXA= absorciometría de rayos X de energía dual; WHtR= relación cintura/talla; cf-PWV= dureza aórtica;

6MWT= prueba de seis minutos

*OMS 2007

**Fernández JR, et.al. 2004

***Browning LM, et.al. 2010

Las características de la población de estudio están descritas en la **Tabla 1**, estratificadas por sexo. Se evaluaron 227 participantes (47.6% mujeres). El promedio de edad fue de 13.9 años y la gran mayoría (80%) ya había iniciado la pubertad. Casi un 25% de los sujetos presentaron retraso en el crecimiento según talla mientras que un 28.1% del total de los adolescentes presentaron sobrepeso y un 15.8% obesidad según la clasificación de IMC >1 y >2, respectivamente (OMS 2007). La dureza arterial (cf-PWV) en promedio fue de 4.6 m/s y no hubo diferencias por sexo. Dentro de las diferencias encontradas por sexo vemos que el 91.5% de las mujeres ya había iniciado la pubertad al momento de la evaluación, en comparación con un 70% de los hombres. Peso, talla, % de sobrepeso, obesidad y obesidad central no presentaron diferencias por sexo mientras que la

grasa total y troncal, medida por DEXA, y cintura:estatura (WHtR) fueron más alta en mujeres ($p < 0.000$). La condición física es estadísticamente más alta en los hombres ($p < 0.001$).

Tabla 2. Asociación bivariada entre indicador de adiposidad y cf-PWV (n=227)

	r	β	β 95% IC	p
Adiposidad general				
Z IMC	0.125	0.060	0.010, 0.109	0.017
% grasa total DEXA	0.258	0.011	0.005, 0.018	0.001
Adiposidad central				
Circunferencia de cintura	0.356	0.014	0.009, 0.019	0.000
WHtR	0.362	2.266	1.423, 3.110	0.000
% grasa troncal DEXA	0.285	0.010	0.005, 0.016	0.000

cf-PWV= dureza aórtica; Z IMC= puntaje z IMC para la edad;

DEXA= absorciometría de rayos X de energía dual; WHtR= relación cintura/talla

Los resultados de los análisis bivariados de la relación de los diferentes indicadores de adiposidad, general y central, y dureza arterial aórtica (cf-PWV) se muestran en la **Tabla 2**. Como se presenta en la tabla, en esta muestra todos los indicadores están correlacionados positivamente con cf-PWV ($p < 0.05$). Los indicadores de adiposidad central y % de grasa total presentan correlaciones moderadas mientras que la correlación de adiposidad general- puntaje z de IMC (ZIMC) - presenta una correlación débil. Circunferencia de cintura (CC) y WHtR son los indicadores con mayor correlación ($r=0.356$ y 0.362 respectivamente) seguidos por % grasa troncal DEXA (0.285) y % de grasa total (0.258). Finalizando con ZIMC, que presenta una correlación débil ($r=0.125$).

Tabla 3. Asociación transversal entre indicador de adiposidad y cf-PWV en modelos multivariados (n=212)			
Variables crudas	β	β 95% IC	p
Adiposidad general			
Z IMC	0.066	0.013, 0.119	0.014
% grasa total DEXA	0.018	0.010, 0.027	0.000
Adiposidad central			
Circunferencia de cintura	0.015	0.009, 0.021	0.000
WHtR	2.338	1.422, 3.253	0.000
% grasa troncal DEXA	0.015	0.008, 0.021	0.000
Variables estandarizadas	β_s	β 95% IC	p
Adiposidad general			
Z IMC	0.162	0.032, 0.291	0.014
% grasa total DEXA	0.340	0.191, 0.490	0.000
Adiposidad central			
Circunferencia de cintura	0.342	0.209, 0.475	0.000
WHtR	0.326	0.205, 0.448	0.000
% grasa troncal DEXA	0.329	0.187, 0.471	0.000

Todos los modelos ajustados por talla, actividad física, edad, sexo, NSE, tanner

β_s - coeficiente Beta estandarizado

cf-PWV= dureza aórtica; Z IMC= puntaje z IMC para la edad;

DEXA= absorciometría de rayos X de energía dual; WHtR= relación cintura/talla

Tabla 4. Descripción del estado nutricional y dureza arterial aórtica

	Total (n=227)	normal (n=127)	sobrepeso/obesidad (ZIMC >1)* (n=100)	p-value
Dureza Arterial Aortica				
cf-PWV (m/s)	4.6 (0.6)	4.6 (0.6)	4.6 (0.5)	0.180
	Total (n=227)	normal (n=117)	obesidad central (WHtR \geq 0.5)** (n=110)	p-value
Dureza Arterial Aortica				
cf-PWV (m/s)	4.6 (0.6)	4.5 (0.5)	4.7 (0.5)	0.000

Los valores están presentados como mediana(RIQ) sin ajustar

Z IMC= puntaje z IMC para la edad; WHtR= relación cintura/talla; cf-PWV= dureza aórtica;

