



Aumento del grosor íntima-media carotídeo y esteatosis hepática en pacientes pediátricos con obesidad y anormalidades metabólicas

RESUMEN

El estudio con ultrasonido del grosor íntima-media carotídeo cada vez cobra mayor importancia; su aumento se asocia con aterosclerosis en adultos y en niños; también con esteatosis hepática no alcohólica.

Objetivo: determinar la asociación entre el aumento del grosor de íntima-media carotídeo y la esteatosis hepática en pacientes pediátricos con obesidad y anormalidades metabólicas.

Material y métodos: estudio observacional, transversal, de estratos internos en niños diagnosticados con sobrepeso y obesidad con edades de 6 a 16 años; se evaluaron grosor íntima-media carotídeo, esteatosis hepática, estudios de laboratorio y parámetros antropométricos.

Resultados: se observó una fuerte asociación entre la esteatosis hepática y el aumento del grosor íntima-media carotídeo. Los pacientes con esteatosis moderada tuvieron 2.36 veces más riesgo de grosor íntima-media de 0.6-0.8 mm. En general, la combinación de medias de seis variables (peso, índice de masa corporal, masa grasa, porcentaje de grasa, colesterol y alanina-aminotransferasa) clasifica con exactitud 82% de los casos; con sensibilidad de 97.4, 80 y 100% para grosores íntima-media de 0.4-0.5, 0.7 y 0.8 mm, respectivamente; baja a 40% para grosores de 0.6 mm. Independientemente del grosor íntima-media los casos con esteatosis moderada tuvieron bajas concentraciones de colesterol HDL.

Conclusiones: peso, índice de masa corporal, masa grasa, porcentaje de grasa, colesterol y alanina-aminotransferasa son variables que permiten clasificar a qué grupo de grosor pertenece un niño; los valores altos se relacionan con mayor riesgo de esteatosis hepática y bajos de colesterol HDL.

Palabras clave: obesidad, niños, grosor íntima-media carotídeo, masa grasa corporal, porcentaje de grasa, esteatosis hepática, colesterol HDL, bioimpedancia.

Increased carotid intima-media thickness and steatosis in pediatric patients with obesity and metabolic abnormalities

ABSTRACT

Ultrasound studies of the thickness of the carotid intima-media are gaining importance; the increase is associated with atherosclerosis in adults and in children, and with non-alcoholic steatosis.

Contreras-Vázquez C¹
Rivera-Villanueva R²
Ruiz-Ochoa D³
Bocanegra-Kanagúsico A⁴
Millán-Sánchez N⁵
Moreno-Castillo E⁶
León-Hernández S⁷
Lugo-Álvarez I⁸

¹Residente del departamento de Radiología e Imagen del Hospital General Naval de Alta Especialidad.

²Médico adscrito al departamento de Radiología e Imagen del Hospital General Naval de Alta Especialidad.

³Médico adscrito al departamento de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Naval de Alta Especialidad.

⁴Jefe del departamento de Radiología e Imagen del Hospital General Naval de Alta Especialidad.

⁵Médico adscrito al departamento de Radiología e Imagen del Hospital General Naval de Alta Especialidad.

⁶Médico diplomado en manejo integral de obesidad, sobrepeso y síndrome metabólico.

⁷Jefe de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación.

⁸Médico adscrito al departamento de Radiología e Imagen del Hospital General Naval de Alta Especialidad.

Hospital General Naval de Alta Especialidad. Calzada de la Virgen Mz 4 Lote 7 Colonia Carmen Serdán, Coyoacán, 04910, México D.F.

Recibido: 11 de agosto 2015

Aceptado: 22 de octubre 2015

Correspondencia: Constantino Contreras Vázquez
mednav15_ccv@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Contreras-Vázquez C, Rivera-Villanueva R, Ruiz-Ochoa D, Bocanegra-Kanagúsico A, Millán-Sánchez N, Moreno-Castillo E et al. Aumento del grosor íntima-media carotídeo y esteatosis hepática en pacientes pediátricos con obesidad y anormalidades metabólicas. Anales de Radiología México 2015;14:395-410.

Objective: to determine the association between increased intima-media thickness and steatosis in pediatric patients with obesity and metabolic abnormalities.

Material and methods: A transverse observational study of internal strata in children diagnosed with overweight and obesity 6 to 16 years of age; carotid intima-media thickness, steatosis, laboratory studies, and anthropometric parameters were evaluated.

Results: A strong association was observed between steatosis and increased carotid intima-media thickness. Patient with moderate steatosis had 2.36 times greater risk of intima-media thickness of 0.6-0.8 mm. In general, the combination of means of six variables (weight, body mass index, fat mass, percentage of fat, cholesterol, and alanine aminotransferase) accurately classifies 82% of cases, with sensitivity of 97.4, 80, and 100% for intima-media thicknesses of 0.4-0.5, 0.7, and 0.8 mm, respectively; the accuracy drops to 40% for thicknesses of 0.6 mm. Independently of intima-media thickness, cases with moderate steatosis had low concentrations of HDL cholesterol.

Conclusions: Weight, body mass index, fat mass, percentage of fat, cholesterol, and alanine aminotransferase are variables which help classify to which thickness group a child pertains; high values are related to higher risk of steatosis and low levels of HDL cholesterol.

Key words: obesity, children, carotid intima-media thickness, body fat mass, percentage of fat, steatosis, HDL cholesterol, bioimpedance.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática no alcohólica, con una prevalencia de entre 15 y 25% en la población general, en pacientes obesos, diabéticos y dislipidémicos podría superar al 90%. La incidencia de esteatosis hepática no alcohólica aumentará en las próximas décadas debido al incremento de la obesidad en niños y adolescentes. Algunos estudios señalan que más de 55% de los niños obesos podrían padecer esteatosis hepática no alcohólica.¹ Una de las complicaciones asociadas con la obesidad y con el síndrome de resistencia a la insulina es la enfermedad de hígado graso no alcohólica que se caracteriza por la elevación crónica de las aminotransferasas y anomalías ultrasonográficas (incremento de la ecogenicidad); su prevalencia y gravedad

están relacionadas con variables como el índice de masa corporal, la distribución central de grasa, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y el aumento de la presión arterial; se caracteriza histológicamente por la acumulación de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos.

