

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO “HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES”
POSTGRADO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**COMPORTAMIENTO DE LA RELACIÓN TRIGLICÉRIDOS/COLESTEROL
HDL COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES ESCOLARIZADOS DE LA CIUDAD DE MÉRIDA**

**AUTOR: MIGUEL ANGEL AGUIRRE URDANETA
TUTORA: MARIELA PAOLI DE VALERI**

MÉRIDA, 2013

**COMPORTAMIENTO DE LA RELACIÓN TRIGLICÉRIDOS/COLESTEROL
HDL COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES ESCOLARIZADOS DE LA CIUDAD DE MÉRIDA**

www.bdigital.ula.ve

Trabajo especial de grado presentado por el Médico Cirujano Miguel Angel Aguirre Urdaneta, C.I. 16120845 ante el consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes, como credencial de mérito para la obtención del Grado de Especialista en Endocrinología.

Tutora:

Dra Mariela Paoli de Valeri

Especialista en Endocrinología

Doctora en Ciencias Médicas

Profesora Titular de la ULA

Autor:

Miguel Angel Aguirre Urdaneta

Magister Scientiarum en Metabolismo Humano

Residente del 3er año de Endocrinología

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios Todopoderoso por quien todas las cosas subsisten y quién merece toda la gloria y la honra, el cual me permitió alcanzar esta meta.

A mis Padres, Hermanos, a Laura, mi amiga Joselyn y demás seres queridos por ser columna fundamental en mi vida y por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

A la Doctora Mariela Paoli, ejemplo de constancia, dedicación y sacrificio, de una calidad humana incalculable, simplemente un modelo a seguir.

A la Universidad de los Andes, al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y en especial al Servicio de Endocrinología de esta institución, al personal médico, enfermería, nutrición, técnico, administrativo y obrero quienes de una u otra forma colaboraron con la realización de este proyecto.

A mis compañeros de posgrado, quienes fueron pieza clave en la concreción de este proyecto.

A nuestros pacientes, quienes confiaron en nuestra Alma Mater.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Portada	1
Índice de Contenido	5
Índice de Tablas y Figuras	6
Resumen	7
Abstract	8
1. Introducción	9
Marco Teórico	15
Hipótesis	19
Objetivos.....	19
2. Materiales y Métodos	20
Tipo de Estudio.....	20
Población y Muestra	20
Procedimiento	21
Métodos de Laboratorio.....	22
Sistema de Variables	23
Análisis Estadístico	24
3. Resultados.....	26
4. Discusión	37
5. Conclusiones y Recomendaciones.....	47
6. Referencias Bibliográficas.....	48
7. Anexos.....	58

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1.- Características de la Población en Estudio.....	26
Fig. 1. Frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela.....	27
Fig. 2.- Frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela	28
Tabla 2.- Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población general según sexo	29
Tabla 3.- Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población general según estadio puberal.....	29
Fig. 3.- Correlación de la relación TG/cHDL con el índice de masa corporal (IMC) y la cintura	30
Fig. 4.- Correlación de la relación TG/cHDL con el CT, cLDL, cNoHDL, Insulina Basal, HOMA-IR y el QUICKI.....	31
Tabla 4.- Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos según la presencia de riesgo cardiometabólico	32
Tabla 5.- Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos según estadio puberal y presencia de riesgo cardiometabólico.....	32
Fig. 5.- Curva COR para la determinación del punto de corte de la relación TG/cHDL en población pediátrica prepúber de Mérida, Venezuela.....	33
Fig. 6.- Curva COR para la determinación del punto de corte de la relación TG/cHDL en población pediátrica púber de Mérida, Venezuela	33
Tabla 6.- Riesgo de presentar algún factor de riesgo cardiovascular de acuerdo a la relación TG/cHDL (Punto de corte Prepúber = 1,77 y Púber = 2,49).....	34
Tabla 7.- Distribución por percentiles de la relación TG/cHDL por edad y sexo en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela.....	35
Tabla 8.- Distribución por percentiles de la relación TG/cHDL por estadio puberal y sexo en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela	36

COMPORTAMIENTO DE LA RELACIÓN TRIGLICÉRIDOS/COLESTEROL HDL COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ESCOLARIZADOS DE LA CIUDAD DE MÉRIDA

RESUMEN:

Objetivo: Determinar el comportamiento de la relación Triglicéridos/Colesterol HDL (TG/cHDL) como indicador de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Mérida.

Materiales y Métodos: Se estudiaron 1292 niños y adolescentes entre 7 y 18 años de edad, de instituciones educativas del Municipio Libertador. Se registraron medidas antropométricas y presión arterial. Se determinaron glucemia, insulina y lípidos en ayunas. Se calculó la relación TG/cHDL y los índices HOMA-IR y QUICKI. Se realizó la clasificación de individuos sin riesgo y con riesgo cardiometabólico, a partir de la presencia de 2 o más factores de riesgo. Se determinaron puntos de corte de la relación TG/cHDL a través de la construcción de curvas COR.

Resultados: La relación TG/cHDL presenta medias significativamente superiores en individuos púberes (2,20) que prepúberes (1,89), sin diferencias según el género. Las mayores correlaciones de este indicador se encontraron con la circunferencia de cintura, el cNoHDL y el índice HOMA-IR ($p=0,0001$ para todas). Posterior a la clasificación de individuos de acuerdo al riesgo cardiometabólico, se obtuvieron puntos de corte para la relación TG/cHDL a través del análisis COR de 1,77 y 2,49 en prepúberes y púberes respectivamente. Estos puntos de corte muestran riesgos (Odds Ratio) superiores a 2,5 para alteraciones como Síndrome Metabólico, cNoHDL elevado, obesidad abdominal y HOMA-IR elevado.

Conclusión: La relación TG/cHDL elevada representa mayor riesgo de presentar Síndrome Metabólico, cNoHDL y cLDL elevado, obesidad abdominal y resistencia a la insulina, por lo que constituye un buen marcador de riesgo cardiometabólico.

Palabras claves: Relación TG/cHDL, obesidad, factores de riesgo cardiometabólicos, Resistencia a la Insulina.

TRIGLYCERIDES/HDL-CHOLESTEROL RATIO BEHAVIOR AS A CARDIOMETABOLIC RISK INDICATOR IN CHILDREN AND ADOLESCENTS SCHOOLED IN THE CITY OF MERIDA.

Abstract:

Objective: To determine the behavior of the triglycerides/HDL-cholesterol ratio (TG/HDLc) as a cardiometabolic risk indicator in children and adolescents schooled in the city of Mérida, Venezuela.

Materials and Methods: A total of 1292 children and adolescents between 7 and 18 years of age, from educational institutions in Libertador Municipality, were included in this study. Anthropometric measures and blood pressure were registered. Fasting glycemia, insulin and lipids were determined. The TG/HDLc ratio and HOMA-IR and QUICKI indexes were calculated. The subjects were classified in those with cardiometabolic risk and those with no cardiometabolic risk according to the presence of 2 or more risk factors. Cut-off points for the TG/HDLc ratio were made constructing COR curves.

Results: The TG/HDLc ratio presented significantly higher mean in pubertal (2.20) than prepubertal (1.89) individuals, without gender differences. The highest correlations of this indicator were found with the waist circumference, non-HDLc and HOMA-IR ($p=0.0001$ for all). After classifying individuals according to their cardiometabolic risk and using COR analysis, cut-offs points of 1.77 and 2.49 for the TG/HDLc for prepubertal and pubertal children, respectively, were obtained. These cut-off points showed risks (odds ratio) higher than 2.5 for disorders such as metabolic syndrome, elevated nonHDLc, abdominal obesity and elevated HOMA-IR.

Conclusions: The elevated TG/HDLc ratio represents higher risk for metabolic syndrome, elevated nonHDLc and LDLc, abdominal obesity and insulin resistance, which is why it is a good cardiometabolic risk marker.

Key words: TG/HDLc ratio, obesity, cardiometabolic risk factor, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el estilo de vida sedentario y la ingesta de dietas hipercalóricas aunado a un perfil genético que favorece el almacenaje altamente eficiente de energía, se ha traducido en un marcado incremento en el desarrollo de las alteraciones endocrino-metabólicas a nivel mundial¹. La obesidad como el principal exponente de estas alteraciones implica un complejo abordaje que no encierra solo elementos dietéticos y antropométricos, sino que debe incluir también el manejo de aquellos factores y complicaciones que repercuten en la calidad de vida del paciente y que en la población pediátrica engloba desde depresión clínica² hasta apnea del sueño³.

Según datos reportados por la Organización Mundial de la Salud, la obesidad a nivel mundial ha presentado un incremento de más del doble desde la década de los 80, alcanzado una prevalencia de sobrepeso en la población pediátrica menor de 5 años de 40 millones de niños para el 2010⁴. Ogden et al⁵, publican en el 2010 resultados del National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008, que incluyó una muestra representativa de la población pediátrica de los Estados Unidos, donde se reportó una prevalencia de 31,7% de individuos con un Índice de Masa Corporal (IMC) por encima del percentil (pc) 85 en edades comprendidas entre los 2 y los 19 años. Asimismo, persisten las diferencias étnicas reportadas previamente, donde los Hispanos constituyen el grupo con mayor prevalencia de obesidad en niños. En el estudio, Evaluación del Crecimiento, Desarrollo y Factores de Riesgo Cardiometabólicos en Escolares y Adolescentes de Mérida, Venezuela (CREDEFAR), el 7,9% de los escolares presentó obesidad y el 9,5% sobrepeso, con mayor frecuencia de obesidad en el grupo de 15-18 años, sin diferencias entre sexo y condición socioeconómica (datos no publicados).

La obesidad, como ente individual genera consecuencias respiratorias, cognitivas, entre otras^{6,7}, pero sin duda alguna, su asociación con el Síndrome Metabólico (SM) ha sido el motivo de mayor investigación en la actualidad. La hipótesis más aceptada y una de la más fuertemente apoyada por estudios prospectivos, es la que sitúa a la obesidad y a la insulinoresistencia (IR) como factores principales en la etiología del SM, estando por otra parte ambas estrechamente vinculadas. En población pediátrica, diferentes autores han propuesto definiciones del SM que varían, sobre todo, en los puntos de corte de los diferentes componentes, lo que ha derivado en

discrepancias respecto a su prevalencia, la cual varía dependiendo de la definición utilizada, desde un 30 a un 50% en jóvenes obesos como lo reporta Lee et al⁸.

Varios investigadores han utilizado los criterios del NCEP-ATP III adaptándolos a las tablas de referencia por edad y sexo de niños y adolescentes, estableciendo el diagnóstico de SM si se cumplen tres o más de los cinco criterios propuestos^{9,10}. Cook et al¹¹ en el 2003, analizan la data obtenida en el Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994 (NHANES III) y establecen como criterios diagnósticos de SM niveles de Triglicéridos (TG) de 110mg/dL, colesterol-HDL (cHDL) menor de 40mg/dL, glucemia basal mayor de 110mg/dL y valores de circunferencia abdominal y presión arterial (PA) por encima del percentil 90 para edad y sexo, encontrando una prevalencia general de 4,2% y entre individuos con obesidad o sobrepeso de 28,7 y 6,8% respectivamente.

En la búsqueda de un criterio unificado, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publica en el 2007 un artículo de consenso en el que establece a la obesidad central como componente básico para el diagnóstico, más la presencia de dos o más de los siguientes criterios: Hipertensión Arterial (HTA), cHDL bajo, TG altos e hiperglucemia en ayunas. La IDF estableció diferencias en el diagnóstico en cuanto al grupo etario; para los mayores de 16 años recomienda usar los criterios de la población adulta, en el grupo de 10 y 15 años de edad, se usará como punto de corte el percentil 90 de circunferencia abdominal, y el resto de los componentes como en el adulto. Entre los 6 y 9 años no recomienda el diagnóstico de SM sino el término riesgo de obesidad, aun cuando estos presenten obesidad central, no obstante, advierten que dichos pacientes deben ser seguidos en especial si existen antecedentes familiares de SM, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, Enfermedad Cardiovascular (ECV), HTA y/u obesidad¹². En el estudio CREDEFAR, se encontró una baja prevalencia de SM, de 2,2% en toda la muestra de niños y adolescentes y de 18,3% en los obesos (datos no publicados).

Quizá uno de los puntos de mayor controversia en la determinación del SM en niños y adolescentes, es la poca evidencia disponible de estudios prospectivos en los cuales se reporten los desenlaces. La DM2 y la ECV, resultados finales de la agrupación de factores que componen el SM, cada vez se observan en edades más tempranas.

Aunque la diabetes tipo 1 sigue siendo la principal forma de la enfermedad en niños en todo el mundo, es probable que la DM2 será la forma predominante dentro de los próximos años en muchos grupos étnicos^{13,14}.

La DM2 ya ha sido reportada en niños en varios países, incluyendo Japón, Estados Unidos, Australia y el Reino Unido^{15,16}. En Venezuela Villalobos et al¹⁷, evalúan la frecuencia de presentación de DM2 en 411 niños de la unidad de diabetes del hospital J.M. De Los Ríos en el período de 1987-2003, donde se observó un aumento de la frecuencia de DM2 de 1-2% en el primer cuatrienio a 7,3% en el último, con un 37,5% de niños con menos de 10 años. Esta caída en la edad de aparición de la DM2 es un factor capital que influye en la carga futura de la enfermedad, ya que el inicio de la diabetes en la infancia o la adolescencia anuncia muchos años de enfermedad y un mayor riesgo de que la gama completa de complicaciones, micro y macrovasculares, se producirá cuando las personas afectadas sean todavía relativamente jóvenes¹³.

En cuanto a la ECV, está bien establecido que la aterosclerosis se inicia durante la infancia y que está asociada con varios factores de riesgo incluidos en el SM¹⁸. Con la excepción de la investigación postmortem, las mediciones indirectas son requeridas para estudiar la ECV aterosclerótica en niños, debido a que los eventos clínicos son raros en este rango de edad, sin embargo, la función vascular anormal y el engrosamiento íntima-media carotídeo han sido demostrados recientemente en grupos de niños obesos con múltiples combinaciones de componentes del SM^{19,20}. Un elemento que cada día gana más fuerza en el desarrollo del SM es la denominada inflamación de bajo grado como un predictor de desarrollo de DM2 y ECV en el futuro, lo cual sustenta la importancia de explorar los marcadores inflamatorios durante la fase preclínica de estas patologías²¹.

Otra vía para estudiar los factores de riesgo de aterosclerosis en edad pediátrica, es evaluar su efecto longitudinal en la adultez, cuando los eventos clínicos vienen a ser más comunes. El estudio Bogalusa encontró que la dilatación del ventrículo izquierdo en adultos jóvenes se asoció con el IMC en la infancia, pero no con la presión sistólica, cHDL, o TG²². Los datos del Cardiovascular Risk in Young Finns Study encontraron que el engrosamiento íntima-media carotídeo estaba relacionado con la temprana medición del IMC, los TG y la PA, con un engrosamiento proporcional al número de

factores de riesgo presentes²³. Recientemente Franks et al²⁴ publican los resultados de un estudio longitudinal donde se evidencia que la presencia en la infancia de obesidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovascular se asocian con muerte prematura.

Aunque la formación de la placa ateromatosa es un fenómeno multifactorial, las alteraciones en el metabolismo lipídico constituyen un elemento esencial en este proceso, representando hasta un 50% del riesgo cardiovascular atribuible a la población²⁵. Con el propósito de optimizar la capacidad del perfil lipídico para predecir la ECV, se han precisado varias relaciones de lipoproteínas o índices aterogénicos para tratar de proporcionar una mejor información de las interacciones metabólicas entre las distintas fracciones lipídicas y su repercusión clínica²⁶.

A pesar de los avances alcanzados en el manejo de la ECV y que al día de hoy el colesterol-LDL (cLDL) constituye el primer objetivo terapéutico como prevención primaria y secundaria de ECV²⁷, existe acuerdo entre epidemiólogos y clínicos en que la medición del riesgo coronario basados exclusivamente en cLDL no es suficiente, en especial en individuos que presentan un riesgo intermedio²⁸⁻³⁰. Aunque el cLDL es positivamente asociado con el desarrollo de enfermedad coronaria, diversos estudios han demostrado que alrededor de 40% de los pacientes han presentado un evento coronario con valores de cLDL normales^{31,32}. Las partículas de LDL pueden variar en tamaño y densidad de hidratación. Esta distinción tiene importantes implicaciones fisiopatológicas ya que partículas de LDL pequeñas poseen menor cantidad de colesterol que aquellas LDL grandes, por lo que a una misma concentración sérica de cLDL aquellos pacientes con subclases pequeñas tendrán una mayor concentración total de partículas de LDL, lo que ha sido correlacionado con un riesgo cardiovascular de incluso hasta 3 veces más que aquellos con LDL grandes^{33,34}.

Muchos factores pueden afectar el tamaño de la partícula de LDL e incluyen edad, sexo, distribución de la grasa corporal, tipo de dieta y por supuesto determinantes genéticos propios de cada individuo, no obstante, uno de los elementos que se asocia con mayor fuerza a la expresión de un fenotipo de LDL pequeñas y densas (patrón B) es la llamada dislipidemia aterogénica caracterizada por TG elevados y cHDL bajo, que puede explicar del 50 al 67% de la varianza en el tamaño de la LDL³⁵⁻³⁷. La prevalencia en adultos del denominado patrón B de LDL corresponde al 31 a 44% de la población

general en los Estados Unidos³⁸⁻⁴⁰ y hasta el 34% en Japón⁴¹. En el 2004 Shimabukuro et al⁴², investigaron los factores que influenciaban el tamaño de las partículas de LDL en 586 niños japoneses en edades comprendidas entre 7 y 12 años encontrando que 10,8% de los niños y 4,4% de las niñas presentaron LDL pequeñas, siendo las concentraciones plasmáticas más elevadas de glucosa, insulina y TG con un cHDL significativamente menor los principales determinantes de este patrón lipoproteico. En los niños, la prevalencia de este patrón es mucho menor, fenómeno que puede ser explicado por el poco tiempo de desarrollo de las anormalidades metabólicas.