*OMS 2007

**Browning LM, et.al. 2010

Tabla 5. Características de la población de estudio, estratificado por etapa puberal						
Característica	Total (n=227)	Tanner I (n=45)	Tanner II (n=60)	Tanner III (n=57)	Tanner IV (n=52)	Tanner V (n=14)
Edad Cronologica (años)	13.9 ± 2.0	12.2 ± 1.5	13.6 ± 1.6	14.6 ± 1.7	14.8 ± 2.0	14.8 ± 2.1
Talla	149.9 ± 10.3	139.7 ± 9.14	148.0 ± 8.31	153.3 ± 8.0	155.3 ± 9.0	156.1 ± 9.1
Z Talla, OMS*	-1.30 ± 1.03	-1.20 ± 1.08	-1.25 ± 1.22	-1.40 ± 0.89	-1.29 ± 0.95	-1.40 ± 0.93
Talla para la edad < -2, OMS* n(%)	53 (23.3%)	12 (27.2%)	17 (28.3%)	12 (21.0%)	10 (19.2%)	2 (14.2%)
Peso (kg)	50.0 ± 12.5	39.8 ± 12.4	47.4 ± 9.9	53.2 ± 12.1	57.2 ± 9.9	53.8 ± 8.2
IMC (kg/m ²)	22.0 ± 4.2	21.1 ± 4.7	20.9 ± 3.6	23.1 ± 4.2	23.5 ± 3.9	19.9 ± 3.1
Obesidad general						
Z IMC	0.7 ± 1.17	0.87 ± 1.27	0.52 ± 1.02	0.83 ± 1.27	1.04 ± 1.08	1.06 e-09 ± 1.03
Sobrepeso: BAZ >1 DS OMS* n(%)	64(28.1%)	8(18.1%)	16(26.6%)	14(24.5%)	23(44.2%)	3(21.4%)
Obesidad: BAZ >2DS OMS* n(%)	36(15.8%)	11(25.0%)	5(8.3%)	12(21.0%)	8(15.3%)	0(0%)
% grasa total DEXA	30.3 (14.4)	28.3 (12.9)	31.2 (9.8)	31.5 (16.9)	32.0 (18.0)	27.7 (14)
Obesidad central						
Circunferencia de Cintura	76.2 ± 10.4	71.0 ± 12.2	75.2 ± 8.2	77.6 ± 10.8	79.8 ± 9.2	77.8 ± 8.3
Circunferencia Cintura ≥ percentil 90** n(%)	24(10.5%)	6(13.3%)	4(6.6%)	7(12.2%)	5(9.6%)	2(14.2%)
WHtR	0.51 ± 0.06	0.50 ± 0.07	0.50 ± 0.05	0.50 ± 0.06	0.51 ± 0.06	0.50 ± 0.06
WHtR ≥ 0.5 ***	109(47.8%)	18(40%)	30(50%)	26(46%)	29(56%)	6(43%)
% grasa troncal DEXA	29.6 (16.8)	24.6 (17)	30.4 (13.9)	32 (16.7)	31.7 (19.5)	26.1 (13)
Dureza Arterial Aortica						
cf-PWV	4.6 (0.6)	4.6 (0.6)	4.6 (0.6)	4.5 (0.6)	4.7 (0.6)	4.8 (0.8)
Otras variables						
6MWT (m)	550 (92)	575 (68)	557 (78)	527 (104)	528 (96)	571 (97)
Escolaridad madre <6 años, n(%)	161 (71.5%)	29 (65.9%)	44 (74.5%)	43 (75.4%)	35 (68.6%)	10 (71.4%)

Los valores están presentados como media ± DE, mediana(RIQ), o n (%)

Z Talla= puntaje z talla para la edad; IMC= Índice de masa corporal; Z IMC= puntaje z IMC para la edad; DEXA= absorciometría de rayos X de energía dual; WHtR= relación cintura/talla;

cf-PWV= dureza aórtica; 6MWT= prueba de seis minutos

*OMS 2007

**Fernández JR, et.al. 2004

***Browning LM, et.al. 2010

Tabla 6. Asociación transversal entre indicador de adiposidad y cf-PWV en modelos multivariados con variables crudas y estandarizadas, estratificado por estadio puberal

	Etapa prepuberal (n=43)			Etapa puberal (n=169)		
Variables crudas	β	β 95% IC	p	β	β 95% IC	p
Adiposidad general						
Z IMC	0.075	-0.050, 0.200	0.234	0.067	0.006, 0.127	0.030
% grasa total DEXA	0.030	0.012, 0.048	0.002	0.014	0.003, 0.023	0.009
Adiposidad central						
Circunferencia de cintura	0.027	0.015, 0.039	0.000	0.011	0.003, 0.018	0.003
WHtR	3.652	1.877, 5.427	0.000	1.663	0.555, 2.770	0.004
% grasa troncal DEXA	0.023	0.010, 0.037	0.001	0.011	0.002, 0.018	0.008
Variables estandarizadas	β s	β 95% IC	p	β s	β 95% IC	p
Adiposidad general						
Z IMC	0.181	-0.125, 0.487	0.237	0.163	0.015, 0.311	0.031
% grasa total DEXA	0.537	0.215, 0.859	0.002	0.243	0.062, 0.423	0.009
Adiposidad central						
Circunferencia de cintura	0.587	0.317, 0.857	0.000	0.240	0.082, 0.397	0.003
WHtR	0.513	0.258, 0.767	0.000	0.246	0.101, 0.390	0.001
% grasa troncal DEXA	0.514	0.224, 0.803	0.001	0.232	0.060, 0.403	0.008

Todos los modelos ajustados por talla, actividad física, edad, sexo, nivel socioeconómico, etapa puberal

β s - coeficiente Beta estandarizado

cf-PWV= dureza aórtica; Z IMC= puntaje z IMC para la edad; DEXA= absorciometría de rayos X de energía dual; WHtR= relación cintura/talla

Los análisis multivariados de la asociación entre diferentes indicadores de adiposidad general y central y dureza arterial, en una muestra de 212 niños, se presentan en la **Tabla 3**. En la primera parte de la tabla se muestran los coeficientes crudos y en la segunda parte se presentan los coeficientes β estandarizados (β s), para poder comparar las fuerza de asociación de los diferentes indicadores entre sí. Tras ajustar por talla, actividad física, edad, sexo nivel socioeconómico y etapa puberal, se observa que todos los indicadores están moderadamente relacionados con cf-PWV (β s entre 0.32 y 0.34), excepto ZIMC que presenta una asociación débil (β s=0.162). Por otro lado, en la **Tabla 4** al comparar cf-PWV por estado nutricional, observamos que no hay diferencia significativa entre normales y obesos medidos por ZIMC ($p=0.180$). Sin embargo, al comparar obesidad central, medido por WHtR, se observa un aumento significativo de cf-PWV en los niños obesos (4.7 (0.5) m/s).