Debido a la alta prevalencia de la obesidad infantil hay mayor riesgo de enfermedad hepática en forma de hígado graso no alcohólico en esa población, abarca un amplio espectro de gravedad incluyendo esteatosis, esteatohepatitis con o sin fibrosis y cirrosis; es sólo una de las muchas condiciones en las que la esteatosis hepática es un importante componente histológico. La gran cantidad de condiciones clínicas asociadas con la esteatosis hepática, así como su prevalencia y su severidad



han provocado la necesidad de evaluar el hígado en niños. La información de diagnóstico acerca de las anomalías hepáticas, incluyendo esteatosis, se puede obtener de las modalidades de imagen de una manera no invasiva y sin la necesidad de sedación. Esto es particularmente relevante para los niños con hígado graso en los que la vigilancia de la enfermedad es necesaria durante meses, años e incluso décadas.²⁻⁸ Por la ausencia de invasividad, su bajo costo, su inocuidad y alta disponibilidad la ecografía es el método de imagen más accesible para el diagnóstico de esta enfermedad hepática, con una sensibilidad de 53-61% y una especificidad de 81-93% para detectar esteatosis con un porcentaje > 5%, con un valores predictivos positivo de 53-67% y negativo de 68-68%. Mientras que en esteatosis hepática mayor de 30% su sensibilidad es de 51-96% y su especificidad de 94-99%, con valores predictivos positivo de 86-91% y negativo de 91-99%.⁹

La prevalencia de síndrome metabólico ha aumentado exponencialmente en las dos últimas décadas tanto en adultos como en adolescentes.¹⁰ El síndrome metabólico y sus componentes se asocian con un aumento del grosor íntima-media carotídeo en adultos y niños.¹¹ Además, los niños obesos con mayor grosor íntima-media, al perder peso de forma sustancial presentan disminución de éste y también de los factores de riesgo cardiovascular.¹² El grosor íntima-media carotídeo se asocia con el desarrollo de infartos y muerte cardiovascular.¹³ Se utiliza como marcador temprano de la aterosclerosis subclínica en la población pediátrica con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes, obesidad mórbida, hiperlipemia familiar o antecedente de ser producto pequeño para la edad gestacional al nacimiento.¹⁴ Aunque las complicaciones de la enfermedad cardiovascular aparecen en la vida adulta hay evidencia de que la arteriosclerosis empieza ya en la infancia.¹⁵⁻¹⁶

Este estudio se realizó con el objetivo de determinar la asociación entre el sobrepeso y la obesidad con las alteraciones metabólicas, la esteatosis hepática y los valores del grosor íntima-media en pacientes pediátricos. Se buscaron correlaciones significativas entre el espesor íntima-media con otras variables, especialmente las antropométricas y metabólicas, así como con las alteraciones hepáticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional de estratos internos en pacientes pediátricos con sobrepeso y obesidad, en el periodo comprendido entre octubre del 2014 y junio del 2015, en el Hospital General Naval de Alta Especialidad. Se incluyeron niños con edades entre los 6 y los 16 años. Las variables estudiadas fueron edad, talla, índice de masa corporal, grosor íntima-media carotídeo, esteatosis hepática, masa musculoesquelética, masa grasa corporal, porcentaje de grasa corporal total, relación cintura-cadera, glucemia, insulina, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, colesterol LDL, colesterol HDL, aspartato-aminotransferasa, alanino-aminotransferasa, gamma-glutamyltranspeptidasa y fosfatasa alcalina. Los criterios de exclusión fueron pacientes con enfermedad endocrina de base (hipotiroismo, Cushing y otras) o enfermedad renal. Se efectuó ultrasonido a los niños con un índice de masa corporal por encima del percentil 85° para su edad y sexo, mismos que fueron referidos de la consulta externa de endocrinología pediátrica donde se les realizó bioimpedancia (con equipo InBody J10) con el fin de analizar los parámetros antropométricos. Los estudios de laboratorio se realizaron con ayuno de 8 horas. Se realizó ultrasonido hepatovesicular en equipo ACUSON Antares de Siemens®, transductor convexo de 6-2 VF. En posición de decúbito se analizó la ecogenicidad del parénquima hepático comparándolo con la ecogenicidad del parénquima renal, de esta

forma se determinó presencia o ausencia de hígado graso, clasificándolo en las categorías de leve, moderado y severo. El estudio de la arteria carótida se realizó mediante ultrasonido color con equipo ACUSON Antares de Siemens® y transductor lineal de 10-5 VF, la exploración se realizó en posición de decúbito con el cuello en leve hiperextensión; se rastreó la región latero-cervical derecha a nivel del ángulo mandibular/esternocleidomastoideo evidenciando la carótida primitiva, el seno carotideo, así como ambas carótidas (externa e interna). Se realizó análisis morfológico observando la permeabilidad de los vasos y la morfología de las paredes con fin de medir el grosor íntima-media carotídeo; el segmento distal medido fue a 1 centímetro de la bifurcación en escala de grises.

Análisis estadístico: se aplicó estadística descriptiva (frecuencia, porcentajes, medidas de resumen de tendencia central y de dispersión). Las pruebas de normalidad se efectuaron con el estadístico de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis inferencial se aplicó t de Student para comparar dos promedios, análisis de varianza para tres o más medias o, en su caso, H de Kruskal-Wallis. La comparación de proporciones se hizo con χ^2 , las correlaciones se efectuaron con r de Pearson o en su caso rho de Spearman. Para el análisis multivariado se aplicó el modelo de análisis discriminante. En todos los casos el error alfa tolerable se fijó en 5%.