En 1997, Jepessen et al⁴³, examinó el rol de la dislipidemia aterogénica como factor de riesgo para cardiopatía isquémica, en comparación con el cLDL elevado, en un grupo de 2910 individuos del Copenhagen Male Study durante un período de seguimiento de 8 años. La incidencia ajustada para la edad de enfermedad coronaria fue de 11,4% para la dislipidemia aterogénica y 8,2% para el cLDL elevado con un riesgo de 1,5 y 1,3 para cada dislipidemia respectivamente y de hasta 2,4 para la combinación, concluyéndose que la dislipidemia aterogénica característica de los sujetos con IR fue un predictor de enfermedad coronaria tan poderoso como el cLDL.

La relación Triglicéridos/Colesterol HDL (TG/cHDL) puede reflejar el balance entre lipoproteínas aterogénicas y protectoras. Conocido también como el índice plasmático aterogénico, éste muestra una correlación positiva con la tasa de esterificación de la HDL y una correlación inversa con el tamaño de la LDL⁴⁴. La hipotalipoproteinemia y la hipertrigliceridemia en conjunto condicionarán un incremento en el número de partículas de LDL pequeñas y densas, así como, una disminución en el tamaño de la HDL debido a una menor tasa de esterificación⁴⁵. Asimismo, este parámetro puede facilitar la medición de la calidad y la presencia de anormalidades en las lipoproteínas, como ha sido reportado previamente por Maruyama et al⁴⁶ en un grupo de adultos saludables sin hiperlipidemia acentuada, donde un valor de TG/cHDL mayor de 2 identificaba el 75% de los pacientes en el grupo de LDL con patrón B.

En un estudio clásico, McLaughlin et al⁴⁷ evaluaron la capacidad de varios parámetros del metabolismo de las lipoproteínas para identificar sujetos con IR y dislipidemia con un riesgo incrementado para ECV, observando que la relación

TG/cHDL fue el mejor predictor de IR y del diámetro de las LDL, donde un punto de corte para esta relación de 3,5, reconoce con una sensibilidad y especificidad superior al 71 y 91% respectivamente, a los individuos con un fenotipo B de LDL, y a sujetos con IR con una sensibilidad y especificidad similar a los criterios propuestos para el diagnóstico de SM; sin embargo, estos resultados no han sido refrendados por estudios en poblaciones afroamericanas, por lo que el índice TG/cHDL y su relación con IR difiere de acuerdo a la etnicidad^{48,49}.

En un estudio retrospectivo que incluyó 208 casos y 2080 controles, la relación TG/cHDL fue significativamente superior en aquellos individuos en quienes se detectó un primer evento coronario (infarto del miocardio, angina inestable, isquemia miocárdica subclínica), con un incremento del riesgo hasta del 50% (OR: 1,47) en comparación con las concentraciones de cLDL (OR: 1,01), sin encontrar diferencias con los diagnósticos de SM (OR: 1,76) e HTA (OR: 1,50)⁵⁰.

En población pediátrica, Hannon et al⁵¹, se encuentran entre los primeros en examinar la relación entre IR y TG/cHDL. Con este propósito realizan un estudio en 35 adolescentes con sobrepeso a quienes se les practicó un clamp euglucémico-hiperinsulinémico, encontrando que los individuos con un índice TG/cHDL ≥ 3 presentaban una menor sensibilidad a la insulina y mayor grasa visceral que aquellos con un valor menor a este punto de corte. En Venezuela Quijada et al⁵², estudian un grupo de 67 niños en etapa prepuberal, reportando que 69% de los niños obesos, 83% de los que presentaban hipertensión y 95% de aquellos con SM presentaban una relación TG/cHDL $\geq 3,5$ aunque no se encontró relación con parámetros que miden IR como el HOMA o el QUICKI.

Por su parte, Stan et al⁵³ en el 2005, determinaron la distribución del tamaño de las partículas de LDL y su relación con otros factores de riesgo para ECV en 2249 jóvenes entre 9 y 16 años, encontrando en un análisis de regresión múltiple, que la asociación más fuerte se presentaba en relación con los TG y el cHDL, donde un incremento de una desviación estándar (DE) de los TG reduce en 1,2 Å el tamaño de la LDL y un aumento de 1 DE de cHDL lo incrementa en 1,1Å. Recientemente se evaluó si una elevación en el índice TG/cHDL era capaz de correlacionarse con factores de riesgo cardiometabólico y signos preclínicos de daño a órgano blanco. En un grupo de

884 individuos entre los 6 y 16 años predominantemente obesos (61%) el espesor del tabique interventricular, espesor relativo de la pared y la masa del ventrículo izquierdo se incrementan a medida que aumenta la relación TG/cHDL y aquellos que superaban un valor de 2 exhibían un incremento de 2 a 3 veces el riesgo de presentar concentraciones elevadas de ALT e hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo⁵⁴.

MARCO TEÓRICO

El papel de los TG en los procesos coronarios fue identificado desde 1959 por los investigadores Albrink y Mann⁵⁵ quienes realizaron un estudio caso-control con 100 pacientes reportando que aquellos con enfermedad arterial coronaria tenían una media de TG más elevada en comparación a los controles (~180 mg/dl vs. ~100 mg/dl). Otro estudio que soporta estas conclusiones es The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies⁵⁶ en el que concentraciones elevadas de TG asociadas a cHDL bajos son capaces de predecir un evento isquémico cardíaco subsecuente. Por otro lado, se ha asociado a las elevaciones de TG con la aparición de LDL pequeñas y densas altamente aterogénicas, las cuales aumentan de 4 a 6 veces las probabilidades de desarrollar enfermedad arterial coronaria⁵⁷. Existe un círculo complejo de factores que circunda esta relación TG/cHDL, donde entre otras cosas, se tiene que virtualmente todas las lipoproteínas transportan TG, el perfil de riesgo varía dependiendo si se trata de un estado de ayuno o postprandial, y tanto las partículas ricas en TG como las HDL presentan una amplia heterogeneidad.

Metabolismo de Quilomicrones (CM) y VLDL

Formación de Quilomicrones

Los CM son sintetizados en el intestino con el propósito de llevar los TG formados por ácidos grasos exógenos desde los enterocitos hasta la circulación general. Estas moléculas de TG son empaquetadas con la apoproteína B-48 a nivel del aparato de Golgi, para luego ser colocados en una vacuola de secreción la cual se fusiona con la membrana plasmática (pinocitosis inversa), son liberados en el espacio intersticial y entran al vaso linfático hasta el conducto torácico⁵⁸. El CM naciente es entonces una lipoproteína constituida por un núcleo lipídico TG (88%), colesterol esterificado (3%), colesterol libre (1%) y fosfolípidos (8%) de 28.000 Daltons rodeada de las apoproteínas

B-48, A-I, A-II y A-IV, encargado de transportar lípidos exógenos y vitaminas liposolubles hasta la circulación general. Cuando los CM pasan a la circulación general reciben apoproteínas CI-II-III y apo E desde las HDL para así formar CM maduros, los cuales están listos para ser objeto de la acción de la lipoproteín lipasa (LPL). Cuando la partícula es atacada por la enzima y va perdiendo TG, su tamaño disminuye, por lo que debe liberar apoproteínas para mantener la estructura de la membrana plasmática, es entonces cuando transfiere las apoproteínas A y C hacia la HDL, quedando remanentes de CM constituidos por apo B-48 y E, con un núcleo rico en colesterol esterificado y con pocos TG y fosfolípidos⁵⁹.

Formación de VLDL

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son el vehículo de transporte de triacilgliceroles sintetizados en el hígado hasta los tejidos periféricos. La apoproteína que le da la identidad a ésta partícula es la apo B-100, la cual, al igual que su homóloga apo B-48, es sintetizada por el retículo endoplásmico rugoso formando un complejo inicial con una pequeña cantidad de TG⁶⁰. Este complejo pasa al retículo endoplásmico liso, donde se le agrega mayor cantidad de TG para formar la partícula de VLDL naciente, la cual será secretada al espacio de Disse y de allí ingresará al sinusoides sanguíneo. La VLDL naciente madura cuando la HDL le transfiere apoproteínas C I-II-III y apo E para ser ahora substrato de la LPL en tejidos extrahepáticos^{60,61}. Por acción de la LPL, los niveles de TG intralipoproteico disminuyen y la partícula libera las apoproteínas C hacia la HDL, quedando una partícula remanente de VLDL denominada IDL que contiene TG, colesterol, apo B-100 y E. La IDL continúa su metabolismo liberando la cantidad de TG restante y la apo E, formándose una nueva lipoproteína rica en colesterol y apo B-100 denominada LDL⁵⁹.

Remanentes de Quilomicrones y VLDL

Se denominan lipoproteínas remanentes a aquellas partículas relativamente ricas en colesterol luego del proceso lipolítico (acción de la LPL) a partir de CM y VLDL. Como ya se ha explicado anteriormente, los CM son los transportadores de los lípidos exógenos mientras que las VLDL son los transportadores de los lípidos endógenos, y ambos sufren lipólisis periférica de sus cargamentos de TG produciendo CM

remanentes (con pérdida de ~75% de TG) a partir de CM nacientes y VLDL pequeñas, LDL e IDL a partir de VLDL nacientes. El metabolismo de los CM remanentes tiene 2 vías: a) una vía dependiente del receptor de LDL en hígado a través de la apo E; y b) una vía independiente del receptor de LDL⁶². Las VLDL pequeñas y las IDL se denominan VLDL remanentes, las cuales junto a los CM remanentes forman el grupo de las β -VLDL según el patrón electroforético⁶³.

La primera vía metabólica dependiente del receptor de LDL, actúa mediante el reconocimiento de las apo E ó la apo B-48 de la superficie de la partícula remanente, para mediar endocitosis y clearance de la misma. Sin embargo, ésta vía no es la principal ruta de degradación de éste grupo lipoproteico, siendo más importante aquella independiente del receptor para LDL denominada vía LRP-HSPG, en la cual participa la proteína relacionada al receptor de LDL (LRP, LDL-receptor related protein) y los proteoglucanos del tipo heparán sulfato (HSPG)⁶⁴. La LRP es una proteína de alto peso molecular (600.000) la cual es idéntica al receptor de la α 2-macroglobulina y posee múltiples ligandos, entre ellos la apo E, la lipasa hepática, la LPL y la α 2-macroglobulina activada. De forma resumida, la ruta sigue los siguientes pasos^{62,64}: 1) Los CM son extraídos del plasma mediante secuestro en el espacio de Disse utilizando los HSPG como medio de anclaje; 2) ya secuestrados en el espacio de Disse, comienza el procesamiento de las partículas mediante la lipasa hepática o la LPL. La lipasa hepática se encuentra anclada en la superficie luminal de los sinusoides, superficie de los hepatocitos en el espacio de Disse y en espacios intrahepatocitarios; por su parte, la LPL que es utilizada en el espacio de Disse viene unida a la partícula remanente. 3) Los CM remanentes luego de estar fijados con los HSPG se unen a la LRP y son tomados por el hepatocito, gracias a endocitosis mediada por receptor.

Metabolismo de las HDL

Las HDL son las lipoproteínas con mayor proporción proteica (55-60% de su masa) siendo la apo AI, su apolipoproteína más abundante. Las partículas nacientes de HDL son de dos tipos: discoidales y esféricas. Las partículas discoidales están formadas por una pequeña cantidad de colesterol libre y una bicapa de fosfolípidos estabilizados por una porción proteica que protege a las porciones hidrofóbicas del contacto con el agua. Las partículas esféricas de pequeño tamaño se encuentran formadas por

fosfolípidos y apoproteínas de superficie protegiendo un núcleo de colesterol esterificado en su interior. Ambos tipos de partículas de HDL pueden ser fabricadas tanto en hígado como en el intestino; las partículas de origen hepático contienen Apo A y Apo E mientras que las de origen intestinal solo contienen Apo A-I y Apo A-II^{65,66}. Las partículas discoidales y pequeñas, bajo la fracción pre β recogen el colesterol libre de las membranas celulares y de otras lipoproteínas, y gracias a la Apo A-I estas partículas activan a la lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) la cual esterifica el colesterol libre con un ácido graso obtenido de la fosfatidilcolina. El colesterol esterificado progresivamente va ocupando el centro apolar de la micela transformando a la HDL naciente en HDL₃ pequeña⁶⁷.

Las HDL₃ por su bajo contenido en colesterol, continúa recolectando el colesterol depositado en exceso en las membranas celulares, y cuando el sustrato de la LCAT (fosfatidilcolina y colesterol libre) ha sido consumido de la superficie de la HDL₃ estas pueden aceptar fosfolípidos, colesterol y apoproteínas resultantes de la acción de la LPL sobre CM y VLDL. De esta forma, las HDL₃ aumentan de tamaño transformándose en las denominadas HDL₂ ricas en fosfolípidos, sobre las cuales persiste la actividad de LCAT incrementando su volumen y dando origen a nuevas partículas denominadas HDL_{2b}⁶⁷.

Las HDL_{2b} pueden seguir dos caminos, pueden enriquecerse con Apo E a partir de otras lipoproteínas y de macrófagos para transformarse en las HDL_{2e} o pueden intercambiar colesterol esterificado por TG con CM y VLDL, proceso facilitado por la proteína transferidora de esteres de colesterol (CETP por sus siglas en inglés); esto implica un enriquecimiento de las HDL con TG, que luego por acción de LPL y lipasa hepática son degradadas dando origen de nuevo a HDL de pequeño tamaño las cuales se unen al pool de HDL para iniciar el ciclo o pueden ser aclaradas vía renal^{68,69}.

En virtud de que los cambios moleculares anteceden a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y que muchas de las variables bioquímicas implicadas en patologías como el SM, DM2 o ECV, presentan variaciones de acuerdo al grupo étnico o etario, es importante establecer criterios claros y ajustados a los individuos en edad pediátrica, que permitan su diagnóstico temprano o una intervención preventiva apropiada. Para ello es necesario poseer información relacionada con la distribución y

comportamiento de cada uno de los parámetros involucrados, considerando las características propias de la población estudiada; sin embargo, en la mayoría de los países esta data no está disponible y menos aún que esta sea representativa de su población. Por tal motivo el propósito de esta investigación fue determinar el comportamiento de la relación TG/cHDL en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida-Venezuela y su correspondencia con la prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos.

HIPÓTESIS

Se espera que la relación Triglicéridos/Colesterol HDL presente una correlación positiva con los factores de riesgo cardiometabólicos en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el comportamiento de la relación Triglicéridos/Colesterol HDL como indicador de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Mérida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular la Relación Triglicéridos/Colesterol HDL en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Mérida.
- Evaluar la prevalencia de los factores de riesgo cardiometabólicos en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Mérida.
- Correlacionar la Relación Triglicéridos/Colesterol HDL con los distintos factores de riesgo cardiometabólicos en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Mérida.
- Determinar el punto de corte para riesgo cardiometabólico de la Relación Triglicéridos/Colesterol HDL aplicando las Curvas Características Operativas del Receptor (COR) y comparar con la distribución percentilar de esta variable.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de una investigación de tipo observacional, de corte transversal y analítica. La muestra de niños y adolescentes de este estudio fue tomada de la data del estudio “Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular”⁷⁰ y el proyecto “Evaluación del Crecimiento, Desarrollo y Factores de Riesgo Cardiometabólicos en Escolares y Adolescentes de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)”, que se llevó a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) desde Marzo 2010 hasta Junio 2011. Ambos estudios contaron con la participación de los servicios de Endocrinología, Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Nutrición Clínica y el Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción. Se cumplieron las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki.

POBLACIÓN Y MUESTRA

La población se obtuvo a través del registro de los niños y adolescentes cursantes desde 2do. Grado de Educación básica hasta 5to. Año del Ciclo Diversificado (7 a 18 años de edad) de las diferentes Unidades Educativas públicas y privadas del Municipio Libertador, de la ciudad de Mérida. La población total fue de 34.630 niños y adolescentes de 7 a 18 años, aproximadamente 4000 sujetos por año de edad. Se realizó un tipo de muestreo por estratificación, proporcional, aleatorizado y polietápico, que garantizaba la participación adecuada por sexo, por institución pública o privada (condición socio-económica) y por ubicación geográfica. El tamaño total de la muestra fue de 1292 individuos entre 7 y 18 años de edad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Escolares y adolescentes desde 7 años hasta 18 años de las diferentes escuelas tanto públicas como privadas del municipio Libertador del estado Mérida, cuyos padres aceptaron su participación en el estudio y firmaron el correspondiente consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Escolares y adolescentes con enfermedades crónicas como cardiopatías, nefropatías, enfermedades endocrinológicas, inmunológicas e infecciosas conocidas, que afecten las variables a estudiar.
- Escolares y adolescentes bajo medicación cuyos efectos colaterales conocidos afecten las variables a estudiar.
- Adolescentes embarazadas.

PROCEDIMIENTO

En el estudio CREDEFAR, se envió a todos los padres y representantes de los niños y adolescentes seleccionados, a través de la Dirección de las Unidades Educativas participantes, un folleto informativo (Anexo 1) donde se explicaban las características y objetivos del estudio, así como, el consentimiento informado (Anexo 2), en donde se autoriza la aplicación de la encuesta, la toma de medidas antropométricas y las muestras de sangre para las determinaciones bioquímicas correspondientes.

Los participantes fueron citados un día específico de la semana, a las 7 am, en ayunas, en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA, en compañía de su representante. Se procedió a llenar la ficha de recolección de datos diseñada para esta investigación (Anexo 3). Se registraron datos de identificación personal y familiar, antecedentes perinatales como peso y talla al nacer, antecedentes personales patológicos, medicación actual, antecedentes familiares, especialmente enfermedades de la esfera cardiometabólica.

Seguidamente, se midieron las variables antropométricas, realizando el examen físico del participante, en ropa interior y descalzo, siguiendo las normas y técnicas descritas por la National Health and Nutrition Examination Survey 2000⁷¹. Se registró el peso (en Kg) en una báscula estándar calibrada, con el niño de pie y los brazos hacia los lados. La talla (en centímetros) se calculó por el promedio de tres tomas en el estadiómetro de Harpenden, con el sujeto en posición firme y la cabeza colocada en el plano de Frankfurt. Se hizo el cálculo del IMC usando la fórmula de $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$. La medición de la circunferencia de cintura (CC), se realizó utilizando una

cinta métrica inextensible, tomando como punto de referencia el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, en espiración.

