



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**CORRELACION DEL INDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL PEDIATRICO CON VALORES SUBROGADOS DE
DAÑO ENDOTELIAL EN POBLACION INFANTIL**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS**

PRESENTA:

MARIA JOSE GARCES HERNANDEZ

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. JOSELIN HERNANDEZ RUIZ
FACULTAD DE MEDICINA
LABORATORIO DE INVESTIGACION HIPAM
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, DR. EDUARDO LICEAGA.

COMITÉ TUTORIAL: DR. MIGUEL KLÜNDER KLÜNDER, HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
DR. JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA CCADET

CIUDAD DE MÉXICO, 24 de noviembre 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Listado de abreviaturas

VAI	Índice de adiposidad visceral
VAI ^P	Índice de adiposidad visceral pediátrico
EIM	Espesor de íntima media
VDMF	Vasodilatación mediada por flujo
PP	Área de Tejido Adiposo Preperitoneal
TG	Triglicéridos
HDL-C	Colesterol del alta densidad
LDL	Lipoproteína de baja densidad
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance
QUICKI	quantitative insulin sensitivity check index
Matsuda-ISI	Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
SM	Síndrome Metabólico
RI	Resistencia a la insulina
IDF	Federación Internacional de Diabetes
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TAC	Tomografía axial computarizada
US	Ultrasonido
VAT	Tejido adiposo visceral
SAT	Tejido adiposo subcutáneo
IMC	índice de masa corporal
CC	Circunferencia de cintura

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
• Síndrome Metabólico	3
• Tejido adiposo visceral	3
• Índice de adiposidad visceral	4
• Índice de adiposidad pediátrico	5
• Riesgo Cardiometabólico	6
Planteamiento del problema	8
Pregunta de investigación	8
Justificación	8
Hipótesis	8
Objetivo	9
• Objetivo general	9
• Objetivos específicos	9
Diseño y tipo de estudio	10
Metodología	11
• Criterios de elegibilidad.....	11
• Procedimiento.....	11
• Tamaño de la muestra.....	15
• Variables del estudio.....	16
• Análisis estadístico.....	17
Aspectos éticos	18
Financiamiento	18
Resultados	19
• Ajuste del modelo matemático	20
• Tabla demográfica	21
• Características bioquímicas	21
• Características de índices de resistencia a la insulina	23
• Características de EIM	24
• Características de VDMF	25
• Características del área de tejido adiposo preperitoneal	26
• Casos de Esteatosis Hepática no alcohólica	27
• Características del VAI^P	28

• Correlaciones de variables cardiovasculares y el VAI ^P	29
○ Correlación EIM y VAI ^P	29
○ Correlación VDMF y VAI ^P	30
○ Correlación de variables cardiometabólicas con VAI ^P	31
○ Correlación de valores de bioimpedanciometría eléctrica con VAI ^P	31
○ Correlación de índices de resistencia a la insulina y VAI ^P	32
○ Correlación del área de tejido adiposo visceral y VAI ^P	34
• Utilidad clínica del VAI ^P	35
• Curva ROC, EIM y VAI ^P	36
• Regresión logística VAI ^P y EIM	37
• Curva ROC, VDMF y VAI ^P	38
• Regresión logística VAI ^P y VDMF	39
• Curva ROC, VAI ^P y HOMA-IR	40
• Curva ROC, VAI ^P y Matsuda	41
• Hallazgos	42
○ Correlaciones del tejido adiposo preperitoneal	43
• Curvas ROC VAI ^P , área preperitoneal, SM y EIM	44
• Curvas ROC VAI ^P , área preperitoneal, SM y VDMF ...	45
• Curvas ROC VAI ^P , área preperitoneal, SM y HOMA ...	46
• Curvas ROC VAI ^P , área preperitoneal, SM y Matsuda	47
• Criterios de SM y VAI ^P	48
Discusión	52
Conclusiones	56
Perspectivas	56
Limitaciones	57
Bibliografía	58
Anexos	63

AGRADECIMIENTOS

Con esta tesis quiero agradecer a todo el equipo que formó parte de este protocolo. En especial a mi tutor el Dr. Joselín Hernández Ruiz por todo su apoyo, enseñanza y dedicación para que este estudio se lograra completar. Quiero agradecer al Dr. Juan Carlos Alvarenga por sus enseñanzas en estadística y modelos matemáticos, su constante apoyo y por la ayuda con el financiamiento. Gracias a la Dra. Nayely Garibay por impulsarme a realizar la maestría e involucrarme en este mundo de la investigación y por toda la ayuda durante el proceso de este trabajo junto con los estudiantes de la clínica de obesidad infantil del Hospital General de México. Gracias a la Dra. Rosa Quispe por su ayuda y enseñanza en los modelos matemáticos. También quiero mencionar a todo el equipo del HIPAM que con sus comentarios se logró hacer un mejor trabajo, y a las enfermeras Mireya León y Fabiola Serratos por su apoyo en la elaboración del estudio. Otro especial agradecimiento a mi esposo Francisco López Martinelli por su apoyo incondicional durante esta etapa de mi vida.

RESUMEN

Introducción:

El índice de adiposidad visceral (VAI) se ha asociado a enfermedades cardiometabólicas en adultos. Estudios en población pediátrica no han logrado demostrar alguna asociación del VAI con daño cardiometabólico en niños, probablemente debido a que no está ajustado a valores pediátricos. Nosotros adaptamos este VAI, ajustando los valores a población pediátrica, creando el índice de adiposidad visceral pediátrico (VAI^P). Este nuevo índice no ha sido valorado frente a variables de daño cardiometabólico para evaluar su utilidad.

El objetivo de este estudio es ajustar este nuevo VAI^P por edad, y evaluar la correlación con variables de daño cardiovascular en niños.

Métodos:

Se realizó el ajuste del VAI^P por edad utilizando la misma base de datos con la que fue creado (211 niños y 185 niñas, de 5 a 17 años de edad). Los valores de triglicéridos (TG) y colesterol de alta densidad (HDL-C) fueron ajustados por edad (<10 años y ≥ 10 años), con el fin de disminuir el sesgo de los cambios fisiológicos durante el desarrollo puberal. El índice de masa corporal (IMC) se transformó a valores de z y la circunferencia de cintura (CC) se ajustó por edad mediante una ecuación lineal. Posteriormente se realizó la correlación del VAI^P con variables de daño cardiometabólico en otros 75 sujetos. Se utilizó correlación de Pearson y Spearman, una $p < 0.05$ se consideró significativa. Se utilizó el programa SPSS v 22 para el análisis. Se realizaron curvas ROC para encontrar un punto de corte efectivo para VAI^P y se realizó una regresión logística para evaluar el valor predictivo del VAI^P frente al EIM. Otras variables de daño metabólico también fueron evaluadas (HOMA-IR, QUICKI, Matsuda-ISI) frente al VAI^P.

Resultados:

Se observó una correlación positiva entre el VAI^P y EIM ($r = 0.682$, $p < 0.001$), VDMF ($r = -0.510$, $p < 0.001$), HOMA-IR ($r = 0.518$, $p < 0.001$), QUICKI ($r = -0.481$, $p < 0.001$), y Matsuda-ISI ($r = -0.542$, $p < 0.001$). Se encontró un punto de corte para VAI^P de 2.7 para predecir alteraciones en el EIM, con una alta sensibilidad (97%) y especificidad (71%). También se encontró una alta sensibilidad y especificidad para detectar a niños con resistencia a la insulina. Los resultados de la regresión logística del VAI^P reporta una OR de 3.3 (IC 95% 1.86 – 5.81, $p < 0.001$) para predecir alteraciones en el EIM, y una OR de 1.5 (IC 95% 1.19 – 2.00, $p = 0.001$). El tejido adiposo preperitoneal presentó una alta asociación con EIM ($r = 0.785$, $p < 0.001$).

Conclusiones:

El VAI^P se correlaciona con variables de daño cardiometabólico en población infantil. Presta una alta sensibilidad para detectar a niños con riesgo de resistencia a la insulina y de alteraciones cardiovasculares; por lo que puede servir como herramienta de tamizaje para la detección de niños en riesgo cardiometabólico.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la prevalencia de obesidad mórbida en México en adolescentes incrementó un 11.7% en un periodo de 6 años (2006-2012), y un 1.4% en niños menores de 5 años ((*Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012*, 2012)). La obesidad infantil incrementa el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares en edad adulta, las cuales son las principales causas de muerte en nuestro país (Enfermedades cardíacas y DM2) ((“Instituto Nacional de Estadística y Geografía - Temas estadísticos,” 2013)). Es importante detectar de manera temprana a los niños con sobrepeso y obesidad que tengan riesgo de presentar alguna enfermedad metabólica o cardiovascular.

SÍNDROME METABÓLICO

Los niños con mayor riesgo son los que presentan Síndrome Metabólico (SM). El SM es un conjunto de factores de riesgo metabólico que se asocian con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y DM2 en adultos. La prevalencia del SM en niños es del 6 al 9% de la población pediátrica, incrementando hasta 44% en niños con obesidad. (L. Lee & Sanders, 2012) La prevalencia en niños mexicanos de 10 a 18 años es de 6.5%, incrementando hasta 20% en niños con obesidad. (Rodríguez-Moran Diabetes Care 2004, Juárez-López BMC Public Health 2010) Morrison et al, observaron que la presencia de SM en la infancia, aumenta hasta 9.4 veces el riesgo de presentar SM en edad adulta, y 11.5 veces más riesgo de DM2. (Morrison, Friedman, Wang, & Glueck, 2008). Actualmente no existe un consenso sobre los criterios específicos para el diagnóstico de este síndrome en la edad pediátrica, sobre todo en niños menores de 10 años. En el 2007 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estableció un conjunto de criterios para establecer un diagnóstico unificado de síndrome metabólico en niños, ya que existen varios estudios con diferentes definiciones (Alberti & Zimmet, 2007, Lee L, Arrington Sanders R Peds in Rev 2012).

Síndrome Metabólico (SM) en niños y adolescentes de acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (Alberti & Zimmet, 2007)

Edad (años)	Obesidad * CC (circunferencia de cintura)	Triglicéridos	HDL-C	Presión Arterial	Glucosa (mg/dl) o DM2
6 a <10	≥ percentil 90	No se puede diagnosticar el SM, aunque se deben realizar más mediciones si hay antecedentes familiares de SM, DM2, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, HTA y/u obesidad.			
10 a < 16	≥ percentil 90 o el umbral para adultos	≥ 150 mg/dl	< 40 mg/dl	Sistólica ≥ 130 mmHg Diastólica ≥ 85 mmHg	≥ 100 mg/dl o DM2; Si ≥ 100 mg/dl se recomienda COTG
> 16	≥ 94 cm varones ≥ 80 cm mujeres	≥ 150 mg/dl o hipertrigliceridemia en tratamiento	< 40 mg/dl varones < 50 mg/dl mujeres	Sistólica ≥ 130 mmHg Diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento de HTA	≥ 100 mg/dl o DM2; Si ≥ 100 mg/dl se recomienda COTG

Estos criterios no son suficientes para poder identificar a todos los niños en riesgo. Los niños menores de 10 años carecen de valores específicos para este síndrome, a pesar de presentar el mismo riesgo. El criterio de glucosa sérica en ayuno por encima de 100 mg/dl no es suficiente para detectar a niños en riesgo metabólico, ya que muchos niños que ya presentan resistencia a la insulina pueden compensar los niveles de glucosa adecuadamente debido a la hiperinsulinemia. (Andersen et al., 2015) Por otro lado, se considera una alteración en la presión arterial una cifra de presión arterial sistólica por encima de 130 mmHg y diastólica por encima de 85 mmHg, mientras que la definición adecuada de hipertensión en niños debe considerar una presión arterial sistólica y/o diastólica por encima del percentil 95 para edad y sexo. (4 reporte BP niños)

Otros autores han descrito que el SM en población pediátrica predice aterosclerosis y DM2 en edad adulta, pero su predicción no es superior a la que presenta el índice de masa corporal (IMC). (Magnussen et al., 2010) Por lo que se requieren nuevas herramientas para detectar a la población en riesgo, principalmente detectar a niños con obesidad que son metabólicamente enfermos de los metabólicamente sanos, con el fin de darles un manejo específico.

La circunferencia de cintura (CC) \geq percentil 90 para edad, es el único criterio del SM que se considera en niños menores de 10 años. Ésta predice de manera independiente la presencia de resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia. (S. Lee, Bacha, & Arslanian, 2006) La CC es una medida antropométrica que refleja el exceso de tejido adiposo. Lamentablemente no es capaz de diferenciar entre tejido adiposo subcutáneo (SAT), del tejido adiposo visceral (VAT). (Spolidoro et al., 2013) Esto es importante, ya que se ha observado que el aumento en VAT y no del SAT, es el causante de las alteraciones metabólicas. (Fox et al., 2007) Incluso algunos autores han encontrado que individuos con un IMC normal y con alteraciones metabólicas, generalmente son secundarias a un tejido adiposo visceral, estos individuos se les cataloga como “peso normal, metabólicamente obesos”. Existen también sujetos con obesidad (IMC $>$ 30 kg/m²) que se encuentran metabólicamente sanos, los cuales se catalogan como “obeso metabólicamente sano”, éstos tienen menor cantidad de tejido adiposo visceral. (Tchernof & Després, 2013)

TEJIDO ADIPOSO VISCERAL

El tejido adiposo esta compuesto por adipocitos, el 80% del contenido es grasa y el resto se conforma por proteínas, minerales y agua. Su principal función es el almacenamiento de energía, insolación termal, y amortiguador mecánico. (Staiano & Katzmarzyk, 2012)

El acúmulo de tejido adiposo visceral se genera cuando existe un exceso en la ingesta de energía. Éste puede variar de persona a persona, ya que existen muchos factores que afectan este proceso, por ejemplo la edad, el género, la genética, la etnia, el sistema endocanabinoide, la hormona de crecimiento, el estrés, factores nutricionales y la actividad física. (Tchernof & Després, 2013)

A mayor edad, mayor es la acumulación de tejido adiposo. Los hombres y las mujeres tienen una distribución de grasa diferente. Los hombres acumulan más tejido graso en región abdominal y el tronco, mientras que las mujeres acumulan más en cadera y muslo. Y en general ellas tienen más porcentaje de grasa que los hombres. El sexo masculino acumula más porcentaje de tejido adiposo visceral, mientras que la mujer acumula más tejido adiposo subcutáneo. (Karastergiou, Smith, Greenberg, & Fried, 2012; Palmer & Clegg, 2015)

La acumulación de tejido adiposo a nivel visceral provoca lipotoxicidad, afectando otros órganos del cuerpo. La obesidad visceral se considera como parte de un fenotipo que se compone de disfunción en el almacenamiento del tejido adiposo y acumulación ectópica de triglicéridos en otros órganos. (Després, 2011) Este exceso en el almacenamiento de triglicéridos, genera cambios en el tejido adiposo, tales como RI, disminución de la producción de adiponectina, incremento de citocinas pro-inflamatorias como TNF- α , IL-6, entre otras. Estos cambios son considerados como disfunción del tejido adiposo (Després et al., 2008a). El tejido adiposo visceral se encuentra directamente asociado a DM2, enfermedades cardiovasculares y SM. (Bays, 2014)

Los pacientes que presentan un aumento en el tejido adiposo visceral, presentan un estado de dislipidemia, provocando un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico. El incremento en la tasa lipolítica del tejido adiposo visceral, genera un acúmulo excesivo de ácidos grasos libres los cuales son enviados al hígado, en donde provocan un incremento en la producción de glucosa, e hiperinsulinemia. (Longo & Shulman, 2014) La dislipidemia en sujetos con obesidad se caracteriza principalmente por un incremento en triglicéridos y una disminución en colesterol HDL (C-HDL). (Tchernof & Després, 2013) Ambas características forman parte de la “triada aterogénica”, la cual es un factor de riesgo cardiovascular. (M Mobarak Hossain, 2013)

Para poder evaluar la cantidad de tejido adiposo visceral, es necesario utilizar estudios de imagen. El estándar de oro es la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC). Lamentablemente no siempre se puede recurrir a éstos, ya que son costosos y en el caso del TAC, genera mucho daño por radiación, aumentando el riesgo de padecer cáncer, por lo que se debe evitar en niños. (Miglioretti et al., 2013) Una alternativa para la evaluación del tejido adiposo visceral, es el uso de ultrasonido. La medición del grosor de la grasa preperitoneal, correlaciona fuertemente con el tejido adiposo visceral, por lo que puede ser un marcador subrogado de grasa visceral. (Mook-Kanamori et al., 2009)

ÍNDICE DE ADIPOSIDAD VISCERAL

Debido a la falta de herramientas clínicas, sencillas y económicas para valorar a sujetos con riesgo cardiometabólico, así como la necesidad de entender y valorar la distribución y disfunción del tejido adiposo visceral; Amato et al, crearon un modelo matemático llamado índice de adiposidad visceral (VAI). Este modelo está conformado por medidas antropométricas (IMC, CC) y bioquímicas (TG, HDL), implicadas en la detección y fisiopatología del tejido adiposo visceral. (Amato et al., 2010) Se validó frente a RMN (estándar de oro para la detección de tejido adiposo

visceral) y clamp euglicémico hiperinsulinémico (estándar de oro para diagnóstico de resistencia a la insulina). Se observó que el VAI es un buen predictor para desenlaces cardiovasculares, como enfermedad coronaria e infarto agudo al miocardio. Presentó una correlación significativa con el síndrome metabólico y con eventos cardio y cerebrovasculares en adultos. (Amato et al., 2010) Ha sido fuertemente asociado con la síntesis de citocinas, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y aterosclerosis; por lo que se ha propuesto como un índice de riesgo cardiometabólico en adultos. (Amato et al., 2014; Ciresi, Amato, Pizzolanti, & Giordano Galluzzo, 2012)

Otros estudios han encontrado asociaciones de este índice con otras alteraciones cardiometabólicas en pacientes adultos. Al-Daghri et al estudiaron la asociación del VAI con HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment – Insulin Resistance) y adiponectina, encontrando una correlación positiva con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y una correlación negativa del VAI con los niveles de adiponectina en sujetos con obesidad. (Al-Daghri et al., 2013) También se observó en un estudio de 5138 sujetos, una asociación entre VAI y marcadores subrogados de rigidez arterial, siendo el VAI un indicador independiente de esta alteración cardiovascular. (Yang et al., 2014) Androulaskis et al demostraron una correlación positiva entre el VAI y alteraciones en personas con síndrome de ovario poliquístico (PCOS), como anovulación, peso corporal, glucosa en ayuno, y resistencia a la insulina. (Androulakis et al., 2014) Amato et al encontraron una asociación positiva entre VAI y adipocitocinas en pacientes con Diabetes Mellitus, observando una mejor correlación que otros índices cardiometabólicos. (Amato et al., 2014)

Este modelo matemático, se extrapoló a la población pediátrica, con el fin de detectar a niños con riesgo cardiometabólico. En este estudio se observó una pobre correlación con HOMA-IR, glucosa, leptina e IMC. Se reporto una asociación independiente con niveles de glucosa sérica; pero estas asociaciones fueron muy bajas y no fueron superiores a las que presenta el IMC por sí solo. (Al-Daghri et al., 2014)

ÍNDICE DE ADIPOSIDAD PEDIÁTRICO

Al extrapolar el VAI a la población pediátrica, Al-Daghri et al observaron una pobre asociación entre este índice con HOMA, y ninguna asociación con leptina, IL6, glucosa, adiponectina y PCR, probablemente este resultado sea causa de la falta del ajuste del VAI a la población pediátrica, ya que los valores que utiliza este modelo matemático, son valores de adulto. (Al-Daghri et al., 2014) Por lo que en el Hospital General de México, nosotros propusimos un nuevo modelo matemático de índice de adiposidad visceral pediátrico (VAI^P), utilizando valores de población pediátrica. (Garcés et al., 2014) El nuevo VAI^P no se ha evaluado aún frente a variables de riesgo cardiometabólico en niños.

Se requiere ajustar este nuevo modelo matemático, ya que los componentes bioquímicos varían dependiendo la edad y cambios hormonales de los niños y niñas. Jefferey et al observaron que los cambios hormonales de la pubertad inician alrededor de los 10 años de edad, con el pico la hormona luteinizante (LH), incluso antes de iniciar con cambios en el estadio de Tanner. (Jeffery et al., 2012)

RIESGO CARDIOMETABOLICO EN NIÑOS

Para poder evaluar este modelo matemático, se requieren de variables de riesgo cardiometabólico, como los índices de resistencia a la insulina, y variables subrogadas de daño cardiovascular.

La obesidad infantil es el principal factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina (RI). Ésta se puede evaluar de diferentes maneras. El estándar de oro es el clam euglicémico hiperinsulinémico, lamentablemente es un estudio con alto costo y complejo, por lo que no tiene mucha utilidad clínica. (Basila, Hernández, & Alarcón, 2011; Levy-Marchal et al., 2010) Otras mediciones utilizadas comúnmente en la clínica diaria, son los índices de RI. El HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) y el QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) son herramientas útiles y sencilla, que nos aporta información sobre RI en ayuno respectivamente. (Cuartero, Lacalle, Lobo, & Vergaz, 2007; Katz et al., 2000) Matsuda-ISI (Matsuda-DeFronzo insulin sensitivity index) es otra forma de evaluar la sensibilidad a la insulina, mediante el uso de una curva oral de tolerancia a la glucosa (COTG), por lo que se convierte en una prueba dinámica. (Matsuda & DeFronzo, 1999)

La hiperinsulinemia observada en niños con RI, provoca alteraciones a nivel cardiovascular. El incremento en la insulina provoca alteraciones en la presión arterial, colesterol de alta densidad (HDL-C), triglicéridos (TG) y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. (Andersen et al., 2015) Muchos niños con obesidad y sobrepeso presentan una dislipidemia aterogénica desde edades tempranas. La dislipidemia aterogénica se caracteriza por la presentar elevación en TG y disminución de HDL-C. (McCrindle, 2006) Es una anomalía lipídica que predispone a aterosclerosis en edad adulta. (Magnussen et al., 2009)

Es poco probable que sujetos en edad pediátrica presenten infarto agudo al miocardio o evento vascular cerebral, pero se ha observado que desde edades tempranas comienzan a presentar evidencia clínica de daño endotelial, sobretodo niños que padecen de obesidad. (Alpsoy et al., 2014) Niños con factores de riesgo como obesidad, o enfermedades hereditarias como hipercolesterolemia familiar, tienen mayor riesgo de daño endotelial, e incrementan el riesgo de aterosclerosis en la edad adulta. (Juonala et al., 2010) Estos daños se puede observar mediante ultrasonido, realizando una medición del espesor de intima media carotidea, y valorando la capacidad de distensión de la arteria braquial. (Doyon et al., 2013) El espesor de la íntima media carotidea (EIM) y la vasodilatación mediada por flujo (VDMF), son marcadores subrogados de daño cardiovascular. (Skilton & Celermajer, 2006) La VDMF es un indicador de disfunción endotelial, y nos proporciona información de la regulación del tono vascular. El EIM es importante en la evaluación subclínica de aterosclerosis, y es mejor predictor para aterosclerosis que la VDMF. (Fang, Zhang, Luo, Yu, & Lv, 2010)

El Espesor de Intima Media se ha considerado un marcador subrogado de daño endotelial y marcador subclínico de pronóstico de aterosclerosis en niños y en adolescentes. (Peters & Bots, 2013)(Le, Zhang, Menees, Chen, & Raghuvier, 2010) Este engrosamiento aumenta conforme a la edad del sujeto (Doyon et al., 2013) y es secundario a depósitos de lípidos y proliferación de células de músculo liso.

(Skilton & Celermajer, 2006). Niños con sobrepeso y obesidad presentan mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en comparación con aquellos que inician con obesidad en la vida adulta. La aterosclerosis se genera debido a un desbalance entre las sustancias secretadas y producidas por el endotelio, conllevando a su disfunción. El proceso de aterosclerosis inicia con el acoplamiento de monocitos y linfocitos a células endoteliales. Se ha observado que este acoplamiento se encuentra influenciado por moléculas de adhesión. Niños con obesidad presentan incremento en algunas células de adhesión como ICAM-1, VCAM-1, y E-selectina. (Glowinska, Urban, Peczynska, & Florys, 2005). Otros estudios también han encontrado mayor grosor de íntima media en niños con obesidad, que en niños eutróficos.(Fang et al., 2010)

Planteamiento del problema

La obesidad infantil puede acompañarse de alteraciones cardiometabólicas severas. Los criterios de síndrome metabólico en población pediátrica son insuficientes para detectar a todos los niños en riesgo. El Índice de adiposidad visceral ha demostrado ser una herramienta útil para predecir daños cardiovasculares y metabólicos en adultos. Al extrapolar la fórmula a población pediátrica, no se observó correlación con valores de riesgo metabólico en niños. Por lo que, en el Hospital General de México "Dr Eduardo Liceaga", construimos un índice de adiposidad visceral pediátrico (VAI^P) con valores ajustados a población infantil. Éste no se ha evaluado aún frente a variables de daño cardiovascular ni metabólico. Por lo que se requiere de un nuevo estudio para valorar la asociación de este VAI^P con daño cardiovascular en población pediátrica.

Pregunta de investigación

¿El índice de adiposidad visceral pediátrico (VAI^P) se asocia a alteraciones de daño cardiovascular en la infancia, como el espesor de íntima media (EIM) y velocidad de dilatación mediada por flujo (VDMF)?

Justificación

Las principales causas de muerte en México son la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad isquémica del corazón. La obesidad infantil aumenta el riesgo de padecer estas enfermedades en la edad adulta, ya que desde edades tempranas los niños y niñas pueden tener daños metabólicos y disfunción endotelial. México tiene una alta incidencia de niños con obesidad y sobrepeso, lo cual ha generado un problema serio de salud pública. Muchos de estos niños presentan además criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico. Los criterios del síndrome metabólico en edad pediátrica son útiles para detectar a niños con alteraciones, pero son insuficientes, ya que no existen criterios para niños menores de 10 años de edad. Por otro lado, estos criterios son dicotómicos, siendo herramientas poco útiles para evaluar la evolución de estos niños. Hacen falta instrumentos no invasivos y económicos para detectar de manera oportuna a niños y niñas con riesgo cardiometabólico y poder evaluar su evolución.

El índice de adiposidad visceral ha resultado ser de utilidad en población adulta. Probablemente éste podría funcionar en edad pediátrica si se realizan adaptaciones al modelo. De ser así, este índice ajustado a pediatría nos podría ayudar a diferenciar a niños y niñas con riesgo cardiometabólico, y a llevar un seguimiento durante su evolución.