RESULTADOS

De los 61 sujetos incluidos, 31 (50.8%) correspondieron al género masculino y 30 (49.2%) al femenino. La edad estuvo comprendida en el intervalo de los 6 a los 16 años con una media de 10.2 ± 2.1 años. Las características antropométricas generales se resumen en el Cuadro 1, las del metabolismo de glúcidos y lípidos en el Cuadro 2 y las de funcionamiento hepático en el Cuadro 3. Sólo 29.5% de la muestra resultó con

imágenes ultrasonográficas hepáticas normales; 45.9 y 24.6% con esteatosis leve y moderada, respectivamente (Cuadro 4). Por otra parte, el mayor porcentaje (47.5%) de los sujetos tuvieron un grosor íntima-media de la carótida derecha de 0.5 mm y sólo 4.9% con 0.8 mm de grosor; de grosores entre 0.6 y 0.8 mm se acumuló 37.7% de la muestra (Cuadro 5).

Al pasar al análisis inferencial el promedio de edad por género fue muy similar con 10.2 ± 1.9 del género masculino contra 10.2 ± 2.3 del femenino ($p = 0.91$). En general, sólo la media de aspartato-aminotransferasa fue significativamente diferente por género siendo más elevada en el masculino con 29.2 ± 7.6 unidades comparada con 25.7 ± 5.5 del género femenino ($p = 0.04$). En todas las demás variables antropométricas y metabólicas, además de las proporciones de sujetos por grosor íntima-media y por niveles de esteatosis, no se observaron diferencias entre hombres y mujeres ($p > 0.05$ en todas las comparaciones).

Como resultado primario (Cuadro 6) hubo una asociación muy importante entre la clasificación de la esteatosis y el grosor íntima-media, ambas evaluadas por ultrasonografía; nótese que en el subgrupo de imágenes hepáticas normales (33.3%) tuvo un grosor íntima-media de 0.4 mm y el 33.6% de 0.5 mm; en cambio, entre los clasificados con esteatosis leve hasta 64.3% se clasificaron con un grosor íntima-media de 0.5 mm; 14.3 y 14.3% de 0.6 y 0.7 mm, respectivamente. Por último, entre los individuos con de esteatosis moderada hasta 40% tuvieron un grosor íntima-media de 0.7 mm y 6.7% de 0.8 mm ($p = 0.052$ de acuerdo con la prueba de independencia de χ^2 (Cuadro 7); destáquese que la razón de verosimilitud de la χ^2 es significativa con $p = 0.035$ aunque la prueba de asociación lineal por lineal no lo es, $p = 0.154$.

Si se colapsan ambas escalas de ultrasonografía y los casos se agrupan como esteatosis mode-

Cuadro 1. Características antropométricas del total de la muestra. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Talla	61	114.00	172.30	143.1934	12.02701
Peso	61	28.20	92.40	50.5492	15.57137
Masa musculoesquelética	60	8.40	33.50	16.3683	5.11752
Masa grasa corporal	61	8.20	43.80	19.7115	8.29625
Índice de masa corporal	61	18.40	35.90	24.0016	3.82564
Porcentaje de grasa corporal total	61	1.20	50.70	37.6951	7.71000
Índice cintura-cadera	61	.49	1.01	.8226	.08238
N válido (según lista)	60				

Cuadro 2. Características del metabolismo de glúcidos y lípidos del total de la muestra. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Glucosa	61	72.00	152.00	93.4869	10.10761
HbA _{1c}	61	3.40	6.82	5.2605	.56987
Insulina	61	2.00	33.00	12.6861	6.55886
Colesterol	61	106.00	378.00	168.3918	39.70064
Triglicéridos	61	34.00	345.00	134.4590	64.59556
HDL	61	25.00	70.00	42.9475	8.48032
LDL	61	15.00	280.00	100.5049	37.80193
N válido (según lista)	61				

Cuadro 3. Características de los marcadores del funcionamiento hepático del total de la muestra. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Aspartato-aminotransferasa	61	15.00	53.00	27.5246	6.89349
Alanino-aminotransferasa	61	6.00	88.00	26.4656	14.62266
Gamma-glutamiltanspeptidasa	61	8.00	36.00	16.9508	5.62858
Fosfatasa alcalina	61	72.00	467.00	243.9508	68.08216
N válido (según lista)	61				

Cuadro 4. Porcentajes de esteatosis hepática detectada por ultrasonido

Esteatosis hepática por ultrasonido	Porcentaje
Normal	29.50
Leve	45.90
Moderado	24.60

Cuadro 5. Grosor íntima-media de la carótida derecha en el total de la muestra

Grosor íntima-media por ultrasonido	Porcentaje
0.4 mm	14.80
0.5 mm	47.50
0.6 mm	24.60
0.7 mm	8.20
0.8 mm	4.90

rada y leve/normales contra los casos de grosor íntima-media 0.6-0.8 y 0.4-0.5 mm se conforma una tabla de contingencia de dos por dos (Cuadro 8) en la que se observa que los casos

agrupados como esteatosis moderada tuvieron 2.36 (IC 95%: 0.7-7.7) veces más riesgo de un grosor íntima-media de 0.6-0.8 mm en relación

Cuadro 6. Tabla de contingencia grosor íntima-media/esteatosis hepática

		Esteatosis hepática			Total
		Normal	Leve	Moderado	Normal
Grosor íntima-media	0.4 mm	6 33.3%	1 3.6%	2 13.3%	9 14.8%
	0.5 mm	6 33.3%	18 64.3%	5 33.3%	29 47.5%
	0.6 mm	5 27.8%	4 14.3%	6 40.0%	15 24.6%
	0.7 mm	0 .0%	4 14.3%	1 6.7%	5 8.2%
	0.8 mm	1 5.6%	1 3.6%	1 4.9%	3 4.9%
	Total	18 100.0%	28 100.0%	15 100.0%	61 100.0%

Cuadro 7. Pruebas de χ^2

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
χ^2 de Pearson	15.386(a)	8	.052
Razón de verosimilitudes	16.546	8	.035
Asociación lineal por lineal	2.036	1	.154
N de casos válidos	61		

**a 11 casillas (73.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0.74.

Cuadro 8. Asociación entre esteatosis hepática moderada con grosores íntima-media 6-8 medidos con ultrasonido

Esteatosis hepática	Grosor íntima-media		Totales
	0.6-0.8	0.4-0.5	
Moderada	8 (53.3%)	15 (32.7%)	23
Leve/normales	7 (46.7)	31 (67.3%)	38
Totales	15	46	61

con los clasificados como esteatosis leve/normales ($p = 0.12$ de acuerdo con la χ^2).