La medición de la PA se realizó en posición sentada, con un esfigmomanómetro de mercurio, con el brazo situado a nivel del corazón. El manguito fue de tamaño apropiado y con el borde distal a 3 cm de la fosa antecubital. Se utilizó el método auscultatorio; se registró como presión arterial sistólica (PAS) la lectura correspondiente al primer ruido de Korotkoff y como presión arterial diastólica (PAD) el punto en que desaparecen los mismos o disminuyen en intensidad.

Para la determinación de las variables bioquímicas, se tomó una muestra de sangre venosa en la región antecubital del brazo, con el paciente en estado de ayuno (10 horas), con posterior medición de glucemia e insulina basal y lipidograma.

MÉTODOS DE LABORATORIO

La determinación de la glucemia, colesterol total (CT), cHDL y TG se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la casa comercial CIENVAR por medio del autoanalizador HITACHI 911. El cHDL se separó de las otras lipoproteínas presentes en el suero mediante la precipitación de las LDL, VLDL y CM con un reactivo precipitante formado por ácido fosfotúngstico e iones de magnesio, quedando en el sobrenadante solo el cHDL. El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald: $cLDL = CT - (TG/5 + cHDL)$. La concentración de insulina se determinó en 917 participantes a partir de muestra de suero almacenado a $-20^{\circ}C$ con los analizadores IMMULITE/IMMULITE 1000 para medición cuantitativa en suero o en plasma heparinizado, ensayo inmunométrico con dos sitios de unión, quimioluminiscente, de SIEMENS Medical Solutions Diagnostics, con coeficientes de variación interensayo e intraensayo de 6,5 y 5,4% respectivamente. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA, y de acuerdo a las posibilidades, se procesaron por duplicado.

Con estos datos se obtuvo la Relación TG/cHDL mediante la fórmula: $TG/cHDL = \text{Triglicéridos (mg/dL)} / cHDL \text{ (mg/dL)}$ y la Resistencia a la Insulina se calculó mediante la fórmula del Homeostasis Model Assessment (HOMA)⁷²: $HOMA-IR = \text{insulina en ayuno } (\mu IU/ml) \times \text{glucosa en ayuno (mmol/L)} / 22.5$ y el índice de

sensibilidad a la insulina Quantitative Insulin-Sensitivity Index (QUICKI), usando la fórmula: $1 / [(\log \text{insulin } 0 \text{ min}) + (\log \text{glucemia } 0 \text{ min})]^{73}$.

SISTEMA DE VARIABLES

Variable Dependiente:

- Relación TG/cHDL

Variables Independientes:

- IMC, CC, PA
- Glucemia, Insulina, HOMA-IR, QUICKI
- Estadio Puberal

Variables Intervinientes:

- Sexo
- Edad

CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

1.- Para determinar dislipidemia se usaron las referencias de Mérida (Ver Anexo 4) y se consideró:

- Hipertrigliceridemia: cuando los niveles de TG > pc 90 por edad y sexo.
- Hipercolesterolemia: cuando los niveles de CT > pc 90 por edad y sexo.
- Elevación del cLDL: cuando los niveles de cLDL > pc 90 por edad y sexo.
- Disminución del cHDL: cuando los niveles de cHDL < pc 10 por edad y sexo.
- Elevación del cNoHDL: cuando los niveles de cNoHDL > pc 90 por edad y sexo.

2.-Para el estado nutricional se consideró:

- Obesidad si el IMC es > pc 97 según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por FUNDACREDESA⁷⁴.
- Sobrepeso si el IMC es > pc 90 y ≤ pc 97.
- Normopeso: si el IMC se encuentra entre pc 10 y 90.
- Bajopeso: si el IMC se encuentra < pc 10.

3.- Estadio Puberal:

- Prepúber: Estadio Tanner 1.
- Púber: Estadio Tanner 2 o mayor.

4.- Para la determinación de resistencia a la insulina se usaron las referencias de Mérida (Anexo 4):

- HOMA-IR > pc 95 según estadio de desarrollo puberal.
- Insulina Basal > pc 95 según estadio de desarrollo puberal.

5.- Para el diagnóstico de SM se utilizó la clasificación de la ATP III- modificada por Cook et al¹¹ usando como puntos de corte las referencias de Mérida para CC⁷⁵ y demás criterios (Anexo 4), considerándose SM al cumplir al menos tres criterios diagnósticos:

- CC (cm) > percentil (pc) 90 para edad y sexo (Obesidad abdominal).
- PA sistólica y diastólica (mmHg) > pc 90 para edad y sexo.
- TG (mg/dL) > pc 90 para edad y sexo
- cHDL (mg/dL) < pc 10 para edad y sexo
- Glucemia en ayunas \geq 100 mg/dL.

6.- Para la categorización del riesgo cardiometabólico se consideraron los siguientes factores de riesgo: obesidad, elevación de TG, elevación de cLDL, disminución de cHDL, HTA o pre-HTA, hiperglucemia. Los participantes se clasificaron en:

- Sin Riesgo: Ausencia o presencia de un solo factor de riesgo.
- En Riesgo: Presencia de 2 o más Factores de Riesgo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron cargados en un computador personal Pentium IV y procesados utilizando el programa SPSS versión 20 para Windows. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) y las variables cuantitativas se presentan como medias aritméticas y desviación estándar

(DE). La diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras no pareadas. Se realizó una matriz de correlación de Pearson entre las variables cuantitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Para la construcción de las Curvas COR se dividió la muestra en prepúberes y púberes y estos a su vez se clasificaron en individuos sin riesgo y en riesgo cardiometabólico. Se consideró un Área Bajo la Curva (AUC) óptima de 1.000, mientras un AUC menor a 0.500 se consideró un test con muy poca validez. Para calcular los puntos de corte óptimos por grupo puberal a partir de la Curva COR se empleó el índice de Youden calculado a través de la fórmula: $[J = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1 = S - (1 - Es)]$ ⁷⁶. Además, luego de explorar la data y excluir los valores atípicos (± 3 DE Z-Score), se realizó la distribución percentilar de la variable TG/cHDL por edad, sexo y estadio puberal.

www.bdigital.ula.ve

RESULTADOS

La muestra total estudiada consistió en 1292 niños y adolescentes de la ciudad de Mérida de los cuales 49,5% (n=639) fueron del sexo masculino y 50,5% (n=653) correspondieron al sexo femenino. La edad promedio de la población fue de 11,70 ± 3,30 años, con un rango entre los 7 y los 17,9 años de edad. Un 70,1 % de la población estudiada presentó normopeso, el 10,8% sobrepeso y el 8,4% obesidad, evidenciándose mayor número de sujetos con cuadro de malnutrición por exceso (19,2%) que por defecto (10,7% de bajo peso). En la tabla 1 se muestran las características de los participantes del estudio.

Tabla 1.- Características Generales de los Individuos en estudio.

Características n= 1292		n (%)
Institución	Pública	680 (52,6)
	Privada	612 (47,4)
Sexo	Femenino	653 (50,5)
	Masculino	639 (49,5)
Edad (años)	Rango	7-17,9
	X (DE)	11,70 (3,30)
Desarrollo Puberal	Prepúber	558 (43,2)
	Púber	734 (56,8)
Estado Nutricional	Bajo Peso	138 (10,7)
	Normopeso	906 (70,1)
	Sobrepeso	139 (10,8)
	Obesidad	109 (8,4)

En la figura 1, se representa la frecuencia de los factores de riesgo cardiometabólicos analizados en la población estudiada. La dislipidemia se encontró en el 28,1% de la muestra, seguida en frecuencia por la combinación de sobrepeso y obesidad en un 19,2%. Se observó la presencia de obesidad abdominal en 10,2%, preHTA e HTA en 8,5% y alteración de los carbohidratos solo en un 4,7% de los individuos. La prevalencia de síndrome metabólico fue estimada en un 2,6%. No se observaron diferencias según sexo a excepción de la frecuencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos (CHO) siendo mayor en el sexo masculino que el femenino (6,6% vs 2,9%; p=0,02).

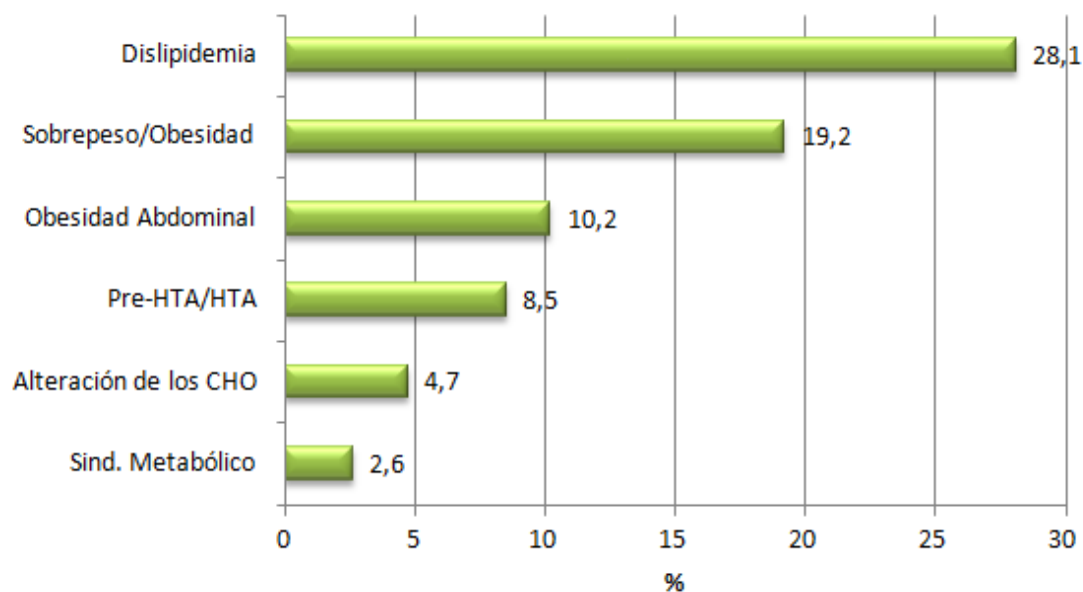


Fig. 1.-Frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela.

www.bdigital.ula.ve

Al clasificar los tipos de dislipidemia se observó que la alteración lipídica más frecuente correspondió a la hipertrigliceridemia con un 11,8%. Las alteraciones en las concentraciones en el colesterol se distribuyeron de la siguiente manera: hipercolesterolemia 10,8%, cHDL bajo 10,2% y en menor proporción cNoHDL alto en un 5,3% de los individuos estudiados (Figura 2).

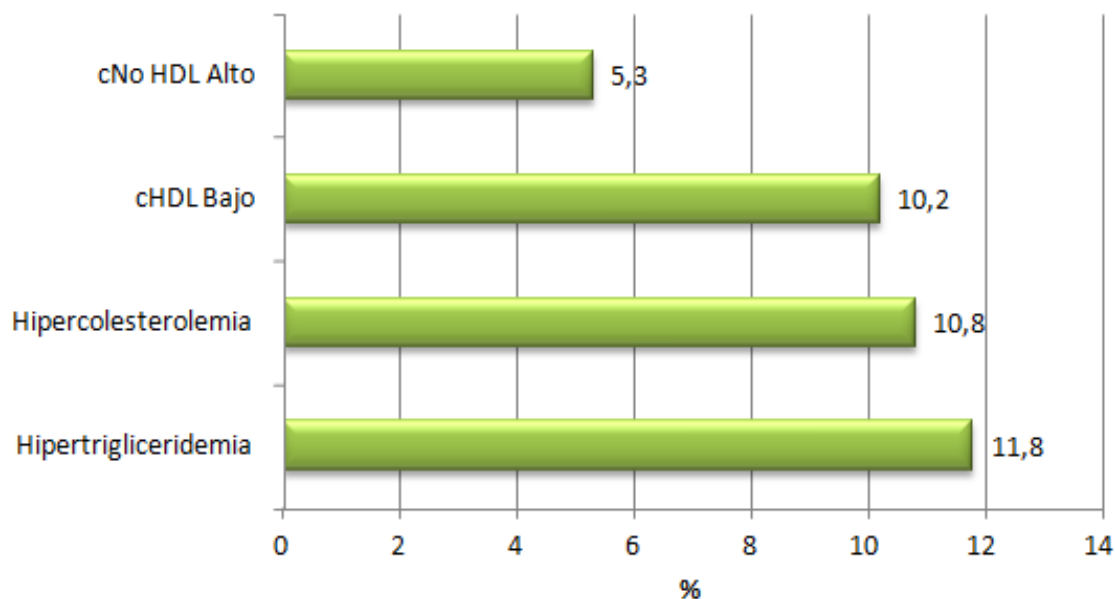


Fig. 2.-Frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela.

En la tabla 2 se presentan y comparan las características antropométricas y bioquímicas de los niños y adolescentes según sexo, no encontrándose diferencias en la edad o el IMC. La PA tanto sistólica como diastólica presentó diferencias significativas siendo mayor en el sexo masculino. En el perfil lipídico se observaron diferencias en el CT, cLDL y cNoHDL con una $p < 0,001$ en favor del sexo femenino. Por su parte, variables como cHDL, TG y la relación TG/cHDL no presentaron diferencias significativas según el género. El dato de insulina basal y el índice HOMA-IR se encontraba disponible en 917 pacientes no encontrándose diferencias significativas entre sexos.

Al analizar la población según la presencia o no de pubertad se evidencian diferencias significativas en todos los parámetros estudiados, siendo los valores superiores en el grupo púber que en el prepúber a excepción de la glucemia. La relación TG/cHDL presentó una media de 1,89 en prepúberes versus 2,20 en púberes con una p de 0,001 (Tabla 3). No se encontraron diferencias significativas por sexo en la relación TG/cHDL en cada grupo puberal.

Tabla 2. Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población general según sexo.

	Masculino (639)	Femenino (653)	p
Edad	11,47 (3,30)	11,93 (3,29)	0,12
IMC	18,83 (3,67)	19,14 (4,0)	0,149
PAS	100,36 (12,26)	97,17 (11,90)	< 0,001
PAD	65,05 (8,70)	63,86 (8,62)	0,014
Glucemia	87,12 (9,18)	84,29 (8,58)	< 0,001
Colesterol Total	152,78 (29,51)	158,84 (27,93)	< 0,001
TG	80,64 (48,53)	84,74 (46,89)	0,123
cHDL	44,07 (10,44)	43,85 (9,82)	0,694
cLDL	92,68 (25,19)	98,22 (24,46)	< 0,001
cNoHDL	108,71 (27,90)	115,00 (26,58)	< 0,001
TG/cHDL	2,04 (1,79)	2,09 (1,58)	0,559
Insulina^a	3,34 (3,09)	3,78 (3,63)	0,050
HOMA-IR^a	0,71 (0,67)	0,79 (0,78)	0,111
QUICKI^a	0,428 (0,04)	0,423 (0,04)	0,073

Datos expresados en Media y Desviación Estándar (DE) ^aRealizado en 917 pacientes

Tabla 3. Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población general según estadio puberal.

	Prepúberes (558)	Púberes (734)	p
Edad	8,65 (1,36)	14,03 (2,30)	< 0,001
IMC	17,04 (2,95)	20,46 (3,78)	< 0,001
PAS	96,05 (10,50)	100,81 (12,96)	< 0,001
PAD	63,42 (8,24)	65,24 (8,93)	< 0,001
Glucemia	87,68 (8,41)	84,18 (9,12)	< 0,001
CT	159,84 (25,98)	152,80 (30,56)	< 0,001
TG	75,64 (39,61)	88,09 (52,49)	< 0,001
cHDL	45,23 (11,50)	42,99 (8,82)	< 0,001
cLDL	99,78 (23,23)	92,20 (25,74)	< 0,001
cNoHDL	114,61(25,22)	109,81 (28,82)	< 0,001
TG/cHDL	1,89 (1,54)	2,20 (1,78)	0,001
Insulina^a	3,07 (2,81)	3,70 (3,51)	0,022
HOMA-IR^a	0,66 (0,63)	0,78 (0,75)	0,042
QUICKI^a	0,43 (0,04)	0,42 (0,04)	0,016

Datos expresados en Media y Desviación Estándar (DE) ^aRealizado en 917 pacientes

Al correlacionar la relación TG/cHDL con los valores de circunferencia de cintura e IMC en el total de la muestra se encuentra una correlación positiva y significativa, con una $r= 0,262$ y $r= 0,251$ respectivamente (Fig 3).

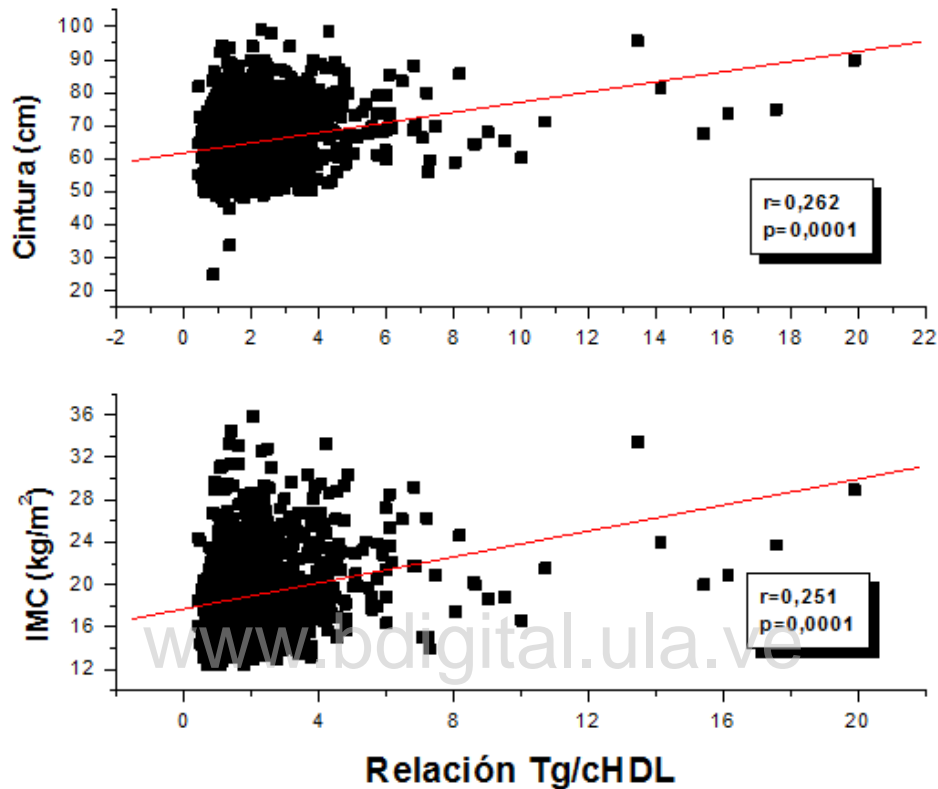


Fig.3.-Correlación de la relación TG/cHDL con el índice de masa corporal (IMC) y la cintura.