Hipótesis

Si el índice de adiposidad visceral pediátrico (VAI^P) funciona como indicador de la distribución y disfunción de tejido adiposo visceral, y esto provoca alteraciones metabólicas y cardiovasculares; **entonces** el VAI^P correlacionará de manera importante ($r > 0.4$) con marcadores subrogados de daño endotelial, como el aumento del espesor de la íntima media (> 0.6 mm) y la disminución de la velocidad de dilatación mediada por flujo ($< 10\%$) en población pediátrica.

Objetivo General

Evaluar la correlación entre el VAI^P y marcadores subrogados de daño endotelial (EIM y VDMF) en población infantil.

Objetivos específicos

- Ajustar valores del VAI^P por edad
- Evaluar diferencias entre percentilas de IMC
- Correlacionar el VAI^P con:
 - **Otras variables de riesgo cardiometabólico (IMC, CC, Índice Cintura/talla, relación TG/HDL)**
 - **Composición corporal**, mediante análisis de impedancia bioeléctrica.
 - Marcadores de **resistencia a la insulina** (HOMA, Matsuda, QUICKI, Insulina basal)
 - Marcadores subrogados del **tejido adiposo visceral** (área de tejido adiposo preperitoneal por ultrasonido)

Diseño del estudio

Clasificación:

Se trata de un estudio observacional, transversal, prolectivo y analítico.

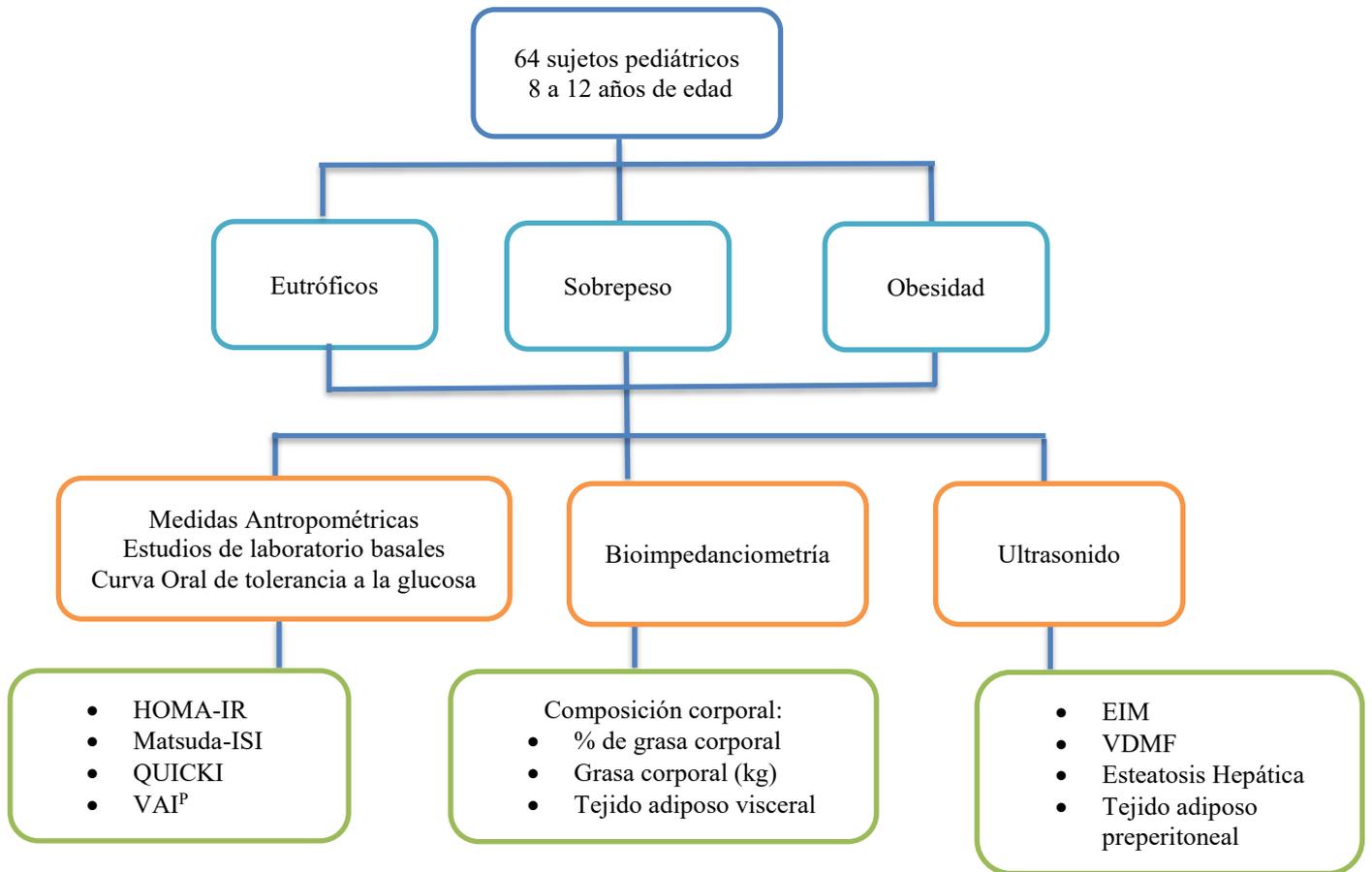
Observacional: ya que no se realizará ninguna intervención, únicamente se observarán las características del sujeto.

Transversal: ya que se estudiará a los participantes en un sólo momento, y no se valorará a los sujetos durante un periodo de tiempo.

Prolectivo: la obtención de la información se realizará simultáneamente con los resultados obtenidos durante el estudio.

Analítico: se valorará la asociación entre variables. El VAI^P y EIM, VDMF.

Diseño del estudio



METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Grupo población

Se estudiaron a niños en edad escolar, de 8 a 12 años de edad. Invitados de escuelas aledañas al Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Lugar donde se realizó el estudio

Hospital General de México, "Dr Eduardo Liceaga".
Dr. Balmis # 148
Col. Doctores
Del. Cuauhtémoc
Cp. 06726 Ciudad de México

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Niños y niñas entre 8 y 12 años de edad
- Con consentimiento y asentimiento informado firmado

Criterios de exclusión

- Presencia de diabetes mellitus, patología endócrina o metabólica previamente diagnosticada que influya en los resultados bioquímicos y de imagen
- Administración de medicamentos que alteren los resultados bioquímicos o de imagen.
- Niños y niñas con datos de infección.

Criterios de eliminación

- Retiro voluntario del padre o del niño antes de realizarle los exámenes de laboratorio o de imagen.

Procedimiento

El día de entrega de boletas en las escuelas aledañas al hospital, se invitó a niños y padres de familia a participar en el proyecto de investigación. Los niños junto con los padres de familia acudieron al Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" el día que se les citó. Previa firma del consentimiento informado y asentimiento informado, se les pidió que pasaran al área de consultorio para aplicar un examen físico. El examen físico constó de mediciones antropométricas y valoración de estadio de Tanner.

Mediciones antropométricas

El peso de cada sujeto se obtuvo mediante la báscula del analizador de composición corporal iOi 353, con el niño o niña con ropa ligera y sin zapatos (escala de medición 0.1 kg). La estatura se midió con estadiómetro colocado sobre la pared, con el niño o niña sin zapatos (escala de medición 0.1 cm). Mediante estas mediciones se calculó el índice de masa corporal (IMC) mediante la siguiente

fórmula: $\text{peso} / (\text{talla})^2$, en donde el peso fue en kg y la talla en m. Se calculó el z score de IMC mediante una calculadora online específica para población pediátrica, obtenida de la siguiente plataforma: <http://www.quesgen.com/BMIPedsCalc.php>
Los valores de peso, talla, y z score de IMC de esta calculadora, están basados en referencias pediátricas por sexo y edad de la CDC.

Las mediciones de cuello, cintura y cadera fueron realizadas con cinta métrica. La circunferencia de cintura se midió en el punto medio entre la cresta iliaca y la última costilla. La cadera se midió a la altura de las crestas iliacas.

Se tomaron signos vitales como frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, y presión arterial. La presión arterial se tomó con esfigmomanómetro ajustado a población pediátrica.

Medición de Tanner

La estratificación del estadio de desarrollo puberal se realizó en base a la descripción propuesta por Marshall y Tanner. (Marshall & Tanner, 1970; Tanner, 1962)

Para el sexo femenino se consideran 5 estadios del desarrollo mamario y púbico de la siguiente manera:

Tanner mamario 1: sin crecimiento de la glándula mamaria, con ligera elevación del pezón

Tanner púbico 1: Sin vello o sólo vello corporal en la región del monte de venus

Tanner mamario 2: Crecimiento de la glándula mamaria con elevación y aumento del tamaño de la areola.

Tanner púbico 2: Inicia aparición de vello intralabial ligeramente pigmentado

Tanner mamario 3: Crecimiento mayor de la glándula y areola, sin separación de sus contornos

Tanner púbico 3: Vello más abundante en región intralabial y en monte de venus grueso, pigmentado y ligeramente rizado

Tanner mamario 4: Crecimiento mayor de la glándula y areola, pero con proyección de la areola y del pezón por encima del nivel de la mama

Tanner púbico 4: Vello más grueso y pigmentado extendido a toda la región pubiana, sin alcanzar aparición en ingles y muslos

Tanner mamario 5: Proyección franca del pezón. El contorno de la mama y de la areola se fusionan.

Tanner púbico 5: El vello se extiende a ingles y muslos. Adquiere forma de triángulo invertido.

Para el sexo masculino los 5 estadios genital y púbico se consideran de la siguiente manera:

Tanner genital 1: Pene de características y dimensiones prepuberales. Testículos con volumen menor a 4ml

Tanner púbico 1: Vello en pubis ausente o de características corporales

Tanner genital 2: Crecimiento del pene y testículos con volumen entre 4-8ml

Tanner púbico 2: Vello fino ligeramente pigmentado en la base del pene

Tanner genital 3: Aumento de la longitud y grosor del pene con volumen testicular entre 10-15ml

Tanner púbico 3: Vello que se engruesa, pigmenta y riza en la base del pene y en el parte central del escroto

Tanner genital 4: Aumento del tamaño del pene con diferenciación importante del tamaño del glande. Pigmentación del escroto y volumen testicular entre 15-20ml

Tanner púbico 4: Extensión del vello grueso, rizado y pigmentado a todo el escroto y base del pene

Tanner genital 5: Características peneanas del adulto. Volumen testicular de 25ml

Tanner púbico 5: Distribución del vello del adulto extendido a ingles y muslos.

Medición de Bioimpedanciometría

Se valoró el porcentaje de grasa corporal, cantidad de grasa corporal y abdominal mediante el analizador de composición corporal iOi 353. Previamente medida la talla del participante, se solicitó colocar ambos pies descalzos sobre la báscula de la bioimpedanciometría.

Medición de rigidez arterial

El espesor de intima media y la vasodilatación mediada por flujo, se midieron con un equipo de ultrasonido de alta resolución computarizado, con doppler color, en tiempo real, doppler dúplex, con tercera y cuarta dimensión, con transductor lineal multifrecuencia de entre 2 y 12 MHz. Marca General Electric modelo Voluson 730 (2008).

El paciente se colocó en decúbito supino en la cama de exploración. El paciente gira la cabeza hacia el lado contrario al que se analizará la carótida, y se aplica gel para la colocación de la interfase del transductor en piel. El ángulo insonación se colocó entre 45 y 60 grados. Se registró del espesor intima media carótida común izquierda pared posterior a 2 cm de la bifurcación.

Posteriormente se evaluó la tensión arterial sistólica y diastólica brazo izquierdo con un baumanómetro pediátrico. Se registró la distensión máxima y mínima de la arteria humeral izquierda en pre isquemia. La imagen de la arteria braquial se adquirió justo por encima de la fosa antecubital. Se obtuvo una imagen en escala de grises donde se distingan claramente el lumen de la arteria braquial (humeral) y el complejo mio-intimal tanto anterior como posterior. Posteriormente se colocó un manguito de los utilizados comúnmente para el control de la tensión arterial adecuado a la circunferencia del brazo del paciente. Se midió el diámetro de la arteria humeral en eje largo tanto con eco 2D como con eco M. Para la obtención de

la vasodilatación mediada por flujo (VDMF), se insufló el manguito controlando por medio del monitor del eco, a que el flujo cesara, una vez que desapareció la señal color se insufló 50mmhg más. Transcurridos tres minutos se desinsufló el manguito y se liberó así el flujo en la arteria humeral, encontrando hiperemia, con flujo a gran velocidad. El incremento subsecuente del shear stress produce como resultado la liberación de óxido nítrico y la vasodilatación de la arteria braquial. Se obtuvo posteriormente una imagen del vaso con eco M, doppler color y doppler espectral pulsado desde el 1er minuto a los dos minutos, comprobándose el aumento del flujo. A los tres minutos se midió nuevamente el diámetro de la arteria. Una respuesta normal (endotelio normofuncionante) se considera cuando recupere el diámetro al menos en un 10%. Las condiciones basales se recuperan por completo tras 10 minutos de reposo aproximadamente.

Medición de Resistencia a la insulina

Se calculó la resistencia a la insulina mediante el cálculo de HOMA-IR, Matsuda-ISI, y QUICKI.

Para calcular el índice de Matsuda-ISI, se realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa CTGO con 1.75 g de glucosa por kilogramo hasta llegar a un máximo de 43 kg de peso corporal, los sujetos con un peso corporal superior se les dio 75 g en una sola toma. Se tomaron muestras a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min, para medir la concentración de glucosa e insulina.

Matsuda-ISI se calculó de la siguiente manera: $10000/\sqrt{(\text{glucosa en ayuno mg/dl} \times \text{insulina en ayuno mU/L}) \times (\text{glucosa en CTGO} \times \text{Insulina en CTGO})}$. (Matsuda & DeFronzo, 1999) El punto de corte para sensibilidad a la insulina se eligió de acuerdo a los estudios realizados por Abdul-Ghani et al. (Abdul-Ghani, Williams, DeFronzo, & Stern, 2007) Este punto de corte es para población adulta, pero aún no hay punto de corte para población pediátrica.

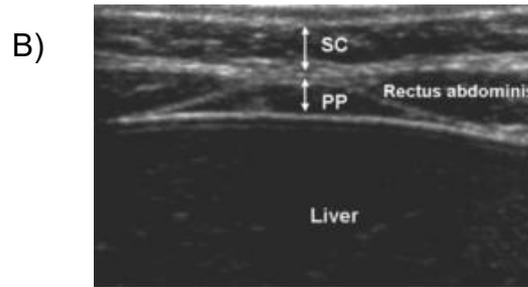
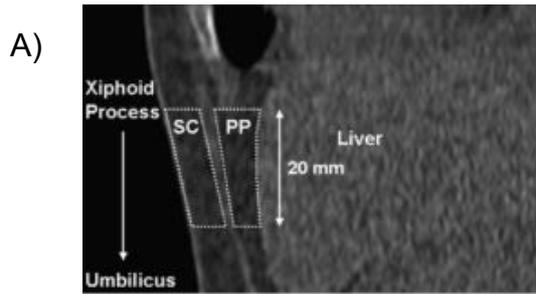
El HOMA-IR se calculó mediante la siguiente ecuación: $(\text{insulina en ayuno mU/L} \times \text{glucosa en ayuno mg/dl})/405$. El punto de corte de 3.4 se consideró como resistencia a la insulina, según estudios de Cuartero et al. (Cuartero et al., 2007)

QUICKI se valoró con la siguiente ecuación: $1/(\log \text{insulina en ayuno mU/L} + \log \text{glucosa en ayuno mg/dl})$. (Katz et al., 2000) Utilizamos valores de referencia para población pediátrica según Cuartero et al. (Cuartero et al., 2007)

Medición de tejido adiposo visceral

Se realizó una valoración del tejido adiposo visceral por medio de ultrasonido, utilizando la técnica descrita por Mook-Kanamori et al. (Mook-Kanamori et al., 2009)

Se coloca el transductor perpendicular en la parte superior del abdomen a nivel del proceso xifoideo y se mueve hacia la cicatriz umbilical (20 mm) sobre la línea media. (Imagen A) El área de tejido preperitoneal se determina al observar una forma triangular en la imagen transversal. (Imagen B)



(Mook-Kanamori et al., 2009)

Tamaño de la muestra

Cálculo del tamaño de muestra mediante el programa G power. Se obtuvo el tamaño de muestra calculándolo por medio de una prueba estadística por correlación. Con un error $\alpha = 0.05$ y poder del 80%. Tamaño de la muestra = 64 sujetos.

Test family: t tests

Statistical test: Correlation: Point biserial model

Type of power analysis: A priori: Compute required sample size - given α , power, and effect size

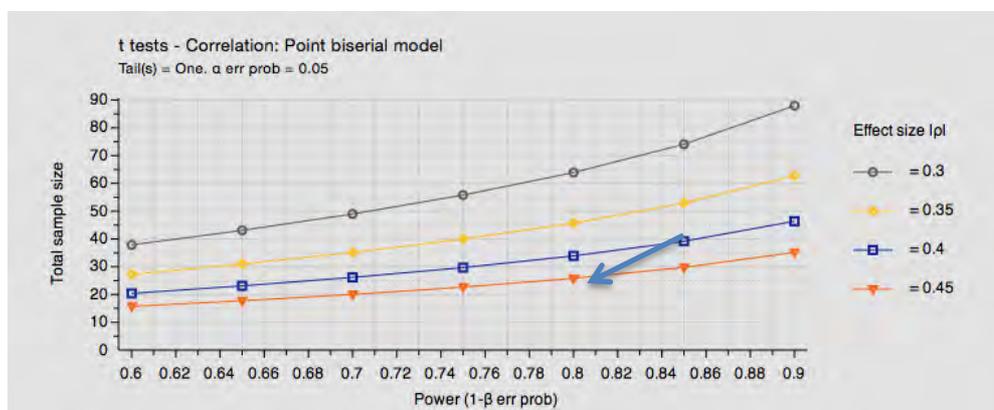
Input parameters:

- Tail(s): One
- Effect size $|\rho|$: 0.3
- α err prob: 0.05
- Power ($1-\beta$ err prob): 0.8

Determine

Output parameters:

- Noncentrality parameter δ : 2.5158836
- Critical t: 1.6698042
- Df: 62
- Total sample size: 64
- Actual power: 0.8005036



VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Tipo	Definición operacional	Unidad de medición	Análisis Estadístico
Índice de Adiposidad Visceral pediátrico (VAI ^P)	Cuantitativa, continua Independiente	Modelo matemático que incluye y correlaciona marcadores antropométricos (CC, IMC) y metabólicos (TG, HDL), ajustado a valores pediátricos		Correlación de Pearson Curvas ROC t-Sudent ANOVA Regresión logística
Espesor de Intima Media (EIM)	Cuantitativa, continua Dependiente	US de alta resolución. Distancia entre la interface media-adventicia y la interface íntima-lumen de arteria carotídea izquierda	Medición en mm >0.6 mm riesgo de daño cardiovascular	Correlación de Pearson
Velocidad de dilatación mediada por flujo (VDMF)	Cuantitativa, continua Dependiente	US de alta resolución. Transductor sobre la arteria braquial, aplicando presión sobre brazo utilizando esfigmomanómetro a 50 mmHg desde el cese de flujo, durante 3 minutos. Posteriormente se medirá la dilatación en comparación con la medición basal.	% Porcentaje < 10 % Riesgo de daño cardiovascular	Correlación de Spearman
HOMA-IR (Homeostatic Model Assesment)	Cuantitativa, continua Dependiente	Índice para cuantificar resistencia a la insulina. Cálculo: $(\text{Glucosa} \times \text{Insulina}) / 405$		Correlación de Pearson
Matsuda-ISI (Insulin Sensitivity Index)	Cuantitativa, continua Dependiente	Índice para cuantificar sensibilidad a la insulina Cálculo: $10000 / \sqrt{(\text{glucosa basal} \times \text{insulina basal}) \times (\text{media glucosa en la CTOG} \times \text{media insulina en CTOG})}$		Correlación de Pearson
QUICKI (Quantitative insulin sensitivity)	Cuantitativa, continua Dependiente	Índice para cuantificar sensibilidad a la		Correlación de Pearson

check index)		insulina Cálculo: 1/(log insulina en ayuno mU/L + log glucosa en ayuno mg/dl)		
Área de tejido adiposo preperitoneal	Cuantitativa, continua, independiente	US de alta resolución. Trasdector colocado a nivel de proceso xifoides en dirección caudal a cicatriz umbilical (20 mm). Medición en área preperitoneal	mm ²	Correlación pearson
Grasa Troncal M.B.F.	Cuantitativa, continua independiente	Impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos	Medición en kg	Correlación de Pearson
Porcentaje de grasa corporal	Cualitativa, independiente	Impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos	Medición en porcentaje	Correlación de Spearman
Grasa visceral	Cuantitativa, independiente	Impedanciometría bioeléctrica de 8 electrodos, 5 segmentos	Medición en cm ²	Correlación de Pearson
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa, independiente	Medición de peso con báscula de impedanciometría bioeléctrica, y medición de talla con estadiómetro	Kg/m ²	
Circunferencia de cintura (CC)	Cuantitativa, independiente	Medición de cintura en punto medio entre última costilla y cresta iliaca	cm	
Índice Cintura/Talla	Cuantitativa, independiente	Cintura (cm)/ Talla (cm) Valor > 0.5 se considera de riesgo		
Relación TG/HDL	Cuantitativa, independiente	TG (mg/dl)/ HDL (mg/dl) Valor > 2 se considera de riesgo		

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences Software (SPSS™ v. 22). Se realizó un análisis univariado para evaluar las variables demográficas y obtener frecuencia, medias e intervalo de confianza 95%. Para observar diferencias entre grupos, se utilizó un análisis de ANOVA y un post hoc de Bonferroni o Tamhane, el ajuste se decidió mediante el resultado de la

prueba de Levene para evaluar la homocedasticidad de las varianzas. Las variables dicotómicas y ordinales se valoraron con Kruskal-Wallis, y se diferenciaron entre grupos mediante U de Mann Whitney. Las asociaciones se realizaron mediante correlación de Pearson y Spearman, dependiendo de las características de las variables. Se realizaron curvas ROC para la obtención de puntos de corte del VAI^P. Se calculó la OR del VAI^P frente a EIM, VDMF, HOMA-IR y Matsuda-ISI utilizando una regresión logística. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado con significancia estadística.

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el comité de Ética e Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, como una enmienda del siguiente protocolo de investigación: “Utilidad de la curva de tolerancia a la glucosa oral en niños para predecir disfunción endotelial asociados a obesidad. Estudio de validación cruzada”, con el número de registro: DI/13/301/5/83.

A todos los participantes se les pidió leer y firmar un asentimiento informado, y a los padres y tutores se les pidió hacerlo también con el consentimiento informado. El documento fue firmado por dos testigos ajenos al equipo de investigación y por el responsable de la obtención del consentimiento. Ningún procedimiento se llevó a cabo previo a la firma de consentimiento y asentimiento informados. Se anexa carta de consentimiento y asentimiento informado.

Los participantes se identificaron únicamente mediante códigos generados con sus iniciales y número de identificación. Todos los datos recolectados son confidenciales. La información se guardó en los expedientes clínicos de cada paciente, teniendo acceso a ellos únicamente el personal involucrado en el estudio.

Todos los procedimientos y actividades durante el desarrollo del estudio, se realizaron en total apego a las disposiciones legales nacionales, contenidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en apego a las Buenas Prácticas Clínicas y en conformidad con los principios éticos para la investigación médica en seres humanos detallados en la última revisión de la declaración de Helsinki y de la Conferencia Internacional de Armonización.

Financiamiento

Este protocolo fue aceptado por el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con el número de proyecto: DI/13/301/5/83, y financiado por CONACyT SALUD-2013-1-202499.

RESULTADOS

Ajuste del modelo matemático VAI^P

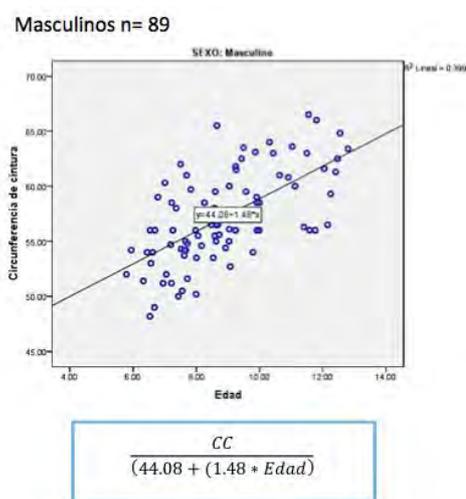
Se decidió ajustar el modelo matemático por edad, para disminuir el error de cambios hormonales y cambios fisiológicos propios de la edad. La fórmula se separó por grupos de edad (< 10 años y ≥ 10 años). Se utilizó la base de datos original con la que se construyó el VAI^P. Se analizaron los datos de niños eutróficos (158 sujetos) para el segundo componente de la fórmula, evaluando los valores bioquímicos de TG y HDL-C. Los niños eutróficos mayores de 10 años presentaban niveles superiores de TG, que los niños eutróficos menores de 10 años (1.39 mmol/L ± 0.60 vs 1.07 mmol/L ± 0.56; $p < 0.01$). Los niveles de HDL-C fueron similares entre grupos.

El valor de riesgo para IMC y CC varían dependiendo la edad, por lo que se decidió realizar también un ajuste por edad. Se calculó la ecuación que representa la relación entre la Edad y CC de niños sanos, como se muestra en la *figura 1*.