En general (con $n = 61$) el grosor íntima-media correlacionó significativamente con masa grasa, índice de masa corporal, porcentaje de grasa y alanina-aminotransferasa (Cuadro 9). Los niños tienden a diferir ($p = 0.14$) en el grosor íntima-media dependiendo de la edad: los niños con

un grosor 0.4-0.5 mm tuvieron 9.8 años; 0.6 mm con 10.4 años; 0.7 mm reportaron una media de 11.8 años y 0.8 mm casi igual con 11.6 años (Cuadro 10).

Según el grosor íntima-media al menos seis variables (peso, masa grasa, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, colesterol y alanina-aminotransferasa) tuvieron promedios significativamente diferentes con un claro ascenso del promedio al ascender correlativamente el grosor íntima-media (Cuadro 11). Adviértase que las p se han corregido por edad para estimar si el incremento de las variables era independiente de la edad. Las variables: peso, masa grasa, índice de masa corporal, porcentaje de grasa y alanina-aminotransferasa aumentan conforme se pasa de un valor incrementado a otro del grosor íntima-media.

Cuadro 9. Correlación grosor íntima-media con las medidas antropométricas, metabólicas y de funcionamiento hepático

Variables correlacionadas con el grosor íntima-media (sin distribución normal)*	Coefficiente de correlación	<i>p</i>
Peso	0.238	0.06
Masa grasa	0.320	0.01
Índice de masa corporal	0.380	0.003
Porcentaje de grasa	0.354	0.005
Índice cintura-cadera	0.214	0.09
Alanino-aminotransferasa	0.382	0.002

*La normalidad se estimó con el estadístico de Kolmogorov-Smirnov (K-S); se aplicó rho de Spearman para correlaciones no paramétricas ya que el grosor íntima-media no tuvo distribución normal; sin embargo, las variables antropométricas y metabólicas si tuvieron distribución normal según K-S.

Cuadro 10. Promedios de edad según grosor íntima-media

Grosor íntima-media	Media de edad
0.4-0.5 mm	9.868
0.6 mm	10.4
0.7 mm	11.8
0.8 mm	11.667

A partir del análisis bivariado del Cuadro 9 se aplicó el modelo de análisis discriminante introduciendo las variables cuyas medias resultaron significativamente diferentes según grosor íntima-media. El análisis discriminante arrojó un coeficiente de correlación canónica de 0.796 ($p = 0.0001$), en consecuencia las medias combinadas (centroides) de las seis variables introducidas discriminan significativamente a los niños en subgrupos de grosor íntima-media (0.4-0.5 mm, 0.6 mm, 0.7 mm y 0.8 mm). En general, la combinación de medias de las seis variables significativas clasifica correctamente (exactitud) a 82% de los casos originales. Nótese que las seis variables combinadas reportan 97.4% de sensibilidad respecto al procedimiento estándar (ultrasonografía) para clasificar a los niños como pertenecientes a un grosor íntima-media de 0.4-0.5 mm; en cambio, la sensibilidad baja hasta 40% para clasificar a los casos con grosor de 0.6 mm pero sube a 80% para clasificar a aquellos con un grosor de 0.7 mm y a 100% para

clasificar a los que tienen un grosor de 0.8 mm (Cuadro 12).

Finalmente en el Cuadro 13) se enlistan los coeficientes de las funciones de Fisher para pronosticar la pertenencia de un nuevo caso a un grupo de grosor íntima-media. Aplicando el modelo de análisis discriminante peso, masa grasa, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, colesterol y alanina-aminotransferasa son variables independientes capaces de pronosticar a qué grupo de grosor íntima-media de la carótida derecha pertenece un niño; es decir, a qué grupo de 0.4-0.5 mm, 0.6 mm, 0.7 mm o 0.8 mm.

Destácase que de acuerdo con los niveles de medición de la esteatosis, además de estar asociada con el grosor íntima-media (Cuadro 6) sólo el HDL resultó significativamente diferente al comparar las medias entre normales, leves y moderados. Los casos con esteatosis moderada tuvieron un promedio significativamente menor de HDL que los casos con leve/normal ($p = 0.04$).

Finalmente no se observó interacción significativa entre esteatosis y grosor íntima-media en relación con los niveles de HDL; independientemente del grosor íntima-media los casos con esteatosis moderada tuvieron medias de HDL

Cuadro 11. Promedios de las variables antropométricas, metabólicas y de funcionamiento hepático según grosor íntima-media de la carótida derecha (Continúa en la siguiente página)

		N	Media	Desviación típica	P	Corregida por edad
Peso	0.4-0.5 mm	38	46.5237	11.04936	0.004	0.015
	0.6 mm	15	51.5467	16.57877		
	0.7 mm	5	68.9400	16.39079		
	0.8 mm	3	65.9000	32.24453		
	Total	61	50.5492	15.57137		
Masa musculo esquelética	0.4-0.5 mm	38	15.6105	4.31915	0.11	
	0.6 mm	14	16.1786	6.09466		
	0.7 mm	5	21.0400	4.27001		
	0.8 mm	3	19.0667	8.53834		
	Total	60	16.3683	5.11752		
Masa grasa	0.4-0.5 mm	38	16.9579	4.89460	0.04	0.001
	0.6 mm	15	20.9600	8.15062		
	0.7 mm	5	30.1200	10.74742		
	0.8 mm	3	31.0000	17.54537		
	Total	61	19.7115	8.29625		
Índice de masa corporal	0.4-0.5 mm	38	22.6184	2.15555	0.01	0.0001
	0.6 mm	15	24.8533	3.74125		
	0.7 mm	5	28.6000	4.51608		
	0.8 mm	3	29.6000	8.52467		
	Total	61	24.0016	3.82564		
Porcentaje de grasa	0.4-0.5 mm	38	35.7342	7.49213	0.057	0.14
	0.6 mm	15	39.8867	6.17112		
	0.7 mm	5	42.4000	9.26472		
	0.8 mm	3	43.7333	9.35539		
	Total	61	37.6951	7.71000		
Índice cintura cadera	0.4-0.5 mm	38	.8076	.08336	0.09	
	0.6 mm	15	.8293	.06745		
	0.7 mm	5	.8600	.06000		
	0.8 mm	3	.9167	.12097		
	Total	61	.8226	.08238		
Glucosa	0.4-0.5 mm	38	94.3079	11.94502	0.56	
	0.6 mm	15	92.5333	4.79385		
	0.7 mm	5	94.6000	8.61974		
	0.8 mm	3	86.0000	3.00000		
	Total	61	93.4869	10.10761		
HbA _{1c}	0.4-0.5 mm	38	5.2592	.58380	0.65	
	0.6 mm	15	5.2440	.56806		
	0.7 mm	5	5.1580	.71479		
	0.8 mm	3	5.5300	.13892		
	Total	61	5.2605	.56987		
Insulina	0.4-0.5 mm	38	12.1605	6.60121	0.43	
	0.6 mm	15	12.1167	5.55710		
	0.7 mm	5	16.8000	8.87130		
	0.8 mm	3	15.3333	7.09460		
	Total	61	12.6861	6.55886		