Al examinar los parámetros lipídicos y los marcadores de resistencia a la insulina (Figura 4), las mayores correlaciones positivas de la relación TG/cHDL se encontraron con las concentraciones de cNoHDL y el HOMA-IR con una r de 0,325 y 0,251 respectivamente ($p=0,0001$ ambas). También fueron significativas las correlaciones positivas con el CT y la insulina y la correlación negativa con el QUICKI ($p=0,0001$ todas).

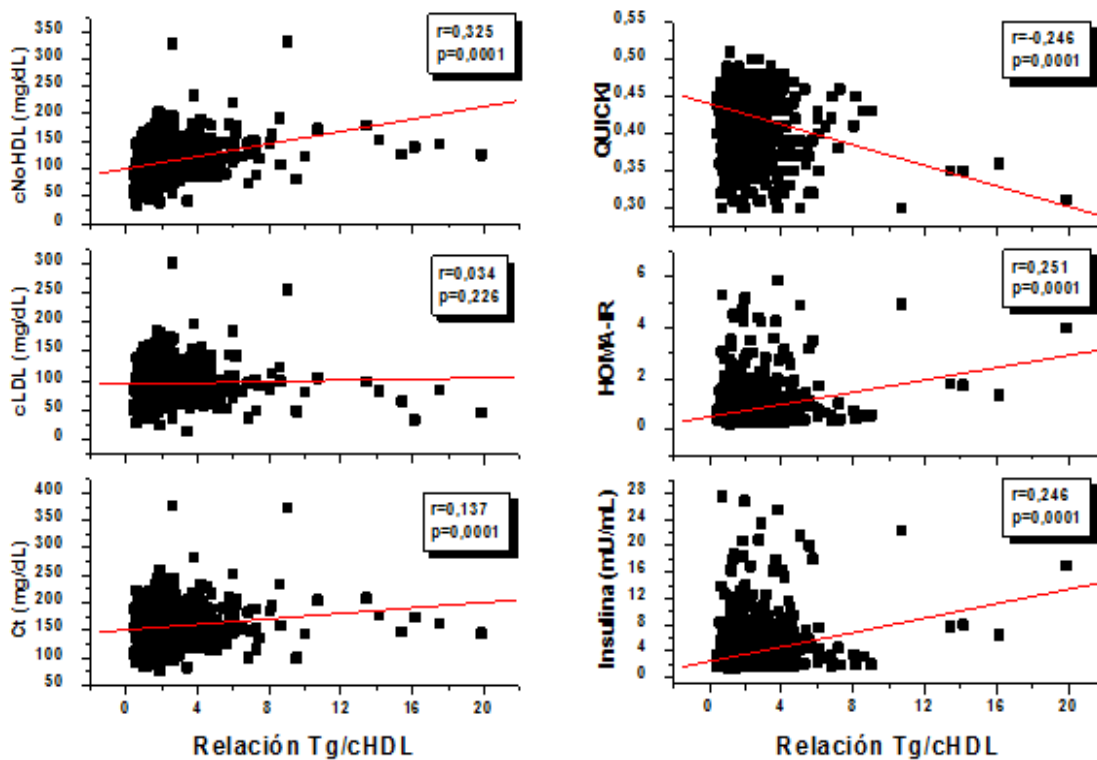


Fig. 4.- Correlación de la relación TG/cHDL con el CT, cLDL, cNoHDL, Insulina Basal, HOMA-IR y el QUICKI.

www.bdigital.ula.ve

La muestra se clasificó en individuos en riesgo y sin riesgo cardiometabólico a partir de la presencia de 2 o más factores de riesgo. Se compararon las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas apreciándose diferencias significativas en el IMC el cual es mayor en pacientes en riesgo ($p < 0,001$) así como, la PA tanto sistólica como diastólica (Tabla 4). No se encontraron diferencias en las concentraciones de glucemia ($p=0,23$) pero sí en parámetros sugerentes de resistencia a la insulina como la insulina basal ($p < 0,001$) y el índice HOMA-IR ($p < 0,001$) los cuales fueron superiores en los individuos en riesgo y el QUICKI, que fue inferior. En cuanto a las concentraciones de las variables lipídicas (CT, TG, cLDL, cNoHDL) todas fueron significativamente mayores en los individuos en riesgo incluyendo la relación TG/cHDL ($p < 0,001$), a excepción del cHDL el cual presentó concentraciones inferiores ($p < 0,001$). Al examinar la población de acuerdo al riesgo cardiometabólico y el estadio puberal (Tabla 5) se observó el mismo patrón encontrado en la población total, evidenciándose además glucemias significativamente superiores en individuos púberes en riesgo ($p < 0,001$).

Tabla 4. Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos según la presencia de riesgo cardiometabólico.

	Sin Riesgo (1092)	En Riesgo (190)	<i>p</i>
Edad	11,30 (3,23)	10,86 (3,31)	0,87
IMC	18,47 (3,35)	21,89 (5,03)	< 0,001
PAS	97,82 (11,62)	103,97 (13,90)	< 0,001
PAD	63,81 (8,38)	68,11 (9,45)	< 0,001
Glucemia	85,47 (8,89)	87,07 (9,57)	0,23
Colesterol Total	152,08 (24,07)	177,66 (41,70)	< 0,001
TG	74,46 (33,15)	130,56 (80,60)	< 0,001
cHDL	44,95 (9,68)	38,17 (10,90)	< 0,001
cLDL	92,37 (20,63)	113,50 (37,18)	< 0,001
cNoHDL	107,12 (22,08)	139,49 (37,15)	< 0,001
TG/cHDL	1,76 (0,91)	3,88 (3,28)	< 0,001
Insulina ^a	3,15 (2,65)	6,30 (5,60)	< 0,001
HOMA-IR ^a	0,66 (0,55)	1,37 (1,25)	< 0,001
QUICKI ^a	0,43 (0,03)	0,39 (0,05)	< 0,001

Datos expresados en Media y Desviación Estándar (DE) ^aRealizado en 917 pacientes

Tabla 5. Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos según estadio puberal y presencia de riesgo cardiometabólico.

	Prepúberes (558)			Púberes (734)		
	Sin Riesgo (474)	En Riesgo (84)	<i>p</i>	Sin Riesgo (628)	En Riesgo (106)	<i>p</i>
Edad	8,31 (1,34)	7,90 (1,14)	0,10	13,59 (2,23)	13,21 (2,49)	0,11
IMC	16,70 (2,55)	18,95 (4,14)	< 0,001	19,83 (3,26)	24,22 (4,43)	< 0,001
PAS	95,15 (9,89)	101,11 (12,35)	< 0,001	99,87 (12,42)	106,24 (14,69)	< 0,001
PAD	62,65 (7,83)	67,76 (9,18)	< 0,001	64,70 (8,69)	68,39 (9,70)	< 0,001
Glucemia	87,51 (8,45)	88,63 (8,22)	0,26	83,90 (8,90)	85,84 (10,38)	0,044
CT	156,1 (22,68)	180,98 (32,75)	< 0,001	149,00 (24,67)	175,04 (47,61)	< 0,001
TG	69,40 (30,68)	110,96 (60,72)	< 0,001	78,32 (34,45)	146,09 (90,71)	< 0,001
cHDL	46,58 (10,83)	37,61 (12,33)	< 0,001	43,71 (8,49)	38,62 (9,65)	< 0,001
cLDL	95,95 (20,00)	121,46 (28,06)	< 0,001	89,62 (20,69)	107,20 (42,13)	< 0,001
cNoHDL	109,53 (21,05)	143,37 (27,61)	< 0,001	105,29 (22,69)	136,42 (43,13)	< 0,001
TG/cHDL	1,60 (0,87)	3,50 (2,94)	< 0,001	1,87 (0,93)	4,18 (3,52)	< 0,001
Insulina ^a	2,82 (2,05) ^a	6,49 (6,99)	< 0,001	3,24 (2,79)	6,28 (5,44)	< 0,001
HOMA-IR ^a	0,59 (0,44)	1,49 (1,62)	< 0,001	0,67 (0,58)	1,35 (1,20)	< 0,001
QUICKI ^a	0,43 (0,03)	0,41 (0,05)	0,02	0,43 (0,03)	0,39 (0,04)	< 0,001

Datos expresados en Media y Desviación Estándar (DE) ^aRealizado en 917 pacientes

A partir de la clasificación de los individuos de acuerdo al riesgo cardiometabólico se procedió a la determinación del punto de corte para la relación TG/cHDL a través de la realización de curvas COR y determinación del índice de Youden. En la figura 5 puede detallarse la curva COR para el grupo de niños prepúberes con un AUC de 0,779 (IC 95%= 0,720-0,838) con una sensibilidad de 73,8% y una especificidad de 70,8% para el punto de corte de TG/cHDL de 1,77 (J=0.446). La curva COR para el grupo puberal puede observarse en la figura 6; el AUC fue de 0,826 ligeramente superior con respecto al grupo de prepúberes, con una sensibilidad de 69,8% y una especificidad de 81,4% para el punto de corte de 2,49 (J=0,512). El poder de este Test para un error alfa de 0,05 y un intervalo de confianza de 95% con esta muestra de sujetos, tanto en prepúberes como púberes, fue de 1,00 (100%).

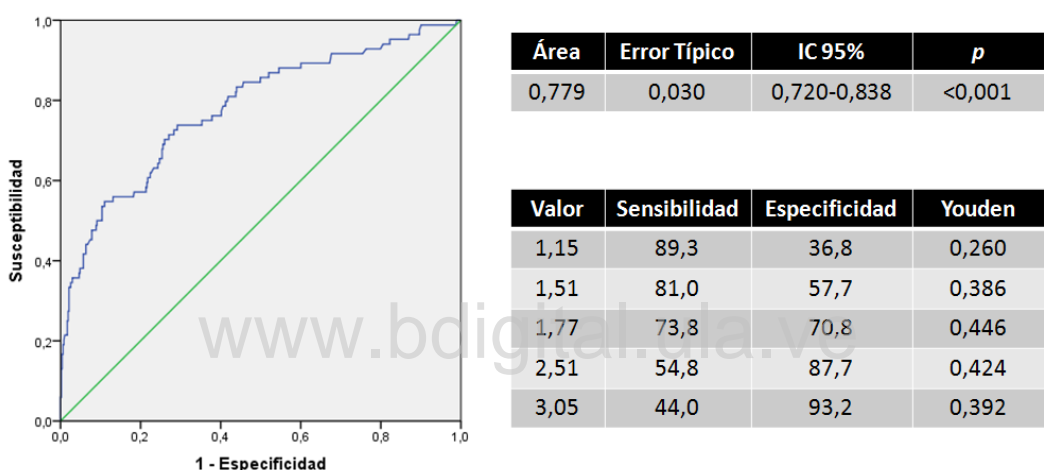


Fig. 5.- Curva COR para la determinación del punto de corte de la relación TG/cHDL en población pediátrica prepúber de Mérida, Venezuela.

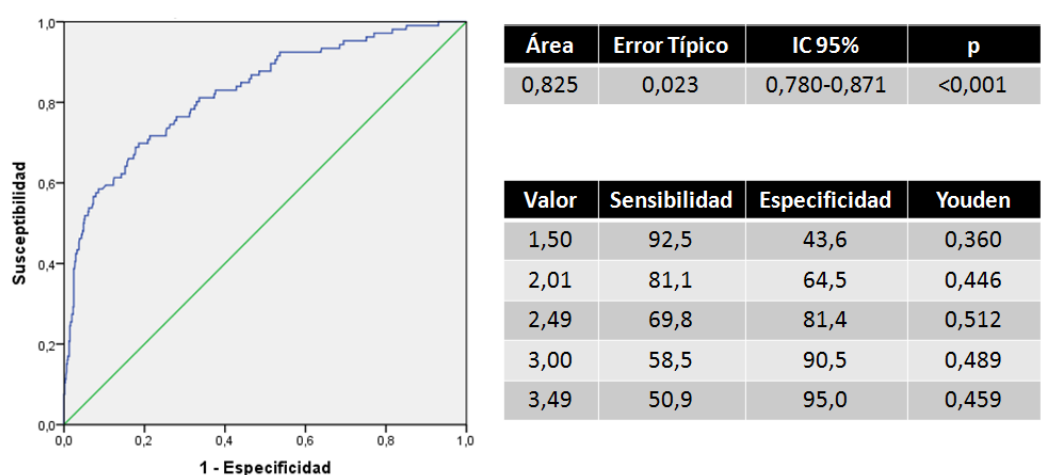


Fig. 6.- Curva COR para la determinación del punto de corte de la relación TG/cHDL en población pediátrica púber de Mérida, Venezuela.

El riesgo relativo indirecto (RRi u Odds ratio-OR) de tener factores de riesgo si presenta una relación TG/cHDL elevada (tomando como referencia los puntos de corte obtenidos en el análisis COR) se presenta en la tabla 6. En esta muestra de niños y adolescentes, el riesgo de que un individuo con una relación TG/cHDL elevada tenga obesidad es 2,75 veces mayor que aquel con una relación menor al punto de corte obtenido, es 4,29 veces mayor de tener un cNoHDL alto, 2,68 veces mayor de mostrar concentraciones elevadas de insulina, 2,54 veces mayor de presentar un índice HOMA-IR elevado, 1,8 veces mayor de mostrar cLDL elevado y 24,5 veces mayor de tener la asociación de 3 o más componentes del SM. No se encontró elevación del riesgo de presentar PreHTA-HTA ni alteraciones de los carbohidratos.

Tabla 6. Riesgo de presentar algún factor de riesgo cardiovascular de acuerdo a la relación TG/cHDL (Punto de corte Prepúber = 1,77 y Púber = 2,49).

Factor de Riesgo	OR	Intervalo de Confianza 95%	p
Obesidad	2,758	2,075-3,667	<0,0001
Obesidad Abdominal	2,823	1,960 -4,065	<0,0001
PreHTA-HTA	1,390	0,926-2,086	0,111
cLDL Alto	1,842	1,288-2,636	0,001
cNoHDL Alto	4,290	2,581-7,132	<0,0001
Alteración CHO	1,121	0,648-1,939	0,683
Insulina Elevada	2,676	1,330-5,384	0,004
HOMA-IR Elevado	2,547	1,302-4,985	0,005
Síndrome Metabólico	24,503	7,431-80,792	<0,0001

A continuación se presentan las tablas con la media y DE y la distribución por percentiles (5, 10, 25, 50, 75, 90 y 95) de la relación TG/cHDL por edad y sexo. Para realizar esta distribución se exploró la data y se excluyeron los valores atípicos de la relación TG/cHDL (± 3 DE Z-Score). En todas las edades esta relación fue mayor en las niñas que en los niños a excepción del grupo de 15 a 17 años (tabla 7). La mediana (p50) presentó un aumento progresivo y significativo con el incremento de la edad en ambos sexos hasta la edad de los 15 años donde se presentó un leve descenso en las niñas y un leve aumento en el sexo masculino.

Tabla 7. Distribución por percentiles de la relación TG/cHDL por edad y sexo en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela.

Edad	n	Media (DE)	5	10	25	50	75	90	95
Femenino									
7	109	2,03 (1,71)	0,81	0,86	1,08	1,55	2,37	3,55	4,18
8	66	2,12 (1,43)	0,87	1,04	1,18	1,61	2,46	3,58	4,58
9	45	1,97 (1,38)	0,62	0,71	1,02	1,63	2,27	3,48	5,09
10	54	2,28 (1,25)	0,77	1,10	1,39	1,95	2,84	4,38	5,14
11	48	2,17 (1,15)	0,78	0,93	1,19	1,84	2,99	4,20	4,53
12	52	2,17 (1,51)	0,82	1,12	1,29	1,74	2,22	3,64	5,49
13	62	2,11 (1,34)	0,61	0,73	1,18	1,90	2,45	3,35	3,81
14	68	2,09 (1,07)	0,91	1,07	1,29	1,79	2,59	3,80	4,14
15	61	2,37 (3,00)	0,77	0,98	1,28	1,71	2,51	3,52	4,02
16	54	1,80 (1,00)	0,78	0,95	1,22	1,47	1,92	3,25	4,55
17-18	34	1,86 (1,09)	0,84	1,02	1,21	1,50	2,29	2,74	4,40
Masculino									
7	107	1,75 (1,38)	0,73	0,83	1,01	1,34	1,93	2,78	3,36
8	79	2,15 (2,25)	0,78	0,81	1,02	1,44	2,17	3,43	4,18
9	66	1,67 (0,95)	0,64	0,76	1,04	1,33	2,00	3,26	3,58
10	78	1,96 (2,15)	0,59	0,66	0,86	1,49	2,14	2,94	3,59
11	53	2,30 (1,49)	0,82	0,99	1,39	1,84	2,65	3,76	4,58
12	53	1,86 (1,00)	0,71	0,83	1,09	1,66	2,34	3,32	3,95
13	44	2,29 (2,03)	0,82	0,95	1,34	1,69	2,61	3,34	3,85
14	35	1,99 (0,88)	0,86	1,01	1,35	1,69	2,61	3,26	4,04
15	33	2,98 (3,88)	0,93	1,07	1,25	1,63	2,29	3,19	4,32
16	42	2,22 (1,21)	0,97	1,03	1,33	1,99	2,70	4,04	4,55
17-18	49	2,05 (1,22)	0,73	0,87	1,23	1,80	2,59	3,87	4,47

En la tabla 8 se observa la distribución percentilar de la relación TG/cHDL según sexo y estadio puberal, evidenciándose un incremento progresivo en ambos sexos alcanzando un pico en el estadio Tanner III para las niñas y el estadio Tanner IV para los niños para posteriormente presentar un leve descenso. Se evidencia que los puntos de corte obtenidos de la relación TG/cHDL como indicador de riesgo cardiometabólico están ubicados entre los percentiles 50 y 75, tanto en prepúberes como en púberes.