El rol de la etapa puberal se evaluó primero haciendo una descripción de la población de estudio por estadio puberal en la **Tabla 5**. En esta tabla encontramos que la edad promedio en etapa puberal I es de 12.2 años, en etapa puberal II es de 13.6 años, en etapa puberal III es de 14.6 años, en etapa puberal IV y V es de 14.8 años. El retraso en el crecimiento disminuye a partir de la estadio III hasta llegar a un 14% en etapa puberal V. En estadios II y IV hay mayor prevalencia de sobrepeso (26% y 44% respectivamente), mientras que en los estadios I y III mayor prevalencia de obesidad (25% y 21% respectivamente). En estadio IV, más del 55% de los adolescentes presentan obesidad central. Por último, al comparar cf-PWV por etapa puberal, encontramos que en la etapa I, II y III hay una aparente estabilidad, aumentando a partir de etapa IV a V.

En estos análisis transversales, también se evaluó el potencial efecto modificador de la etapa puberal en modelos multivariados, encontrándose que efectivamente la pubertad tiene un efecto modificador en el caso de las variables de adiposidad central (p para la interacción <0.05). Por esta razón, los análisis se presentan estratificados por estadio puberal en la **Tabla 6** ajustando por las mismas variables que la tabla 3. En etapa prepuberal, todos los indicadores de adiposidad general y central están asociados positivamente con aumento de cf-PWV ($p<0.05$) excepto ZIMC ($p=0.234$). En la segunda parte de la tabla, se observa que todos los indicadores están moderadamente relacionados con dureza arterial (β s entre 0.51 y 0.58). En etapa puberal, todos los indicadores de adiposidad general y central están asociados positivamente con aumento de cf-PWV ($p<0.05$). Al comparar los β s, se observa que todos los indicadores, excepto ZIMC, están moderadamente relacionados con dureza arterial (β s entre 0.23 y 0.25). En todos los análisis la asociación más débil fue entre ZIMC y cf-PWV (β s = 0.163; $p= 0.031$).

Tabla 7. Asociación entre indicador de adiposidad y cf-PWV en modelos de medidas repetidas con variables crudas y estandarizadas, estratificado por estadio puberal

	Etapa prepuberal (n=26)			Etapa puberal (n=48)		
Variables crudas	β	β 95% IC	p	β	β 95% IC	p
Adiposidad general						
Z IMC	0.108	-0.042, 0.258	0.152	0.051	-0.046, 0.148	0.298
% grasa total DEXA	0.028	0.0004, 0.0564	0.047	0.005	-0.012, 0.021	0.568
Adiposidad central						
Circunferencia de cintura	0.019	-0.002, 0.041	0.075	0.007	-0.004, 0.018	0.211
WHtR	2.699	-0.393, 5.791	0.085	1.157	-0.606, 2.919	0.195
% grasa troncal DEXA	0.020	-0.001, 0.042	0.062	0.005	-0.007, 0.017	0.451
Variables estandarizadas	β_s	β 95% IC	p	β_s	β 95% IC	p
Adiposidad general						
Z IMC	0.197	-0.112, 0.506	0.205	0.105	-0.092, 0.303	0.292
% grasa total DEXA	0.415	0.047, 0.782	0.028	0.078	-0.145, 0.300	0.491
Adiposidad central						
Circunferencia de cintura	0.375	0.012, 0.738	0.043	0.125	-0.066, 0.316	0.196
WHtR	0.400	0.073, 0.727	0.018	0.134	-0.056, 0.323	0.165
% grasa troncal DEXA	0.379	0.023, 0.736	0.038	0.093	-0.121, 0.307	0.391

Todos los modelos ajustados por talla, actividad física, edad, sexo, tiempo entre mediciones, NSE, etapa puberal

β_s - coeficiente Beta estandarizado

cf-PWV= dureza aórtica; Z IMC= puntaje z IMC para la edad; DEXA= absorciometría de rayos X de energía dual; WHtR= relación cintura/tc

En la **Tabla 7** se muestran los resultados de análisis de medidas repetidas llevados a cabo en una submuestra de 74 niños con datos en prepubertad y pubertad para evaluar la consistencia de los resultados presentados en la Tabla 6. En estos niños también se evaluó el potencial efecto modificador de la etapa puberal entre la asociación de los indicadores de adiposidad y cf-PWV por medio de la estratificación dado el número restringido de sujetos (p para interacción > 0.4). Al igual que en el caso de la muestra transversal observamos que en etapa prepuberal, la asociación entre adiposidad y cf-PWV es de moderada magnitud, mayor a la que se observa en la etapa puberal; nuevamente, el indicador menos asociado a cf-PWV es IMC.

XIII. Discusión

El resultado principal en este estudio es que en una muestra de adolescentes guatemaltecos existe una asociación positiva moderada entre los indicadores de adiposidad general y central y dureza arterial aórtica (cf-PWV), excepto el puntaje z de IMC que presenta una asociación débil. Esta relación de adiposidad general y central es independiente del sexo, edad, estatura del niño, actividad física y NSE. A pesar de que la influencia de adiposidad en PWV ha sido reportada en población pediátrica,(69,70,89) este es el primer estudio en poblaciones déficit de talla o con doble carga de malnutrición, problema nutricional común en Guatemala.

El intervalo de edad de los adolescentes estudiados fue de 9 a 17 años. Retraso en crecimiento estuvo presente en 23% de participantes y 44% tenían sobrepeso u obesidad. Adicionalmente, casi 50% presentó obesidad central medido por WHtR mayor a 0.5. Esta doble carga de malnutrición observada en esta población está en línea con lo reportado a nivel nacional según lo reportado en las últimas encuestas de salud materno-infantil en Guatemala (1998 - 2008).(5) Este fenómeno de doble carga en el niño podría agravar la presentación de enfermedades crónicas en el adulto. Existe evidencia epidemiológica que muestra que el retraso en el crecimiento aumenta el riesgo de obesidad, especialmente central. (92) Al igual que un estudio en Guatemala(15), Sawaya concluye que niños brasileños con obesidad y talla baja presentan mayor obesidad central que sus contrapartes con obesidad pero talla normal. (93,12) Un ambiente pobre nutricional favorecería mayor crecimiento relación tronco:estatura a favor de órganos importantes, por consecuencia mayor acumulación de grasa troncal. (94,95) Actualmente, se sabe que la obesidad central está asociada a factores de riesgo cardiometabólico(13,27,96). El promedio de WHtR, en los adolescentes en este estudio, fue de 0.50. Esto es comparable a un estudio con datos de NHANES en donde el promedio más alto de WHtR fue observado en adolescentes mexicanos-americanos (0.51 ± 0.09),(97) dado que es esta población tiene características similares a las observadas en Guatemala. En otros estudios en donde se estudia a grandes poblaciones de niños de 7-19 años, como China, Korea y Polonia, se reporta un promedio de WHtR menor a 0.45.(98,99) Cuando utilizamos como indicador de obesidad central solo la circunferencia de cintura vemos prevalencias comparables con Mexicanos-Americanos en US (alrededor de 10%) lo que sugiere que a pesar de la elevada prevalencia de baja talla, estos niños también presentan una gran acumulación de adiposidad central.