Cuadro 11. Promedios de las variables antropométricas, metabólicas y de funcionamiento hepático según grosor íntima-media de la carótida derecha (Continuación)

		N	Media	Desviación típica	p	Corregida por edad
Colesterol	0.4-0.5 mm	38	164.1289	27.09512	0.057	0.02
	0.6 mm	15	165.1333	36.58037		
	0.7 mm	5	175.0000	28.06243		
	0.8 mm	3	227.6667	130.21649		
	Total	61	168.3918	39.70064		
Triglicéridos	0.4-0.5 mm	38	132.4737	67.75502	0.97	
	0.6 mm	15	135.7333	68.50283		
	0.7 mm	5	146.6000	57.98534		
	0.8 mm	3	133.0000	14.73092		
	Total	61	134.4590	64.59556		
Colesterol HDL	0.4-0.5 mm	38	42.4684	8.61391	0.22	
	0.6 mm	15	41.6667	6.10230		
	0.7 mm	5	44.8000	8.13634		
	0.8 mm	3	52.3333	15.30795		
	Total	61	42.9475	8.48032		
Colesterol LDL	0.4-0.5 mm	38	96.6000	31.74111	0.15	
	0.6 mm	15	100.8667	30.57512		
	0.7 mm	5	100.4000	21.70944		
	0.8 mm	3	148.3333	114.11544		
	Total	61	100.5049	37.80193		
Aspartato-aminotransferasa	0.4-0.5 mm	38	26.4211	6.19342	0.20	
	0.6 mm	15	28.0000	7.68115		
	0.7 mm	5	33.0000	8.15475		
	0.8 mm	3	30.0000	7.81025		
	Total	61	27.5246	6.89349		
Alanino-aminotransferasa	0.4-0.5 mm	38	22.4053	10.48360	0.004	0.007
	0.6 mm	15	28.3333	18.15279		
	0.7 mm	5	42.2000	15.89654		
	0.8 mm	3	42.3333	15.27525		
	Total	61	26.4656	14.62266		
Gamma-glutamiltanspeptidasa	0.4-0.5 mm	38	16.3421	5.35888	0.46	
	0.6 mm	15	18.1333	6.96795		
	0.7 mm	5	15.8000	2.77489		
	0.8 mm	3	20.6667	4.72582		
	Total	61	16.9508	5.62858		
Fosfatasa alcalina	0.4-0.5 mm	38	239.6842	66.65486	0.55	
	0.6 mm	15	255.0000	33.25658		
	0.7 mm	5	267.2000	123.78489		
	0.8 mm	3	204.0000	116.05171		
	Total	61	243.9508	68.08216		

* Las comparaciones de las medias de masa grasa, índice de masa corporal y HbA_{1c} se efectuaron con el estadístico H de Kruskal-Wallis ya que no tuvieron distribución normal de acuerdo con K-S; el resto de las medias de las variables se compararon con ANOVA de un factor o sea análisis de varianza de una vía ya que conforma a K-S todas tuvieron distribución normal. Las correcciones de p para edad se efectuaron por análisis de covarianza.

Cuadro 12. Resultados de la clasificación del análisis discriminante

		Grosor íntima-media	Grupo de pertenencia pronosticado				Total
			0.4-0.5 mm	0.6 mm	0.7 mm	0.8 mm	0.4-0.5 mm
Original	Recuento	0.4-0.5 mm	37	1	0	0	38
		0.6 mm	7	6	1	1	15
		0.7 mm	1	0	4	0	5
		0.8 mm	0	0	0	3	3
	%	0.4-0.5 mm	97.4	2.6	.0	.0	100.0
		0.6 mm	46.7	40.0	6.7	6.7	100.0
		0.7 mm	20.0	.0	80.0	.0	100.0
0.8		.0	.0	.0	100.0	100.0	

**Clasificados correctamente 82.0% de los casos agrupados originales.

Cuadro 13. Coeficientes de la función de clasificación

		Grosor íntima-media			
		0.4-0.5 mm	0.6 mm	0.7 mm	0.8 mm
Peso		1.132	.977	.760	.319
Masa grasa		-9.388	-9.345	-8.661	-8.086
Índice de masa corporal		15.442	16.332	16.667	17.956
Porcentaje de grasa		2.278	2.220	1.920	1.620
Colesterol		.197	.210	.237	.291
Alanino-aminotransferasa		.407	.460	.551	.583
(Constante)		-183.319	-199.679	-209.636	-234.779

**Funciones discriminantes lineales de Fisher.

sistemáticamente menores que los clasificados con leve/normal.

DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud el sobrepeso en los niños se define como un índice de masa corporal en los centiles 85 a 95 y la obesidad en el centil 95 o más para su edad y sexo.¹⁷ En Europa la prevalencia de sobrepeso en las categorías de edad de 11, 13 y 15 años, en la mayoría de los países, oscila entre 10 y 19%; sólo en tres países no alcanza el 10%, incluidos los Países Bajos con la prevalencia más baja (8%). Los resultados del “Estudio de la OLAF 2007-2010” de Polonia han demostrado que la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad se produce en niños de 11 a 12 años

y representa 13.8 y 14.7% mientras que en los adolescentes de 17 y 18 años de edad son 7.8 y 5%, respectivamente.¹⁸ En México, la encuesta de referencia sobre nutrición poblacional es la ENSANUT; en el 2012 reportó que para la población escolar (5 a 11 años) la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad fue de 34.4% (19.8 y 14.6%, respectivamente), indicando que estas cifras no han aumentado en los últimos 6 años. La edad media en nuestro estudio fue de 10.2 (± 2.1) años y en el promedio de edad no hubo diferencia para ambos sexos. La obesidad infantil se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importante para desarrollar enfermedades cardiovasculares. Las estimaciones anteriores de prevalencia mundial de sobrepeso y obesidad infantil se hicieron realidad en la mayoría de países de diferentes



regiones del mundo, un informe de Estados Unidos demostró que entre 2007 y 2008 en niños entre 2 y 19 años de edad 16.9% eran obesos y 31.6% tenían sobrepeso.¹⁹⁻²⁰ Un informe reciente de la UNICEF (2013) señaló a Canadá, Grecia y Estados Unidos como los países con mayor prevalencia de obesidad (más de 20%) en niños de 11, 13 y 15 años, y a Estados Unidos y Canadá como con la más alta prevalencia de sobrepeso (30 y 20%, respectivamente) según la clasificación de índice de masa corporal. Curiosamente, en los últimos 10 años, en Estados Unidos, el número de obesos entre los 2 y 5 años de edad se mantuvo estable en alrededor de 17%, pero el número de extremadamente obesos está creciendo. Casi 6% de todos los niños de 18 años o menos de Estados Unidos son obesos graves, con mayor presión arterial, concentraciones de triglicéridos elevadas, estado proinflamatorio y mayor estrés oxidativo que sus pares con sólo sobrepeso u obesidad.²¹

Los niños y adolescentes con obesidad muestran signos de aterosclerosis subclínica, tolerancia a la glucosa y prediabetes. Confiar únicamente en el índice de masa corporal para definir la obesidad en los niños ha sido cuestionado durante mucho tiempo y hay datos que indican que hasta 25% de los niños con un índice normal tendrá una cantidad excesiva de grasa cuando se le mida por otros medios.²² Por este motivo en nuestro también se realizó bioimpedancia, destacando que principalmente el porcentaje de grasa corporal y masa grasa demostraron una fuerte asociación con el aumento del grosor íntima-media y con la esteatosis hepática. El porcentaje de grasa corporal es un mejor factor de predicción de los riesgos cardiovasculares que el índice de masa corporal.²³ Un alto porcentaje de grasa corporal con índice de masa corporal bajo, patrón exhibido por las mujeres estadounidenses de origen asiático, sugiere que podrían escapar de la detección de enfermedades relacionadas con la obesidad si la única medida para calcular la composición corporal fuera el índice de masa corporal.²⁴ La

medición de porcentaje de grasa corporal por bioimpedancia es superior al índice de masa corporal para predecir colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos en los hombres japoneses.²⁵ En población adolescente sana hay estudios que no han encontrado diferencias en cuanto a los valores de elasticidad vascular carotídea, ni en el espesor ni en el diámetro, entre varones y mujeres de edades comprendidas entre los 10 y los 20 años.²⁶ Se ha observado un incremento lineal del grosor íntima-media, con la edad, de 9 $\mu\text{m/año}$.²⁷ Existe una también una correlación positiva entre el grosor íntima-media carotídeo y el índice de masa corporal.²⁸ El exceso de adiposidad aumenta el contenido de grasa a músculo en el cuerpo, especialmente en los niños, que plantea el riesgo posterior de enfermedades cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólico y la enfermedad de hígado graso no alcohólica. La obesidad en los niños es un fenómeno reciente. Cunningham y su grupo realizaron una observación a largo plazo de 7 738 niños que ingresaron a jardín de niños en 1998 y fueron seguidos hasta el 2007. Entre estos niños a la edad media de 5.6 años 12.4% eran obesos y 14.9% tenía sobrepeso. A la edad de 14.1 años la frecuencia de niños obesos aumentó casi el doble hasta 20.8%, mientras que la frecuencia de sobrepeso aumentó únicamente hasta 17%. Los autores concluyeron que los niños con alto peso al nacer y sobrepeso antes de los 5 años tenían mayor riesgo de obesidad.²⁹ Muchos de estos niños y adolescentes se convertirán en adultos obesos con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Las predicciones en Estados Unidos es que el número de eventos cardiovasculares adicionales en la edad adulta, atribuibles al exceso de peso en la adolescencia, se espera que sea mayor de 100 000 en 2035.³⁰ En el grupo estudiado hubo una asociación muy importante entre la clasificación de esteatosis y el grosor íntima-media, ambos medidos por ultrasonografía; agrupando los grupos en esteatosis moderada y leve/normales se observó 2.36 veces más riesgo de íntima-media de 0.6-0.8 mm de grosor en relación con los clasificados como esteatosis