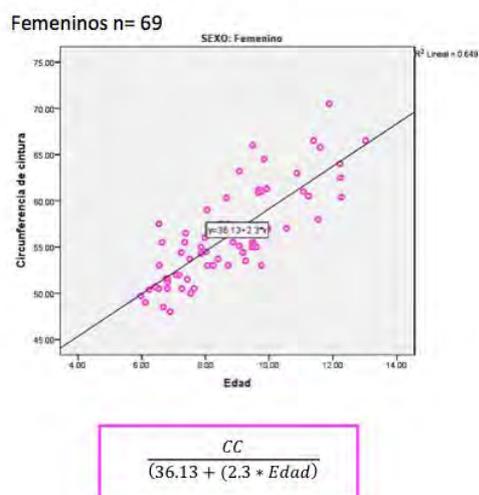
Figura 1. Cálculo de modelo lineal entre CC y Edad con nuestra población de niños eutróficos:

- A) Cálculo en niños, $R^2 = 0.399$ B) Cálculo en niñas, $R^2 = 0.649$ C) Cálculo de ambos sexos, $R^2 = 0.507$

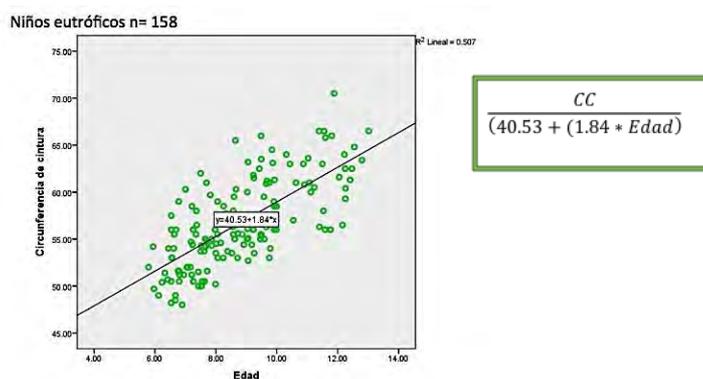
A)



B)



C)



Se observaron diferencias significativas en los modelos de CC y Edad, al dividirlos por sexo, como se observa en la *tabla 1*. Por lo que se decidió dividir la ecuación por sexo.

Tabla 1. Modelos de CC/Edad, agregando y eliminando la variable de sexo.

Modelo	Femenino	Masculino	p
CC/Edad x sexo	1.00 ± 0.05	0.94 ± 0.05	0.001
IMC/Edad	0.99 ± 0.05	1.00 ± 0.05	0.120

CC = circunferencia de cintura, IMC = índice de masa corporal
Los resultados muestran media y desviación estándar, prueba t-student

El IMC se transformó a valores de z score y se incluyó dentro de la ecuación como un aditivo. Posterior a estos ajustes, se obtuvo la siguiente fórmula del índice de adiposidad visceral pediátrico (VAI^P):

♀ < 10 años

$$(IMC \text{ z score}) + \left[\left(\frac{CC}{36.13 + (2.3 * Edad)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.88} \right) \times \left(\frac{1.32}{HDL - C} \right) \right]$$

♀ ≥ 10 años:

$$(IMC \text{ z score}) + \left[\left(\frac{CC}{36.13 + (2.3 * Edad)} \right) \times \left(\frac{TG}{1.04} \right) \times \left(\frac{1.34}{HDL - C} \right) \right]$$

♂ < 10 años:

$$(IMC \text{ z score}) + \left[\left(\frac{CC}{44.08 + (1.48 * Edad)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.77} \right) \times \left(\frac{1.38}{HDL - C} \right) \right]$$

♂ ≥ 10 años

$$(IMC \text{ z score}) + \left[\left(\frac{CC}{44.08 + (1.48 * Edad)} \right) \times \left(\frac{TG}{1.06} \right) \times \left(\frac{1.30}{HDL - C} \right) \right]$$

Una vez calculado y ajustado el VAI^P, se evaluó frente a variables de riesgo cardiometabólico en la población pediátrica que participó en el estudio. Las características demográficas de los 75 sujetos que participaron en el estudio se muestran en la *tabla 2*.

Tabla 2. Características de sujetos, medidas antropométricas

(N = 75)	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)	p
Edad en años	10.38 (10.05, 10.71)	10.33 (9.85, 10.81)	10.08 (9.51, 10.65)	0.571
Masculinos (%)	11 (34.4%) ^b	13 (68.4%) ^a	16 (66.7%) ^a	0.019
Peso (kg)	33.34 (31.45, 35.24) ^c	42.68 (39.21, 46.16) ^b	52.02 (47.04, 56.99) ^a	<0.001
Talla (cm)	139.29 (136.82, 141.75)	141.53 (136.87, 146.20)	141.97 (137.79, 146.15)	0.465
IMC (kg/m ²)	17.04 (16.45, 17.62) ^c	21.11 (20.52, 21.69) ^b	25.39 (24.20, 26.58) ^a	<0.001
CC (cm)	62.52 (60.88, 64.16) ^c	71.71 (69.74, 73.68) ^b	84.88 (80.77, 89.00) ^a	<0.001
Cuello (cm)	28.57 (28.04, 29.10) ^c	31.14 (30.45, 31.83) ^b	35.42 (30.78, 40.06) ^a	0.001
Cadera (cm)	68.00 (65.80, 70.21) ^c	77.64 (75.35, 79.93) ^b	86.80 (80.60, 92.99) ^a	<0.001
TA sis (mmHg)	93.71 (90.17, 97.25)	96.32 (93.12, 99.51)	98.42 (94.68, 102.16)	0.143
TA diast (mmHg)	60.16 (58.24, 62.08) ^b	62.11 (59.07, 65.14)	66.00 (62.81, 69.19) ^a	0.005

IMC – Índice de Masa Corporal, CC – Circunferencia de cintura, TA sis – Tensión Arterial Sistémica, TA- diast – Tensión Arterial Diastólica. Los resultados muestran medias e intervalos de confianza 95% ANOVA de una vía, análisis post-hoc con ajuste de Bonferroni y Tamhane dependiendo el resultado de la prueba de homocedasticidad de Levene Kruskal-Wallis para análisis de diferencias entre porcentajes a,b,c Indican los contrastes de grupos homogéneos, en donde a > b > c.

Se dividió a los participantes de acuerdo a su percentil de IMC según la CDC, obteniendo 3 grupos (eutróficos, sobrepeso, y obesidad). Se realizó un análisis de ANOVA para valorar las diferencias entre grupos de IMC y las características demográficas y antropométricas. No se encontraron diferencias de edad, talla y presión arterial sistólica entre grupos.

Se observó un incremento de peso, CC, circunferencia de cadera y circunferencia de cuello entre los tres grupos. Se observó que los niños y niñas del grupo con obesidad tienen mayores cifras de TA diastólica en comparación con sus pares sin obesidad.

Tabla 3. Características de sujetos, medidas bioquímicas:

(N=75)	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)	p
Gluc (mg/dl)	88.00 (86.4,89.60)	86.00 (84.16, 87.84)	86.09 (83.34, 88.83)	0.273
Gluc 2h (mg/dl)	96.27 (90.88, 101.66) ^c	111.66 (103.70, 119.63) ^b	115.40 (107.29, 123.52) ^a	< 0.001
TG (mmol/L)*	1.00 (0.85,1.16) ^b	1.24 (0.97,1.60)	1.58 (1.28, 1.97) ^a	0.005
HDL (mmol/L)	1.21 (1.09, 1.32) ^a	1.00 (0.90,1.09) ^b	0.98 (0.90, 1.05) ^c	0.001
LDL (mg/dl)	81.64 (74.98, 88.30) ^c	108.00 (89.46, 126.53) ^a	100.95 (89.42, 112.48) ^b	0.002
Col Tot (mg/dl)	155.45 (147.11, 163.79)	171.13 (150.59, 191.67)	170.17 (155.86, 184.49)	0.120
Ac. úrico (mg/dl)*	4.17 (3.94, 4.43) ^b	4.61 (4.26, 4.99)	4.85 (4.57, 5.14) ^a	0.016
ALT (U/L)*	15.95 (14.46, 17.60) ^c	24.04 (19.76, 29.25) ^b	27.93 (22.96, 33.98) ^a	< 0.001
AST (U/L)*	26.04 (24.56, 27.62) ^c	29.37 (27.69, 31.14) ^b	32.13 (29.71, 34.75) ^a	0.001

Gluc – Glucosa basal, Gluc 2h – Glucosa a las 2 horas de curva oral de tolerancia a la glucosa, TG – triglicéridos, HDL- colesterol de alta densidad, LDL – colesterol de baja densidad, Col Tot – Colesterol Total, Ac. Úrico – ácido úrico, ALT – Alanina Aminotransferasa, AST – Aspartato Aminotrasferasa.

* Transformación a logaritmo para el análisis de ANOVA

Los resultados muestran medias e intervalos de confianza 95%

a,b,c Indican los contrastes de grupos homogéneos, en donde a > b > c.

ANOVA de una vía, análisis post-hoc con ajuste de Bonferroni y Tamhane dependiendo el resultado de la prueba de homocedasticidad de Levene

Se evaluaron las características bioquímicas de los sujetos que participaron en el estudio, como se muestra en la *tabla 3*. Las variables que presentaron una distribución anormal, se transformaron a logaritmo para evaluar diferencias entre grupos por medio de ANOVA. Las variables que se transformaron a logaritmo fueron: TG, ácido úrico, ALT y AST.

Al realizar el análisis por ANOVA, se observó que los tres grupos mantienen niveles de glucosa en ayuno similares, aunque se observa que los niños del grupo con obesidad presentan niveles más altos de glucosa en sangre a los 120 min posteriores al inicio de la COTG. Los niños con sobrepeso también mostraron niveles más elevados de glucosa sérica a los 120 min de la COTG, en comparación con los niños eutróficos.

Los niveles de triglicéridos y ácido úrico fueron más elevados en los niños con obesidad en comparación con los niños eutróficos. Por el contrario, los niveles de HDL-C se encontraron disminuidos en el grupo de niños con obesidad. Los niños con sobrepeso también presentaron niveles menores de HDL-C que los sujetos de peso normal.

El colesterol total fue similar entre los tres grupos. Los niveles de LDL en sangre se encontraron más elevados en los niños con sobrepeso que en los niños con obesidad y peso normal.

Las enzimas hepáticas presentaron un incremento directamente proporcional con el IMC. Los niños con sobrepeso y obesidad presentan niveles superiores de enzimas hepáticas que los sujetos sanos, aunque este incremento no llega a niveles patológicos.

Se realizó una curva oral a la glucosa para poder calcular los índices de sensibilidad a la insulina. Tres niños no terminaron la prueba, ya que presentaron náusea y vómito.

Al analizar los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina, se observó que los sujetos del grupo con obesidad presentaron mayor calificación de HOMA-IR, y menores niveles de QUICKI y Matsuda-ISI, en comparación con los niños sanos (*tabla 4, figura 2*). Por lo que el grupo con obesidad presenta más resistencia a la insulina que los sujetos eutróficos.

La insulina en ayuno fue notablemente superior en niños y niñas con obesidad con respecto a los eutróficos ($F(2,66) = 6.736$; $p = 0.002$). A los 120 min posteriores a la ingesta de glucosa, los grupos de niños con obesidad presentaron una mayor concentración de insulina en sangre que los del grupo de eutróficos ($F(2,63) = 6.740$; $p = 0.002$) como se observa en la *tabla 4*.

Tabla 4. Características de índices de resistencia y sensibilidad a la insulina

(N=75)	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)	<i>p</i>
Insulina (mU/L)	10.55 (8.51, 12.59) ^b	11.59 (9.24, 13.93)	16.62 (13.53, 19.72) ^a	0.001
Insulina 2h (mU/L)	51.02 (35.87, 66.17) ^b	78.06 (57.77, 98.35)	108.01 (72.91, 143.11) ^a	0.003
HOMA-IR*	1.99 (1.67, 2.37) ^b	2.22 (1.79, 2.76)	3.18 (1.24, 8.17) ^a	0.003
QUICKI*	0.34 (0.33, 0.35) ^a	0.34 (0.32, 0.35)	0.32 (0.31, 0.33) ^b	0.005
Matsuda-ISI*	4.26 (3.57, 5.08) ^a	3.06 (2.51, 3.72)	2.45 (2.02, 2.99) ^b	0.001

Insulina 2h – Insulina posterior a 2 horas de curva oral de tolerancia a la glucosa. HOMA-IR – Homeostasis Model Assesment, QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, Matsuda – índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda y De Fronzo

* Transformación a logaritmo para el análisis de ANOVA

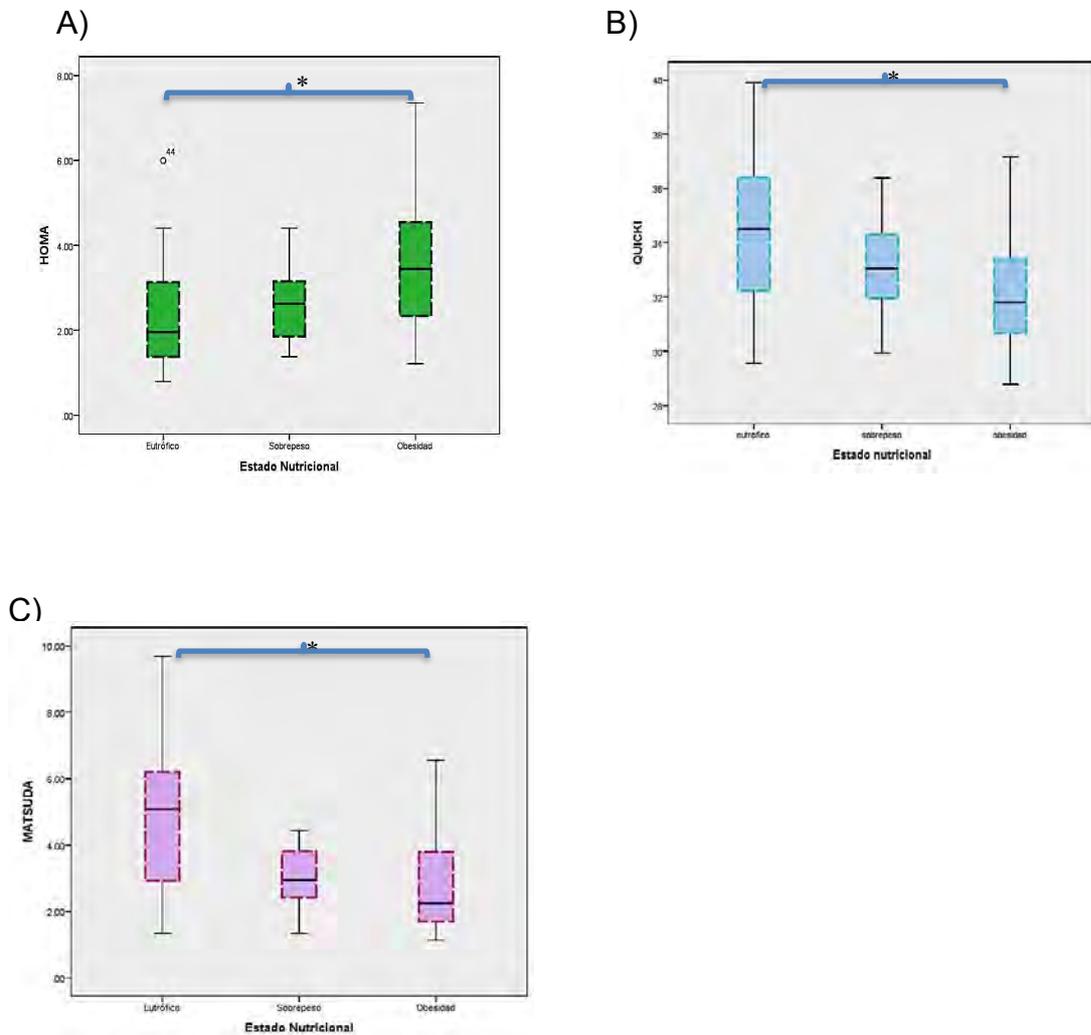
Los resultados muestran medias e intervalos de confianza 95%

ANOVA de una vía, análisis post-hoc con ajuste de Bonferroni y Tamhane dependiendo el resultado de la prueba de homocedasticidad de Levene

a,b,c Indican los contrastes de grupos homogéneos, en donde $a > b > c$

Figura 2. Índices de sensibilidad a la Insulina entre grupos de IMC

A) HOMA-IR, B) QUICKI, y C) Matsuda-ISI



Posterior a la toma de laboratorios basales, se realizó el ultrasonido para la evaluación del espesor de íntima media, la vasodilatación mediada por flujo, el área preperitoneal y valoración hepática.

Tabla 5. Cantidad de niños con resistencia a la insulina detectada por HOMA-IR y Matsuda-ISI

Sin RI	Eutróficos	Sobrepeso	Obesidad
HOMA-IR < 3.4	24 (75%)	15 (79%)	10 (42%)
Matsuda-ISI > 4.5	16 (50%)	1 (5.2%)	3 (12.5%)
Con RI			
HOMA-IR > 3.4	6 (18.7%)	3 (15.7%)	13 (54.2%)
Matsuda-ISI < 4.5	14 (43.8%)	17 (89.5%)	20 (83.3%)

HOMA-IR – Homeostasis Model Assesment, Matsuda – índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda y De Fronzo
 Los resultados muestran la cantidad de sujetos y el porcentaje por grupo de IMC

Matsuda-ISI detecta a un número mayor de niños con RI que el HOMA-IR, como se puede observar en la tabla 5.

Figura 3. Espesor de intima media por grupo de percentiles de IMC

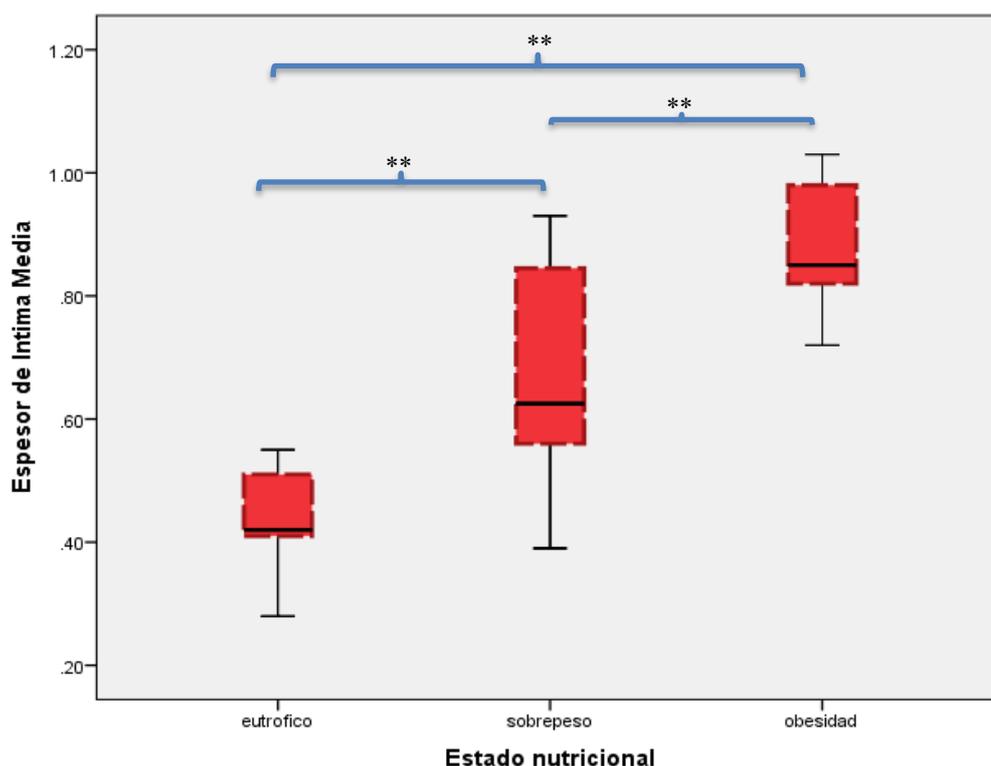


Tabla 6. Medición de EIM entre grupos de percentiles de IMC

N=75	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)	p
EIM (mm)	0.44 (0.41, 0.47) ^c	0.63 (0.55, 0.71) ^b	0.87 (0.82, 0.92) ^a	< 0.001

EIM = espesor de íntima media
 Los resultados muestran media e IC 95%
 Anova de una vía, posthoc Tamhane por heterogeneidad de varianzas
 a,b,c Indican los contrastes de grupos homogéneos, en donde a > b > c.

Conforme incrementa el IMC, se observa un incremento proporcional en el EIM (figura 3). Los niños con obesidad presentan un espesor de íntima media en carótida izquierda más grueso que en los demás grupos. Los niños y niñas eutróficas presentaron un EIM alrededor de 0.44 mm, mientras que los niños con obesidad presentaban un espesor de íntima media por arriba de 0.82 mm. Los niños con sobrepeso también presentaron un EIM mayor que los niños con peso normal. El EIM incrementa proporcionalmente al incremento en IMC.

Figura 4. Vasodilatación mediada por flujo entre grupos de IMC

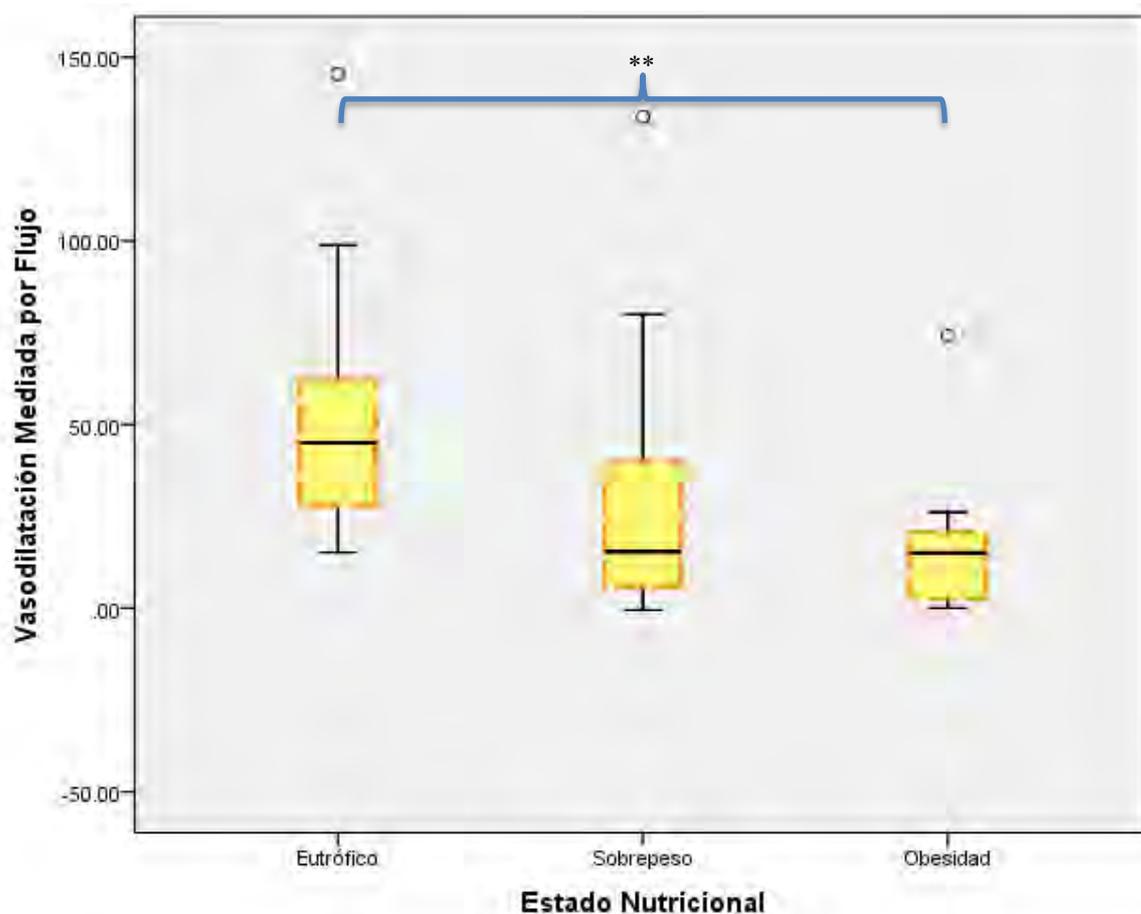


Tabla 7. Porcentaje de VDMF entre grupos de IMC

N=75	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)	p
VDMF (%)	44.47 ^a	24.57	13.87 ^b	< 0.001

VDMF = vasodilatación mediada por flujo

Los resultados muestran medianas y rangos mínimos y máximos

Prueba de Kruskal-Wallis, prueba de seguimiento con corrección de Bonferroni

a,b,c Indican los contrastes de grupos homogéneos, en donde a > b > c.

Los niños con un IMC por encima del percentil 85, presentan menor capacidad de dilatación vascular de la arteria braquial posterior a isquemia, que los niños con un IMC dentro de rangos normales.

Tabla 8. Cantidad de niños con alteración en EIM y VDMF, separado por grupos de IMC

	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)
EIM < 0.6 mm	32 (100%)	9 (47.3%)	1 (4.1%)
EIM > 0.6 mm	0 (0%)	10 (52.7%)	23 (95.8%)
VDMF > 10%	32 (100%)	14 (73.7%)	14 (58.3%)
VDMF < 10%	0 (0%)	5 (26.3%)	10 (41.7%)

EIM = espesor de íntima media, VDMF = vasodilatación mediada por flujo

Figura 5. Área de tejido adiposo preperitoneal por grupos de IMC.

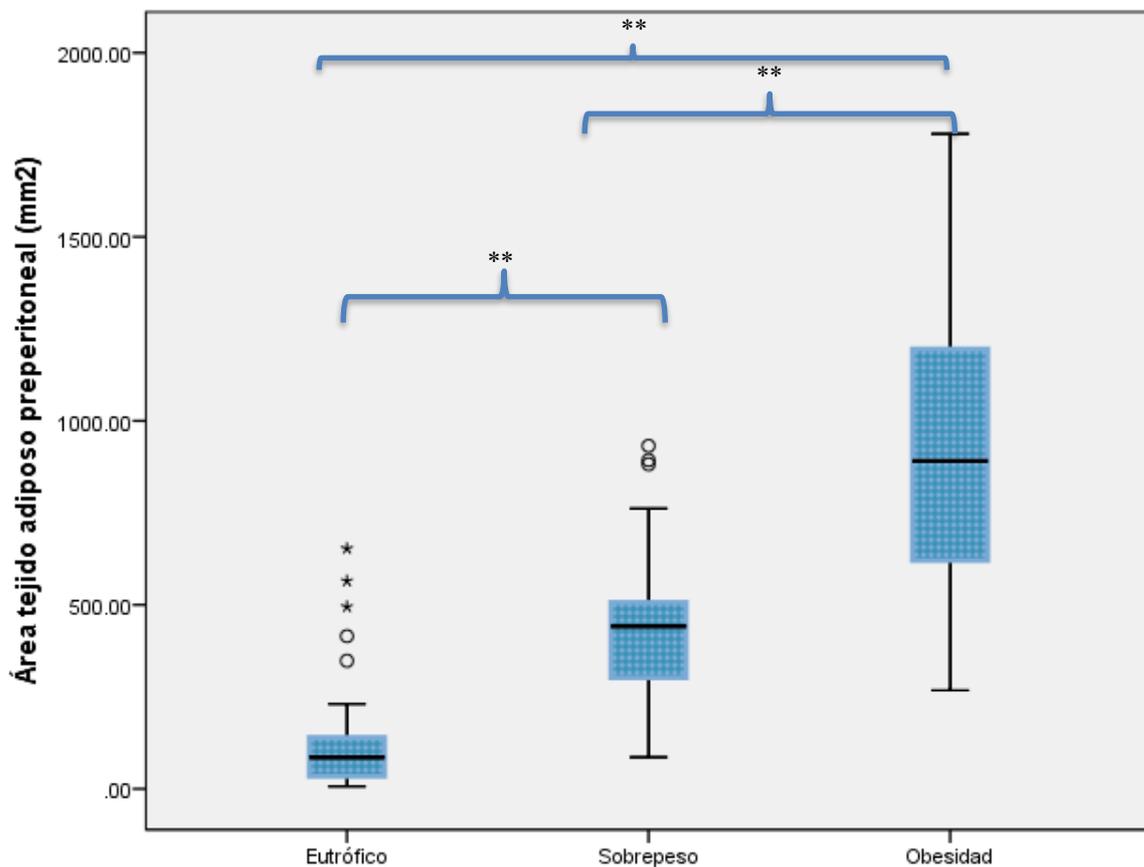


Tabla 9. Área de tejido adiposo preperitoneal entre grupos de IMC

N=75	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)	p
Área tejido adiposo preperitoneal (mm ²)	139.62 (78.75, 200.48) ^c	467.28 (351.59, 582.98) ^b	920.91 (740.54, 1101.27) ^a	< 0.001

Los resultados muestran media e IC 95%
 Anova de una vía, posthoc Tamhane por heterogeneidad de varianzas
 a,b,c Indican los contrastes de grupos homogéneos, en donde a > b > c

Los resultados del análisis del tejido adiposo preperitoneal entre grupos, demuestran una cantidad de tejido adiposo proporcional al incremento en el IMC. Los niños con obesidad presentan cantidades superiores de grasa preperitoneal en comparación con los niños con sobrepeso y con peso normal, como se observa en la *figura 5*.