El promedio de cf-PWV fue de 4.6m/s. En 2010, se publicaron valores de referencia para cf-PWV en una muestra de 1008 niños y adolescentes (entre 6 y 20 años) sanos en Europa y en el norte de Africa. (39) Nuestros resultados están por debajo del percentil 50 de esos valores de referencia, sin embargo, creemos que las tendencias observadas probablemente traducen a algún grado de deterioro vascular temprano. Las diferencias pueden explicarse por diferencias en

la edad, dimensión corporal (101–103) o incluso por el déficit de crecimiento, que no es resuelto por estos valores de referencia. (39) Por último, la diferencia racial parece ser significativa sobre la dureza arterial, como se ha observado en adolescentes saludables americanos y japoneses.(104–106) Nosotros no encontramos diferencias por sexo en PWV lo que, está en línea con Ahimastos(100) en donde se reporta que las diferencias de dureza arterial prepuberales desaparecen en la pubertad debido al efecto de los esteroides. En nuestra muestra la mayoría de niños ya había iniciado la pubertad al momento de la evaluación, 92% y 70% de las mujeres y hombres respectivamente. Las implicaciones a largo plazo de mayor PWV en niños son poco claras debido a la escasez de datos longitudinales en esta edad. Sin embargo, revisiones sistemáticas de dureza arterial aórtica y riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos han encontrado mayor riesgo relativo y hazard ratios para futuros eventos cardiovasculares a medida que PWV aumenta.(67,107)

En nuestro estudio, encontramos una asociación positiva entre adiposidad y dureza arterial aórtica. En adultos, la dureza arterial aórtica (cf-PWV) está fuertemente asociada a varios factores de riesgo cardiovascular incluyendo obesidad.(54,51–53,81) Sin embargo, la evidencia de la asociación entre dureza arterial e IMC en niños y adolescentes no es concluyente. Algunos estudios han encontrado menor dureza arterial o mayor compliancia en niños y adolescentes obesos.(75,108–110) Mientras que Hudson (70), en una revisión sistemática y meta-análisis encontró evidencia moderada de que los niños obesos, medido por IMC, tienen mayor dureza arterial que sus contrapartes con peso normal. Y Cote en una revisión y meta-análisis más reciente concluyó que existe una fuerte asociación entre obesidad infantil (medido por IMC) y dureza arterial central.(69) Estos estudios analizaron diferentes índices de dureza arterial (i.e índice de aumentación, índice β de dureza aórtica y velocidad de onda de pulso periférico y central) y ambos concluyen que hay una mayor asociación con índices de dureza central que con índices periféricos o índices medidos en un solo punto. Esta mayor asociación observada en índices centrales puede deberse a la estructura de la pared arterial. Las arterias centrales tienen una elasticidad más alta como resultado de un radio alto de elastina-colágeno y una disminución de la influencia del tono del músculo liso. Esta elasticidad disminuye hacia los vasos periféricos ya que el radio elastina-colágeno en la pared disminuye y además hay un mayor efecto del volumen y tono del músculo liso sobre la elasticidad del vaso. (111,112) Por lo tanto, las diferencias observadas entre estudios podrían explicarse por los métodos de evaluación de dureza arterial ya que no todos tienen desenlaces predictivos.(89)

Nuestros resultados sugieren que la dureza arterial aórtica está más relacionada con obesidad central que con obesidad general medida como IMC. Estos resultados son similares a los encontrados en la población adulta. Wohlfahrt (81), encontró que los parámetros de obesidad central (circunferencia de cintura,

relación cintura:estatura, relación cintura:cadera) están más asociados con dureza arterial aórtica que el IMC en personas de 25 a 64 años. Estos parámetros de obesidad no se han evaluado en conjunto para evaluar su relación con dureza arterial en niños y adolescentes. Sin embargo, algunos parámetros de obesidad central como grosor de tejido graso preperitoneal y grasa visceral se han asociado a dureza arterial en niños de 10 a 18 años.(113,114) Estas diferencias pudieran explicarse por dos razones principales: el IMC es poco sensible para detectar exceso de adiposidad y los mecanismos de la adiposidad central sobre la salud cardiometabólica tienen un impacto más negativo. En relación a la primera explicación, actualmente, la definición más común de obesidad es basada en el cálculo de IMC, sin embargo tiene una sensibilidad de 0.73 en población pediátrica(22) ya que no es capaz de diferenciar entre exceso de adiposidad y aumento de masa libre de grasa. De hecho, en este estudio, al usar un indicador más directo como porcentaje de grasa total medido por DEXA, observamos una asociación similar a los indicadores de adiposidad central. En cuanto a la segunda explicación, desde mediados de los 90s se reconoce que la adiposidad abdominal y grasa visceral se relaciona con riesgo de enfermedades cardiometabólicas en niños y adolescentes. Previo a ese tiempo se asumía que la obesidad abdominal era un fenómeno de la adultez, especialmente la acumulación de exceso de grasa visceral.(13) Los mecanismos fisiopatológicos que explican la asociación independiente entre obesidad abdominal y dureza arterial aórtica aún siguen sin ser descritos. Un posible mecanismo que vincule obesidad central al aumento dureza arterial aórtica, independiente de los tradicionales factores de riesgo, es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia. El aumento de la dureza arterial aórtica ha mostrado estar vinculada con la insulina.(82,83) Un efecto directo de la insulina en cf-PWV puede estar mediado a través de la activación del sistema nervioso simpático o por la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico evidente en los estados insulino-resistentes. Un efecto indirecto de la insulina esta mediado por la glicosilación de la matriz de proteínas de la pared arterial que llevan a enlaces cruzados entre las fibras de colágeno, aumentando así la dureza arterial. La inflamación y el estrés oxidativo también contribuyen a la dureza arterial.(115) No obstante, el hecho de observar asociaciones también con indicadores generales de obesidad, como DEXA, hacen pensar que el efecto sería más bien derivado del exceso de adiposidad, independiente de que sea ésta central o general.