Tabla 8. Distribución por percentiles de la relación TG/cHDL por estadio puberal y sexo en niños y adolescentes de Mérida, Venezuela.

Estadio Puberal		n	Media (DE)	5	10	25	50	75	90	95
Femenino										
Prepúber	I	231	2,01 (1,52)	0,75	0,89	1,14	1,58	2,33	3,47	4,07
	II	73	2,27 (1,22)	0,78	0,98	1,37	1,96	2,98	4,21	4,77
Púber	III	57	2,30 (1,53)	0,82	1,15	1,31	1,78	2,57	3,40	4,48
	IV	89	2,01 (0,97)	0,70	1,04	1,27	1,80	2,55	3,77	3,93
	V	203	2,10 (1,95)	0,79	1,00	1,23	1,63	2,40	3,64	4,55
Total		653	2,09 (1,58)	0,80	1,01	1,27	1,79	2,44	3,77	4,55
Masculino										
Prepúber	I	327	1,80 (1,56)	0,70	0,80	1,01	1,36	1,97	3,09	3,47
	II	96	2,32 (1,98)	0,63	0,90	1,22	1,85	2,62	3,71	4,67
Púber	III	52	2,08 (1,90)	0,72	0,85	1,09	1,69	2,60	2,87	3,26
	IV	59	2,64 (2,94)	0,80	1,02	1,34	1,93	2,94	3,47	4,10
	V	105	2,17 (1,22)	0,92	1,06	1,35	1,86	2,55	3,82	4,43
Total		639	2,04 (1,79)	0,82	0,96	1,31	1,86	2,63	3,72	4,55
Todos										
Prepúber		558	1,89 (1,54)	0,72	0,83	1,05	1,47	2,18	3,33	4,16
Púber		734	2,20 (1,78)	0,81	1,00	1,28	1,80	2,59	3,77	4,54

DISCUSIÓN

La expectativa de vida de la población general se ha incrementado en los últimos años, no obstante, la irrupción de la obesidad y otras alteraciones cardiometabólicas (SM, DM2 entre otras) como problemas de salud pública, pudieran revertir esta tendencia⁷⁷. A pesar de la mejoría importante de los cuidados médicos en los últimos 25 años, la enfermedad cardiovascular persiste como la primera causa de muerte a nivel mundial tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. En Europa se estima que la enfermedad cardiovascular es responsable del 50% de todas las muertes, reportando costos de hasta 192 billones de Euros anualmente⁷⁸. En Latinoamérica y el Caribe a pesar de la existencia de un importante subregistro, se mantiene la misma tendencia, permaneciendo la ECV como la primera causa de muerte en las últimas décadas^{79,80}. El incremento de los factores de riesgo cardiometabólicos se ha producido de manera tan acelerada, que no puede explicarse como una consecuencia exclusiva de la incrementada frecuencia de ciertos genes, por lo que factores medioambientales juegan un rol clave, siendo la obesidad y el estilo de vida sedentario los más relacionados⁸¹.

www.bdigital.ula.ve

La medición y establecimiento de políticas educacionales para la prevención y control de los factores de riesgo poblacionales pueden contribuir a disminuir el crecimiento de los desórdenes cardiometabólicos. Existe una data limitada que reporte la distribución de los factores de riesgo cardiovascular en Latinoamérica, y los pocos estudios disponibles muestran una significativa variación en los niveles de prevalencia, probablemente por inconsistencia en la definición de los factores de riesgo, muestreo y métodos de medición utilizados en las diferentes investigaciones^{82,83}.

En el estudio CARMELA⁸³ que incluyó a 7 ciudades de Latinoamérica se observó una distribución heterogénea de los factores de riesgo cardiovascular en adultos. En el caso de la hipertensión la prevalencia se presentó en dos grupos de asociación, Buenos Aires, Barquisimeto y Santiago presentan una frecuencia alrededor del 25%, mientras que en Quito, Ciudad de México, Lima y Bogotá la prevalencia fue mucho menor. Con respecto a la obesidad, Barquisimeto, Ciudad de México y Santiago presentaron prevalencias por encima del 25% y por su parte la Diabetes, se encontró en

un 8,9% de la población de la Ciudad de México en comparación con Lima donde se encontró la prevalencia más baja (4,4%). Diferencias en la residencia urbana-rural, desarrollo socioeconómico y patrones de alimentación y migración interna pueden explicar parcialmente el contraste en los perfiles de riesgo cardiovascular de estas poblaciones pero el conocimiento al respecto aún es limitado.

En una publicación reciente se analizó la data desde el Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO), que incluyó a más de 30.000 individuos representativos de 8 países de Latinoamérica, encontrando una prevalencia global de Diabetes del 5% y de Obesidad del 30%, similar a la observada en los países industrializados, pero con una prevalencia de cHDL bajo mucho mayor superando el 50%, evidenciándose asimismo como en el estudio CARMELA, una significativa heterogeneidad entre los distintos países⁸⁴.

Hoy en día, la presencia de factores de riesgo cardiovascular es observada cada vez con mayor frecuencia entre la población pediátrica, particularmente en aquellos con IMC elevado. La persistencia de la obesidad desde la niñez hasta la edad adulta puede favorecer el inicio temprano de diabetes, lo que es sugerido por la tendencia reciente de aparición precoz de la DM2 en individuos quienes presentan obesidad desde la infancia^{85,86}. Esto cobra mayor importancia al evidenciar que el sobrepeso en la edad infantil parece tener un incrementado riesgo de morbilidades cardiometabólicas relacionadas con la obesidad más tarde en la vida, independientemente del estatus de peso en la adultez^{87,88}.

En el Bogalusa Heart Study, estudio longitudinal en el cual se examinó las variables de riesgo cardiovascular desde la infancia hasta la adultez, la adiposidad abdominal se comportó como el mejor predictor de la asociación de componentes del síndrome metabólico en la edad adulta⁸⁹. Franks et al²⁴ para el 2010 publican un artículo donde examinan una cohorte de 4857 indios americanos quienes fueron seguidos por un promedio de 23,9 años y donde se evidenció que la presencia de obesidad, intolerancia a la glucosa e HTA estaban fuertemente asociadas con una tasa incrementada de muerte prematura por causas endógenas, en contraposición con la hipercolesterolemia de la infancia la cual no presentó asociación. Asimismo, en una reciente revisión del impacto

de la obesidad infantil en la morbilidad y mortalidad a largo plazo se encontró un Hazard Ratio para mortalidad por enfermedad arterial coronaria que oscilaba desde 1,53 asociado con un IMC elevado a los 11 años hasta 5,43 ante la identificación de obesidad a los 17 años⁹⁰.

Al analizar la prevalencia de factores de riesgo en los niños y adolescentes del estado Mérida, Venezuela, encontramos una frecuencia de sobrepeso/obesidad del 19,2% (10,8% de sobrepeso y 8,4% de obesidad), cifras estas que han ido en aumento si se comparan con los resultados obtenidos en un estudio a escala nacional de la Dirección del Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional (SISVAN) del Instituto Nacional de Nutrición, donde se reportó una prevalencia de obesidad de 15,8% en el grupo etario de 7 a 14 años para el año 2005⁹¹. Aunque se observa un incremento acorde con la tendencia mundial la prevalencia de esta entidad en nuestra población es mucho menor comparada con la observada en países como Reino Unido⁹², Australia⁹³ o Brasil⁹⁴ con prevalencias por encima del 25%, o Estados Unidos⁹⁵ con un porcentaje de sobrepeso/obesidad en población pediátrica de hasta 31,6%. Probablemente la menor prevalencia de obesidad en esta muestra se deba a un perfil genético propio de esta población, así como, a la influencia de factores ambientales en especial el tipo de alimentación, sin embargo, más investigaciones deben ser realizadas al respecto.

La dislipidemia constituyó el factor de riesgo cardiometabólico más prevalente en esta muestra, con una frecuencia de 28,1%. La hipertigliceridemia fue la alteración lipídica más frecuente (11,8%) seguida muy de cerca por la hipercolesterolemia y la hipoalfalipoproteinemia con un 10,8 y 10,2% respectivamente. En un estudio realizado en Corea, que incluyó a un grupo de 2363 niños y adolescentes entre los 10 y los 18 años se encontró una frecuencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y cHDL bajo inferior a la observada en nuestra población con 10,1%, 6,5% y 7,1% respectivamente⁹⁶. Kit et al⁹⁷ reportan la tendencia en las concentraciones de lípidos séricos en individuos entre los 6 a 19 años desde 1988 hasta el 2010 encontrando una prevalencia actual de hipercolesterolemia de 8,1%, cHDL bajo del 14,8% e hipertrigliceridemia cercana al 15% en población pediátrica norteamericana. Es importante destacar el hallazgo en nuestra población de bajas concentraciones de cHDL,

observación que se ha venido describiendo en la región y que parece constituir un rasgo fenotípico de los latinoamericanos^{98,99}.

Al analizar la data usando puntos de corte internacionales, se encontró una prevalencia de hipoalfalipoproteinemia superior al 35%, no obstante, al usar como punto de corte para el cHDL el percentil 10 de una muestra representativa del Municipio Libertador del estado Mérida, se obtuvo una prevalencia de cHDL bajo mucho menor (10,2%), que no difiere en gran medida de lo reportado en otras poblaciones y que resalta la necesidad de usar valores de referencia propios de cada población para detectar apropiadamente alteraciones lipídicas como factor de riesgo cardiometabólico.

Por lo antes expuesto se ha reconocido a la prevención de la obesidad infantil y sus comorbilidades metabólicas como una prioridad crítica para los clínicos, con la esperanza de mejorar el estatus actual y futuro de la salud de los individuos. Ante la dificultad de realizar estudios longitudinales por períodos prolongados de seguimiento, así como, la determinación de marcadores de aterosclerosis subclínica como la función vascular anormal o el espesor íntima/media carotídeo en población general, es necesario identificar parámetros que reflejen modificaciones tempranas en el metabolismo que nos permitan definir la población en riesgo y prevenir estas alteraciones desde estadios precoces^{100,101}.

Ante esta situación y considerando que las alteraciones en el perfil lipídico constituyen un fenómeno desencadenante y agravante del proceso de aterosclerosis, el cálculo de diversas relaciones lipídicas puede proporcionar información sobre elementos de riesgo difíciles de cuantificar por análisis de rutina. La mayoría de estas proporciones lipídicas son infrautilizadas en la prevención cardiovascular, en especial, por lo controversial de establecer un punto de corte que permita la identificación de los individuos en riesgo y su uso para la aplicación de medidas de prevención tanto primarias como secundarias²⁶.

Análisis Post Hoc de estudios prospectivos tanto en pacientes con Síndrome Coronario Agudo como de Enfermedad Coronaria estable han revelado que la hipertrigliceridemia y el cHDL bajo están íntimamente asociadas con un alto riesgo

cardiovascular incluso con concentraciones de cLDL por debajo de los valores considerados como óptimos^{102,103}. Además, en pacientes diabéticos tipo 2, estudios como el UKPDS identificaron al cHDL como el segundo factor de riesgo en importancia luego del cLDL en esa población¹⁰⁴. A pesar de estos datos, la mayoría de las guías clínicas son inconsistentes en sus recomendaciones para los niveles propuestos de cHDL y triglicéridos que ameriten el inicio de terapias complementarias, o de las metas en estos parámetros en los pacientes que hayan alcanzado el objetivo de cLDL⁷⁸. La relación TG/cHDL ha sido propuesta como un buen indicador de la presencia de riesgo cardiometabólico, ya que es capaz de identificar individuos con IR y concentraciones de LDL pequeñas y densas^{47,105}, e incluso como lo demuestra un reciente estudio caso control, ser capaz de predecir un primer evento coronario⁵⁰.

En el presente trabajo al analizar el total de la muestra no se evidenciaron diferencias significativas por sexo en los TG, cHDL ni en la relación entre ambos parámetros con valores de 2,04 y 2,09 en varones y hembras respectivamente. Los resultados reportados en la literatura son contrastantes en este respecto. Li et al¹⁰⁶ publican en el 2008 un análisis de la data del estudio NHANES de 1999-2002 limitado a hombres y mujeres no embarazadas por encima de los 20 años, donde la relación TG/cHDL fue similar por sexo pero significativamente diferente según grupo racial, con valores superiores en los blancos no hispánicos y mexico-americanos sobre los negros no hispánicos. Por su parte Murguía-Romero et al¹⁰⁵ realizan un estudio en 2244 sujetos mexicanos entre los 17-24 años aparentemente saludables, donde una relación TG/cHDL mayor de 3,5 en hombres y 2,5 en mujeres agrupaba a los individuos con mayor resistencia a la insulina y factores de riesgo cardiometabólicos. La mayoría de los estudios de la relación TG/cHDL realizados en población pediátrica analizan a los individuos en conjunto sin diferenciar entre sexos; en un estudio que incluyó a 943 adolescentes entre los 11 y 14 años en la ciudad de Buenos Aires no se reportaron diferencias entre sexos, con medias de la relación de TG/cHDL de 1,6 y 1,7 en el sexo masculino y femenino respectivamente, valores inferiores a los encontrados en nuestra población¹⁰⁷.

Al examinar en nuestro estudio la influencia de la pubertad sobre los parámetros lipídicos evidenciamos que las concentraciones de CT, cLDL, y cNoHDL disminuyen

durante la pubertad asociados con un aumento en el nivel de TG lo que concuerda con datos publicados por otros autores^{108,109}. Al analizar la relación TG/cHDL no se encontró diferencia entre masculinos y femeninos en cada grupo puberal (Datos no mostrados), sin embargo, al hacer la comparación entre prepúberes y púberes en el total de la muestra se encontraron diferencias significativas, con medias de 1,89 y 2,20 respectivamente, datos similares a los reportados por Olson et al¹¹⁰ en un grupo de 217 individuos con una relación de TG/cHDL de 1,84 para prepúberes y 2,59 para púberes. Aunque la mayoría de los autores coinciden en la relevancia del desarrollo puberal en los cambios evidenciados en la sensibilidad a la insulina en población pediátrica y sus repercusiones en el perfil lipídico, hasta el momento son pocos los trabajos publicados en la literatura médica de nuestro país e internacionalmente, donde se tomen en consideración los factores de riesgo cardiometabólicos en base al estadio puberal.

Al estudiar la asociación entre parámetros antropométricos como el IMC o la circunferencia de cintura con la relación TG/cHDL se encontró una correlación positiva con una $r=0,251$ y $0,262$ respectivamente ($p=0,0001$), similar a la encontrada en un estudio previo en escolares de la ciudad de Mérida⁵² y ligeramente superiores a los encontrados por Musso et al¹⁰⁷ quienes reportan una $r=0,18$ para el IMC y de $0,24$ para la circunferencia de cintura. Índices sugerentes de IR como las concentraciones de insulina basal, HOMA-IR y QUICKI también presentaron correlación positiva con $r=0,246$, $0,251$ y $-0,246$ respectivamente ($p=0,0001$), siendo inferiores a las encontradas por Olson en individuos pre y pospuberales con una $r=0,32$ para el HOMA-IR y de $-0,40$ para el QUICKI. Al correlacionar el índice TG/cHDL con otros parámetros lipídicos, la mayor asociación se presentó con las concentraciones de cNoHDL en comparación con el CT y el cLDL con una $r=0,325$ ($p=0,0001$), lo que pudiera explicarse por el hecho de que ambas variables (TG/cHDL y cNoHDL) se comportan como buenos predictores del estatus de apo B y de la presencia de partículas de LDL de mediano y pequeño diámetro, como se reporta en un estudio reciente¹¹¹.

Al momento de definir un punto de corte para determinado parámetro metabólico, adicional a la complicación de dicotomizar una variable continua, existe el problema de la generalización de las variables sin considerar las variaciones étnicas. Es bien sabido que el antecedente genético juega un papel fundamental en la sensibilidad a

la insulina, las medidas antropométricas y la partición lipídica, que lleva implícita, características del perfil lipídico, por lo que usar puntos de corte universales para variables metabólicas como la relación TG/cHDL pudiera bien sea sobreestimar o subestimar el perfil de riesgo en diferentes poblaciones¹¹².

Diversas metodologías se han propuesto para la determinación del punto de corte que discrimine de mejor manera individuos en riesgo cardiometabólico a partir del examen de la relación TG/cHDL. Un primer enfoque consiste en dividir los valores de la relación TG/cHDL en terciles o quintiles y evidenciar la correlación de los diversos factores de riesgo con los estratos superiores. En este sentido, Di Bonito et al⁵⁴ estratifican en terciles la relación TG/cHDL en una muestra de 884 niños y adolescentes entre los 6 y los 16 años de edad, reportando que aquellos que se encontraban en el tercil superior (Relación TG/cHDL ≥ 2) incrementaban su riesgo de presentar circunferencia de cintura elevada, glicemia alterada en ayunas, presión arterial elevada, resistencia a la insulina, así como, signos preclínicos de daño a órgano blanco como elevación de la ALT e hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, en especial en individuos no obesos, por lo que proponen un punto de corte de 2 para la relación TG/cHDL para la identificación de individuos en riesgo. Asimismo, Weiss et al¹¹³ realizan un estudio longitudinal a 13 años en 770 adolescentes Israelíes entre 16-17 años que participaron en el Jerusalem Lipid Research Clinic Study. Aquellos pacientes que presentaban una relación de TG/cHDL por encima de 2,54 (quintil superior) en los valores basales presentaban una OR de 7,5 para ubicarse en el cuartil superior de las concentraciones de LDL pequeñas y densas en la adultez.