Con el fin de detectar a niños y niñas con hígado graso no alcohólico (HG), se realizó un ultrasonido hepático de cada participante. De los 75 participantes, 9 (12%) presentaron HG. Los sujetos con HG pertenecían a los grupos de niños y niñas con sobrepeso y obesidad. El 10.52% de los niños con sobrepeso y 29.16% de los niños con obesidad presentaron HG por ultrasonido. Del total de niños con HG el 77.8% eran del sexo masculino y 22.2% del sexo femenino (3.5 ♂ : 1 ♀).

Figura 6. Número de casos con Hígado Graso

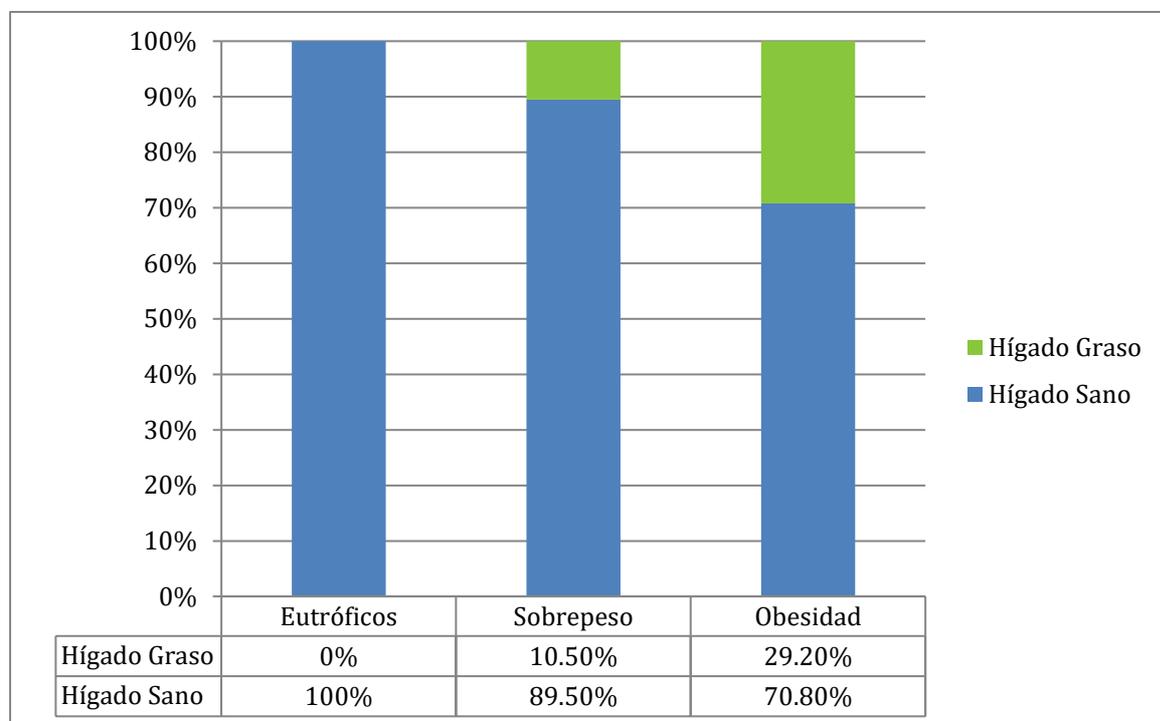


Tabla 10. Hígado Graso entre grupos de IMC

N=75	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)
Esteatosis Hepática No Alcohólica	0 (0%)	2 (10.52%)	7 (29.16%)

Los resultados muestran cantidad de personas afectadas y porcentaje por grupo de IMC

Figura 7. VAI^P entre percentiles de IMC

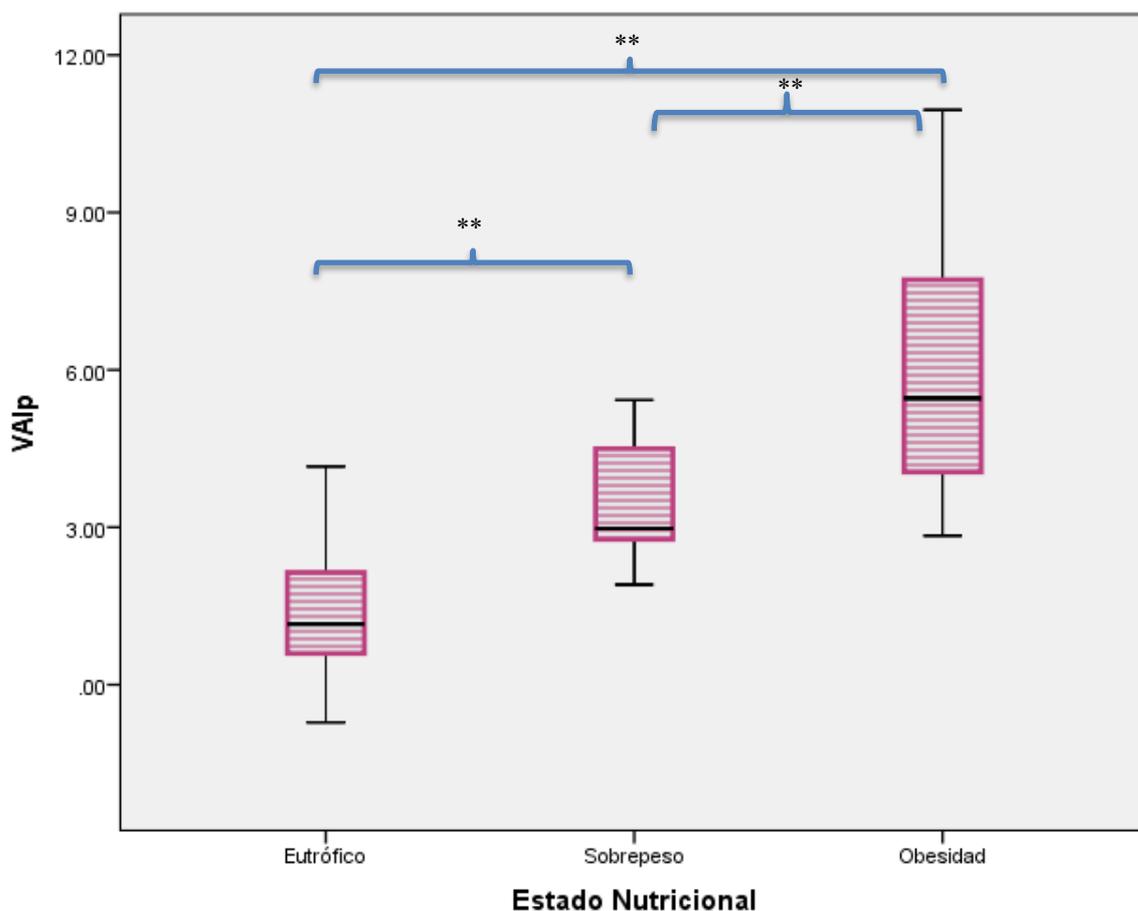


Tabla 11. VAI^P entre percentiles de IMC

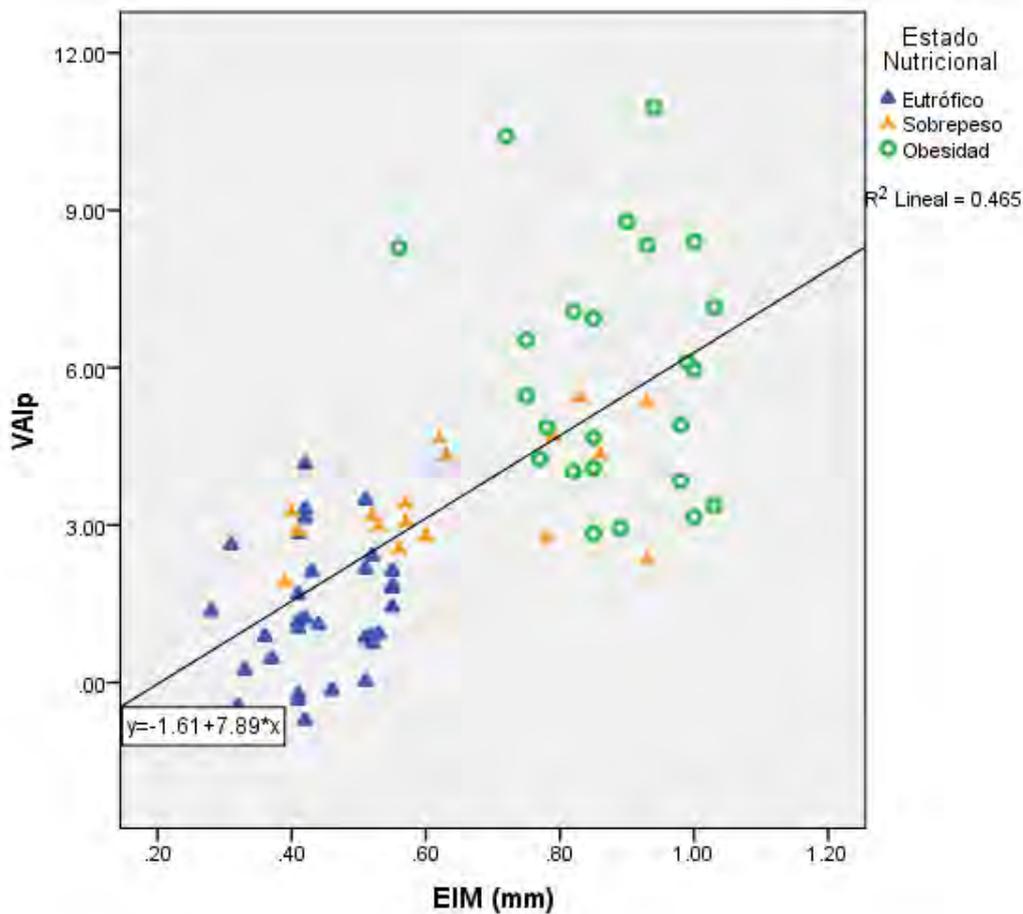
N=75	Eutróficos (32)	Sobrepeso (19)	Obesidad (24)	p
VAI ^P	1.37 (0.93, 1.82) ^c	3.86 (2.91, 4.82) ^b	5.97 (4.98, 6.96) ^a	< 0.001

VAIP = índice de adiposidad visceral pediátrico
 Anova de una vía, posthoc ajuste de Tamhane , Los resultados muestran media e IC 95%
 a,b,c Indican los contrastes de grupos homogéneos, en donde a > b > c.

El VAI^P presentó una calificación más elevada en el grupo con obesidad en comparación con los demás grupos. Los niños y niñas con sobrepeso presentaron niveles superiores a los niños eutróficos e inferiores a los del grupo de obesidad. El análisis de ANOVA con análisis posthoc con ajuste de Tamhane, reportaron diferencias significativas en los tres grupos ($F(2,66) = 48.512$; $p < 0.001$) como se muestra en la *tabla 11*.

Correlaciones entre variables cardiovasculares y el VAI^P

Figura 8. Gráfico de dispersión entre EIM y VAI^P



Se analizó la asociación entre la variable de EIM y el VAI^P. En la *figura 8* se puede observar como el grupo de obesidad presenta los niveles más elevados de EIM, mientras que el grupo de eutróficos tienen valores menores a 0.60 mm de EIM. El grupo de sobrepeso se encuentra disperso, algunos presentan un incremento en el EIM y otros valores disminuidos. El VAI^P se encuentra incrementado en algunos sujetos eutróficos que no presentan aumento en el EIM.

Tabla 12. Correlación del VAI^P y el EIM

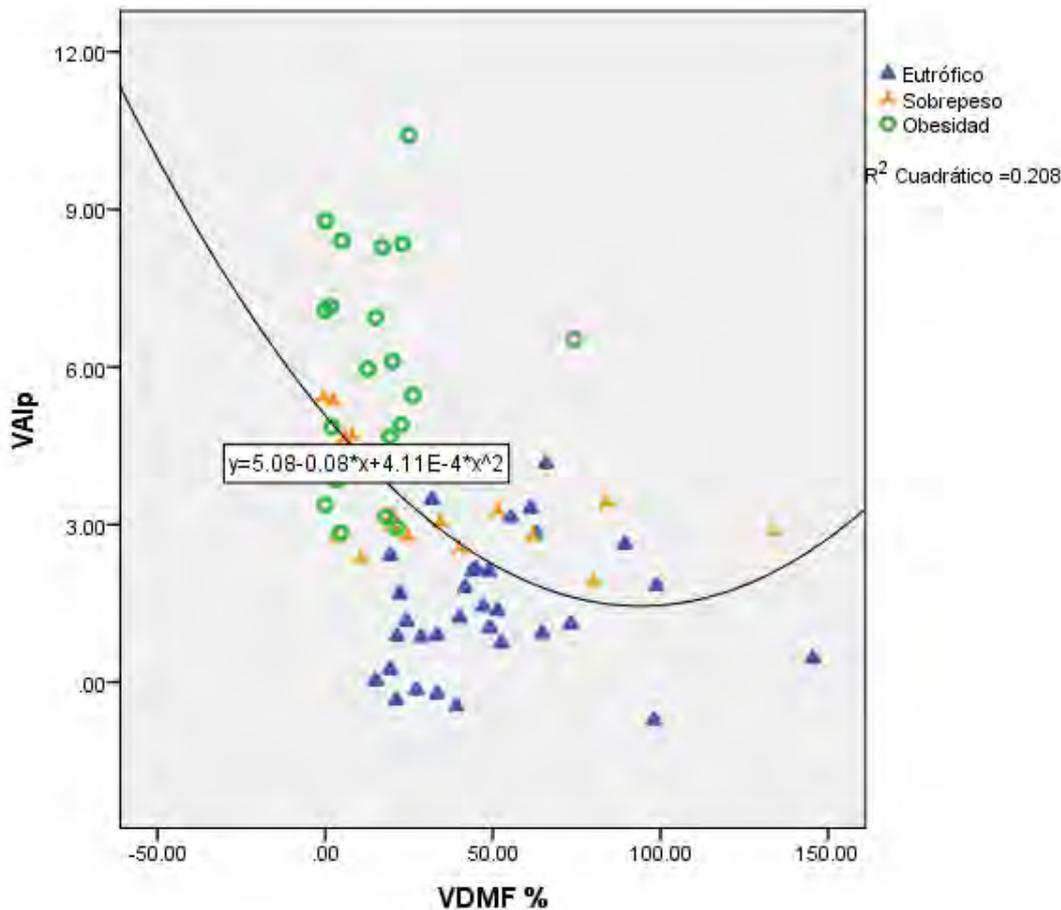
	VAI ^P	Valor de p
EIM (mm)	0.682	< 0.001

EIM = espesor de íntima media, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico
Los resultados muestran una correlación de Pearson

Se realizó un análisis de correlación de Pearson para evaluar el grado de asociación lineal que presentan el VAI^P y el EIM. Se observó una correlación moderada a elevada ($r = 0.685$, $p = < 0.001$) entre VAI^P y el EIM. El 46.5% de la varianza del EIM, se acredita a su relación lineal con el VAI^P ($R^2 = 0.465$).

Para analizar la asociación entre VDMF y el VAI^P, se realizó una correlación de Spearman (*tabla 13*). Como valoración preliminar, se realizó un gráfico de dispersión entre las variables, observando una asociación monotónica (*Figura 9*).

Figura 9. Gráfico de dispersión de VDMF y VAI^P



En la gráfica de dispersión se muestra la relación lineal entre las dos variables, aunque una ecuación cúbica explica mejor esta relación ($R^2 = 0.228$).

Tabla 11. Correlación del VAI^P con la VDMF

	VAI ^P	Valor de <i>p</i>
VDMF (%)	-0.510	< 0.001

VDMF = vasodilatación mediada por flujo, VAI^P = índice de adiposidad pediátrico
Los resultados muestran una correlación de Spearman

Se observó una correlación moderada negativa entre el nivel de VAI^P y la dilatación vascular mediada por flujo, $r_s(74) = -0.510$, $p < 0.001$. A mayor VAI^P, menor es la dilatación post-isquemia de la arteria braquial.

Correlación de VAI^P con otras variables antropométricas de riesgo cardiometabólico

Tabla 14. Correlación del VAI^P con variables antropométricas y de riesgo cardiometabólico

Correlación Pearson	VAI ^P	Valor <i>p</i>
IMC z score	0.814	< 0.001
CC	0.749	< 0.001
Cuello	0.338	0.003
Cadera	0.602	< 0.001
Índice Cintura/talla	0.767	< 0.001
Relación TG/HDL-C	0.867	< 0.001

TG = triglicéridos, HDL-C = colesterol de alta densidad
Correlación de Pearson

Se observó una correlación de Pearson elevada entre el VAI^P y las siguientes variables antropométricas: IMC, CC, Cadera y el índice Cintura/Talla, como se observa en la *tabla 9*. Se observó una correlación positiva pequeña entre VAI^P y circunferencia del cuello ($r = 0.338$, $p = 0.003$). En cuanto a las variables bioquímicas de riesgo cardiovascular, se observó una correlación positiva elevada entre el VAI^P y la relación TG/HDL-C ($r = 0.867$, $p < 0.001$). Las correlaciones del VAI^P con el IMC, CC y la relación TG/HDL-C, se encuentran elevadas, probablemente debido a que el modelo matemático está conformado por estas variables.

Tabla 15. Correlación del VAI^P con mediciones de Bioimpedanciometría eléctrica.

Correlación	VAI ^P	Valor <i>p</i>
Grasa visceral (cm ²)	0.756	< 0.001
Grasa corporal (kg)	0.799	< 0.001
Porcentaje de grasa corporal (%)	0.665	< 0.001

Los resultados muestran una correlación de Pearson para la grasa visceral y corporal, y una correlación de Spearman para el porcentaje de grasa corporal.

Se realizó una correlación de Pearson para evaluar la asociación entre el VAI^P y la grasa corporal y visceral, así como una correlación de Spearman para valorar la asociación entre el VAI^P y el porcentaje de grasa corporal. Se observó una correlación positiva elevada entre del VAI^P y la grasa corporal, grasa visceral y porcentaje de grasa corporal, los resultados se reportan en la *tabla 15*.

Correlación del VAI^P con índices de sensibilidad a la insulina

En la *tabla 16* se muestran las correlaciones de Pearson entre el VAI^P y los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina. En la *figura 10* podemos visualizar la asociación de las variables mediante un gráfico de dispersión.

Tabla 16. Correlación de VAI^P con índices de daño metabólico.

	VAI ^P	Valor <i>p</i>
HOMA-IR	0.518	< 0.001
QUICKI	- 0.481	< 0.001
Matsuda-ISI	- 0.542	< 0.001
Insulina en ayuno (mU/L)	0.550	< 0.001
Insulina a los 120 min de COTG (mU/L)	0.568	< 0.001
Síndrome Metabólico	0.628	< 0.001

HOMA-IR – Homeostasis Model Assesment, QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, Matsuda – índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda y De Fronzo

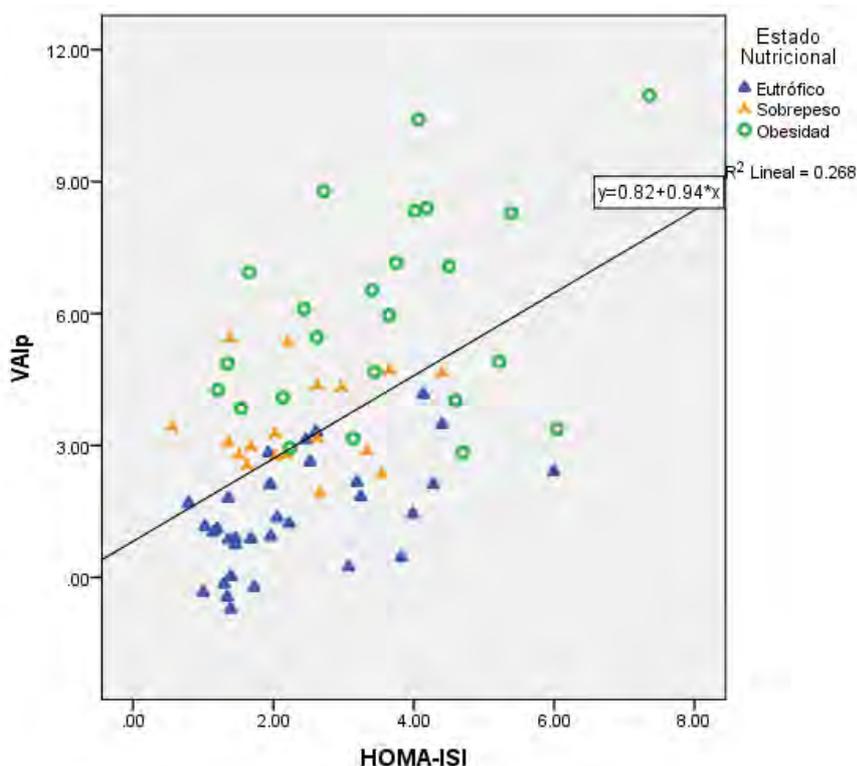
Los resultados muestran la correlación de Pearson

Para la variable de Síndrome Metabólico, se realizó una correlación de Spearman

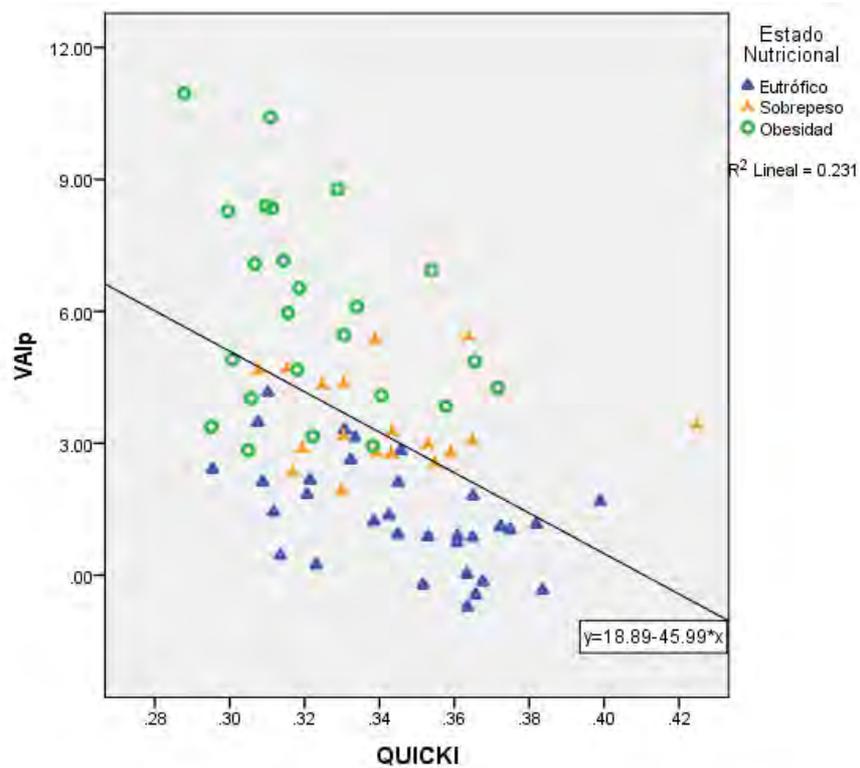
Podemos observar que el 100% de las correlaciones son significativas, dos de ellas negativas (Matsuda-ISI y QUICKI) y tres positivas. Todas las correlaciones se encuentran de moderadas a altas, todas con valores superiores a 0.48, siendo las más altas las referentes a la curva oral de tolerancia a la glucosa (Matsuda, e inulina a los 120 min de COTG). A mayor VAI^P, menor sensibilidad a la insulina y por lo tanto mayor resistencia a la insulina.