A pesar de no tener adecuado poder, en este estudio se exploró el potencial efecto de la pubertad encontrándose que en la etapa prepuberal habría un mayor efecto de adiposidad sobre dureza arterial. La etapa puberal no ha sido evaluada en la mayoría de estudios de obesidad y dureza arterial (69) y sigue siendo un vacío en la literatura. La dureza arterial aórtica se sabe que varía durante el crecimiento. Las arterias se ensanchan con la edad y el crecimiento, causando naturalmente un aumento de la compliancia arterial. Tras ajustar compliancia por dimensión corporal, tanto la compliancia como la distensibilidad disminuyen con la

edad. Sin embargo, el aumento de la dureza arterial no es lineal durante la niñez y adolescencia.(116) En un estudio de niños saludables entre 3 y 18 años, se reportó que PWV permaneció estable durante la niñez pero aumentó a partir de los 10.4 años en la niñas y 12.1 años en niños. Sugiriendo una influencia de la etapa puberal más que la edad.(41) Nuestros resultados, en donde se observa una influencia de la adiposidad con aumento de dureza arterial aórtica en etapa prepuberal, están en línea con lo encontrado por Correira-Costa(117). La autora concluye que la obesidad está contribuyendo a la aceleración del daño vascular, específicamente la aterosclerosis.

Limitaciones del estudio

Los resultados de este estudio deben ser interpretados dentro del contexto de sus fortalezas y limitaciones. La mayor limitación es el diseño transversal, lo cual no permite establecer conclusiones de temporalidad y de la relación causal de la asociación. Otra limitación importante es que el tamaño de muestra si bien es elevado para estudios con mediciones más directas de adiposidad, como las que hemos realizado, resulta insuficiente para evaluar si los efectos difieren en subgrupos por ejemplo por sexo, etapa puberal, nivel socioeconómico, estado nutricional. Agregado a esto, la medición de estadio puberal podría ser cuestionable dado que se basa en autoreporte y ya se ha demostrado que esta técnica tiene sesgos particularmente en algunos subgrupos. Por otro lado, nuestra mayor fortaleza es la medición de dureza arterial aórtica (PWV) por Sphygmocor que corresponde al patrón de oro pero que por su complejidad no se realizan rutinariamente en niños de esta edad. Adicionalmente, contamos con métodos válidos y precisos de medición de adiposidad como DEXA lo que aumenta la validez de las mediciones de adiposidad y por ende, de las conclusiones de este estudio.

Conclusiones

Nuestro estudio extiende la evidencia disponible sobre la asociación de cf-PWV con obesidad en la niñez, mostrando que, exceptuando IMC, tanto indicadores generales como centrales de adiposidad se asocian positivamente con dureza arterial en adolescentes guatemaltecos expuestos a doble carga de malnutrición. El seguimiento longitudinal de estos niños permitirá confirmar el rol de PWV como marcador temprano de riesgo cardiovascular y la fuerza de las asociaciones estudiadas. Estos resultados sugieren que para efectos de salud cardiovascular el monitoreo de adiposidad debe incluir indicadores antropométricos de obesidad central y/o indicadores más directos de adiposidad como DEXA.

XIV. Referencias

1. Doak CM, Adair LS, Bentley M, Monteiro C, Popkin BM. The dual burden household and the nutrition transition paradox. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2005 Jan [cited 2016 Jan 28];29(1):129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505634>
2. Popkin BM. An overview on the nutrition transition and its health implications: the Bellagio meeting. *Public Health Nutr* [Internet]. 2002 Feb [cited 2016 Jan 28];5(1A):93–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027297>
3. The Report [Internet]. Available from: <http://globalnutritionreport.org/the-report/>
4. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* [Internet]. 2008 Jan 19 [cited 2014 Jul 9];371(9608):243–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207566>
5. Ramirez-Zea M, Kroker-Lobos MF, Close-Fernandez R, Kanter R. The double burden of malnutrition in indigenous and nonindigenous Guatemalan populations. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 May 5];100(6):1644S – 51S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411307>
6. Barker DJP, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2016 Jan 3];31(6):1235–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540728>
7. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Jul 3 [cited 2015 Aug 27];359(1):61–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3923653&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Uauy R, Kain J, Corvalan C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Jan 28];94(6 Suppl):1759S – 1764S. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3808270&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

9. Kolčić I. Double burden of malnutrition: A silent driver of double burden of disease in low- and middle-income countries. *J Glob Health* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Dec 2];2(2):020303. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3529312&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Clemente APG, Santos CD, Silva AAB, Martins VJ, Marchesano AC, Fernandes MB, et al. Mild stunting is associated with higher blood pressure in overweight adolescents. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 May 30];98(1):6–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146990>
11. Clemente APG, Santos CD da L, Martins VJB, Benedito-Silva AA, Albuquerque MP, Sawaya AL. Mild stunting is associated with higher body fat: study of a low-income population. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2011 Apr 14 [cited 2016 May 30];87(2):138–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21503383>
12. Da Luz Santos CD, Clemente APG, Martins VJB, Albuquerque MP, Sawaya AL. Adolescents with mild stunting show alterations in glucose and insulin metabolism. *J Nutr Metab* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 May 30];2010:943070. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3034971&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. McCarthy HD. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2014 May [cited 2016 Apr 19];73(2):210–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24423184>
14. Pomeroy E, Stock JT, Stanojevic S, Miranda JJ, Cole TJ, Wells JCK. Trade-offs in relative limb length among Peruvian children: extending the thrifty phenotype hypothesis to limb proportions. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Jun 6];7(12):e51795. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3521697&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1999 Jan 15 [cited 2016 Jun 5];149(2):177–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9921963>
16. Walker SP, Gaskin PS, Powell CA, Bennett FI. The effects of birth weight and postnatal linear growth retardation on body mass index, fatness and fat distribution in mid and late childhood. *Public Health Nutr* [Internet]. 2002 Jun [cited 2016 Jun 1];5(3):391–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003649>