leve y sin esteatosis. En 109 niños turcos obesos de edad entre 9 y 15 años se demostró que los obesos con esteatosis resultaron con mayor aumento en el grosor íntima-media en comparación con los obesos sin esteatosis y con los controles sanos.³¹ Estudios observacionales sugieren que la enfermedad de hígado graso no alcohólico está asociada con el aumento del espesor íntima-media de la arteria carótida y con placas de ateroma carotídeas, tanto en niños como en adultos.³² La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la mayoría de países desarrollados como, por ejemplo, Estados Unidos.³³ La aterosclerosis es precursora de infarto y enfermedad coronaria, iniciándose ya en la infancia. Así, la identificación de los factores de riesgo modificables debe ser nuestra prioridad en la práctica clínica diaria.³⁴ Estos factores de riesgo incluyen concentraciones elevadas de lipoproteína de baja densidad (LDL) y bajas de lipoproteína de alta densidad (HDL), hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo y, el más importante, la obesidad.³⁵ En nuestro estudio, de acuerdo con la medición de la esteatosis, además de estar asociada con el grosor íntima-media sólo el colesterol HDL resultó significativamente diferente al comparar las medias entre normales, leves y moderadas. Los casos con esteatosis moderada tuvieron un promedio significativamente menor de colesterol HDL que los casos con esteatosis leve y ultrasonido hepático normal, que fue independiente del grosor íntima-media. Las anomalías de laboratorio incluyen elevaciones de las transaminasas hepáticas (alanina-aminotransferasa [ALT], aspartato-aminotransferasa y [AST]), fosfatasa alcalina y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT).³⁶⁻⁴¹ Estas anomalías se resuelven con la pérdida de peso.⁴²⁻⁴³ La imagen puede confirmar hígado graso indicado por el aumento de la ecogenicidad.⁴⁴⁻⁴⁶ De las pruebas de funcionamiento hepático la ALT resultó significativamente relacionada con el aumento del grosor íntima-media. En el tercer Examen de Salud y Encuesta Nacional (NHANES III) la prevalencia de ALT elevada (> 30 U/L [0.50 microkat/L]) entre los adolescentes en el centil

del 95 de su índice de masa corporal para su edad y sexo fue de 10%.⁴⁷ La prevalencia de ALT > 60 U/L (1.00 microkat/L, dos veces lo normal) entre esta misma población sin remisión fue sólo de 1%. Es de destacar que la prevalencia de ALT elevada entre los adolescentes del centil 95 o mayor aumentó a 52% entre los que informaron ingerir alcohol al menos cuatro veces al mes. La prevalencia de hallazgos ultrasónicos consistentes con hígado graso fue 22.5% en los niños japoneses (de 4 a 12 años de edad) con índice de masa corporal 20 o más.⁴⁸ En un estudio de niños chinos, que utilizó un punto de corte más alto para obesidad (IMC medio de 30.3) la prevalencia de hallazgos ultrasónicos consistentes con esteatosis hepática fue de 77%, mientras que la prevalencia de la esteatosis hepática ecográfica combinada con ALT elevada fue de 24%.⁴⁹ El colesterol en nuestro grupo de estudio, junto con otras cinco variables (peso, IMC, masa grasa, % grasa y ALT) se correlacionó significativamente con el aumento del grosor íntima-media, combinadas las variables pueden pronosticar el aumento del grosor en los niños con sobrepeso y obesidad. La obesidad se asocia con un número de cambios perjudiciales en el metabolismo de los lípidos, incluyendo altas concentraciones en suero de colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL y triglicéridos, y una reducción en el suero la concentración de colesterol HDL de aproximadamente 5%.⁵⁰ La aterosclerosis en los estudios de autopsia en niños y adultos jóvenes que murieron de causas no cardiovasculares demostró un aumento en las lesiones ateroscleróticas de la arteria coronaria y la aorta con aumento de colesterol total y colesterol LDL más bajos niveles de colesterol HDL.⁵¹⁻⁵² En los niños con niveles anormales de lípidos y lipoproteínas éstos se asociaron como marcadores indirectos de aterosclerosis, incluyendo la disfunción endotelial evaluada por la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial y el aumento del espesor íntima-media de la carótida.⁵³⁻⁵⁶ Elevados niveles de colesterol total, LDL, triglicéridos, y la relación de colesterol total/colesterol HDL, así como bajos niveles



de HDL se correlacionan con un mayor grosor íntima-media y calcio en las arterias coronarias en la edad adulta.⁵⁷

Los niños con uno o más factores conocidos de riesgo ateroesclerótico o con enfermedad primaria subyacente asociada con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular deben ser examinados para dislipidemia; la aterosclerosis en la infancia aumenta a medida que el número de factores de riesgo cardiovasculares también aumenta. Por esta razón, su presentación puede comenzar desde los dos años de edad.⁵⁸⁻⁵⁹

Una dieta deficiente y la falta de ejercicio físico⁶⁰ son los factores que más contribuyen al aumento de la prevalencia de obesidad en la infancia y al desarrollo temprano de aterosclerosis⁶¹ y enfermedad cardiovascular.⁶² Por ello, en todo programa de salud debe hacerse énfasis en la reducción de riesgo en niños y adolescentes mediante la promoción de un estilo de vida adecuado, con alimentación saludable y realización de ejercicio físico de forma regular.⁶³

CONCLUSIONES

Entre lo más relevante encontrado en este estudio tenemos que el ultrasonido como procedimiento de elección para medir el grosor íntima-media, en combinación con medias de seis variables significativas (peso, índice de masa corporal, masa grasa, porcentaje de grasa, colesterol y alanina-aminotransferasa) clasifica con exactitud 82% de los casos; tiene sensibilidad de 97.4% para clasificar a los niños pertenecientes a un grosor íntima-media de 0.4-0.5 mm, de 80% para 0.7 mm y de 100% para 0.8 mm; pero para 0.6 mm la sensibilidad baja hasta 40%. Se observó que a mayor grosor íntima-media mayor es el riesgo esteatosis hepática; obtuvimos bajos niveles de HDL cuando aquella es moderada y altos cuando es leve o el ultrasonido hepático es normal; esto resulta de gran importancia en la

práctica clínica diaria ya que estas herramientas son parte de la valoración inicial del paciente obeso y podrían pronosticar la pertenencia de un nuevo caso a un grupo de grosor íntima-media previo a la realización de ultrasonido, justificar la indicación del mismo y brindar una atención temprana y oportuna en el manejo integral de la obesidad en el niño.