Figura 10. Gráfico de dispersión entre VAI^P y A) HOMA-IR, B) QUICKI, y C) Matsuda-ISI

A)

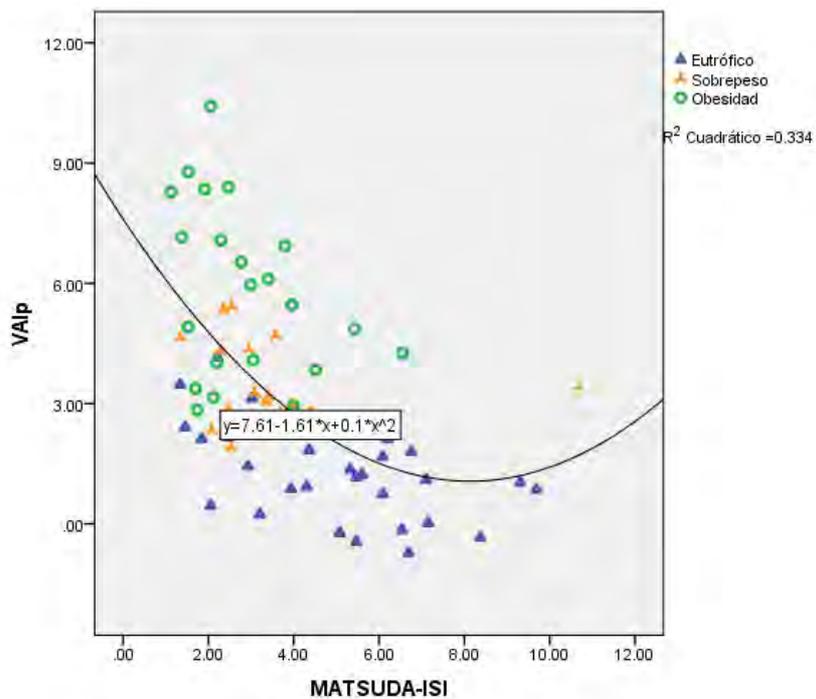


B)



Una ecuación cuadrática explicaría mejor el modelo entre VAI^P y QUICKI ($R^2 = 0.295$), pero se decidió dejar la ecuación lineal como representativo de la correlación lineal de Pearson.

C)



En la gráfica de dispersión entre VAI^P y Matsuda-ISI, se muestra una ecuación lineal, de manera representativa de la correlación lineal de Pearson, aunque realmente una correlación cuadrática explica mejor la asociación ($R^2 = 0.379$).

Correlación del VAI^P con área de tejido adiposo preperitoneal

Con el fin de analizar la asociación del VAI^P con tejido adiposo preperitoneal, se realizó un análisis de correlación de Pearson y un gráfico de dispersión entre las variables (*tabla 17, figura 11*). Observamos una alta correlación positiva ($r = 0.703$, $p < 0.001$) entre el nuevo VAI^P y el área de tejido adiposo preperitoneal.

Figura 11. Gráfico de dispersión entre el VAI^P y el área de tejido adiposo preperitoneal.

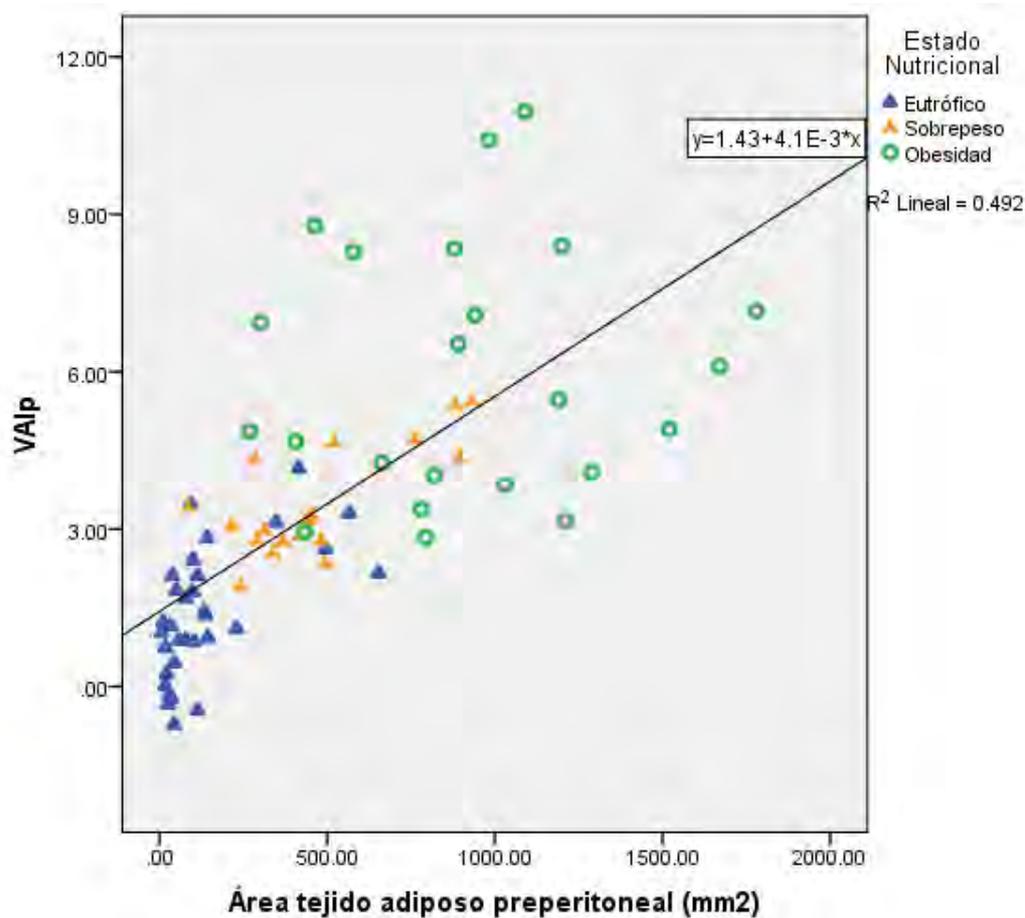


Tabla 17. Correlación entre VAI^P y área tejido adiposo preperitoneal

	VAI ^P	Valor de p
Área de tejido adiposo preperitoneal	0.702	< 0.001

Los resultados muestran la correlación lineal de Pearson

Utilidad clínica del VAI^P

Con el fin de valorar un punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad para detectar niños en riesgo cardiovascular, se realizaron curvas ROC con las variables de desenlace.

Se consideró un punto de corte a partir de 0.6 mm de EIM para definir que existe una alteración en el espesor de intima media. Se observó que los participantes con un EIM > 0.6 mm presentaban niveles de VAI^P superiores a los sujetos con un EIM < 0.6 mm (*figura 12 y tabla 18*)

Figura 12. Punto de corte del EIM en 0.6 mm y VAI^P

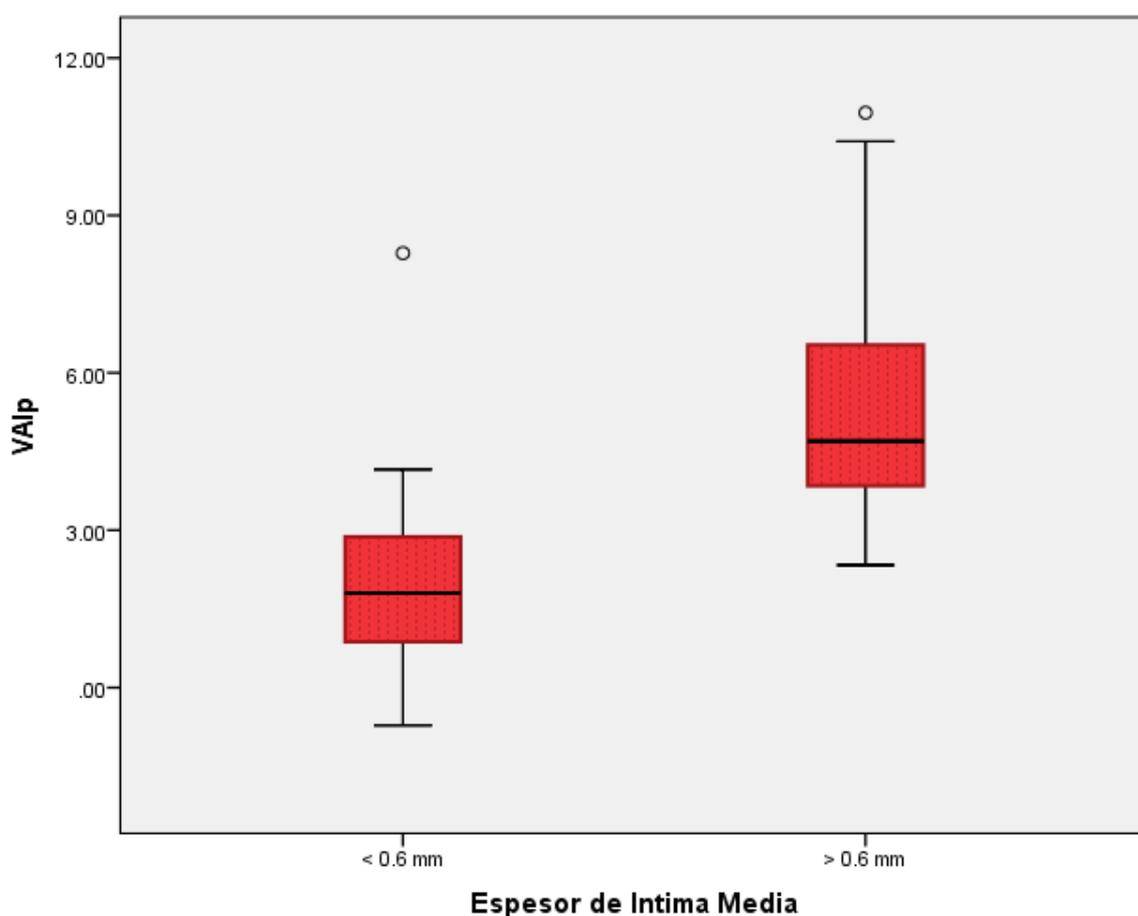


Tabla 18. Punto de corte de EIM en 0.6 mm y VAI^P

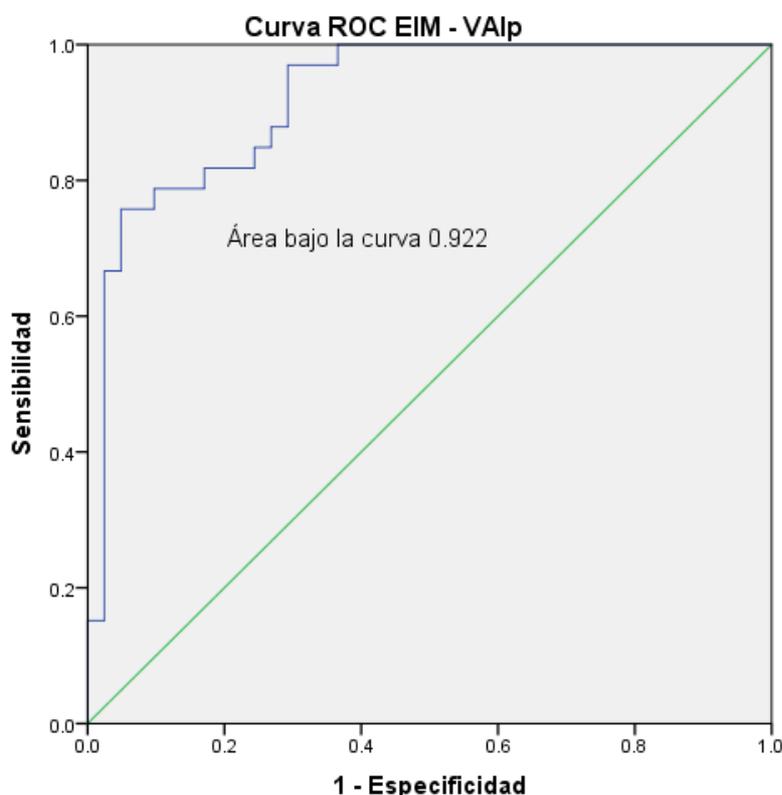
VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico, EIM = espesor de íntima media

	EIM < 0.6 mm n (41)	EIM > 0.6 mm n (34)	<i>p</i>
VAI^P	1.84 (1.35, 2.33)	5.28 (4.53, 6.02)	< 0.001

T-Student

Los resultados muestran media e IC 95%

Figura 13. Utilidad clínica del VAI^P para EIM



El mejor punto de corte encontrado para que el VAI^P distinga entre sanos y enfermos, fue de 2.68. Presentando una sensibilidad del 97%, una especificidad de 71%, con un área bajo la curva de 0.922.

Tabla 19. Valoración de diferentes puntos de corte entre VAI^P y alteración en el grosor de EIM (> 0.6 mm)

EIM	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
	1.74	100 %	49 %
	2.00	100 %	57 %
	2.24	100 %	64 %
→	2.68	97 %	71 %
→	3.14	81 %	83 %
	3.33	76 %	96 %

Los resultados fueron tomados de los puntos de coordenadas de la curva ROC.

Se evaluó la cantidad de falsos positivos y negativos que presenta la prueba con ese punto de corte. El 3% de los niños con un VAI^P por debajo de 2.7, presentará alteraciones en el EIM (falso negativo); mientras que un 29.3% de los niños con un VAI^P > 2.7 no tendrá incremento patológico en el EIM (falso positivo). El 72% de los participantes con un VAI^P alterado (valor predictivo positivo), realmente tienen un aumento en el EIM; mientras que el 97% de los participantes que presentaron niveles de VAI^P por debajo de 2.7, realmente se encuentran sin lesión vascular (valor predictivo negativo).

Tabla 20. Regresión logística EIM y VAI^P

Espesor de íntima media > 0.6 mm

	Coeficiente de Regresión	ES	Wald	p	OR	IC 95% para OR	
						Inferior	Superior
VAI^P	1.191	0.290	16.820	< 0.001	3.29	1.86	5.81
Constante	- 4.096	0.983	17.348	< 0.001	0.17		

EIM = espesor de íntima media, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico
 ES = Error estándar

Se realizó una regresión logística para valorar la predicción del VAI^P con respecto al EIM. Se obtuvo una R² de Nagelkerke = 0.626. El modelo explica el 62.6% de la varianza del EIM. En la regresión la variable de VAI^P presentó una p < 0.001, con una OR = 3.29 (IC = 1.86 – 5.81).

El punto de corte para considerar rigidez vascular por medio de la VDMF, fue del 10%. Se observó que los participantes con una VDMF < 10% presentaban niveles superiores de VAI^P con respecto a los demás niños (*figura 14*).

Figura 14. Punto de corte de VDMF en 10% y VAI^P

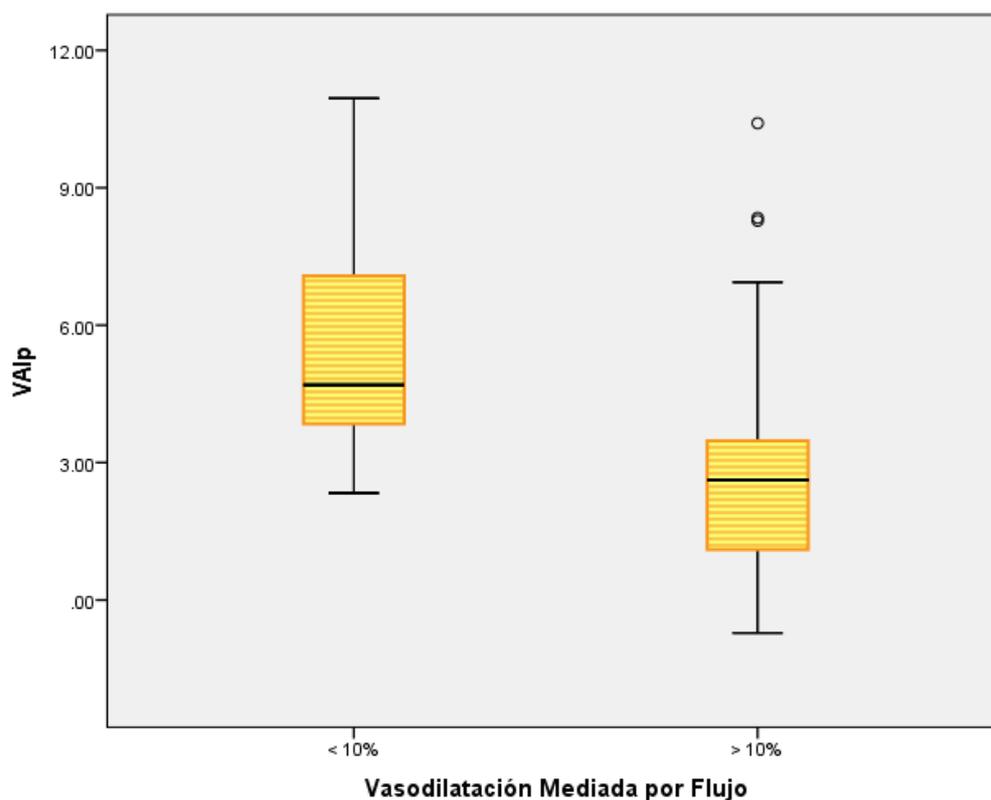
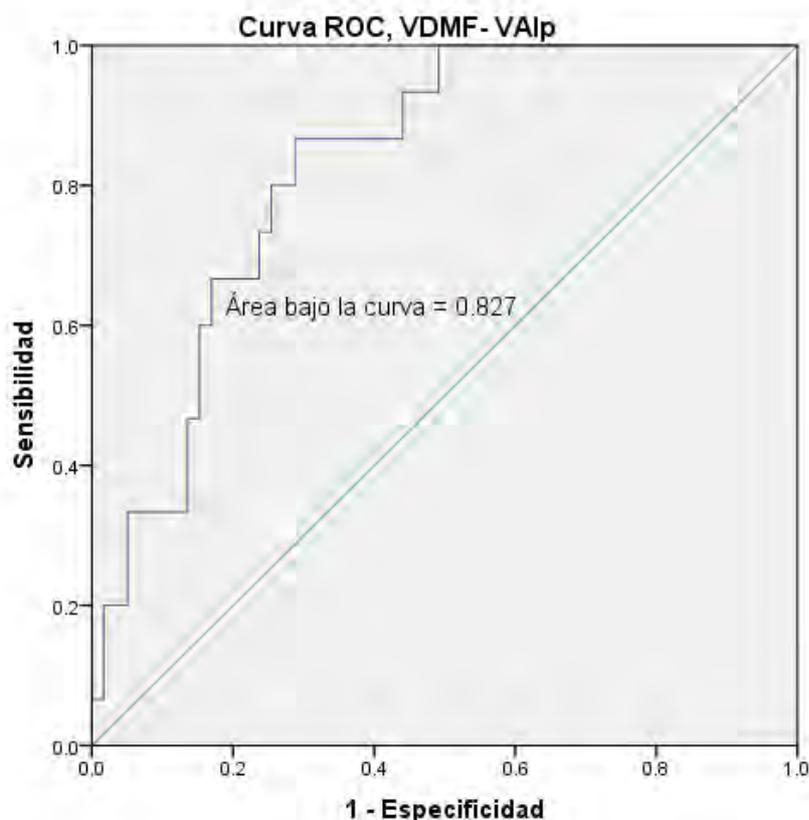


Figura 15. Utilidad clínica del VAI^P para VDMF



El mejor punto de corte encontrado para que el VAI^P distinga entre niños con una VDMF > 10% y los niños con una VDMF < 10%, fue de 3.33. Presentando una sensibilidad del 87%, una especificidad de 72%, con un área bajo la curva de 0.827. Con un punto de corte de 2.68 (sugestivo para valorar alteración en EIM), se observó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 51%.

Tabla 21. Valoración de diferentes puntos de corte entre VAI^P y disminución en la vasodilatación mediada por flujo (< 10%)

VDMF	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
	1.74	100	34
	2.00	100	39
	2.24	100	45
	2.68	100	51
	3.14	87	65
→	3.33	87	72

Los resultados fueron tomados de los puntos de coordenadas de la curva ROC.

Ningún niño presentó falsos negativos en esta prueba en relación con al VDMF, mientras que un 49.1% de los niños con un VAI^P > 2.7 realmente no presenta una disminución en la vasodilatación mediada por flujo. El 34% de los participantes con un VAI^P alterado (valor predictivo positivo), realmente tienen una rigidez vascular medida por VDMF, el 100% de los participantes que presentaron niveles de VAI^P por debajo de 2.7, realmente se encuentran sin alteración en la VDMF (valor predictivo negativo).

Tabla 22. Regresión logística VDMF y VAI^P

Vasodilatación mediada por flujo < 10%

	Coeficiente de Regresión	ES	Wald	p	OR	IC 95% para OR	
						Inferior	Superior
VAI^P	0.436	0.132	10.921	0.001	1.54	1.194	2.003
Constante	- 3.142	0.679	21.403	< 0.001	0.04		

VDMF = vasodilatación mediada por flujo, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico
 ES = Error estándar

Se realizó una regresión logística para valorar la predicción del VAI^P con respecto a la VDMF. Se obtuvo una R² de Nagelkerke = 0.269. El modelo explica el 27% de la varianza de la VDMF. En la regresión la variable de VAI^P presentó una p < 0.001, con una OR = 1.54 (IC = 1.19 – 2.00).

Figura 16. Punto de corte para resistencia a la insulina: HOMA > 3.4 y su relación con VAI^P

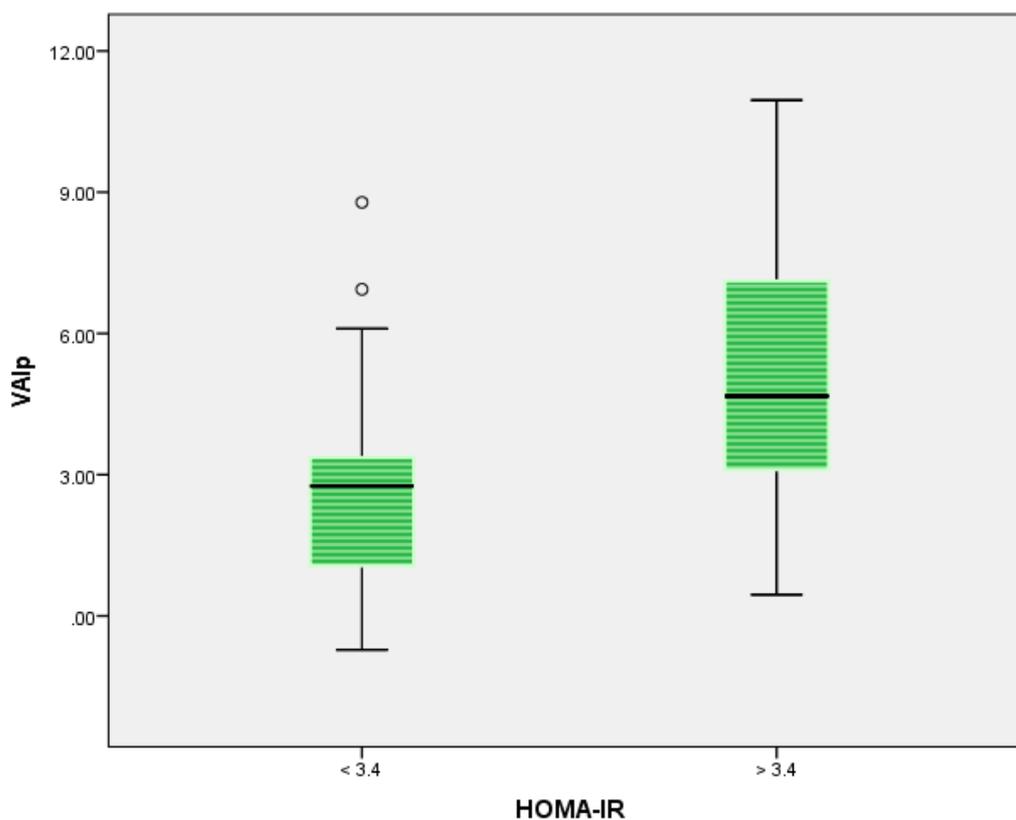
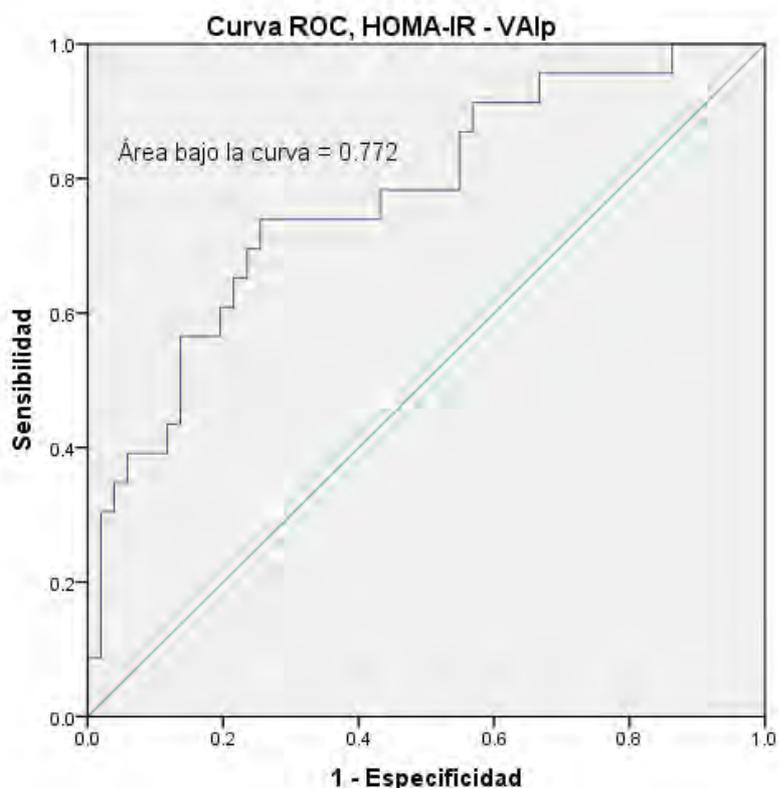


Figura 17. Utilidad clínica del VAI^P para HOMA



El mejor punto de corte encontrado para que el VAI^P distinga entre niños con resistencia a la insulina y sanos, fue de 3.33. Presentando una sensibilidad del 74%, una especificidad de 75%, con un área bajo la curva de 0.772.