17. Force OT. aace/ace position statement on the prevention diagnosis and treatment of obesity - Buscar con Google [Internet]. *Endroc Pract*. 1998 [cited 2016 Apr 19]. p. 4:297–349. Available from: <https://www.google.com/search?q=google&ie=utf-8&oe=utf-8#q=aace%2Face+position+statement+on+the+prevention+diagnosis+and+treatment+of+obesity>
18. Zanini R de V, Santos IS, Chrestani MAD, Gigante DP. Body fat in children measured by DXA, air-displacement plethysmography, TBW and multicomponent models: a systematic review. *Matern Child Health J* [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Aug 29];19(7):1567–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636644>
19. Cornier M-A, Després J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2015 Dec 14];124(18):1996–2019. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947291>
20. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body composition methods: comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2016 Jun 30];2(6):1139–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885303>
21. Wang ZM, Deurenberg P, Guo SS, Pietrobelli A, Wang J, Pierson RN, et al. Six-compartment body composition model: inter-method comparisons of total body fat measurement. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 1998 Apr [cited 2016 Aug 24];22(4):329–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9578238>
22. Javed A, Jumean M, Murad MH, Okorodudu D, Kumar S, Somers VK, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Sep 7];10(3):234–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961794>
23. Wells JCK, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 Dec 10];91(7):612–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2082845&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes Res* [Internet]. 1996 Mar [cited 2016 Apr 19];4(2):201–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8681056>
25. Jahagirdar R, Hemchand KP, Chiplonkar SA, Khadilkar V V, Khadilkar A V. Relationship between body mass index, fat distribution and cardiometabolic

- risk factors in Indian children and adolescents. *Pediatr Obes* [Internet]. 2012 Aug [cited 2016 Apr 19];7(4):E37–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22585579>
26. Aucouturier J, Meyer M, Thivel D, Taillardat M, Duché P. Effect of android to gynoid fat ratio on insulin resistance in obese youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Mar 13];163(9):826–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19736336>
 27. Staiano AE, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Cardiometabolic risk factors and fat distribution in children and adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 Jun 13];164(3):560–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315509>
 28. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Mar 19];30(1):23–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344845>
 29. Lo K, Wong M, Khalechelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2016 Jul 25 [cited 2016 Sep 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27452904>
 30. Zimmet P, Alberti KGM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 May 6];8(5):299–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850473>
 31. Gregory CO, Corvalán C, Ramirez-Zea M, Martorell R, Stein AD. Detection of cardio-metabolic risk by BMI and waist circumference among a population of Guatemalan adults. *Public Health Nutr* [Internet]. 2008 Oct [cited 2016 Jun 5];11(10):1037–45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3730839&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 32. Berber A, Gómez-Santos R, Fanghänel G, Sánchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2001 Dec [cited 2016 Jun 5];25(12):1794–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781760>
 33. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*

[Internet]. 2010 Dec [cited 2016 Mar 13];23(2):247–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20819243>

34. 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* [Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Mar 18];13(3):275–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22106927>
35. Graves L, Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Ness A, Sattar N, et al. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. *Pediatr Obes* [Internet]. 2014 Oct [cited 2016 Apr 11];9(5):327–38. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4238826&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Urbina EM, Williams R V, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Apr 19];54(5):919–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729599>
37. McGill HC. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* [Internet]. 1988 Jan [cited 2016 Apr 19];34(8B):B33–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3042197>
38. Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, et al. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *Am J Hypertens* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Jun 7];28(12):1480–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944878>
39. Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* [Internet]. 2010 Aug [cited 2016 Apr 29];56(2):217–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566959>
40. Fischer D-C, Schreiver C, Heimhalt M, Noerenberg A, Haffner D. Pediatric reference values of carotid-femoral pulse wave velocity determined with an oscillometric device. *J Hypertens* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Jun 7];30(11):2159–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940681>
41. Hidvégi EV, Illyés M, Benczúr B, Böcskei RM, Rátgéber L, Lenkey Z, et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. *J Hypertens* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016

Apr 27];30(12):2314–21. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990356>

42. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Jun 7];238(1):9–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25461733>
43. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* [Internet]. 2001 Mar 6 [cited 2016 Apr 19];103(9):1245–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11238268>
44. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* [Internet]. 1971 Apr [cited 2016 Apr 19];27(4):335–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5572576>
45. Nielsen BL, Nielsen JS, Roin J, Fabricius J. Carotid-femoral pulse wave velocity. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1968 Jun [cited 2016 Apr 19];16(6):658–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5675389>
46. Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens* [Internet]. 1998 May [cited 2016 Apr 19];16(5):577–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9797168>
47. Alli C, Avanzini F, Bettelli G, Colombo F, Torri V, Tognoni G. The long-term prognostic significance of repeated blood pressure measurements in the elderly: SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) 10-year follow-up. *Arch Intern Med* [Internet]. 1999 Jun 14 [cited 2016 Apr 19];159(11):1205–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371228>
48. Hopkins KD, Lehmann ED, Jones RL, Turay RC, Gosling RG. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes Care* [Internet]. 1996 May [cited 2016 Apr 19];19(5):501–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8732717>
49. Urbina EM, Srinivasan SR, Kieltyka RL, Tang R, Bond MG, Chen W, et al. Correlates of carotid artery stiffness in young adults: The Bogalusa Heart