En los últimos años, se ha dirigido el centro de las investigaciones al desarrollo de pruebas diagnósticas afinadas que puedan servir en la práctica diaria del médico, y la técnica de Análisis de “Característica Operativa del Receptor” (COR) ha contribuido en gran medida a identificar dichas pruebas. Las Curvas COR son aplicadas en el campo de la medicina para evaluar pruebas diagnósticas que permitan discriminar individuos sanos de enfermos, utilizando el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) como método para calcular la mejor sensibilidad y especificidad de la prueba en estudio¹¹⁴. Esta técnica de análisis de datos permite la determinación de puntos de corte en relación

con la sensibilidad y especificidad de cualquier prueba diagnóstica siempre y cuando la variable de clasificación de sanos y enfermos sea la apropiada¹¹⁵.

Esta estrategia ha sido utilizada por varios investigadores considerando como variable de clasificación previa la presencia de IR o de concentraciones elevadas de partículas LDL pequeñas y densas. McLaughlin et al⁴⁷ fueron de los primeros en publicar puntos de corte para la relación TG/cHDL con este tipo de metodología, usando como variables de clasificación la IR cuantificada por la concentración de glucosa en equilibrio estacionario durante un test de supresión a la insulina en 449 individuos aparentemente sanos, y la determinación del diámetro y subtipo de partículas de LDL a través del gradiente por electroforesis en gel en 1135 pacientes. Al construir las curvas COR establece un punto de corte de 3,5 como predictor de IR y de concentraciones superiores de LDL pequeñas y densas. Li et al¹⁰⁶ determinan el punto de corte de la relación TG/cHDL en 2652 individuos de diferentes grupos étnicos usando como elemento de categorización previa la presencia o no de IR determinada por valores por encima del percentil 75 de insulina basal e índice HOMA-IR, alcanzando AUC superiores a 0,75 para un punto de corte mayor a 3 en blancos no hispánicos y méxico-americanos y mayor de 2 para el grupo de negros no hispánicos.

En población pediátrica Gianini et al¹¹⁶ estudiaron un grupo de 1452 jóvenes obesos con diferente etnicidad y determina el punto de corte de la relación TG/cHDL para predecir IR, determinada por HOMA, Whole Body Insulin Sensitivity Index (WBISI) y en un subgrupo por clamp euglicémico hiperinsulinémico, reportando que en individuos blancos un valor de 2,27 ofrecía un OR de 6,023 veces más riesgo de presentar IR mientras que en hispánicos y afroamericanos las curvas COR no fueron significativas. Recientemente Burns et al¹¹¹ se proponen como objetivo determinar si la relación TG/cHDL era capaz de identificar altas concentraciones de LDL con patrón B en 141 jóvenes con sobrepeso entre los 9 y 18 años, obteniendo en el análisis COR, que un punto de corte de 3 en individuos blancos y de 2,5 en negros es el mejor predictor de la concentración de LDL pequeñas y densas.

En la búsqueda de métodos de clasificación más sencillos que la determinación del patrón de las partículas de LDL, cuantificación de la sensibilidad a la insulina con

métodos como el clamp euglicémico hiperinsulinémico ó la evaluación de enfermedad aterosclerótica subclínica, decidimos clasificar a nuestra población desde un punto de vista clínico, en individuos con riesgo y sin riesgo cardiometabólico, tomando como referencia la presencia de 2 o más factores de riesgo reconocidos, para la posterior aplicación del análisis COR. Al analizar parámetros clínicos, metabólicos y antropométricos en los individuos a partir de la clasificación antes mencionada, se encuentran diferencias significativas en todos los ítems examinados a excepción de la glucemia. La media de la relación TG/cHDL fue de 1,76 en individuos sin riesgo y 3,88 en individuos con riesgo con una $p < 0,001$, manteniéndose dicho patrón al segmentar a la población de acuerdo a la presencia o no de pubertad.

Con la clasificación a priori de pacientes sin riesgo o con riesgo cardiometabólico, se procedió a la construcción de las curvas COR para la relación TG/cHDL para los grupos de prepúberes y púberes encontrando puntos de corte de 1,77 y 2,49 respectivamente, con AUC por encima de 0,75. Al realizar un análisis de la probabilidad de presentar factores de riesgo cardiometabólico a partir de los puntos de corte antes mencionados encontramos que la mayor OR se presenta para el síndrome metabólico con 24,53 lo que puede explicarse por el hecho de que tanto la hipertrigliceridemia como el cHDL bajo son parte de los criterios diagnósticos de esta entidad¹². En segundo lugar de riesgo le sigue la presencia de cNoHDL alto (OR=4,29) que estima la concentración de todas las lipoproteínas conteniendo Apo B como son VLDL, IDL, LDL e incluso Lp(a) en contraste con el cLDL el cual no incluye el cVLDL. Este marcador según algunos autores parece ser superior a la estimación del cLDL en el establecimiento del riesgo cardiovascular y monitoreo del tratamiento y presentando una buena correlación con la concentración de LDL pequeñas¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Los puntos de corte antes mencionados también ofrecen más de 2,5 veces el riesgo de presentar elevación de parámetros sugerentes de IR como son el índice HOMA-IR y la insulina basal. Esto se explica por la influencia que tiene la insulina en el metabolismo de las partículas ricas en TG; la LPL, la CETP, y potencialmente la lipasa hepática y la proteína transferidora de fosfolípidos, exhiben en presencia de IR una disminución en el metabolismo de las partículas ricas en TG, favoreciendo un intercambio de TG desde lipoproteínas conteniendo Apo B con esteres de colesterol

desde las HDL; esto se traduce en la llamada dislipidemia aterogénica, la cual presenta concentraciones de TG y LDL patrón B elevadas, con HDL enriquecidas en TG, las cuales presentan menor actividad en el transporte en reverso del colesterol y mayor aclaramiento a nivel renal¹²⁰. En esta misma línea y entendiendo que la inflamación del tejido adiposo visceral, el depósito ectópico del tejido adiposo y la disfunción del tejido adiposo son los mediadores de la IR en humanos, independientemente de la masa grasa corporal total^{121,122}, se encuentra en nuestro estudio, que una relación TG/cHDL elevada ofrece un riesgo de 2,82 veces más de presentar obesidad abdominal un índice sustituto de la presencia de tejido adiposo visceral en el organismo.

Por último, se presenta la distribución por percentiles de la relación TG/cHDL por sexo de acuerdo a la edad y según el estadio puberal observando que los valores de la relación TG/cHDL obtenidos en esta investigación se ubican entre el percentil 50 a 75 tanto en individuos púberes como prepúberes. Hasta el momento son pocos los trabajos publicados que posean muestras representativas de las diversas poblaciones y donde se haya estudiado la relación TG/cHDL como un predictor de riesgo cardiometabólico, por tanto, resulta difícil comparar nuestros resultados con los de otros autores, sobre todo considerando las diferencias étnicas, diferencias en la población a estudiar (general o de referencia), así como, diferencias en la metodología empleada en las diversas investigaciones.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.- La Dislipidemia y la combinación Sobrepeso/Obesidad constituyen los factores de riesgo cardiometabólico más frecuentes en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida con una prevalencia de 28,1 y 19,2% respectivamente.

2.- La relación TG/cHDL presenta una correlación positiva con parámetros antropométricos como la circunferencia de cintura y el IMC, así como, con parámetros bioquímicos como cNoHDL, insulina basal y HOMA-IR.

3.- La relación TG/cHDL presenta diferencias significativas entre prepúberes y púberes por lo que la pubertad constituye un elemento importante a ser considerado al momento de estudiar los factores de riesgo cardiometabólico en población pediátrica.

4.- La relación TG/cHDL elevada ofrece mayor riesgo de presentar Síndrome Metabólico, cNoHDL y cLDL elevado, obesidad abdominal, así como, mayores valores de insulina y del índice HOMA-IR por lo que constituye un buen marcador de riesgo cardiometabólico.

5.- Se proponen los valores de la relación de TG/cHDL de 1,77 y 2,49 para individuos prepúberes y púberes como puntos de corte para este parámetro en los niños y adolescentes del estado Mérida.

6.- Se recomienda la realización de futuras investigaciones donde se examinen estos puntos de corte con la aparición de marcadores de aterosclerosis subclínica como la determinación del espesor íntima/media carotídeo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ulijaszek SJ. Seven models of population obesity. *Angiology* 2008;59(2 Suppl):34S–8S.
2. Sjöberg RL, Nilsson KW, Leppert J. Obesity, shame, and depression in school-aged children: a population-based study. *Pediatrics* 2005;116(3):e389–392.
3. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 2009;32(6):731–736.
4. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accesado 25 Octubre, 2012.
5. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA* 2010;303(3):242–249.
6. Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 2003;88(9):748–752.
7. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(2):188–193.
8. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr* 2008;152(2):177–184.
9. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350(23):2362–2374.
10. Duncan GE, Li SM, Zhou X-H. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among u.s. Adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004;27(10):2438–2443.
11. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):821–827.
12. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Lancet* 2007;369(9579):2059–2061.
13. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the international diabetes federation consensus workshop. *Diabetes Care* 2004;27(7):1798–1811.

14. Caprio S. Development of Type 2 Diabetes Mellitus in the Obese Adolescent: A Growing challenge. *Endocr Pr Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2012;18(5):791–795.
15. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37(2):111–115.
16. Thomas C, Nightingale CM, Donin AS, et al. Socio-economic position and type 2 diabetes risk factors: patterns in UK children of South Asian, black African-Caribbean and white European origin. *PloS One* 2012;7(3):e32619.
17. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, et al. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. experiencia de la unidad de diabetes del Hospital de Niños J. M. de los Ríos. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2(1):018–023.
18. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):457–463.
19. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(11):2541–2546.
20. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005;164(6):337–344.
21. Wärnberg J, Marcos A. Low-grade inflammation and the metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol* 2008;19(1):11–15.
22. Haji SA, Ulusoy RE, Patel DA, et al. Predictors of left ventricular dilatation in young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2006;98(9):1234–1237.
23. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290(17):2277–2283.
24. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010;362(6):485–493.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–952.

26. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Heal Risk Manag* 2009;5:757–765.
27. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486–2497.
28. Superko HR, King S 3rd. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008;117(4):560–568; discussion 568.
29. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):158–165.
30. Jug B, Papazian J, Lee R, Budoff MJ. Association of lipoprotein subfractions and coronary artery calcium in patient at intermediate cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2013;111(2):213–218.
31. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1995;75(17):1196–1201.
32. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67(15):1185–1189.
33. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2007;192(1):211–217.
34. Otvos JD, Mora S, Shalaurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC. Clinical Implications of Discordance Between LDL Cholesterol and LDL Particle Number. *J Clin Lipidol* 2011;5(2):105–113.
35. Rizzo M. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2005;99(1):1–14.
36. Fagerberg B, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J. Low-density lipoprotein particle size, insulin resistance, and proinsulin in a population sample of 58-year-old men. *Metabolism* 2001;50(1):120–124.
37. Lahdenperä S, Syväne M, Kahri J, Taskinen MR. Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia* 1996;39(4):453–461.

38. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Newman B, Krauss RM. Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1988;43(6):838–846.
39. Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arter Thromb J Vasc Biol Am Heart Assoc* 1992;12(12):1410–1419.
40. Austin MA BJ. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260(13):1917–1921..
41. Suehiro T, Ohguro T, Sumiyoshi R, et al. Relationship of low-density lipoprotein particle size to plasma lipoproteins, obesity, and insulin resistance in Japanese men. *Diabetes Care* 1995;18(3):333–338.
42. Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. Low-Density Lipoprotein Particle Size and Its Regulatory Factors in School Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2923–2927.
43. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of High TG–Low HDL Cholesterol and LDL Cholesterol to the Incidence of Ischemic Heart Disease An 8-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(6):1114–1120.
44. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter $\log(TG/HDL-C)$ as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem* 2001;34(7):583–588.
45. Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [$\log(\text{triglycerides}/\text{HDL-cholesterol})$]: theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004;50(7):1113–1115.
46. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2003;10(3):186–191.
47. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96(3):399–404.
48. Kim-Dorner S-J, Deuster PA, Zeno SA, Remaley AT, Poth M. Should triglycerides and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? *Metabolism* 2010;59(2):299–304.
49. Knight MG, Goedecke JH, Ricks M, et al. The TG/HDL-C ratio does not predict insulin resistance in overweight women of African descent: a study of South African, African American and West African women. *Ethn Dis* 2011;21(4):490–494.

50. Cordero A, Andrés E, Ordoñez B, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol* 2009;104(10):1393–1397.
51. Hannon TS, Bacha F, Lee SJ, Janosky J, Arslanian SA. Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatr Diabetes* 2006;7(5):260–266.
52. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* 2008;9(5):464–471.
53. Stan S, Levy E, Delvin EE, et al. Distribution of LDL particle size in a population-based sample of children and adolescents and relationship with other cardiovascular risk factors. *Clin Chem* 2005;51(7):1192–1200.
54. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care* 2012;35(1):158–162.
55. Albrink MJ, Man EB. Serum triglycerides in coronary artery disease. *AMA Arch Intern Med* 1959;103(1):4–8.
56. Bainton D, Miller NE, Bolton CH, et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br Heart J* 1992;68(1):60–66.
57. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106(2):241–253.
58. Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;296(6):E1183–1194.
59. Lambert JE, Parks EJ. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(5):721–726.
60. Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(5):1079–1086.
61. Yen C-LE, Stone SJ, Koliwad S, Harris C, Farese RV Jr. Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. *J Lipid Res* 2008;49(11):2283–2301.
62. Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res* 1999;40(1):1–16.

63. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2011;412(15-16):1306–1318.
64. Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochim Biophys Acta* 2012;1821(5):826–832.
65. Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(3):176–185.
66. Rye K-A, Barter PJ. Formation and metabolism of prebeta-migrating, lipid-poor apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(3):421–428.
67. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96(12):1221–1232.
68. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res* 1995;36(2):211–228.
69. De Grooth GJ, Klerkx AHM, Stroes ESG, Stalenhoef AFH, Kastelein JJP, Kuivenhoven JA. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2004;45(11):1967–1974.
70. Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, et al. [Obesity in schoolchildren from Merida, Venezuela: association with cardiovascular risk factors]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Española Endocrinol Nutr* 2009;56(5):218–226.
71. NHANES - NHANES 1999-2000 - Manuals, Brochures, and Consent Documents. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes1999-2000/current_nhanes_99_00.htm#interview_exam. Accesado 30 de Marzo, 2013.
72. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412–419.
73. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402–2410.
74. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Fundacredesa; 1991.
75. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, et al. Valores de referencia de la circunferencia de la cintura e índice de la cintura/cadera en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela: comparación con referencias internacionales. *Endocrinol Nutr* 2013;60(5):235–242.

76. Böhning D, Böhning W, Holling H. Revisiting Youden's index as a useful measure of the misclassification error in meta-analysis of diagnostic studies. *Stat Methods Med Res* 2008;17(6):543–554.
77. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352(11):1138–1145.
78. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32(11):1345–1361.
79. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9061):1269–1276.
80. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095–2128.
81. Saland JM. Update on the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(2):183–191.
82. Ordúñez P, Silva LC, Rodríguez MP, Robles S. Prevalence estimates for hypertension in Latin America and the Caribbean: are they useful for surveillance? *Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Heal* 2001;10(4):226–231.
83. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121(1):58–65.
84. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PloS One* 2013;8(1):e54056.
85. Nathan BM, Moran A. Metabolic complications of obesity in childhood and adolescence: more than just diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15(1):21–29.
86. Forsén T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133(3):176–182.
87. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992;327(19):1350–1355.
88. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Rate of change in adiposity and its relationship to concomitant changes in cardiovascular risk variables among

- biracial (black-white) children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2001;50(3):299–305.
89. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002;51(1):204–209.
 90. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2012;13(11):985–1000.
 91. Torra, M. 2006. Malnutrición en Venezuela. Fundación, escuela de gerencia social. < <http://fegs.msinfo.info/fegs/archivos/pdf/MNV.PDF>> Accesado 30 de Julio, 2013.
 92. Stamatakis E, Wardle J, Cole TJ. Childhood obesity and overweight prevalence trends in England: evidence for growing socioeconomic disparities. *Int J Obes* 2005. 2010;34(1):41–47.
 93. Australian Bureau of Statistics: National Health Survey 2007-08. Canberra: Australian Bureau of Statistics 2008. Disponible en: [http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Latestproducts/4364.0Main%20Features%202007-2008%20\(Reissue\)](http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/Latestproducts/4364.0Main%20Features%202007-2008%20(Reissue)). Accesado 11 agosto, 2013.
 94. Duncan S, Duncan EK, Fernandes RA, et al. Modifiable risk factors for overweight and obesity in children and adolescents from São Paulo, Brazil. *BMC Public Health* 2011;11:585.
 95. Bethell C, Simpson L, Stumbo S, Carle AC, Gombojav N. National, state, and local disparities in childhood obesity. *Heal Aff Proj Hope* 2010;29(3):347–356.
 96. Yang S, Hwang JS, Park HK, et al. Serum lipid concentrations, prevalence of dyslipidemia, and percentage eligible for pharmacological treatment of Korean children and adolescents; data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV (2007-2009). *PloS One* 2012;7(12):e49253.
 97. Kit BK, Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, DeJesus JM, Ogden C. Trends in serum lipids among US youths aged 6 to 19 years, 1988-2010. *JAMA* 2012;308(6):591–600.
 98. Monge-Rojas R. Serum lipids and lipoprotein levels in Costa Rican 13-18 year-old teenagers. *Arch Latinoam Nutr* 2001;51(3):236–243.
 99. Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, et al. Hypoalphalipoproteinemia in populations of Native American ancestry: an opportunity to assess the interaction of genes and the environment. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(2):92–97.