Tabla 23. Valoración de diferentes puntos de corte entre VAI^P y resistencia a la insulina medida por HOMA (> 3.4)

HOMA-IR	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
	1.74	91	36
	2.00	91	42
	2.24	78	46
	2.68	78	49
	3.14	74	64
→	3.33	74	75

Los resultados fueron tomados de los puntos de coordenadas de la curva ROC

Figura 18. Punto de corte para disminución en sensibilidad a la insulina: Matsuda-ISI < 4.5 y su relación con VAIP

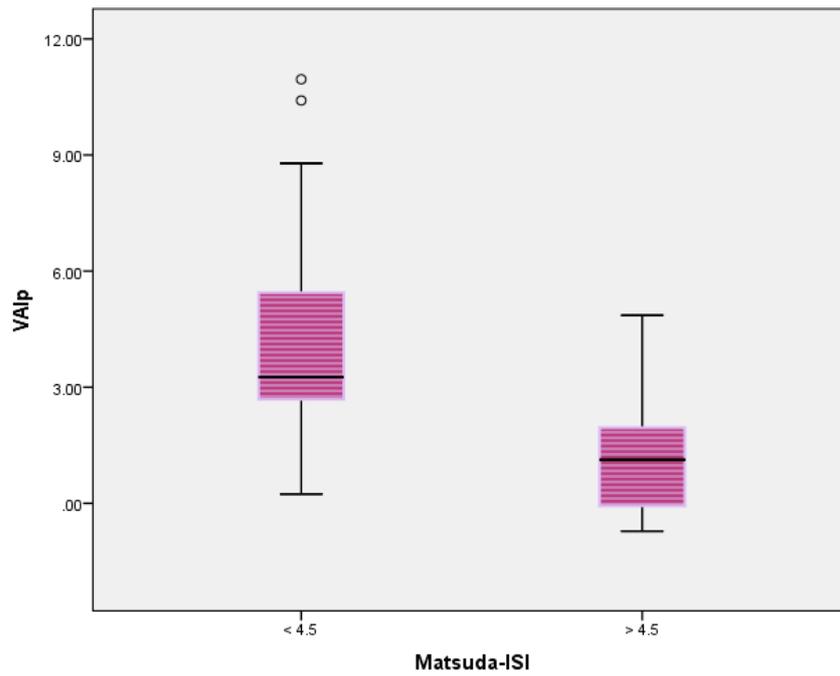
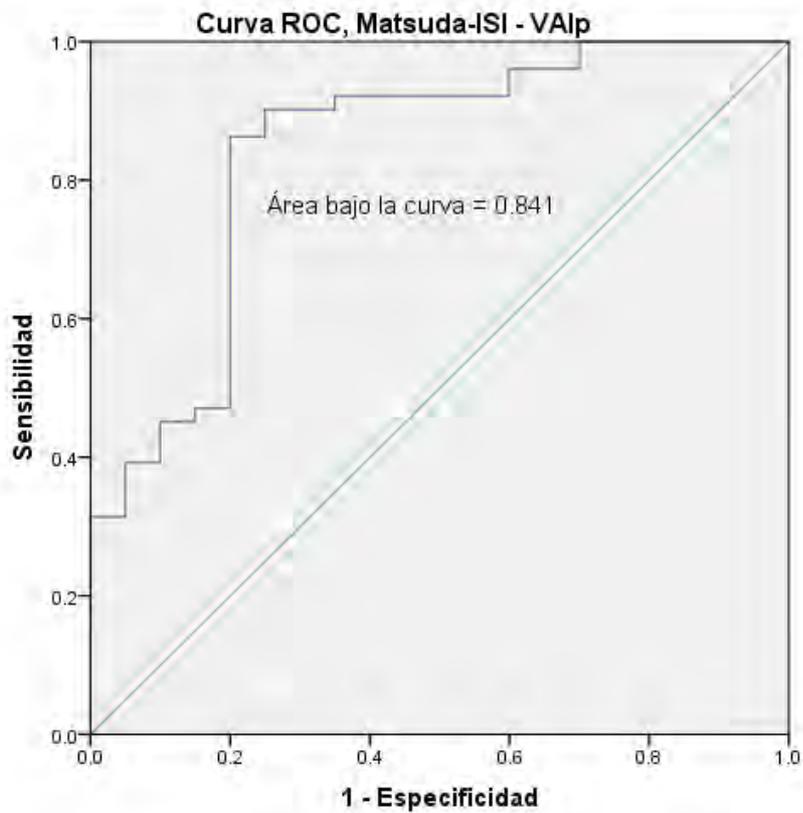


Figura 19. Utilidad clínica del VAIP para Matsuda-ISI



El punto de corte del VAI^P que mayor sensibilidad y especificidad tiene con respecto a la disminución de la sensibilidad a la insulina (Matsuda < 4.5) fue de 2.24. Presentando una sensibilidad del 82%, una especificidad de 80%, con un área bajo la curva de 0.841.

Tabla 24. Valoración de diferentes puntos de corte entre VAI^P y sensibilidad a la insulina medida por Matsuda-ISI (< 4.5)

Matsuda-ISI	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
	1.74	90	70
→	2.00	86	75
→	2.24	82	80
	2.68	74	80
	3.14	54	80
	3.33	49	80

Los resultados fueron tomados de los puntos de coordenadas de la curva ROC

HALLAZGOS

Figura 20. Gráfico de dispersión entre área de tejido preperitoneal y EIM

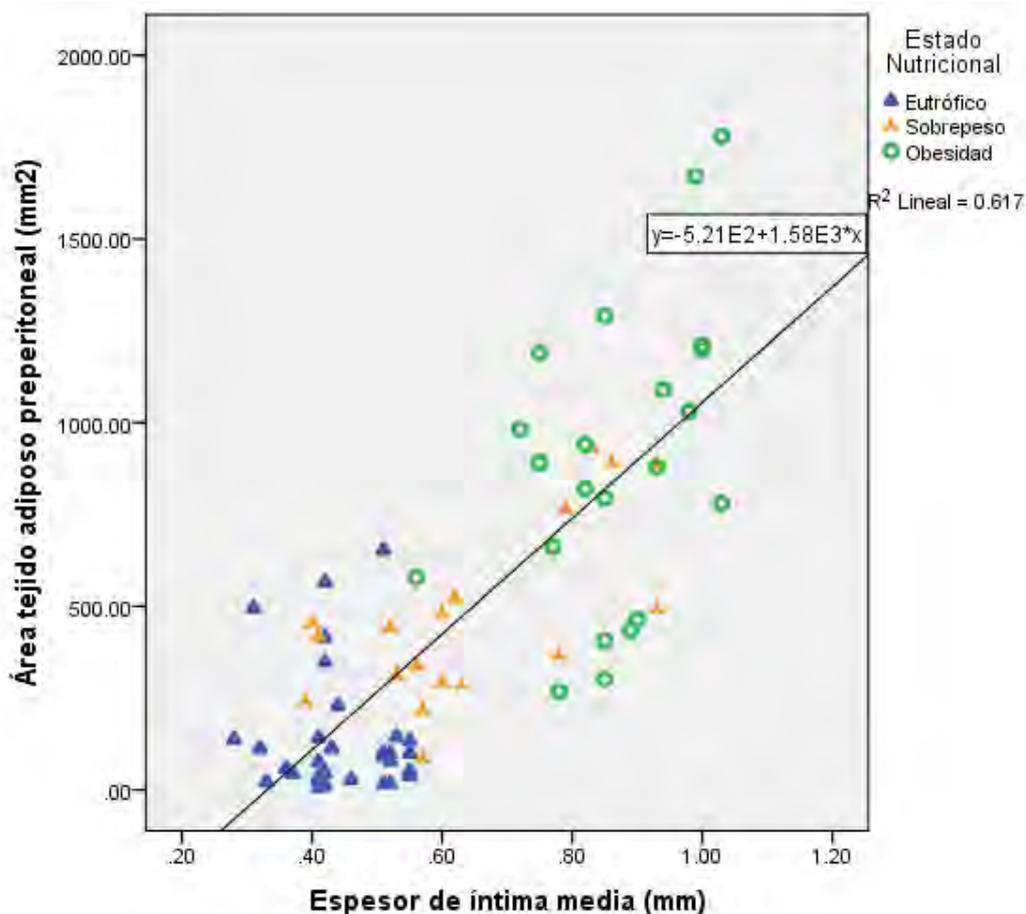


Tabla 25. Correlación de EIM con área de tejido adiposo preperitoneal.

	Área tejido adiposo preperitoneal (mm ²)	<i>p</i>
EIM (mm)	0.785	< 0.001

EIM = espesor de íntima media. Resultados muestran una correlación de Pearson

El área de tejido adiposo preperitoneal medida por ultrasonido de alta resolución, presenta una fuerte asociación con el EIM. A mayor área de grasa preperitoneal, se observa un mayor engrosamiento de la íntima media carotídea.

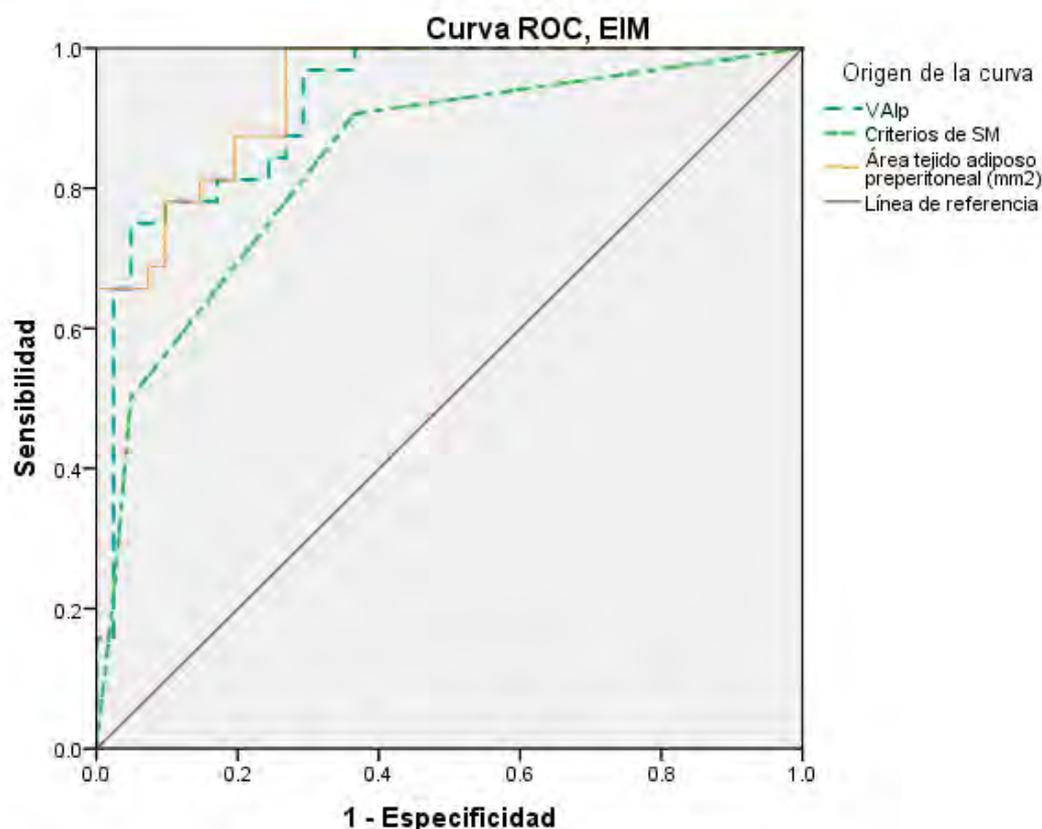
Tabla 26. Correlación del área de tejido adiposo preperitoneal con variables de daño cardiometabólico y medidas de bioimpedanciometría

	Tejido adiposo preperitoneal (mm ²)	p
VAI^P	0.702	< 0.001
VDMF (%)	- 0.459	< 0.001
EIM (mm)	0.785	< 0.001
Porcentaje Grasa Corporal (%)	0.747	< 0.001
Grasa corporal (kg)	0.800	< 0.001
Tejido adiposo visceral (cm²)	0.778	< 0.001
Insulina en ayuno (mU/L)	0.447	< 0.001
ALT (U/L)	0.428	< 0.001
Ac. Úrico (mg/dl)	0.385	0.001
HOMA-IR	0.424	< 0.001
Matsuda-ISI	- 0.506	< 0.001
QUICKI	- 0.451	< 0.001

VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico, VDMF = Vasodilatación mediada por flujo, EIM = espesor de íntima media, ALT = alanina aminotransferasa, Ac. Úrico = ácido úrico, Homeostasis Model Assessment, QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, Matsuda – índice de sensibilidad a la insulina de Matsuda y De Fronzo
 Los resultados muestran una correlación de Pearson para variables cuantitativas, y correlación de Spearman para las variables cualitativas

En la *tabla 26* podemos observar una correlación alta del tejido adiposo preperitoneal con EIM, y correlaciones moderadas para las demás variables de daño cardiometabólico (VDMF, Insulina en ayuno, ALT, ac. Úrico, HOMA-IR, Matsuda-ISI, QUICKI). El tejido adiposo preperitoneal presenta una alta correlación con la grasa corporal y visceral, detectada por bioimpedanciometría, presentando correlaciones por encima de 0.740.

Figura 21. Curva ROC para valorar eficacia de las siguientes pruebas: VAI^P, Criterios de Síndrome Metabólico, y tejido adiposo preperitoneal, con respecto al EIM.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

En la figura 21 se observa la eficacia del VAI^P, criterios de SM, y tejido adiposo preperitoneal, para predecir alteraciones en el EIM. Se observa que tanto el VAI^P y el tejido adiposo preperitoneal presentan mejor sensibilidad y especificidad para detectar aumento en el EIM, en comparación con los criterios del SM. Tanto el VAI^P como el tejido adiposo preperitoneal presentan un área bajo la curva elevada, siendo de 0.920 para VAI, y de 0.938 para el tejido adiposo preperitoneal.

Tabla 27. Área bajo la curva, curva ROC con EIM

	Área bajo la curva	<i>p</i>	IC 95%
VAI ^P	0.917	<0.001	0.854-0.980
Criterios de SM	0.834	<0.001	0.738-0.930
Área de tejido adiposo preperitoneal (mm ²)	0.936	<0.001	0.886-0.987

SM = síndrome metabólico, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico

Figura 22. Curva ROC, para valorar eficacia de las siguientes pruebas: VAI^P, Criterios de Síndrome Metabólico, y tejido adiposo preperitoneal, con respecto al VDMF.

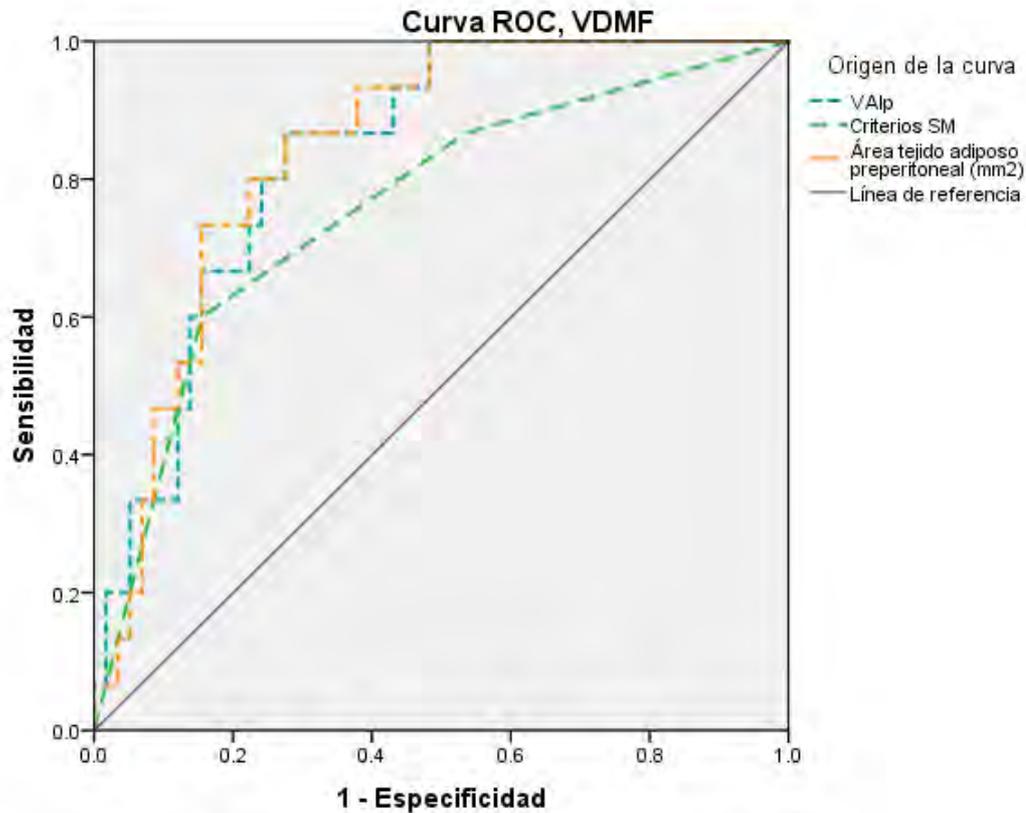
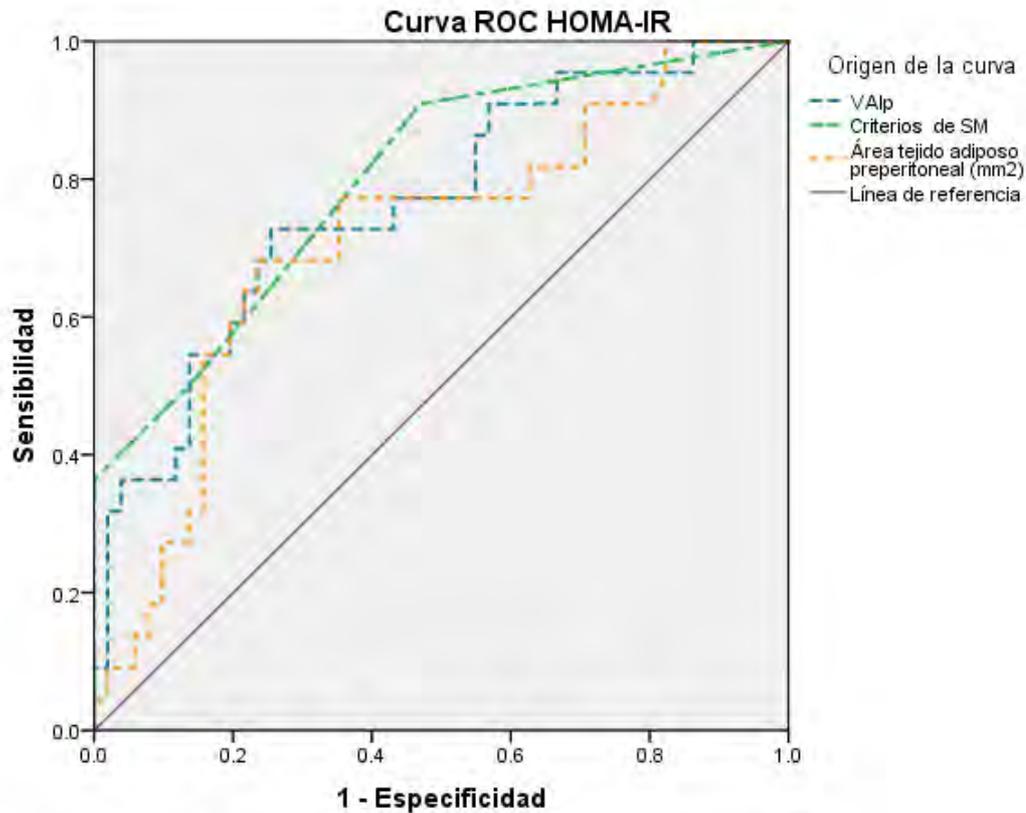


Tabla 28. Área bajo la curva de curva ROC de VDMF

	Área bajo la curva	p	IC 95%
VAI ^P	0.824	<0.001	0.723-0.925
Criterios de SM	0.744	0.005	0.597-0.892
Área de tejido adiposo preperitoneal (mm ²)	0.837	<0.001	0.741-0.934

SM = síndrome metabólico, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico

Figura 23. Curva ROC, para valorar eficacia de las siguientes pruebas: VAI^P, Criterios de Síndrome Metabólico, y tejido adiposo preperitoneal, con respecto al HOMA-IR



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 29. Área bajo la curva de curva ROC de HOMA-IR

	Área bajo la curva	p	IC 95%
VAI ^P	0.753	0.001	0.628-0.877
Criterios de SM	0.790	<0.001	0.674-0.906
Área de tejido adiposo preperitoneal (mm ²)	0.704	0.007	0.569-0.838

SM = síndrome metabólico, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico

Figura 24. Curva ROC, para valorar eficacia de las siguientes pruebas: VAI^P, Criterios de Síndrome Metabólico, y tejido adiposo preperitoneal, con respecto al Matsuda-ISI

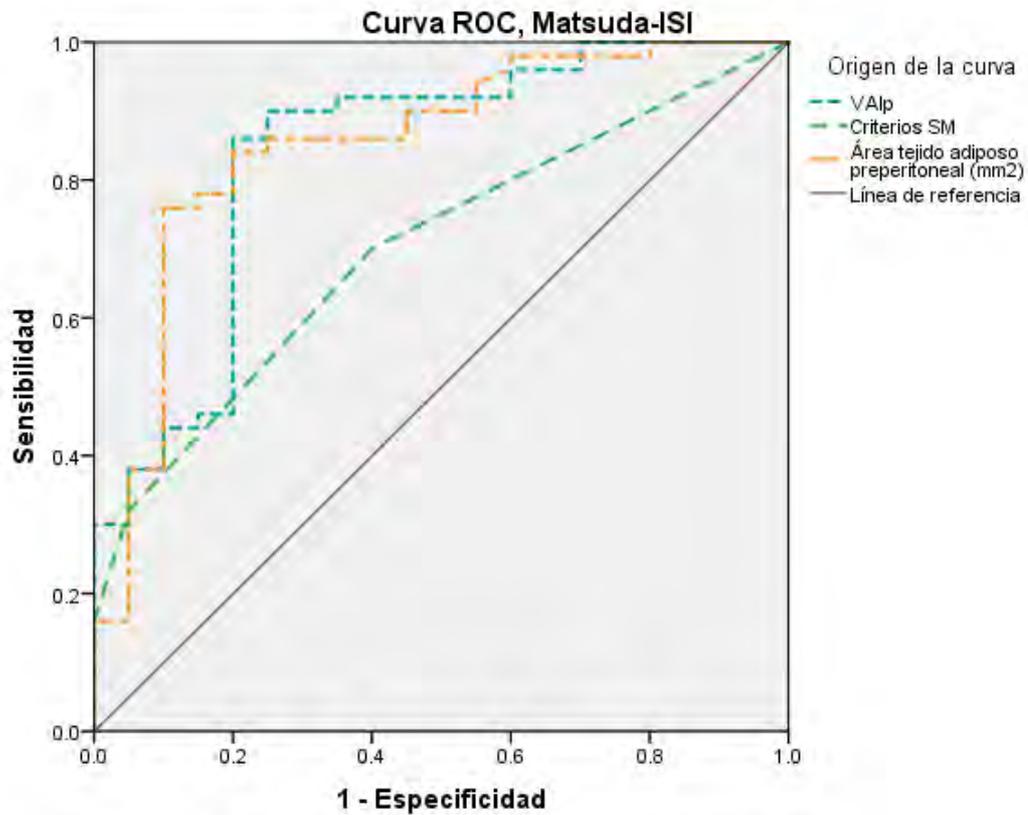


Tabla 30. Área bajo la curva de curva ROC de Matsuda-ISI

	Área bajo la curva	p	IC 95%
VAI ^P	0.835	<0.001	0.721-0.948
Criterios de SM	0.694	0.012	0.566-0.823
Área de tejido adiposo preperitoneal (mm ²)	0.848	<0.001	0.741-0.956

Figura 25. VAI^P y criterios del Síndrome Metabólico

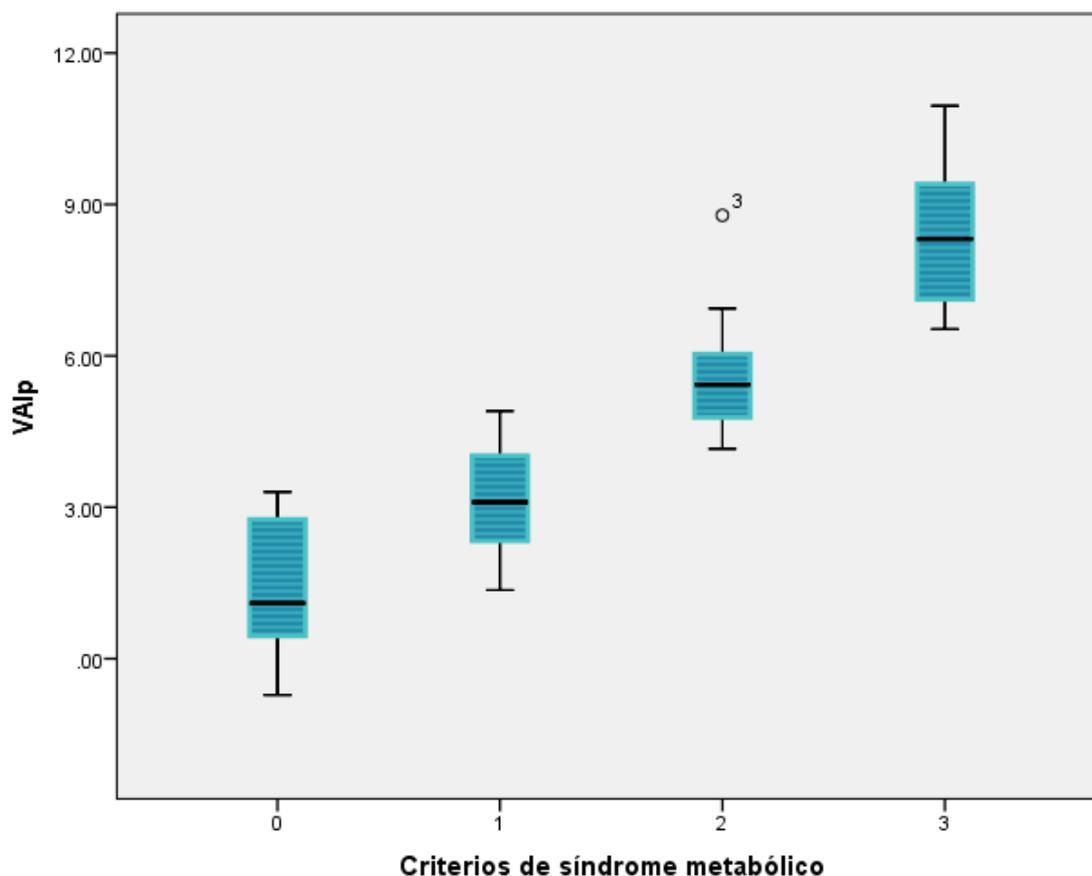


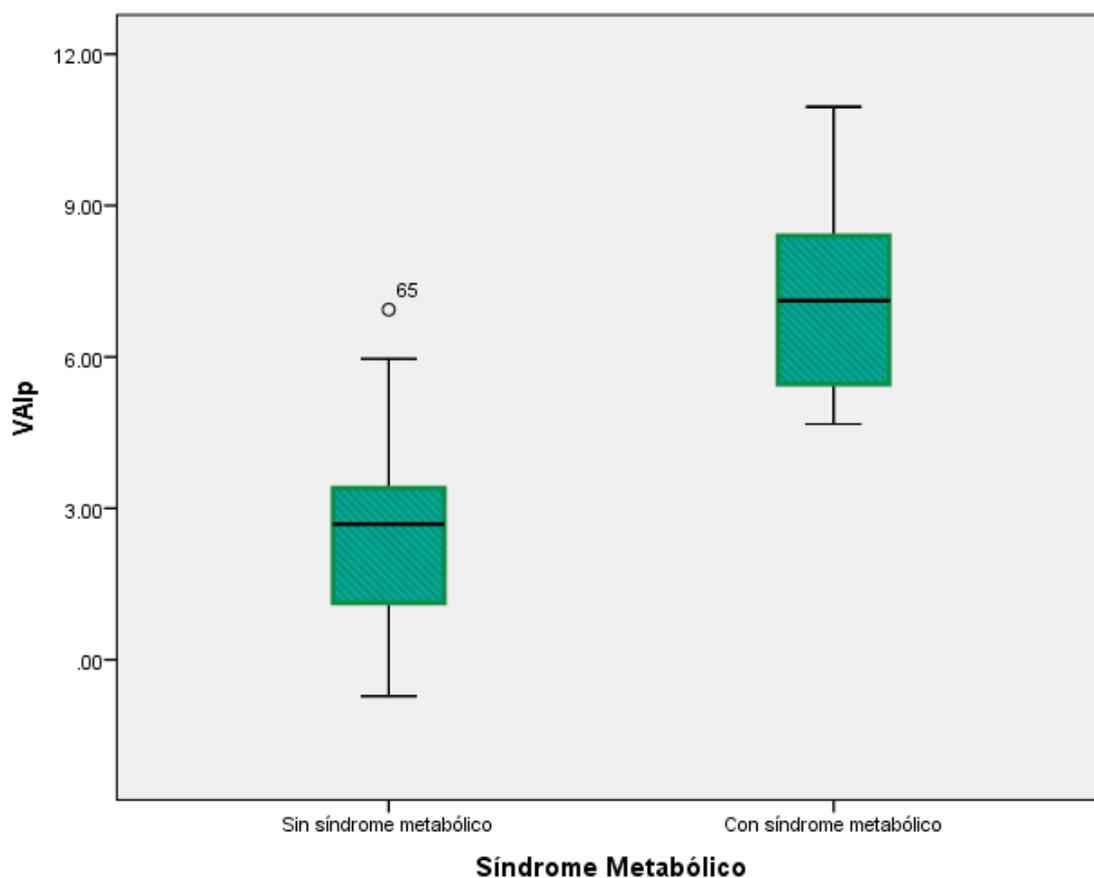
Tabla 31. VAI^P entre grupos de criterios de SM

Número de Criterios de SM	0	1	2	3
VAI ^P	1.22 ^c	3.10 ^b	5.71 ^a	8.34 ^a

Los resultados muestran las medianas de los grupos
 Prueba de Krukal-Wallis, con pruebas de seguimiento
 a > b > c

Se realizó una prueba de Krukal-Wallis para evaluar las diferencias entre criterios de SM y el nivel de VAI^P. La prueba fue significativa, $X^2(3, 75) = 52.38$, $p < 0.001$. Posteriormente se realizaron pruebas de seguimiento para evaluar las diferencias entre los cuatro grupos, las cuales se muestran en la *tabla 31*.