- Study. Atherosclerosis [Internet]. 2004 Sep [cited 2016 Apr 19];176(1):157–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306189>
50. Urbina EM, Brinton TJ, Elkasabany A, Berenson GS. Brachial artery distensibility and relation to cardiovascular risk factors in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 2002 Apr 15 [cited 2016 Apr 19];89(8):946–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950433>
 51. Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 1992 Mar [cited 2016 Apr 19];9(2):114–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1563244>
 52. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* [Internet]. 1990 Jan [cited 2016 Apr 19];37(1):137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2299800>
 53. Vaitkevicius P V, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* [Internet]. 1993 Oct [cited 2016 Mar 21];88(4 Pt 1):1456–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8403292>
 54. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* [Internet]. 1999 May [cited 2016 Mar 7];33(5):1111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334796>
 55. Rossi P, Francès Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens* [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 Apr 27];29(6):1023–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346620>
 56. García-Espinosa V, Curcio S, Castro JM, Arana M, Giachetto G, Chiesa P, et al. Children and Adolescent Obesity Associates with Pressure-Dependent and Age-Related Increase in Carotid and Femoral Arteries' Stiffness and Not in Brachial Artery, Indicative of Nonintrinsic Arterial Wall Alteration. *Int J Vasc Med* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Apr 12];2016:1–11. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4811097&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 57. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, Brusko T, Wasserfall C, Schwartz RF, et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Apr 19];27(12):2911–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562206>

58. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 2001 May [cited 2016 Apr 19];18(5):374–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11472448>
59. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, et al. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. *Circulation* [Internet]. 2000 Apr 4 [cited 2016 Apr 19];101(13):1533–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10747346>
60. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Oct [cited 2016 Apr 19];27(10):2506–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451928>
61. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation* [Internet]. 2005 Sep 20 [cited 2016 Apr 19];112(12):1789–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172286>
62. Litwin M, Trelewicz J, Wawer Z, Antoniewicz J, Wierzbicka A, Rajszys P, et al. Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2016 Apr 19];19(7):767–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15138871>
63. Urbina EM, Bean JA, Daniels SR, D'Alessio D, Dolan LM. Overweight and Hyperinsulinemia Provide Individual Contributions to Compromises in Brachial Artery Distensibility in Healthy Adolescents and Young Adults: Brachial Distensibility in Children. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2007 Jun [cited 2016 Apr 19];1(3):200–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2324206&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
64. Shah AS, Dolan LM, Gao Z, Kimball TR, Urbina EM. Clustering of risk factors: a simple method of detecting cardiovascular disease in youth. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Feb [cited 2016 Apr 19];127(2):e312–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3025419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
65. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arteriosclerosis* [Internet]. Jan

[cited 2016 Apr 19];6(4):378–86. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3524521>

66. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* [Internet]. 2003 Oct [cited 2016 Jun 12];42(4):468–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12953016>
67. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Feb 25 [cited 2016 Jun 12];63(7):636–46. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239664>
68. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Jun 12];35(1):243–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25414255>
69. Cote AT, Phillips AA, Harris KC, Sandor GGS, Panagiotopoulos C, Devlin AM. Obesity and arterial stiffness in children: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Apr 20];35(4):1038–44. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25633314>
70. Hudson LD, Rapala A, Khan T, Williams B, Viner RM. Evidence for contemporary arterial stiffening in obese children and adolescents using pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Apr 27];241(2):376–86. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26071661>
71. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Apr 25];345:e4759. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3458230&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
72. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* [Internet]. 2002 Oct [cited 2016 Apr 27];40(4):441–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12364344>
73. Litwin M, Feber J, Niemirska A, Michałkiewicz J. Primary hypertension is a disease of premature vascular aging associated with neuro-immuno-metabolic abnormalities. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016

Sep 12];31(2):185–94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724169>

74. Litwin M, Feber J, Ruzicka M. Vascular Aging: Lessons From Pediatric Hypertension. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016 Feb 27 [cited 2016 Apr 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27040097>
75. Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, Alvarez J, Fernández-Fornos JA, Redon J. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension* [Internet]. 2012 Aug [cited 2014 Aug 19];60(2):550–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22733475>
76. Hvidt KN, Olsen MH, Holm J-C, Ibsen H. Obese children and adolescents have elevated nighttime blood pressure independent of insulin resistance and arterial stiffness. *Am J Hypertens* [Internet]. 2014 Nov [cited 2016 Apr 27];27(11):1408–15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4263935&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
77. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2008 Nov 13 [cited 2016 Mar 22];359(20):2105–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0801891>
78. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1990 Jul 1 [cited 2016 Apr 27];10(4):497–511. Available from: <http://atvb.ahajournals.org/content/10/4/497.short>
79. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The Atherogenic Lipoprotein Profile Associated With Obesity and Insulin Resistance Is Largely Attributable to Intra-Abdominal Fat. *Diabetes* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2016 Apr 27];52(1):172–9. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/1/172>
80. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* [Internet]. 1984 May 12 [cited 2016 Mar 25];288(6428):1401–4. Available from: <http://www.bmj.com/content/288/6428/1401.abstract>
81. Wohlfahrt P, Somers VK, Cifkova R, Filipovsky J, Seidlerova J, Krajcoviechova A, et al. Relationship between measures of central and general adiposity with aortic stiffness in the general population.

- Atherosclerosis [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Apr 27];235(2):625–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24968316>
82. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* [Internet]. 1995 Mar 1 [cited 2016 Jun 12];91(5):1432–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7867184>
 83. Webb DR, Khunti K, Silverman R, Gray LJ, Srinivasan B, Lacy PS, et al. Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. *Diabetologia* [Internet]. 2010 Jun [cited 2016 Jun 12];53(6):1190–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213236>
 84. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Jun 12];25(1):4–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14698276>
 85. Sakuragi S, Abhayaratna K, Gravenmaker KJ, Reilly CO, Budge MM, Telford RD, et al. Influence of Adiposity and Physical Activity on Arterial Stiffness in Healthy Children The Lifestyle of Our Kids Study. 2009;611–6.
 86. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2007 Sep [cited 2016 Nov 27];85(9):660–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18026621>
 87. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 2004 Oct [cited 2016 Jun 12];145(4):439–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15480363>
 88. Helba M, Binkovitz LA. Pediatric body composition analysis with dual-energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2016 Sep 12];39(7):647–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415261>
 89. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* [Internet]. 2015 Sep [cited 2016 Jun