100. Ritchie LD, Ganapathy S, Woodward-Lopez G, Gerstein DE, Fleming SE. Prevention of type 2 diabetes in youth: etiology, promising interventions and recommendations. *Pediatr Diabetes* 2003;4(4):174–209.
101. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, et al. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. *Public Health Nutr* 2007;10(10A):1187–1193.
102. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005;26(9):890–896.
103. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):724–730.
104. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316(7134):823–828.
105. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigríst-Flores SC, et al. Plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, insulin resistance, and cardio-metabolic risk in young men and women. *J Lipid Res* 2013.
106. Li C, Ford ES, Meng Y-X, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:4.
107. Musso C, Graffigna M, Soutelo J, et al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. *Pediatr Diabetes* 2011;12(3 Pt 2):229–234.
108. Pinhas-Hamiel O, Lerner-Geva L, Copperman NM, Jacobson MS. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. *Obes Silver Spring Md* 2007;15(11):2825–2831.
109. Khalil A, Gupta S, Madan A, Venkatesan M. Lipid profile norms in Indian children. *Indian Pediatr* 1995;32(11):1177–1180.
110. Olson K, Hendricks B, Murdock DK. The Triglyceride to HDL Ratio and Its Relationship to Insulin Resistance in Pre- and Postpubertal Children: Observation from the Wausau SCHOOL Project. *Cholesterol* 2012;2012:794252.
111. Burns SF, Lee SJ, Arslanian SA. Surrogate lipid markers for small dense low-density lipoprotein particles in overweight youth. *J Pediatr* 2012;161(6):991–996.
112. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African-American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15 Suppl 1:509–517.

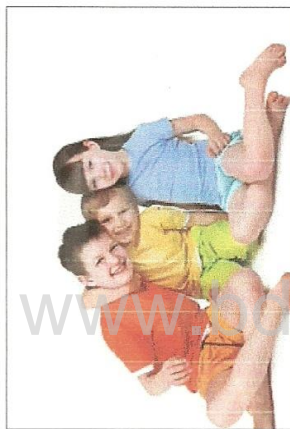
113. Weiss R, Otvos JD, Sinnreich R, Miserez AR, Kark JD. The triglyceride to high-density lipoprotein-cholesterol ratio in adolescence and subsequent weight gain predict nuclear magnetic resonance-measured lipoprotein subclasses in adulthood. *J Pediatr* 2011;158(1):44–50.
114. Grzybowski M, Younger JG. Statistical methodology: III. Receiver operating characteristic (ROC) curves. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med* 1997;4(8):818–826.
115. Beck JR, Shultz EK. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110(1):13–20.
116. Giannini C, Santoro N, Caprio S, et al. The Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio. *Diabetes Care* 2011;34(8):1869–1874.
117. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ESG, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(5):547–553.
118. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161(11):1413–1419.
119. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98(10):1363–1368.
120. Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(1):13–30.
121. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004;82(3):935–941.
122. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144(9):3765–3773.

ANEXO 1

Instituto Autónomo Hospital
Universitario de Los Andes
Servicio de Nutrición,
Crecimiento y Desarrollo
Servicio de Endocrinología



Por la Salud y Felicidad de nuestros Niños y Adolescentes



Responsables de la Investigación:

Para la obtención de los datos y la toma de muestra de sangre participarán endocrinólogos, pediatras, nutricionistas, bioanalistas, auxiliares de laboratorio y residentes de los postgrados de Endocrinología, de Nutrición Clínica y de Puericultura y Pediatría.

Los responsables y contactos de ésta investigación son:

Dra. Mariela Paoli de Valeri
Endocrinólogo. Cel: 04149789995
Servicio de Endocrinología-IAHULA

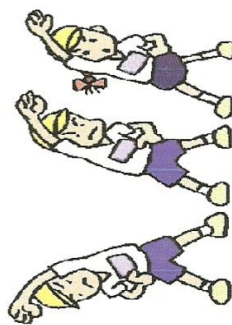
Dra. Nolis Camacho
Pediatra-Nutrólogo. Cel: 04149788519
Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo-IAHULA

Lic. Zarela Molina
Nutricionista. Cel: 04147447433
Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo-IAHULA



Información sobre el Trabajo de Investigación:

“Evaluación del crecimiento, del desarrollo y de los factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela”



Invitación a Participar

Su Representado ha sido seleccionado para participar en este estudio, por lo que a la presente información, se le anexa el **Consentimiento Informado** para Menores de Edad.

Si Ud. está de acuerdo en la participación de su representado, le agradecemos dar y firmar su consentimiento.

Cualquier duda o interrogante será atendida por cualquiera de los responsables del Proyecto.

Aquellos niños y adolescentes que tengan valores fuera del rango normal, o que presenten algún factor de riesgo, serán atendidos y en nuestras consultas del IAHULA, previa cita establecida con su representante.



Introducción:

Las variables que informan sobre el crecimiento y desarrollo en los niños (talla, peso), así como los valores de laboratorio, se deben comparar con referencias normales para la edad y el sexo. Así se podrá determinar si algún niño en particular presenta sus valores por encima o por debajo de lo normal.

Al respecto, se va a iniciar este Trabajo de Investigación, con el objeto de conocer el crecimiento y desarrollo, los hábitos de alimentación, de actividad física y para establecer patrones de referencia normales de cintura y de niveles en sangre de grasas, como triglicéridos y colesterol y de insulina, en nuestros niños y adolescentes.

De ésta manera se podrán detectar los niños y adolescentes con trastornos del crecimiento y desarrollo, con obesidad, hipertensión arterial, trastornos de las grasas y del azúcar, a fin de tomar las medidas necesarias.



¿Cómo se realizará?

Se espera la colaboración de 4 Institutos Educativos de la ciudad para que participen los niños y adolescentes desde 4º grado hasta 2º año de ciclo diversificado.

El estudio se llevará a cabo en el IAHULA y consiste en:

- 1.- Aplicación de una encuesta sobre actividad física, juegos interactivos, alimentación e imagen corporal;
- 2.- Toma de medidas corporales (peso, talla, cintura), de tensión arterial y determinación del desarrollo puberal;
- 3.- Toma de muestra de sangre venosa en ayunas y dos horas después de una carga de glucosa oral, para la determinación del azúcar, las grasas y la insulina.

¿Qué se hará con la información obtenida?

Con los datos obtenidos se construirán los patrones de referencia de las variables estudiadas, en niños y adolescentes de nuestra ciudad, por edad, sexo y desarrollo puberal, que servirán para otros trabajos de investigación y para la asistencia médica diaria de nuestros pacientes.

Se detectarán los participantes con alteraciones y los resultados serán enviados oportunamente a sus representantes.



¿Qué otros resultados se obtendrán?

La información ya analizada será publicada en revistas científicas y servirá como Trabajo Especial de Grado para varios residentes de los postgrados de Endocrinología, Nutrición Clínica y Puericultura y Pediatría de la Universidad de Los Andes.

Se determinará la frecuencia de talla baja, trastornos puberales, obesidad y factores de riesgo cardiovascular, y se estudiará la asociación con los hábitos de alimentación y la actividad física.

Además, una parte de la muestra de sangre obtenida se almacenará para la determinación futura de otras variables, ya que es una muestra representativa de los niños y adolescentes de nuestra ciudad.



ANEXO 2. CONSENTIMIENTO VÁLIDO PARA MENORES DE EDAD

Sr(a)Representante: _____ Instituto Educativo: _____

Nos dirigimos a Ud. en la oportunidad de informarle que se dará inicio al Trabajo denominado **“Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela”**, con el objeto de establecer patrones de referencia para éstas variables en nuestra población, y poder detectar los jóvenes que presentan trastornos del crecimiento y desarrollo o de factores de riesgo cardiovascular como obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y trastornos en las grasas (triglicéridos y colesterol), así como conocer y establecer la asociación con los hábitos de alimentación, el sedentarismo y la actividad física.

El estudio se llevará a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y consiste en: 1.-Aplicación de una encuesta sobre actividad física, juegos interactivos, alimentación e imagen corporal; 2.-**Toma de medidas corporales (peso, talla, cintura), de tensión arterial y determinación del desarrollo puberal**; 3.-**Toma de muestra de sangre venosa en ayunas y dos horas después de una carga de glucosa oral, para la determinación del azúcar, las grasas y la insulina.** Con esta información se obtendrán los datos necesarios para la construcción de los patrones de referencia, y se detectarán los niños y adolescentes que presenten alteraciones, los cuales serán atendidos en nuestras consultas de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo y de Endocrinología del IAHULA. Su representado fue seleccionado para participar en el estudio, por lo que solicitamos su consentimiento.

Se le agradece leer cuidadosamente el tríptico anexo, y de estar de acuerdo, dar su consentimiento para que su representado participe. Dicha participación es completamente voluntaria, sin costo alguno para usted y mínimos riesgos. Si tiene dudas o preguntas al respecto, favor comunicarse con cualquiera de los siguientes contactos:

Dra. Mariela Paoli de Valeri Dra. Nolis Camacho Lic. Zarela Molina

Endocrinólogo. Cel:04149789995 Pediatra-Nutrólogo. Cel:04149788519 Nutricionista. Cel:04147447433

El día _____, a las 7 am, es la cita de su representado en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA (Nivel Mezanina) por lo que agradecemos que lo lleve en ayunas. Los resultados de los estudios practicados se enviarán oportunamente, así como, de ser necesario, la cita en nuestra consulta.

Yo, _____ C.I. _____,

Representante de: _____; cursante de: _____ Grado o Año

en la Unidad Educativa: _____; he leído y comprendido el objetivo y el procedimiento del trabajo y doy voluntariamente el consentimiento para que mi representado participe en el estudio **“Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela”**. Doy mi consentimiento marcando con una X:

Toma de Medidas Corporales y Encuesta

Toma de Muestra de Sangre

En Mérida, a los _____ días del mes de _____ de _____.

Firma Representante: _____ CI: _____

Firma Investigador: _____ CI: _____

ANEXO 3: Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólicos en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)

Fecha: _____ Código _____

Institución Educativa _____ Pública _____ Privada _____ Grado _____

Nombre _____ Edad: _____ Sexo: _____ FNac: _____

Representante: _____ Telf: _____

1.-Datos antropométricos: Peso al Nacer: _____ Talla al Nacer: _____

Peso _____ Pc _____ Talla _____ Pc _____ IMC _____ Pc _____ CBI _____ Cint _____

Cad _____ DI%_c _____ PTr _____ PSe _____ Muslo: _____ EdadMenarquia: _____

Tanner: V Axilar: _____ Mama: _____ VPúb: _____ Tlzq: _____ TDer: _____ Pene: _____

TA Sistólica: _____ Pc: _____; TA Diastólica: _____ Pc: _____

2.-Ingesta alimentaria: a. Recordatorio de 24 horas

DESAYUNO			ALMUERZO		
Alimento	Código	Cantidad	Alimento	Código	Cantidad
CENA			MERIENDAS		
Alimento	Código	Cantidad	Alimento	Código	Cantidad

ReqCalórico: Ideal _____ Real _____ Diferencia calórica _____ Dx _____

b. FrecConsumo: Grupo I: Leche _____ Queso _____ Yogurt _____ Carnes rojas _____

Pollo _____ Pescado _____ Vísceras _____ Huevos _____ Charcutería _____ Enlatados _____

Grupo II: Frutas _____ Vegetales _____ **Grupo III:** Granos _____ Cereales _____ Arroz _____
 Apio _____ Ocumo _____ Yuca _____ Papa _____ Plátano _____ Pan _____ Arepa _____ Pasta _____

Complementos Calóricos: Azúcar _____ Miel _____ Panela _____ Mermelada _____

Postres _____ Aceite _____ Natilla _____ Margarina _____ Mantequilla _____ Mayonesa _____

Comida Chatarra (p/sem): _____ Dulces _____ Saladas _____ Ambas _____

c. Ingesta Fibra (p/sem): Vegetales: Crudos _____ Cocidos _____ **Frutas:** Trozos _____ Jugos _____

3.-Ingesta Agua: Vasos/día: _____ **N°Evacuaciones: Día:** _____ **Semana:** _____

Si desea ir al baño durante la clase va al baño?: Si _____ No _____

Evacua con dolor?: Si _____ No _____ **Evacua con sangre?:** Si _____ No _____

Utiliza laxantes?: Si _____ No _____ **Que laxantes usa?:** Naturales _____ Artificiales _____

Con que frecuencia se laxa (semana): 1 – 2 _____ 3 – 4 _____

4.-Actividad física: Hace ejercicio?: Si _____ No _____ **Cuáles?:** _____

N° horas/día _____ **N° de veces/semana** _____ **Duración Sesión:** _____

5.-Horas Tv, Juegos Interactivos, (pantalla): N°hs/día _____ N°veces/sem _____

PlayStaition: Si _____ No _____ hs/día _____ veces/sem _____ **TV:** Si _____ No _____ hs/día _____ veces/sem _____

VideoComp: Si _____ No _____ hs/día _____ veces/sem _____ **Wii:** Si _____ No _____ hs/día _____ veces/sem _____

DS: Si _____ No _____ hs/día _____ veces/sem _____ **Tiene Cel?:** Si _____ No _____ Desde que edad? _____

Programas: Recreativos _____ Deportivos: _____ Violentos-Acción: _____

TV en cuarto?: Si _____ No: _____ Desde?: _____ **Comp. en cuarto?:** Si _____ No _____ Desde?: _____

6.-Pruebas Bioquímicos:

Ct: _____ **cHDL:** _____ **cLDL:** _____ **cVLDL:** _____ **Tg:** _____

Glucemia: _____ **Insulina:** _____ **Glucemia 2 hs:** _____ **Insulina 2 hs:** _____

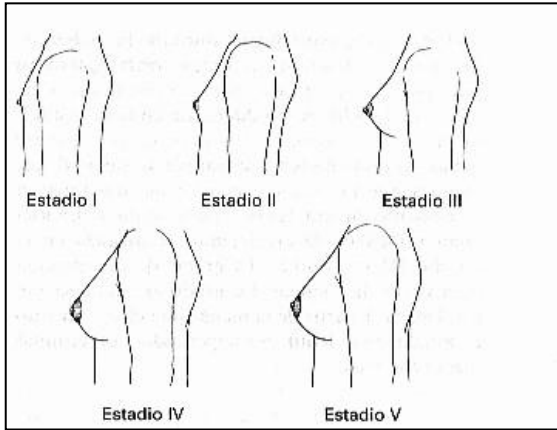
7.-Escala de Graffar: Puntaje: _____ Nivel: Alto _____ Medio-Alto _____ Medio _____ Medio-Bajo _____ Marginal _____

Profesión del Jefe de la Familia	Nivel de Instrucción de la madre	Fuente de ingreso familiar	Tipo de vivienda
1. Universitario	1.Universitario	1. Fortuna heredada	1. Mansión o penthouse
2. Técnico Superior (Graduado Politécnica)	2.Secundaria Completa o Técnica Superior	2. Honorarios profesionales	2. Quinta o apartamento Lujoso
3. Técnico Inferior (No Graduado, INCE)	3. Secundaria incompleta o Técnica inferior	3. Sueldo mensual	3. Casa o apartamento con buenas condiciones sanitarias
4. Obrero Especializado (Plomero, Carpintero)	4. Primaria o alfabeta	4. Salario semanal	4. Vivienda de interés social con déficit de algunas condiciones sanitarias
5. Obrero no Especializado	5. Analfabeta	5. Donaciones	5. Rancho y casas de vecindad

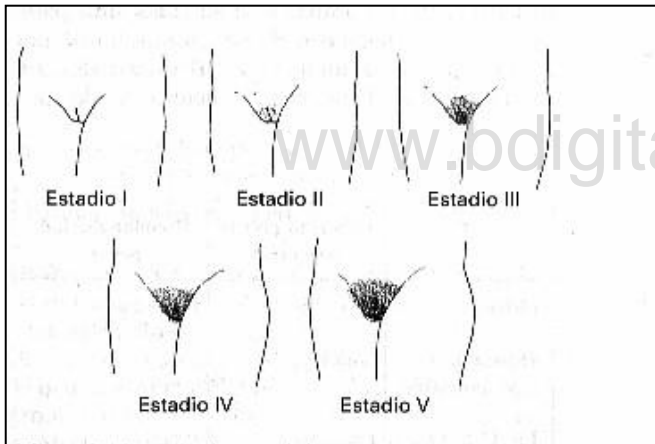
10.- Valoración autoimagen corporal:

Marque con una X sobre la imagen que represente su cuerpo actualmente en cada cuadro de acuerdo a su SEXO.

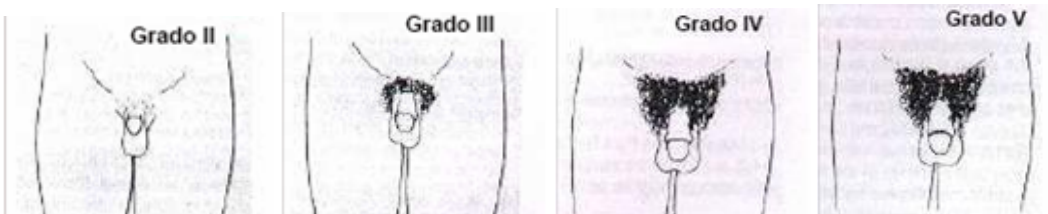
Mamas



Vello Púbico



Genitales masculinos



Antecedentes Familiares:

Talla Madre: _____ Padre: _____

Potencial: _____ Pc: _____

Obesidad: _____ HTA: _____

Diabetes: _____ Infarto: _____

Dislipidemia: _____

Otros: _____

Personales:

ANEXO 4: Distribución por percentiles de variables clínicas y bioquímicas en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida.