Figura 26. Síndrome Metabólico y VAI^P



Se realizó una prueba de U de Mann Whitney para evaluar si los niños con diagnóstico de SM presentan niveles elevados de VAI^P. Los resultados demuestran una diferencia significativa, $z = - 5.607$, $p < 0.001$. Los niños sin síndrome metabólico presentaron un rango promedio de 39.61 con una mediana de 2.7, mientras que los niños con síndrome metabólico presentaron un rango promedio de 81.87, con una mediana de 7.1.

Figura 27. Comparación de la valoración del EIM con (A) Criterios del síndrome metabólico y (B) VAI^P

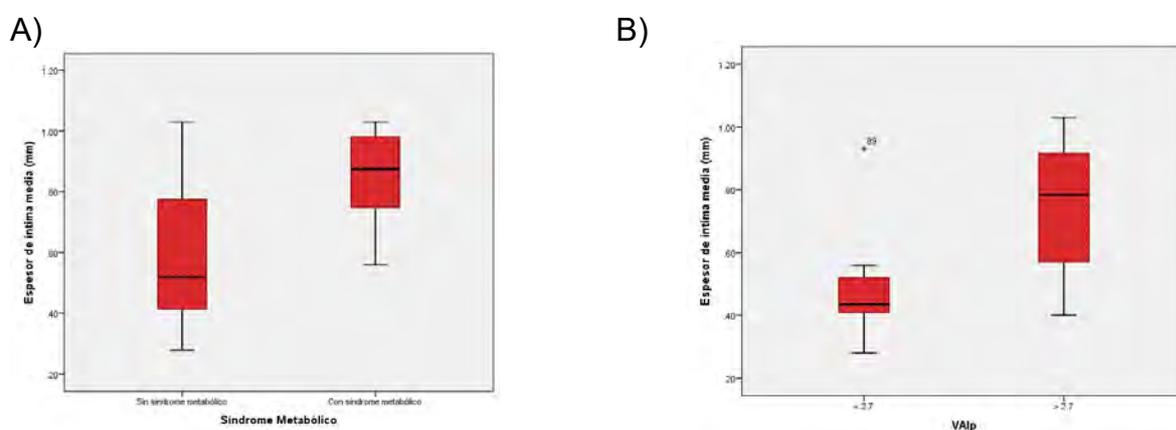


Tabla 32. EIM entre grupos con y sin Síndrome Metabólico

	Sin SM	Con SM	<i>p</i>
EIM (mm)	0.52	0.87	< 0.001

EIM = espesor de íntima media, SM = síndrome metabólico
 Los resultados muestran las medianas
 Prueba U de Mann Whitney

Tabla 33. EIM entre grupos con y sin elevación del VAI^P

	VAI ^P < 2.7	VAI ^P > 2.7	<i>p</i>
EIM (mm)	0.43	0.78	< 0.001

EIM = espesor de íntima media, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico
 Los resultados muestran las medias
 Prueba T-student

Tabla 34. Cantidad de sujetos con EIM < o > a 0.6 mm mediante VAI^P o SM

	EIM < 0.6 mm	EIM > 0.6 mm
Sin SM	41	20
Con SM	1	13
VAI ^P < 2.7	29	1
VAI ^P > 2.7	13	32

SM = síndrome metabólico, EIM = espesor de íntima media, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico
 Los resultados muestran la cantidad de sujetos detectados

Tabla 35. Sensibilidad y Especificidad del VAI^P y SM para detectar alteración en EIM

	EIM > 0.6 mm	
Con SM	Sensibilidad	39.4%
	Especificidad	97%
	VPP	92.85%
	VPN	67.21%
VAI^P > 2.7	Sensibilidad	96.7%
	Especificidad	70.7%
	VPP	72.7%
	VPN	96.7%

SM = síndrome metabólico, EIM = espesor de íntima media, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico
 VPP = Valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo

Tabla 36. Regresión logística EIM y variables VAI^P y Síndrome Metabólico

Espesor de íntima media > 0.6 mm

	Coeficiente de Regresión	ES	Wald	p	OR	IC 95% para OR	
						Inferior	Superior
VAI^P	1.271	0.344	13.631	<0.001	3.56	1.815	6.996
SM	-0.685	1.393	0.242	0.623	0.504	0.033	7.733
Constante	- 4.299	1.102	15.208	<0.001	0.014		

SM = síndrome metabólico, EIM = espesor de íntima media, VAI^P = índice de adiposidad visceral pediátrico
 ES = Error estándar

Se realizó una regresión logística para valorar la predicción del VAI^P con respecto al EIM. Se obtuvo una R² de Nagelkerke = 0.619. El modelo explica el 62% de la varianza del EIM. En la regresión la variable de VAI^P presentó una p < 0.001, con una OR = 3.56 (IC = 1.81 – 6.996).

DISCUSIÓN

El nuevo índice de adiposidad visceral ajustado a población pediátrica (VAI^P) correlaciona con marcadores subrogados de daño endotelial, índices de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, y tejido adiposo preperitoneal. Los resultados del estudio demuestran que el VAI^P puede ser de utilidad clínica para detectar a niños con riesgo cardiometabólico.

Actualmente hacen falta herramientas no invasivas y económicas para detectar a niños con alteraciones cardiometabólicas. Los criterios del síndrome metabólico (SM) logran detectar a muchos niños con estas alteraciones, pero no es suficiente. Estos criterios tienen deficiencias, ya que no existen criterios específicos para niños menores de 10 años, niños con resistencia a la insulina logran compensar los niveles de glucosa sérica en ayuno y las cifras de presión arterial no están ajustadas al percentil 95 para edad y sexo. (Alberti & Zimmet, 2007).

Los niños con un IMC > percentil 95 presentan un exceso de tejido adiposo, el cual está relacionado con alteraciones cardiometabólicas, principalmente consecuencia del exceso en el tejido adiposo visceral. (Despres, 2012; Després et al., 2008b; Tchernof & Després, 2013)

El tejido adiposo visceral se puede detectar mediante estudios de imagen, que son costosos, no son factibles en todas las clínicas, y algunos presentan exposición a radiación. Otra alternativa para evaluar el tejido adiposo visceral es mediante el VAI, capaz de predecir daño cardiometabólico en adultos. (Amato et al., 2010) En población pediátrica no demostró ser de utilidad para predecir daño cardiometabólico en niños. El estudio que hace referencia a esto, es un estudio que cometió errores al extrapolar el índice sin antes haber ajustado los valores a población pediátrica. (Al-Daghri et al., 2014)

Este estudio tenía como finalidad demostrar la utilidad del nuevo VAI^P para detectar a niños con riesgo cardiometabólico. Lo primero que se realizó, fue ajustar los valores del VAI a población pediátrica. Posteriormente se separó el modelo por rango de edad (<10 años y >10 años), ya que a partir de esa edad inician cambios hormonales en niños y niñas.

El rango de edad se determinó a partir del estudio realizado por Jeffery et al y por las diferencias que existen en los niveles de lípidos en menores y mayores de 10 años de edad. (Jeffery et al., 2012; Kavey, 2011) Jeffery et al realizaron un estudio en donde observaron que los cambios propios de la pubertad, inician antes de que se manifiesten clínicamente con el estadio de Tanner. Ellos sugieren que se presentan alrededor de los 10 años de edad. (Jeffery et al., 2012) Por otro lado, también existen cambios en los niveles de triglicéridos séricos dependiendo la edad del sujeto; aquellos mayores de 10 años presentan niveles superiores de triglicéridos que niños de menor edad. (Kavey, 2011) El ajuste se realizó con la misma base de datos que se utilizó para el primer VAI^P, utilizando datos de los niños eutróficos para el cálculo de la media de triglicéridos y HDL-C. (Garcés et al., 2014)

Una vez calculado el VAI^P, se analizaron los datos de 75 niños que acudieron de escuelas aledañas al hospital, completando el tamaño de muestra calculado para

este estudio. Se dividió a los participantes en tres categorías dependiendo su percentil de IMC (eutróficos, sobrepeso, obesidad). Los tres grupos tenían edad y estatura similares, pero eran diferentes en sus medidas antropométricas. Los valores de glucosa sérica fueron similares entre los tres grupos, a pesar de que muchos niños ya presentaban resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia en ayuno compensa y ayuda a mantener los niveles de glucosa estables. Es por eso que el criterio del síndrome metabólico sobre la alteración en niveles de glucosa en ayuno, es insuficientes para detectar a estos niños. Estos resultados coinciden con lo estipulado por Andersen et al, en donde niños con resistencia a la insulina severa, pueden mantener niveles de glucosa dentro de parámetros normales por un largo periodo, ya que sus células β pancreáticas aún conservan la capacidad de compensar esta alteración metabólica. (Andersen et al., 2015)

A diferencia de la glucosa sérica en ayuno, los niveles de glucosa a los 120 min de la curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO), incrementaba proporcionalmente con el IMC. Por lo que es de mayor utilidad realizar una CTGO, que una muestra basal. Incluso el índice de Matsuda-ISI, el cual requiere de una CTGO, detectó a una mayor cantidad de niños con resistencia a la insulina en comparación con HOMA-IR. Estos resultados coinciden con los de otros autores, como Tobish et al y Henderson et al. varios autores coinciden en que Matsuda-ISI es un índice capaz de detectar a más niños con alteraciones metabólica que el HOMA-IR. (Tobisch, Blatniczky, & Barkai, 2015; Henderson et al., 2011)

Dentro de las alteraciones cardiovasculares, se valoró el EIM y la VDMF. En la edad pediátrica es poco probable que un niño presente IAM, sin embargo los marcadores subrogados de daño endotelial, como el EIM y la VDMF, nos orientan sobre cambios aterogénicos iniciales en esta edad. (Cote, Harris, Panagiotopoulos, Sandor, & Devlin, 2013; Dalla, Ehringer-schetitska, Fritsch, & Jokinen, 2015; Meyer, Kundt, Steiner, Schuff-Werner, & Kienast, 2006)

Estudios en otras poblaciones reportan valores de EIM en niños eutróficos alrededor de 0.45 mm, mientras que en este estudio en población mexicana, observamos que incluso niños eutróficos pueden presentar valores superiores a ese valor de referencia y continuar siendo sanos. (Doyon et al., 2013) Esto nos sugiere que para población mexicana, el punto de referencia como valor normal de EIM deberá ser < 0.6 mm.

Muchos niños con sobrepeso (55.5%) ya presentaban alteración vascular estructural (EIM > 0.6mm) pero aun sólo el 28.8% presentaron una lesión funcional (VDMF < 10%). Sin embargo la mayoría de los niños con obesidad presentaron lesión estructural (95.8%) y un gran porcentaje lesión funcional (42%). Probablemente se deba a que inicialmente se afecta la estructura vascular (EIM), y posteriormente se presenta una alteración en la función vascular (VDMF). Estos resultados coinciden con otros autores que han encontrado que niños con obesidad tienen un aumento en el grosor de intima media carotídea en comparación con niños sanos, y estos cambios son acumulativos para la edad adulta. (Alpsoy et al., 2014; Fang et al., 2010; Le et al., 2010)

Los cambios tanto estructurales como funcionales de las arterias, son consecuencia del daño provocado por el exceso de tejido graso, lo cual se asocia a mayor

inflamación, incremento de sustancias vasoactivas, disminución de óxido nítrico, aumento del estrés oxidativo, entre otras cosas. (Skilton & Celermajer, 2006) Los resultados de este estudio coinciden con Skilton et al, ya que observamos una fuerte correlación entre el tejido adiposo preperitoneal (PP) con el daño cardiovascular. Esta área PP se encuentra altamente relacionada con el tejido adiposo visceral, y se considera un marcador subrogado de la misma. (Mook-Kanamori et al., 2009)

La prevalencia de Hígado graso (HG) en nuestra población fue de 12%, de los cuales el 22% se presentó en el grupo con sobrepeso y el 78% en el grupo de niños con obesidad. La prevalencia encontrada en este estudio es superior a la que se reporta en Estados Unidos (9.6%), pero coincide con los estudios en población mexicana de Flores et al, en donde observaron un 12.6% de prevalencia de HG en población pediátrica. (Flores et al, 2004; Africa, Newton, Schwimmer, & Newton, 2016)

El VAI^P se calculó para todos los niños que participaron en el estudio. A mayor IMC, mayor VAI^P. Este resultado era esperado, ya que el IMC es parte del modelo matemático. Posteriormente se correlacionó el VAI^P con variables de daño cardiometabólico.

El VAI^P también se puede considerar un indicador de la distribución del tejido adiposo visceral, como lo es el VAI de adultos, ya que presenta una fuerte asociación con el área PP, y con el tejido adiposo visceral medido por bioimpedanciometría. (Amato et al., 2010)

Para valorar si el VAI^P se asocia a riesgo cardiovascular en la población pediátrica, se evaluó la asociación del VAI^P con marcadores subrogados de daño endotelial. Observamos que el VAI^P presentó una fuerte asociación con el EIM y la VDMF.

También observamos que el área del PP se relaciona con ALT, ácido úrico, HOMA-IR y Matsuda-ISI. Bassols et al valoraron la relación que presentaba la grasa preperitoneal con el ácido úrico, obteniendo una correlación similar a la que encontramos en este estudio. (Bassols et al., 2015) Por lo que podemos decir que el área de tejido adiposo preperitoneal presenta una asociación con daño cardiovascular así como metabólico. Esta asociación fue más fuerte con el daño cardiovascular que con la relación con resistencia a la insulina.

La valoración ultrasonográfica del área del tejido adiposo preperitoneal puede ser de utilidad para predecir daño cardiovascular así como metabólico en población pediátrica. Al ser una medición no invasiva, sin radiación y con menor costo que otros estudios de imagen, puede servir en futuros estudios para valorar el tejido adiposo visceral en niños.

Los niños con un VAI^P elevado pueden presentar alteraciones vasculares. El mejor punto de corte del VAI^P para detectar a niños y niñas con daño cardiovascular estructural y funcional fue de 2.7. Esto se realizó mediante una curva ROC. El VAI^P presenta una alta sensibilidad (97%) y especificidad (71%) para detectar a niños y niñas con un EIM elevado, y una sensibilidad del 100% y especificidad del 51% para detectar a niños con una VDMF < 10%. Una cifra del VAI^P por encima de 2.7, representa un riesgo 3.3 veces mayor para presentar un aumento en el EIM y 1.5

veces mayor riesgo para presentar alteraciones vasculares funcionales (VDMF < 10%).

El VAI^P también se evaluó frente a índices de sensibilidad a la insulina, para evaluar la relación con el daño metabólico. Estudios en adultos han demostrado una asociación positiva entre el VAI original con HOMA-IR ($r = 0.25$, $p < 0.01$), insulina en ayuno ($r = 0.329$, $p < 0.001$) y hemoglobina glucosilada ($r = 0.250$, $p < 0.05$). (Al-Daghri et al., 2013; Amato et al., 2014) Nuestro nuevo modelo presenta una mejor asociación con HOMA-IR ($r = 0.518$, $p < 0.001$) e insulina en ayuno ($r = 0.550$, $p < 0.001$). Además se encontró una fuerte asociación con otros índices como Matsuda-ISI ($r = -0.542$, $p < 0.001$) y QUICKI ($r = -0.481$, $p < 0.001$). Esto demuestra que el modelo pediátrico presenta una mejor relación con la resistencia a la insulina, que el modelo de adultos.

De igual manera se realizó una curva ROC evaluando el punto de corte necesario para que el VAI^P pueda detectar a niños con resistencia a la insulina. El mejor punto de corte encontrado para detectar a niños con un HOMA-IR alterado, fue de 3.3, con una sensibilidad del 74% y especificidad del 75%. Y para detectar a niños con un Matsuda-ISI alterado, el mejor punto de corte para el VAI^P fue de 2.2, con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 80%.

Podemos observar que el VAI^P presenta mejor especificidad para la resistencia a la insulina y una mejor sensibilidad para las alteraciones cardiovasculares. Por lo que el VAI^P podría servir como tamizaje para detectar a niños con riesgo cardiovascular, y como seguimiento de niños con daño metabólico.

También se evaluó la relación entre el VAI^P con otros índices de riesgo cardiometabólico, así como con el síndrome metabólico. Los resultados demuestran una fuerte asociación con el índice cintura/talla, la relación TG/HDL, la circunferencia de cadera, y una pobre asociación con la circunferencia de cuello. La fuerte asociación con IMC, CC y la relación TG/HDL es debido a que estos valores bioquímicos y antropométricos forman parte del modelo matemático. El VAI^P también presentó una asociación positiva con el diagnóstico de SM en niños, esto también es debido a que varios de los criterios del SM son parte del modelo matemático del VAI^P.

Con el fin de valorar la mejor herramienta para valorar daño endotelial y metabólico, se realizaron curvas ROC. Se evaluó la capacidad del VAI^P, Tejido PP, y criterios del SM para predecir aumento en el EIM. Se observó que tanto el VAI^P como el tejido PP son mejores predictores del aumento del EIM que los criterios del SM. Otra curva ROC se realizó para valorar cuál herramienta predecía más daño en la función vascular. Los resultados fueron similares, el tejido PP y el VAI^P demostraron ser mejores herramientas para predecir disminución en la VDMF.

De igual manera se evaluó la capacidad de predicción para las variables de resistencia a la insulina, principalmente HOMA-IR y Matsuda-ISI. Para predecir alteraciones en HOMA-IR, los criterios de SM presentaron una discreta pero mejor área bajo la curva, por lo que presentan mejor sensibilidad y especificidad que el VAI^P y el tejido adiposo PP para detectar a niños con un HOMA > 3.4. Mientras que para Matsuda-ISI, el VAI^P y el tejido adiposo PP presentaron mejor sensibilidad y

especificidad que el SM. El índice Matsuda-ISI es una herramienta más eficaz para detectar a un mayor número de personas con resistencia a la insulina, como se comentó anteriormente. (Henderson et al., 2011) El VAI^P presenta una mejor predicción ante este índice, por ende, mejor predicción de RI. Por lo que un VAI^P elevado podría sugerir una alteración en Matsuda-ISI, y ya no sería necesaria la realización de una COTG.

Para el diagnóstico de SM se requiere presentar 3 o más criterios sugeridos por varios autores y descritos por el consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). (Alberti & Zimmet, 2007) En nuestro estudio encontramos que a mayor número de criterios del SM, mayor es el nivel del VAI^P. Los niños que presentaban SM, tenían niveles superiores de VAI^P que aquellos sin SM. Esto es de gran utilidad, ya que el VAI^P podría servir como herramienta de seguimiento para pacientes que son diagnosticados con SM.

Los niveles de VAI^P pueden diferenciar mejor a pacientes con incremento de EIM que el SM. Muchos niños sin SM presentaban niveles incrementados de EIM, mientras que la mayoría de los niños con SM tenían un EIM > 0.6mm. Únicamente 1 niño con VAI^P < 2.7 presentó un EIM > 0.6 mm, mientras que la mayoría con VAI^P > 2.7 presentó un incremento en el EIM.

El 92% de los niños con SM presentarán un EIM > 0.6 mm, mientras que el 72.7% de los niños con un VAI^P > 2.7 presentarán un EIM alterado. El 32.8% de los niños sin SM, presentarán un incremento en el EIM, mientras que sólo el 3.3% de los niños con un VAI^P < 2.7 tendrán un EIM alterado. Por lo tanto podemos observar que el VAI^P puede servir como una herramienta de tamizaje para detectar a niños con alteraciones cardiometabólicas, y además podría servir como herramienta de seguimiento para niños con SM.

Al realizar una regresión logística, observamos que el VAI^P es mejor predictor que el SM para daño cardiovascular, presentando un riesgo 3.7 veces mayor de presentar incremento de EIM, mientras que los criterios del SM no fueron suficientes para predecir daño endotelial. Los niños que presentaban SM, tenían niveles superiores de VAI^P que aquellos sin SM.

CONCLUSIONES

El VAI^P se correlaciona con daño cardiovascular y metabólico en población pediátrica. Tiene una fuerte asociación con el tejido adiposo preperitoneal y visceral. En una herramienta con alta sensibilidad y moderada especificidad para detectar a niños en riesgo cardiometabólico. El VAI^P resultó tener mejor utilidad para detectar daño cardiovascular, en comparación con los criterios del síndrome metabólico.

PERSPECTIVAS

Este nuevo modelo matemático podría servir como herramienta de tamizaje para detectar a niños con riesgo cardiometabólico, así como una herramienta de seguimiento para niños con síndrome metabólico.

LIMITACIONES

No fue factible realizar la correlación entre el VAI^P y el estándar de oro para resistencia a la insulina, el clamp euglicémico hiperinsulinémico. No se realizó tomografía computarizada para la detección del tejido adiposo visceral, ya que ésta genera radiaciones que pueden perjudicar la salud de los sujetos. La resonancia magnética no era factible para el estudio, ya que no contábamos con el apoyo económico y de recurso humano en el hospital.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdul-Ghani, M. A., Williams, K., DeFronzo, R. A., & Stern, M. (2007). What Is the Best Predictor of Future Type 2. *Diabetes Care*, 30, 1544–1548. <http://doi.org/10.2337/dc06-1331>. Abbreviations
- Africa, J. A., Newton, K. P., Schwimmer, J. B., & Newton, K. P. (2016). Lifestyle Interventions Including Nutrition , Exercise , and Supplements for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(5), 1375–1386. <http://doi.org/10.1007/s10620-016-4126-1>
- Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Alokail, M., Alkharfy, K., Wani, K., Amer, O. E., ... Sabico, S. (2014). Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. *Pediatric Research*, 75(3), 459–63. <http://doi.org/10.1038/pr.2013.229>
- Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Alokail, M. S., Alkharfy, K. M., Charalampidis, P., Livadas, S., ... Chrousos, G. P. (2013). Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *European Journal of Clinical Investigation*, 43, 183–189. <http://doi.org/10.1111/eci.12030>
- Alberti, S. G., & Zimmet, P. (2007). The IDF Consensus definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *International Diabetes Federation*, 24. <http://doi.org/2-930229-49-7>
- Alpsoy, S., Akyuz, A., Akkoyun, D. C., Nalbantoglu, B., Topcu, B., & Donma, M. M. (2014). Effect of Obesity on Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis in Children, 11(3), 141–147.
- Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Crismanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., & Galluzzo, A. (2010). VAI: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920–922. <http://doi.org/10.2337/dc09-1825>.
- Amato, M. C., Pizzolanti, G., Torregrossa, V., Misiano, G., Milano, S., & Giordano, C. (2014). Visceral Adiposity Index (VAI) Is Predictive of an Altered Adipokine Profile in Patients with Type 2 Diabetes. *PloS One*, 9(3), e91969. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0091969>
- Andersen, L. B., Lauersen, J. B., Brønd, J. C., Anderssen, S. A., Sardinha, L. B., Steene-Johannessen, J., ... Ekelund, U. (2015). A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *Journal of Diabetes Research*, 2015(Cvd). <http://doi.org/10.1155/2015/539835>
- Androulakis, I. I., Kandaraki, E., Christakou, C., Karachalios, A., Marinakis, E., Paterakis, T., & Diamanti-Kandarakis, E. (2014). Visceral adiposity index (VAI) is related to the severity of anovulation and other clinical features in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 81, 426–431. <http://doi.org/10.1111/cen.12447>
- Basila, A. M., Hernández, J. M., & Alarcón, M. L. (2011). Diagnostic methods of insulin resistance in a pediatric population, 68(October), 367–373.
- Bassols, J., Martínez-Calcerrada, J. M., Prats-Puig, A., Carreras-Badosa, G., Díaz-Roldán, F., Osiniri, I., ... López-Bermejo, A. (2015). Uric acid, carotid intima-media thickness and body composition in prepubertal children. *Pediatric Obesity*, 1–8. <http://doi.org/10.1111/ijpo.12074>
- Bays, H. (2014). Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 21(5), 345–351.