12];66(3):698–722. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160955>

90. Taylor SJ, Whincup PH, Hindmarsh PC, Lampe F, Odoki K, Cook DG. Performance of a new pubertal self-assessment questionnaire: a preliminary study. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2014 Jun 19];15(1):88–94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237120>
91. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2016 Jun 13];166(1):111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180>
92. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* [Internet]. 2013 Aug 3 [cited 2014 Jul 9];382(9890):427–51. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746772>
93. Sawaya AL, Roberts S. Stunting and future risk of obesity: principal physiological mechanisms. *Cad saúde pública* [Internet]. 2003 Jan [cited 2016 Jan 28];19 Suppl 1:S21–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12886432>
94. Pliakas T, McCarthy HD. Association of leg length with overweight and obesity in children aged 5–15 years: A cross-sectional study. *Ann Hum Biol* [Internet]. 2010 Feb 8 [cited 2016 Nov 20];37(1):10–22. Available from:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03014460903092371>
95. Liu J, Akseer N, Faught BE, Cairney J, Hay J. Use of leg length to height ratio to assess the risk of childhood overweight and obesity: results from a longitudinal cohort study. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2016 Nov 20];22(2):120–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226032>
96. Ryder JR, Vega-López S, Djedjos CS, Shaibi GQ. Abdominal adiposity, insulin resistance, and oxidized low-density lipoproteins in Latino adolescents. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Apr 19];5(1):72. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3832228&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
97. Dong B, Arnold LW, Peng Y, Wang Z. Ethnic differences in cardiometabolic risk among adolescents across the waist–height ratio spectrum: National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Int J Cardiol* [Internet].

2016 Nov 1 [cited 2016 Dec 2];222:622–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27517651>

98. Chung IH, Park S, Park MJ, Yoo E-G. Waist-to-Height Ratio as an Index for Cardiometabolic Risk in Adolescents: Results from the 1998-2008 KNHANES. *Yonsei Med J* [Internet]. Yonsei University College of Medicine; 2016 May [cited 2016 Dec 2];57(3):658–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996566>
99. Nawarycz T, So H-K, Choi K-C, Sung RYT, Li AM, Nelson EAS, et al. Waist-to-height ratio as a measure of abdominal obesity in southern Chinese and European children and adolescents. *Int J Obes* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2016 Dec 2];40(7):1109–18. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26813958>
100. Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, Kingwell BA. Gender Differences in Large Artery Stiffness Pre- and Post Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Nov [cited 2016 Nov 27];88(11):5375–80. Available from:
<http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2003-030722>
101. Kis É, Cseprekál O, Bíró E, Kelen K, Ferenczi D, Kerti A, et al. Effects of bone and mineral metabolism on arterial elasticity in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2009 Dec 10 [cited 2016 Nov 27];24(12):2413–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-009-1292-9>
102. Kis É, Cseprekál O, Horváth Z, Katona G, Fekete BC, Hrapka E, et al. Pulse Wave Velocity in End-Stage Renal Disease: Influence of Age and Body Dimensions. *Pediatr Res* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 Nov 27];63(1):95–8. Available from:
<http://www.nature.com/doi/10.1203/PDR.0b013e31815b47ff>
103. Cseprekal O, Kis E, Schaffer P, Othmane TEH, Fekete BC, Vannay A, et al. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2008 Aug 6 [cited 2016 Nov 27];24(1):309–15. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfn494>
104. Ryliskyte L, Ghiadoni L, Plantinga Y, Janaviciene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, et al. High-frequency ultrasonographic imaging of the endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD) in a brachial artery: normative ranges in a group of low CV risk subjects of different ages. *Proc West Pharmacol Soc* [Internet]. 2004 [cited 2016 Nov 27];47:67–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15633615>
105. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for Evaluating Endothelial Function in Humans. *Hypertension* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2016 Nov 27];49(4):748–60. Available from:
<http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.HYP.0000259601.38807.a6>

106. Remsburg S, Launois SH, Weiss JW. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol* [Internet]. 1999 Sep [cited 2016 Nov 27];87(3):1148–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484589>
107. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2016 Nov 21];55(13):1318–27. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710002809>
108. Dangardt F, Osika W, Volkmann R, Gan L-M, Friberg P. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2008 Sep [cited 2014 Aug 19];28(5):287–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476996>
109. Chalmers LJ, Copeland KC, Hester CN, Fields DA, Gardner AW. Paradoxical increase in arterial compliance in obese pubertal children. *Angiology* [Internet]. SAGE Publications; 2011 Oct [cited 2016 Nov 27];62(7):565–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21421629>
110. Tryggestad JB, Thompson DM, Copeland KC, Short KR. Obese Children Have Higher Arterial Elasticity Without a Difference in Endothelial Function: The Role of Body Composition. *Obesity* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Jan 13 [cited 2016 Nov 27];20(1):165–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2011.309>
111. Bank AJ, Kaiser DR, Rajala S, Cheng A. In vivo human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation. *Circulation* [Internet]. 1999 Jul 6 [cited 2016 Nov 21];100(1):41–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10393679>
112. Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammass R, Kubo SH. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* [Internet]. 1996 Dec 15 [cited 2016 Nov 21];94(12):3263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989139>
113. Hacıhamdioğlu B, Öçal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, Fitöz S, Tutar E, et al. Preperitoneal fat tissue may be associated with arterial stiffness in obese adolescents. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. Elsevier; 2014 May [cited 2016 Nov 21];40(5):871–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462148>
114. Polat TB, Urganci N, Caliskan KC, Akyildiz B. Correlation of abdominal fat accumulation and stiffness of the abdominal aorta in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 Nov [cited 2016 Nov

21];21(11):1031–40. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19189697>

115. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* [Internet]. 2003 Jan 7 [cited 2016 Nov 21];107(1):139–46. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12515756>
116. Senzaki H, Akagi M, Hishi T, Ishizawa A, Yanagisawa M, Masutani S, et al. Age-associated changes in arterial elastic properties in children. *Eur J Pediatr* [Internet]. Springer-Verlag; 2002 Oct 15 [cited 2016 Nov 27];161(10):547–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-002-1025-6>
117. Correia-Costa A, Correia-Costa L, Caldas Afonso A, Schaefer F, Guerra A, Moura C, et al. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity in prepubertal children. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 May 14 [cited 2016 Jun 7];218:37–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232909>