Tabla 1.- Distribución en percentiles de los niveles séricos de triglicéridos (mg/dL) por edad y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad (años)	N	Media ± DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
7	102	74,25 ± 30,98 [†]	45,0	45,0	48,8	68,5	90,0	117,0	126,9
8	61	75,60 ± 31,58	45,0	45,0	47,5	71,0	91,0	132,6	146,5
9	42	80,86 ± 34,36	39,6	46,0	54,0	76,0	98,0	125,7	156,4
10	51	95,47 ± 39,01 [†]	47,0	53,2	65,0	85,0	121,0	155,8	174,4
11	46	91,28 ± 39,55	42,4	49,0	60,0	84,5	113,0	151,4	183,3
12	49	79,47 ± 33,62	42,5	50,0	57,0	69,0	93,0	125,0	171,0
13	60	84,13 ± 34,80	29,1	35,5	62,0	84,5	106,5	125,7	150,7
14	66	84,27 ± 34,55	42,4	45,0	57,5	78,0	103,3	132,3	162,1
15	60	77,92 ± 31,23	39,1	41,2	51,0	75,5	98,5	122,6	143,6
16	54	73,11 ± 31,08	38,0	41,0	53,8	66,5	82,3	114,5	142,5
17-18	33	78,67 ± 32,33	39,8	43,8	58,5	74,0	89,0	113,0	177,2
Masculinos									
7	99	65,64 ± 25,20	45,0	45,0	45,0	57,0	83,0	103,0	116,0
8	75	75,36 ± 35,28	45,0	45,0	45,0	66,0	92,0	130,4	154,2
9	60	75,42 ± 35,96	34,1	46,1	53,0	62,5	85,0	134,1	161,8
10	76	76,59 ± 32,05	36,7	40,7	48,5	74,0	96,8	116,1	128,7
11	51	92,22 ± 37,42	43,2	53,0	67,0	86,0	104,0	147,2	183,2
12	53	79,92 ± 37,12	37,7	45,4	53,0	66,0	101,5	125,0	168,7
13	44	82,45 ± 34,39	35,3	46,0	60,3	73,0	100,5	127,5	165,8
14	36	82,00 ± 35,96	47,3	49,0	57,0	68,0	97,0	151,9	165,5
15	30	77,43 ± 35,12	41,8	45,2	50,8	66,5	92,5	141,0	165,9
16	42	79,40 ± 35,49	40,2	43,2	52,8	69,5	94,0	140,3	159,4
17-18	48	75,83 ± 33,56	37,3	43,9	50,0	69,0	94,0	121,1	150,0

*Anova: p=0,04 para edad, solo sexo femenino. † T Student: p=0,005 frente a sexo masculino

Tabla 2.- Distribución en percentiles de los niveles séricos de colesterol total (mg/dL) por edad y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad (años)	N	Media \pm DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
7	102	159,54 \pm 23,76	122,2	129,6	142,8	156,0	176,0	195,4	2017,7
8	61	160,00 \pm 27,14	117,1	120,0	134,5	161,0	178,0	193,0	213,6
9	42	166,52 \pm 28,22	108,7	138,3	146,0	168,0	188,0	204,8	212,0
10	52	163,02 \pm 25,52	117,3	129,5	148,3	160,5	184,3	196,2	209,3
11	45	163,71 \pm 26,54	115,0	131,0	147,0	163,0	186,5	201,0	204,4
12	52	149,02 \pm 21,80	113,0	121,6	134,3	150,0	160,5	184,4	188,4
13	60	155,88 \pm 26,72 [†]	110,1	117,2	137,3	156,5	175,0	188,0	203,5
14	66	158,70 \pm 28,43 [†]	111,5	121,8	136,0	160,5	174,5	196,9	208,3
15	61	150,98 \pm 26,83	110,1	117,0	129,0	154,0	169,0	186,2	196,6
16	54	149,06 \pm 21,94 [†]	111,5	120,0	134,8	149,0	166,0	180,5	187,3
17-18	32	164,38 \pm 27,49 [†]	123,7	132,1	141,0	162,5	179,3	209,8	218,1
Masculinos									
7	99	152,84 \pm 25,29	111,0	122,0	136,0	154,0	169,0	188,0	192,0
8	75	157,21 \pm 25,57	122,0	129,0	140,0	152,0	170,0	194,2	208,8
9	59	159,71 \pm 21,06	130,0	133,0	145,0	157,0	171,0	194,0	198,0
10	79	164,51 \pm 24,67	121,0	131,0	148,0	163,0	186,0	194,0	203,0
11	51	158,00 \pm 22,96	123,2	128,2	142,0	158,0	172,0	185,0	199,0
12	53	153,30 \pm 22,33	118,9	124,4	137,0	151,0	169,0	181,0	194,5
13	44	144,45 \pm 27,39	103,3	110,0	129,0	142,0	154,5	182,5	210,0
14	36	144,89 \pm 23,42	111,6	115,4	128,3	143,0	156,8	174,5	195,4
15	33	145,88 \pm 30,52	110,3	117,4	123,0	144,0	157,5	200,0	214,4
16	42	134,19 \pm 24,36	88,7	100,9	120,5	131,0	154,3	171,0	174,7
17-18	50	132,74 \pm 25,43	93,7	103,2	116,8	125,0	148,5	169,4	186,6

* Anova: $p=0,0001$ para la edad en ambos sexos. [†] T Student: $p < 0,05$ frente a sexo masculino

Tabla 3.- Distribución en percentiles de los niveles séricos de cHDL (mg/dL) por edad y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad (años)	N	Media \pm DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
7	102	42,67 \pm 10,76	26,0	30,0	34,0	42,5	51,0	56,0	62,0
8	61	41,14 \pm 9,32	28,0	30,2	35,5	41,0	47,5	53,8	57,9
9	42	48,45 \pm 11,32	28,5	33,6	41,0	49,0	56,3	64,0	67,6
10	50	45,20 \pm 8,64	30,6	33,1	39,0	45,0	51,0	56,9	60,9
11	47	44,13 \pm 9,79	26,0	31,0	38,0	43,0	52,0	59,2	62,0
12	52	43,65 \pm 7,82	32,7	34,0	38,0	44,0	49,8	52,7	57,8
13	61	44,44 \pm 7,86	32,0	33,0	40,0	43,0	50,0	54,0	60,6
14	67	43,73 \pm 7,81	32,4	34,0	37,0	43,0	49,0	54,2	56,0
15	61	40,93 \pm 9,14	24,2	29,2	35,0	40,0	48,5	51,8	58,5
16	54	43,09 \pm 8,69 [†]	27,8	32,5	38,0	41,0	50,3	53,5	57,5
17-18	33	46,76 \pm 8,20 [†]	34,4	36,4	40,5	45,0	54,5	57,6	61,1
Masculinos									
7	99	42,16 \pm 9,61	28,0	31,0	35,0	42,0	49,0	55,0	59,0
8	75	42,84 \pm 11,53	21,0	28,2	37,0	43,0	50,0	57,0	61,4
9	60	50,35 \pm 9,10	34,1	38,1	44,0	51,0	57,0	63,0	66,0
10	78	49,82 \pm 10,04	32,0	38,9	42,0	50,0	58,0	63,1	66,0
11	52	44,94 \pm 9,61	27,7	32,3	37,3	46,0	50,0	56,4	62,2
12	52	44,94 \pm 8,28	33,0	35,3	40,0	45,0	48,0	54,7	64,1
13	45	41,84 \pm 7,95	28,0	29,2	36,5	42,0	47,0	52,4	56,1
14	36	41,17 \pm 7,10	27,4	31,7	38,0	40,0	45,5	51,6	55,6
15	33	40,39 \pm 7,14	27,0	30,4	37,0	41,0	45,0	48,4	55,0
16	42	37,64 \pm 7,27	26,2	28,0	32,0	36,5	43,3	46,0	51,4
17-18	50	38,86 \pm 7,91	27,6	31,0	34,0	37,0	43,0	51,9	56,5

* Anova: p=0,01 para edad en sexo femenino; p=0,0001 para edad en sexo masculino

† T Student: p < 0,001 frente a sexo masculino

Tabla 4.- Distribución en percentiles de los niveles séricos de cLDL (mg/dL) por edad y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad (años)	N	Media \pm DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
7	102	102,26 \pm 23,39	65,0	73,3	86,0	100,0	118,0	133,7	144,4
8	61	102,72 \pm 23,06	64,1	75,4	85,0	100,0	122,0	130,0	139,4
9	42	101,90 \pm 23,99	60,8	71,8	80,0	105,4	121,4	134,6	138,5
10	52	96,92 \pm 22,15	63,2	69,4	80,4	95,6	109,1	130,9	140,3
11	45	102,12 \pm 23,15	63,3	69,2	83,4	103,4	119,3	135,6	139,4
12	52	87,28 \pm 17,36	58,6	63,4	75,6	88,3	96,7	107,2	122,6
13	60	94,00 \pm 22,07	52,7	61,5	76,4	96,2	110,4	121,9	127,2
14	64	97,17 \pm 23,64 [†]	58,1	63,2	79,4	98,3	115,0	128,4	131,3
15	59	95,53 \pm 21,36 [†]	62,4	66,0	78,2	96,8	110,4	127,8	134,2
16	54	91,34 \pm 19,34 [†]	55,0	66,4	80,9	89,8	103,3	118,1	125,9
17-18	32	101,78 \pm 22,86 [†]	68,6	74,0	86,7	96,1	113,0	133,7	158,0
Masculinos									
7	99	97,02 \pm 23,29	61,0	70,0	80,0	100,0	115,0	127,0	133,0
8	75	98,88 \pm 23,21	64,4	68,6	85,0	97,0	112,0	131,6	144,4
9	59	94,38 \pm 17,81	68,0	71,2	81,8	91,4	103,4	121,8	131,6
10	78	97,47 \pm 22,22	61,4	70,6	82,4	94,7	114,2	131,9	135,2
11	50	96,05 \pm 17,52	64,1	74,0	85,8	95,4	105,1	120,7	127,7
12	53	91,83 \pm 18,85	61,8	67,4	79,0	90,2	104,9	119,5	124,1
13	44	85,19 \pm 23,43	53,4	56,8	68,1	83,0	94,4	126,7	139,8
14	36	87,32 \pm 22,76	55,0	59,3	73,3	81,5	102,4	118,9	126,8
15	33	85,02 \pm 22,54	48,0	58,3	69,5	80,0	99,1	120,0	134,8
16	42	80,67 \pm 19,08	41,4	60,0	70,1	79,8	92,0	109,4	114,9
17-18	49	78,63 \pm 22,80	39,2	50,0	59,3	77,6	94,5	110,2	115,4

* Anova: $p=0,0001$ para la edad en ambos sexos. [†] T Student: $p < 0,05$ frente a sexo masculino

Tabla 5.- Distribución en percentiles de los niveles séricos de cNoHDL (mg/dL) por edad y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad (años)	N	Media ± DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
7	102	116,94 ± 23,88 [†]	75,5	89,2	101,0	113,0	132,3	148,4	163,9
8	61	118,95 ± 25,78	78,2	83,6	96,0	116,0	135,5	151,8	157,6
9	42	134,24 ± 26,95	89,3	95,1	111,7	138,7	156,3	166,9	175,7
10	52	136,15 ± 25,77	95,1	106,4	116,6	135,4	150,3	172,9	183,7
11	45	137,80 ± 31,59	81,3	93,2	115,5	139,2	161,7	179,6	187,2
12	52	123,45 ± 28,99	84,6	94,9	103,5	119,4	134,1	164,7	202,4
13	59	127,03 ± 27,67	80,4	87,2	111,4	123,2	146,6	167,0	172,0
14	66	132,24 ± 31,79 [†]	79,2	92,0	108,1	132,6	155,7	176,6	191,8
15	60	125,35 ± 27,54	81,9	85,3	100,3	128,3	145,8	161,4	167,2
16	54	120,59 ± 23,70	79,9	89,5	103,7	119,1	138,6	152,3	157,8
17-18	32	133,28 ± 28,98 [†]	90,6	96,1	112,7	130,7	155,9	182,7	187,1
Masculinos									
7	99	109,67 ± 24,03	73,0	79,0	90,0	111,0	127,0	142,0	145,0
8	75	114,37 ± 25,72	74,2	81,4	95,0	112,0	132,0	150,8	158,2
9	59	124,40 ± 24,27	92,8	100,6	106,2	117,0	135,4	160,6	173,2
10	77	129,02 ± 28,91	86,6	93,4	106,4	126,8	150,1	170,2	175,1
11	50	129,30 ± 19,82	100,6	111,8	117,5	127,5	139,4	160,8	164,1
12	53	123,80 ± 26,40	81,8	89,4	102,3	123,0	142,1	160,8	168,0
13	43	117,86 ± 29,86	79,4	85,3	94,0	113,2	136,0	155,6	188,5
14	36	120,12 ± 26,47	72,6	84,7	100,0	119,4	136,6	153,0	179,2
15	32	121,77 ± 36,81	79,9	88,5	96,5	114,1	135,2	197,6	207,6
16	42	112,43 ± 25,86	68,9	87,2	93,4	108,5	125,2	155,8	164,5
17-18	49	110,39 ± 29,85	61,0	72,0	88,4	113,8	127,6	145,8	176,3

* Anova: p=0,0001 para la edad en ambos sexos. [†] T Student: p < 0,05 frente a sexo masculino

Tabla 6.- Distribución en percentiles de los valores de presión arterial (mm Hg) por grupos de edad y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad	N	Media \pm DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
PA Sistólica									
7-8	170	95,41 \pm 8,75 ^{††}	80	85	90	95	100	110	110
9-11	140	90,01 \pm 12,94	80	80	80	90	100	110	120
12-14	180	99,58 \pm 12,90	80	80	90	100	110	120	120
15-18	146	99,12 \pm 11,75 ^{††}	80	85	90	100	110	115	120
PA Diastólica									
7-8	171	63,78 \pm 7,65 [†]	50	55	60	60	70	70	80
9-11	140	60,36 \pm 8,74 [†]	48	50	55	60	66	70	75
12-14	180	64,57 \pm 8,27	50	55	60	60	70	80	80
15-18	146	66,17 \pm 9,19 ^{††}	50	60	60	65	70	80	80
Masculinos									
PA Sistólica									
7-8	178	99,06 \pm 8,93	85	90	90	100	105	110	115
9-11	189	96,61 \pm 12,68	80	80	90	100	107	110	120
12-14	130	98,56 \pm 13,01	80	80	90	100	110	120	120
15-18	125	109,52 \pm 10,74	90	100	100	110	115	120	125
PA Diastólica									
7-8	178	65,88 \pm 7,29	50	60	60	70	70	75	80
9-11	189	62,45 \pm 9,43	50	50	57	60	70	78	80
12-14	130	63,53 \pm 8,09	50	55	60	60	70	80	80
15-18	125	69,24 \pm 8,24	60	60	61	70	75	80	80

* Anova: $p=0,0001$ entre grupos de edad en ambos sexos. T Student: [†] $p<0,05$ ^{††} $p<0,005$ frente a masculino

Tabla 7.-Distribución en percentiles de insulina en ayunas (mU/mL) por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad (años)	N	Media \pm DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	53	2,96 \pm 2,08	1,76	1,89	1,90	2,01	3,35	5,44	8,84
II	71	3,59 \pm 3,02	1,73	1,95	1,95	2,09	4,80	7,36	8,78
III	54	3,47 \pm 2,34	1,69	1,94	1,95	2,12	3,73	7,95	9,00
IV	86	3,38 \pm 2,56	1,70	1,94	1,94	2,04	4,12	7,40	9,35
V	202	3,59 \pm 2,82	1,74	1,95	1,95	2,16	4,40	6,90	9,25
Masculinos									
I	133	2,86 \pm 2,30	1,65	1,73	1,89	2,01	2,38	5,56	6,80
II	95	4,22 \pm 3,50	1,66	1,84	1,97	2,19	5,70	8,94	12,12
III	51	3,20 \pm 2,29	1,66	1,74	1,90	2,07	3,30	7,90	8,76
IV	58	3,30 \pm 2,96	1,70	1,78	1,88	2,02	3,60	6,54	10,19
V	105	2,88 \pm 2,63	1,71	1,75	1,91	2,00	2,19	4,92	9,32
Total									
I	186	2,89 \pm 2,24	1,68	1,76	1,89	2,01	2,63	5,53	6,80
II	166	3,95 \pm 3,31* [†]	1,73	1,80	1,97	2,11	5,30	7,86	11,86
III	105	3,34 \pm 2,31	1,69	1,78	1,93	2,07	3,60	7,76	8,88
IV	144	3,35 \pm 2,72	1,71	1,79	1,91	2,02	3,88	7,35	9,42
V	307	3,36 \pm 2,78	1,73	1,78	1,93	2,06	3,80	6,80	9,18

Anova: p=0,01 para estadio puberal en el total de los sujetos. * p=0,0001 mayor al estadio I; [†] p=0,02 mayor al estadio V

www.bdigital.ula.ve

Tabla 8.-Distribución en percentiles de HOMA-IR por estadio puberal y sexo en los niños y adolescentes del Municipio Libertador de Mérida

Edad (años)	N	Media ± DE*	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Femeninos									
I	53	0,63 ± 0,52	0,30	0,34	0,37	0,43	0,71	1,19	2,01
II	72	0,83 ± 0,83	0,36	0,37	0,40	0,46	1,04	1,75	2,48
III	55	0,80 ± 0,77	0,30	0,34	0,40	0,46	0,84	1,83	2,11
IV	86	0,70 ± 0,53	0,31	0,33	0,39	0,44	0,82	1,57	1,93
V	202	0,75 ± 0,63	0,32	0,33	0,38	0,45	0,95	1,50	1,98
Masculinos									
I	134	0,64 ± 0,62	0,32	0,34	0,39	0,44	0,56	1,16	1,47
II	95	0,92 ± 0,79	0,34	0,36	0,42	0,50	1,24	2,02	2,67
III	52	0,76 ± 0,70	0,32	0,35	0,39	0,46	0,79	1,73	2,17
IV	58	0,70 ± 0,67	0,31	0,35	0,38	0,43	0,68	1,46	2,26
V	105	0,59 ± 0,52	0,32	0,34	0,36	0,41	0,49	1,04	1,94
Total									
I	187	0,64 ± 0,59	0,32	0,33	0,37	0,44	0,56	1,15	1,47
II	167	0,88 ± 0,80 [†]	0,34	0,37	0,42	0,48	1,15	1,89	2,59
III	107	0,78 ± 0,73	0,32	0,35	0,40	0,46	0,83	1,74	2,01
IV	144	0,70 ± 0,59	0,31	0,33	0,39	0,44	0,78	1,54	1,95
V	307	0,69 ± 0,60	0,32	0,33	0,38	0,44	0,77	1,35	1,94

*Anova: p=0,007 para estadio puberal en el total de los sujetos. [†] T Student: p<0,01 mayor a los estadios I, IV y V.

www.bdigital.ula.ve