- <http://doi.org/10.1097/MED.0000000000000093>
- Ciresi, a, Amato, M. C., Pizzolanti, G., & Giordano Galluzzo, C. (2012). Visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and adipocytokine levels in newly diagnosed acromegalic patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(February), 2907–15. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-1518>
- Cote, A. T., Harris, K. C., Panagiotopoulos, C., Sandor, G. G. S., & Devlin, A. M. (2013). Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(15), 1309–1319. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.042>
- Cuartero, B. G., Lacalle, C. G., Lobo, C. J., & Vergaz, A. G. (2007). Índice HOMA y QUICKI , insulina y péptido C en niños sanos . Puntos de corte de riesgo cardiovascular, 66(5), 481–490.
- Dalla, R., Ehringer-schetitska, D., Fritsch, P., & Jokinen, E. (2015). Intima media thickness measurement in children : A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*, 238(2), 380–387. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029>
- Despres, J.-P. (2012). Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation*, 126, 1301–1313. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>
- Després, J.-P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., ... Poirier, P. (2008a). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28, 1039–1049. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159228>
- Després, J.-P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., ... Poirier, P. (2008b). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, 1039–49. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159228>
- Desprs, J. P. (2011). Excess visceral adipose tissue/ectopic fat: The missing link in the obesity paradox? *Journal of the American College of Cardiology*, 57(19), 1887–1889. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.063>
- Doyon, A., Kracht, D., Bayazit, A. K., Deveci, M., Duzova, A., Krmar, R. T., ... Wühl, E. (2013). Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension*, 62(3), 550–556. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297>
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012*. (2012). Retrieved from <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
- Fang, J., Zhang, J. P., Luo, C. X., Yu, X. M., & Lv, L. Q. (2010). Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity , high triglyceride level and insulin resistance. *International Journal of Medical Sciences*, 7(5), 278–283. <http://doi.org/10.7150/ijms.7.278>
- Flores J, Gómez R, Rodríguez G et al. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Mexican Children of An Elementary School. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:S143.
- Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C. Y., ... O'Donnell, C. J. (2007). Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation*, 116(1), 39–48. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>

- Garcés, M. J., Hernández, J., Queipo, G., Klünder-klünder, M., Bustos, M., Herrera, A., ... Quispe-siccha, R. (2014). Novel gender-specific visceral adiposity index for Mexican pediatric population, *77*(4).
- Glowinska, B., Urban, M., Peczynska, J., & Florys, B. (2005). Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *54*(8), 1020–1026. <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.03.004>
- Henderson, M., Rabasa-Lhoret, R., Bastard, J.-P., Chiasson, J.-L., Baillargeon, J.-P., Hanley, J. a, & Lambert, M. (2011). Measuring insulin sensitivity in youth: How do the different indices compare with the gold-standard method? *Diabetes & Metabolism*, *37*(1), 72–78. <http://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.06.008>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía - Temas estadísticos. (2013). Retrieved April 11, 2016, from <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/temas/default.aspx?s=est&c=17484>
- Jeffery, A. N., Streeter, A. J., Metcalf, B. S., Voss, L. D., Hosking, J., & Wilkin, T. J. (2012). Age before stage: Insulin resistance rises before the onset of puberty: A 9-year longitudinal study (EarlyBird 26). *Diabetes Care*, *35*(3), 536–541. <http://doi.org/10.2337/dc11-1281>
- Juárez-López, C., Klünder-Klünder, M., Medina-Bravo, P., Madrigal-Azcárate, A., Mass-Díaz, E., Flores-Huerta, S. (2010) Insulin Resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health*, *10*, 318
- Juonala, M., Viikari, J. S. A., K??h??nen, M., Taittonen, L., Laitinen, T., Hutri-K??h??nen, N., ... Raitakari, O. T. (2010). Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *European Heart Journal*, *31*(14), 1745–1751. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq141>
- Karastergiou, K., Smith, S. R., Greenberg, A. S., & Fried, S. K. (2012). Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. *Biology of Sex Difference*, *3*, 13. <http://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>
- Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A., Follmann, D., Sullivan, G., & Quon, M. J. (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *85*(7), 2402–2410. <http://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>
- Kavey, R. E. (2011). Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*, *128*(December), 5. <http://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>
- Le, J., Zhang, D., Menees, S., Chen, J., & Raghuvver, G. (2010). Vascular age is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *3*, 8–14. <http://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.880070>
- Lee, L., & Sanders, R. (2012). Metabolic Syndrome. *Pediatrics in Review*, *33*, 459–468. <http://doi.org/10.1542/pir.33-10-459>
- Lee, S., Bacha, F., & Arslanian, S. (2006). Waist Circumference, Blood Pressure, and Lipid components of the Metabolic Syndrome. *Journal of Pediatrics*, *149*(6), 809–16. <http://doi.org/10.1007/978-3-7091-1331-8>
- Levy-Marchal, C., Arslanian, S., Cutfield, W., Sinaiko, A., Druet, C., Marcovecchio, M. L., ... Yajnik, C. (2010). Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *Journal of Clinical Endocrinology and*

- Metabolism*, 95(December), 5189–5198. <http://doi.org/10.1210/jc.2010-1047>
- Longo, D. L., & Shulman, G. I. (2014). Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med*, 371, 1131–41. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1011035>
- M Mobarak Hossain, S. A. (2013). Lipid Triad: An Important Predictor of Dyslipidemia Related Disorders and its Therapeutic Intervention. *Journal of Glycomics & Lipidomics*, 3(1), 1–2. <http://doi.org/10.4172/2153-0637.1000e114>
- Magnussen, C. G., Koskinen, J., Chen, W., Thomson, R., Schmidt, M. D., Srinivasan, S. R., ... Raitakari, O. T. (2010). Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: The Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*, 122(16), 1604–1611. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940809>
- Magnussen, C. G., Venn, A., Thomson, R., Juonala, M., Srinivasan, S. R., Viikari, J. S. A., ... Raitakari, O. T. (2009). The Association of Pediatric LDL-cholesterol and HDL-cholesterol Dyslipidemia Classifications and Change in Dyslipidemia Status with Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood: Evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Bogalusa Hear. *J Am Coll Cardiol*, 53(10), 860–869. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.061>
- Marshall, W. a., & Tanner, J. M. (1970). Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Archives of Disease in Childhood*, 45(239), 13–23. <http://doi.org/10.1136/adc.45.239.13>
- Matsuda, M., & DeFronzo, R. (1999). Insulin Sensitivity Indices Obtained From Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22(9), 1462–1470.
- McCordle, B. W. (2006). Hyperlipidemia in children. *Thrombosis Research*, 118(1), 49–58. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.01.006>
- Meyer, A. A., Kundt, G., Steiner, M., Schuff-Werner, P., & Kienast, W. (2006). Impaired Flow-Mediated Vasodilation, Carotid Artery Intima-Media Thickening, and Elevated Endothelial Plasma Markers in Obese Children: The Impact of Cardiovascular Risk Factors. *Pediatrics*, 117(5), 1560–1567. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-2140>
- Miglioretti, D. L., Johnson, E., Williams, A., Greenlee, R. T., Weinmann, S., Solberg, L. I., ... Smith-Bindman, R. (2013). Pediatric Computed Tomography and Associated Radiation Exposure and Estimated Cancer Risk. *JAMA Pediatrics*, 167(8), 700. <http://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.311>
- Mook-Kanamori, D. O., Holzhauer, S., Hollestein, L. M., Durmus, B., Manniesing, R., Koek, M., ... Jaddoe, V. W. V. (2009). Abdominal Fat in Children Measured by Ultrasound and Computed Tomography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 35(12), 1938–1946. <http://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.07.002>
- Morrison, J. A., Friedman, L. A., Wang, P., & Glueck, C. J. (2008). Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *Journal of Pediatrics*, 152(2), 201–206. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.010>
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 402, 113–119. <http://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.029>
- Peters, S. a E., & Bots, M. L. (2013). Carotid Intima-Media Thickness Studies: Study Design and Data Analysis. *Journal of Stroke*, 15(1), 38–48. <http://doi.org/10.5853/jos.2013.15.1.38>

- Rodriguez-Moran, M., Salazar-Vázquez, B., Violante, R. & Guerrero-Romero, F. (2004). Metabolic Syndrome Among Children and Adolescents Age 10-18 years. *Diabetes Care*, 27(10), 2516-7.
- Skilton, M. R., & Celermajer, D. S. (2006). Endothelial dysfunction and arterial abnormalities in childhood obesity. *International Journal of Obesity (2006)*, 30(7), 1041–9. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803397>
- Spolidoro, J. V., Pitrez Filho, M. L., Vargas, L. T., Santana, J. C., Pitrez, E., Hauschild, J. A., ... Piva, J. P. (2013). Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clinical Nutrition*, 32(1), 93–97. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.020>
- Staiano, A. E., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. *International Journal of Obesity*, 36(10), 1261–1269. <http://doi.org/10.1038/ijo.2012.95>
- Tanner, J. M. (1962). *Growth at Adolescence: With a General Consideration of the Effects of Hereditary and Environmental Factors Upon Growth and Maturation from Birth to Maturity*. Blackwell Scientific Publications. <http://doi.org/0721630774>
- Tchernof, A., & Després, J.-P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological Reviews*, 93(1), 359–404. <http://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
- Tobisch, B., Blatniczky, L., & Barkai, L. (2015). Cardiometabolic risk factors and insulin resistance in obese children and adolescents: Relation to puberty. *Pediatric Obesity*, 10(1), 37–44. <http://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00202.x>
- Yang, F., Wang, G., Wang, Z., Sun, M., Cao, M., Zhu, Z., ... Yang, T. (2014). Visceral Adiposity Index May Be a Surrogate Marker for the Assessment of the Effects of Obesity on Arterial Stiffness. *PLoS ONE*, 9(8), e104365. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0104365>

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PADRES O TUTORES DEL MENOR

Número de Protocolo:	DI/13/301/5/83
Número del Sitio (si es aplicable)	
Título del Estudio	Utilidad de la curva de tolerancia a la glucosa oral en niños para predecir disfunción endotelial e inflamación asociados a obesidad. Estudio de validación cruzada. Análisis de alteración metabólica en función de la edad que converge en la adultez
Versión	4.1
Idioma	Español

INVESTIGADOR (DIRECTOR DEL ESTUDIO) Dra. Guadalupe Nayely Garibay Nieto
 DIRECCION DEL (OS) CENTRO (S) DE ESTUDIO: Hospital General de México
 "Dr. Eduardo Liceaga"
 Dr. Balmis 148, Col. Doctores CP 06726
 NUMERO DE TELEFONO EN HORAS DE OFICINA: 27892000 EXT. 1278

1) Participación

Se está invitando a que a su hijo (a) participe en un estudio de investigación. Para que su hijo (a) participe en el estudio deberá cumplir con los criterios de selección de esta investigación. Antes de que su hijo (a) participe en este estudio, es importante que usted comprenda lo que involucra el estudio. Por favor lea cuidadosamente esta información y pregunte todo lo que no entienda, con gusto responderemos a sus inquietudes. *El Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México ha aprobado los objetivos y la conducción de este estudio.*

2) Objetivo del Estudio

La obesidad en niños es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades del corazón en la edad adulta, se piensa que está asociado a resistencia a la insulina (problemas de diabetes) con alteración de la zona interna de los vasos sanguíneos en niños (arterias), por lo que es necesario conocer cuáles son los valores adecuados que nos ayuden a decir que existe resistencia a la insulina y por lo tanto hacer un diagnóstico oportuno del daño de la zona interna de los vasos sanguíneos, para esto es importante comparar los valores hallados en los niños respecto a los adultos.

3) Número Aproximado de Participantes y la Duración Esperada de su Participación en el Estudio

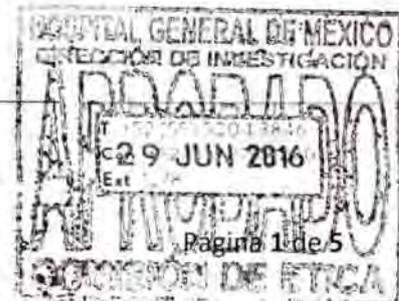
El número de participantes que se incluirá este estudio es de 160 personas (80 niños y 80 adultos) que voluntariamente quieran participar y deseen que se les tomen los exámenes de sangre y los demás estudios descritos en este documento. El tiempo aproximado de su visita será de tres horas.

4) Procedimientos del Estudio



GENÉTICA
www.hgm.unam.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Teléfono: 27892000
México DF 06726





- Antes de llenar cualquier cuestionario o de tomarle las muestras de sangre o algún otro procedimiento a su hijo (a) usted deberá leer y firmar este consentimiento informado.
- Una vez firmado el consentimiento informado se le pedirá a su hijo (a), su autorización para participar en este estudio mediante una carta de asentimiento informado, en el cual él o ella firmaran aceptando que se le realicen los procedimientos.
- Posteriormente se le pedirá a su hijo (a) pasar acompañado por usted a un consultorio para que le realicemos un examen físico (peso, estatura y medidas de cintura y cadera), y la medición de sus signos vitales (pulso, respiración y presión arterial), también se le harán una serie de preguntas con respecto a datos demográficos, como fecha de nacimiento, edad entre otros.
- En seguida a su hijo (a) se le dará un piquete para instalar un catéter venoso (parecido a la instalación de un suero), esto para evitar puncionarlo en diferentes momentos. Se le tomarán 49 ml de sangre, los cuales serán para pruebas de laboratorio que incluyen azúcar o glucosa en la sangre, insulina que es la hormona que produce el páncreas, hemoglobina (esta indica si tiene anemia), grasas en el cuerpo, sustancias que medirán el grado de inflamación que presenta su cuerpo y RNA que es parte del material que se encuentra en las células de la sangre que tiene que ver con la herencia (esta información será totalmente confidencial).
- Luego se le dará un vaso de agua con azúcar que se conoce como glucosa, tiene un sabor dulce, que deberá beber en menos de 10 minutos.
- Posterior a esto en el minuto 30, 60, 90 y 120 por medio del catéter que usted tendrá instalado, se tomará una muestra de sangre de 5 ml (aproximadamente una cucharada sopera) para medir la glucosa y la insulina.
- Durante su estancia se le realizaran tres ultrasonidos uno del cuello, para observar que tan gruesas están sus arterias, otro del brazo para medir la dilatación de su arteria y por último uno de su hígado para ver si existe alguna alteración como exceso de grasa en las células del hígado.
- Finalmente se le realizará una bioimpedancia (es una técnica realizada mediante el uso de un equipo, que sirve para calcular el porcentaje de grasa de su cuerpo y la cantidad de agua).

5) Esperamos que usted pueda colaborar (estas son sus responsabilidades) al aceptar a que su hijo (a) participe en este estudio:

- Proporcionar la información solicitada de forma veraz y completa.
- Asegurar que los datos de localización que nos proporcione sean correctos.
- Acudir a la cita programada.

6) Riesgos y posibles reacciones adversas

Muestra sanguínea



GENÉTICA

Unidad de Genética

Dr. Adolfo J. G.
Cecilia Domínguez
Instituto de Diagnóstico y Referencia
Epidemiológica
México DF 06702





La muestra sanguínea es un procedimiento de diagnóstico comúnmente utilizado. La cantidad de sangre extraída no tiene ningún riesgo importante para la salud de su hijo (a). Existe la posibilidad de un pequeño moretón por la toma de la muestra. La toma de muestra de sangre, tiene para él o ella un riesgo mínimo, es decir existe muy poca posibilidad de causarle una molestia o daño.

7) Beneficios

Ninguno de estos estudios tiene costo alguno para usted. En caso que detectemos algún problema con los exámenes de su hijo (a), se le localizará y se le orientará para que asistan al Hospital General de México. Con la información obtenida de este estudio podremos conocer valores que nos ayuden a diagnosticar la resistencia a la insulina con la finalidad de un diagnóstico oportuno del daño de la zona interna de los vasos sanguíneos.

8) Compensación por Lesiones

Si su hijo (a) sufre algún daño directo en los procedimientos realizados en este protocolo, deberá comunicarse inmediatamente con la Dra. Guadalupe Nayely Garibay Nieto al teléfono 27892000 ext 1278

9) Cualquier Pago Prorrateado

Usted no recibirá ninguna compensación monetaria por la participación de su hijo (a) en este estudio.

10) Participación Voluntaria/Retiro del Estudio

La participación de su hijo (a) en este estudio es completamente voluntaria, aunque usted y su hijo (a) hayan decidido participar, usted es libre de retirar el consentimiento en cualquier momento sin proporcionar razón alguna. Esto no afectará el tratamiento médico futuro de su hijo (a) en ninguna forma.

11) Permiso para la Revisión de los Registros, Confidencialidad y Acceso a los Registros

En ningún momento la identidad de su hijo (a), será revelada en ninguna compilación, reporte del estudio o publicación, únicamente personas autorizadas tendrán acceso a la información. Todos los datos recolectados serán codificados de tal forma que a su hijo (a) no se le identificará por su nombre (los datos serán registrados con un código, por ejemplo letras y números sin su nombre) y serán utilizados para responder el objetivo del estudio, además pueden ser utilizados en un futuro en estudios relacionados y se podrán utilizar en las publicaciones acerca de éste tema sin identificar a su hijo (a). Los miembros de las autoridades de salud, los integrantes del Comité de Ética en Investigación, el Comité de Revisión Institucional u otras personas requeridas por la ley, podrán revisar los datos proporcionados. Usted tiene derecho a obtener cualquier información inicial y actualizada acerca de los datos registrados de su hijo (a) durante el estudio.

12) Preguntas/Información



GENÉTICA
www.hospitalgeneral.com.mx

100 Balbuena 445
Aeropuerto de México
Polígono 4451 Ciudad de México
México D.F. 06702





Si usted tiene alguna pregunta con respecto a los derechos de su hijo como paciente en relación con el estudio, usted puede contactar a la Presidente del Comité de Ética de Investigación, la Dra. Ma. Georgina Andrade Morales

CENTRO/HOSPITAL DEL ESTUDIO: HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
BALMIS 148, DOCTORES, CP 06726, MEXICO DF
NUMERO DE TELEFONO: 044 5520872195

13) Firmas de Consentimiento

Favor de leer esta sección cuidadosamente y si está de acuerdo por favor firme y ponga la fecha en la sección correspondiente.

- Se me han proporcionado los detalles de los efectos secundarios y los riesgos conocidos y esperados del procedimiento del estudio que se le realizará a mi hijo (a) durante el estudio.
- Entiendo que tengo la libertad de aceptar o rehusar que mi hijo (a) participe en cualquier momento sin necesidad de proporcionar razón alguna. Mi decisión de aceptar o rehusar la participación de mi hijo (a) no tendrá ningún efecto sobre la continuación de su tratamiento.
- Mi hijo (a) conservara todos sus derechos.
- Estoy de acuerdo que los datos recolectados de mi hijo (a) para el estudio serán utilizados para el propósito descrito anteriormente, incluyendo la transferencia de datos.
- Estoy de acuerdo que el acceso directo a los registros médicos de mi hijo (a) serán proporcionado a las personas autorizadas así como a las autoridades nacionales, Comité de Ética en Investigación y Comité de Revisión Institucional.
- Entiendo que los registros obtenidos en este estudio pueden ser enviados al médico de atención primaria de mi hijo (a) si los solicito al investigador responsable.
- Mi hijo (a) no perderá ninguno de los derechos que tiene bajo la ley local, firmando y fechando este formato.
- He leído y entiendo la información presentada en este formato de Consentimiento Informado. Se me ha proporcionado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas.
- Recibiré una copia firmada y fechada de este formato de Consentimiento Informado.

14) FIRMA

ACEPTO LIBREMENTE QUE MI HIJO (A) PARTICIPE EN ESTE ESTUDIO

Nombre de mi hijo (a): _____

Nombre del padre: _____



GENÉTICA
www.genetica.mx

Dr. Ramona E. G. Gómez Zúñiga
Unidad de Genética
México, D.F. 06702



Firma: _____ Fecha: _____

Nombre de la madre: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del Testigo 1: _____ Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

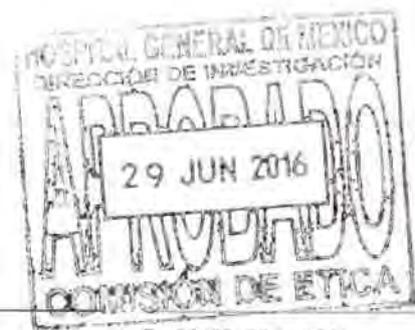
Nombre del Testigo 2: _____ Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

He explicado al Sr. (a) _____ la naturaleza y el propósito de la investigación, he explicado a cerca de los riesgos y beneficios que implica la participación de su hijo (a), he contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene una duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar información para seres humanos y me apego a ella.

Nombre y Firma de la persona que obtiene el consentimiento informado:

Fecha: _____



GENÉTICA
www.hospitalgeneral.mx

Dr. Rainis TES
Colonia Doctores
Deleg. Cuauhtémoc
México DF 06700

Tel: 52 55 5700 8846
Con: 55 5700 8846
Ext: 55

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Número de Protocolo:	DI/13/301/5/83
Número del Sitio (si es aplicable)	
Título del Estudio	Utilidad de la curva de tolerancia a la glucosa oral en niños para predecir disfunción endotelial e inflamación asociados a obesidad. Estudio de validación cruzada. Análisis de alteración metabólica en función de la edad que converge en la adultez
Versión	3.0
Idioma	Español

INVESTIGADOR (DIRECTOR DEL ESTUDIO) Dra. Guadalupe Nayely Garibay Nieto
 DIRECCION DEL (OS) CENTRO (S) DE ESTUDIO: Hospital General de México
 "Dr. Eduardo Liceaga"
 Dr. Balmis 148, Col. Doctores CP 06726
 NUMERO DE TELEFONO EN HORAS DE OFICINA: 27892000 EXT. 1278

1) Participación

Se te está invitando a participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si participas o no debes conocer y comprender lo que involucra el estudio. Este proceso se llama asentimiento informado. Por favor lee cuidadosamente esta información y siéntete con toda la libertad de preguntar cualquier duda al respecto, con gusto responderemos a tus inquietudes.

2) Objetivo del Estudio

El estudio al que se te está invitando a participar tiene como objetivo encontrar nueva información para ayudarte a ti y a los niños con riesgo de obesidad, diabetes, grasas altas en la sangre y problemas de corazón. Esto lo lograremos obteniendo información de una muestra de tu sangre y un estudio llamado ultrasonido de las arterias de tu cuello, brazo y de tu hígado.

3) Procedimientos del Estudio

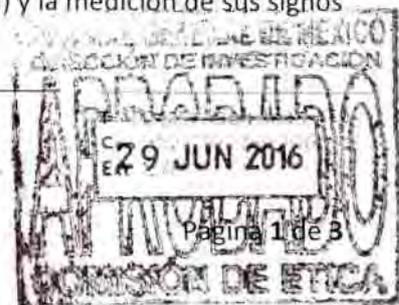
En caso que desees participar en el estudio se te pedirá que firmes este documento del cual se te entregara una copia, para esto tus padres deberán aceptar tu participación.

- Se te pedirá que pases a un consultorio acompañado de tu familiar para realizarte un examen físico (peso, estatura, mediciones de tu cintura y cadera) y la medición de sus signos



GENÉTICA
 con familia

Dr. Guadalupe Nayely Garibay Nieto
 Col. Doctores CP 06726
 Hospital General de México





vitales (pulso, respiración y presión arterial), también se te harán una serie de preguntas como fecha de nacimiento, edad entre otros.

- En seguida se te dará un piquete en una vena de tu brazo para colocarte un catéter venoso (parecido a la instalación de un suero), esto para evitar puncionarte en diferentes momentos. Se te tomarán 49 ml de sangre, los cuales serán para estudiar tu azúcar en la sangre, insulina que es la hormona que produce el páncreas, glóbulos rojos (estos nos indica si tiene anemia), colesterol y triglicéridos (que son grasas en el cuerpo).
- Luego se te dará un vaso de agua con azúcar que se conoce como glucosa, tiene un sabor dulce, que deberás beber en menos de 10 minutos.
- Posterior a esto se te tomará una muestra de sangre de aproximadamente una cucharada sopera cada 30 minutos (serán cuatro muestras) esta muestra la tomaremos por medio del catéter que se te coloco esto ya no te generará alguna molestia.
- Durante tu estancia se te realizaran tres ultrasonidos uno del cuello para observar que tan gruesas están sus arterias, otro de tu brazo para ver cómo está tu arteria y el otro de tu hígado para ver si existe alguna alteración como exceso de grasa en las células del hígado.
- Finalmente se te realizará una bioimpedancia (es una técnica realizada mediante el uso de un equipo, que sirve para calcular el porcentaje de grasa de tu cuerpo y cantidad de agua).

Tu participación es totalmente voluntaria, la decisión la toman tú y tus familiares, si deciden no hacerlo, continuaras recibiendo la atención en el Hospital General de México sin ninguna diferencia, con respecto a tu atención actual. Tus datos personales (nombre, edad, dirección, teléfono y resultados de laboratorio), serán utilizados únicamente para el estudio, y no se utilizarán para ningún otro propósito. Si tienes preguntas o quieres hablar con alguien de este estudio de investigación, puedes comunicarte con la Dra Garibay al 27892000 ext 1278.

Para cualquier duda relacionada con tu participación en el protocolo, puedes acudir con la presidenta del Comité de Ética en Investigación, Dra. Ma. Georgina Andrade Morales al celular 0445520872195

- Tu familia no tendrá que hacer gasto alguno de tus estudios.

Si consideras que no hay dudas ni preguntas acerca de tu participación, puedes si así lo deseas, firmar esta carta donde nos das permiso de incluirte en el estudio.



GENÉTICA
Unidad de Genética

Dr. Ramos 148
Colonia Doctores
Ejército Cuadrante
México DF 06736



Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Firma del paciente: _____ Fecha: _____

Nombre del Testigo 1: _____ Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del Testigo 2: _____ Parentesco: _____

Firma: _____ Fecha: _____

He explicado al niño (a) _____ la naturaleza y el propósito de la investigación; le he explicado a cerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene una duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar información para seres humanos y me apegó a ella.

Nombre y Firma de la persona que obtiene el consentimiento informado:

Fecha: _____



GENÉTICA
www.hospitalgeneral.com

Dr. Arturo Ruiz
C/140001010000
Teléfono: 5444974000
Atención: 0119 200



Con No. 171/16/2016
Ext. 111