El procedimiento para calcular el grosor íntima-media en niños es: tomar los datos de peso, masa grasa, índice de masa corporal, porcentaje de grasa, colesterol y alanina-aminotransferasa. Ejemplo: peso 66, masa grasa 30, IMC 28, % de grasa 41, colesterol 180 y ALT 42. Aplicando las funciones de Fisher para cada función se sustituyen los datos obtenidos: índice íntima media 0.4-0.5 = $-183.319 + 1.132 (\text{peso}) - 9.388 (\text{masa grasa}) + 15.442 (\text{IMC}) + 2.278 (\% \text{ de grasa}) + 0.197 (\text{colesterol}) + 0.407 (\text{ALT})$. -183.319 es la constante, enseguida, se hace lo mismo con la ecuación para índice 0.6 mm, luego para índice 0.7 mm y por último para el índice 0.8 mm. Aquella ecuación con la que tenga el resultado más elevado ahí se clasifica el niño como grupo pronosticado. Si se realiza el ejercicio de resolver cada ecuación con los mismos datos del caso (peso 66, masa grasa 30, etcétera) el niño será clasificado en el grupo de grosor íntima-media de la carótida derecha de 0.7 mm (por supuesto, antes de realizar el ultrasonido).

Índice íntima media 0.4-0.5 mm = $-183.319 + 1.132 (66) - 9.388 (30) + 15.442 (28) + 2.278 (41) + 0.197 (180) + 0.407 (42) = 188.081$.

Índice íntima media 0.6 mm = $-199.679 + 0.977 (66) - 9.345 (30) + 16.332 (28) + 2.220 (41) + 0.210 (180) + 0.460 (42) = 189.889$

Índice íntima media 0.7 mm = $-209.636 + 0.760 (66) - 8.661 (30) + 16.667 (28) + 1.920 (41) + 0.237 (180) + 0.551 (42) = 191.89$

Índice íntima media 0.8 mm = $-234.779 + 0.319$
(66) – 8.086 (30) + 17.956 (28) + 1.620 (41) +
0.291 (180) + 0.583 (42) = 189.749

En la siguiente dirección se puede ver la calculadora con la fórmula de predicción de índice íntima media: <https://drive.google.com/open?id=0Bxpnf5vY8Q5JSDF3MjdJZk9mZEk>

REFERENCIAS

- Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346 (16): 1221-31, Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413-9.
- Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:87–97.
- Lee SS, Park SH, Kim HJ, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol* 2010;52:579–585.
- Mennesson N, Dumortier J, Hervieu V, et al. Liver steatosis quantification using magnetic resonance imaging: a prospective comparative study with liver biopsy. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:672–677.
- Meisamy S, Hines CD, Hamilton G, et al. Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy. *Radiology* 2011;258:767–775.
- Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 2009;251:67–76.
- Yokoo T, Shieh-morteza M, Hamilton G, et al. Estimation of hepatic proton-density fat fraction by using MR imaging at 3.0 T. *Radiology* 2011;258:749–759.
- Idilman IS, Aniktar H, Idilman R, et al. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy. *Radiology* 2013;267:767–775.
- Seung S L, et al., Non-invasive assessment of hepatic steatosis: Prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 52 j 579–585.
- Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004;27:2438-43.
- Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, Nony P, Bonnet F. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* 2007;190:416-22.
- Croymans DM, Sanchez A, Barth JD, Roberts C. Carotid intima-media thickness, dietary intake, and cardiovascular phenotypes in adolescents: relation to metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010;59:533-9.
- Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:2367-72.
- Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001;104:2943-7.
- Woo KS, Chook P, Yu CW. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int Obes Relat Metab Disord* 2004;28:852-7.
- McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008;117:1216-2.
- Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120(Suppl. 4):164–92.
- Kulaga Z, Rozdzyńska A, Palczewska I, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, et al. Percentile charts of height, body mass and body mass index in children and adolescents in Poland — results of the OLAF study. *Stand Med Pediatr* 2010;7:690–700.
- Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity — 2010: progress and challenges. *Lancet* 2010;375:1737–48.
- Singh GK, Kogan MD, van Dyck PC. Changes in state-specific childhood obesity and overweight prevalence in the United States from 2003 to 2007. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:598–607.
- Daniels SR, Kelly AS. Pediatric severe obesity: time to establish serious treatments for a serious disease. *Child Obes* 2014;10:283–4.
- Khoury M, Manhiot C, Dobbin S, Gibson D, Chahal N, Wong H, et al. Role of waist measures in characterizing the lipid and blood pressure assessment of adolescents classified by body mass index. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:719–24.
- Qiang Zeng, Sheng-Yong Dong, Xiao-Nan Sun, Jing Xie, and Yi Cui. Percent body fat is a better predictor of cardiovascular risk factors than body mass index. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(7):591-600.
- Carpenter CL, Yan E, Chen S, Hong K, Arechiga A, Kim WS, Deng M, Li Z, Heber D. Body fat and body-mass index among a multiethnic sample of college-age men and women. *J Obes* 2013;2013:790654.
- Kobayashi J, Murano S, Kawamura I, Nakamura F, Murase Y, Kawashiri MA, Nohara A, Asano A, Inazu A, Mabuchi

- H.The relationship of percent body fat by bioelectrical impedance analysis with blood pressure, and glucose and lipid parameters. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(5):221-6.
26. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707-15.
27. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19:189-95.
28. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707-15.
29. Khoury M, Manlihot C, Dobbin S, Gibson D, Chahal N, Wong H, et al. Role of waist measures in characterizing the lipid and blood pressure assessment of adolescents classified by body mass index. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:719-24.
30. Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med* 2014; 370:403-11.
31. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res* 2008;63:423-7.
32. Demircioğlu F, Koçyiğit A, Arslan N, Cakmakçi H, Hizli S, Sedat AT. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis in children and adults: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(1):68-75.
33. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2007;55: 1-119.
34. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity Predicts Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents. *J Pediatr* 2010;156:592-7.
35. Rohani M, Jogestrand T, Ekberg M, van der Linden J, Källner G, Jussila R et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;179:311-6.
36. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:187187.
37. Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1871
38. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejiera RE, et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:99.
39. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428.
40. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 1997;86:238.
41. Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:408.87.
42. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428
43. Vajro P, Fontanella A, Perna C, et al. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239..
44. [Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1428.
45. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. *Acta Paediatr* 2006;95:833
46. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:190.
47. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000;136:727.
48. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002.
49. Chan DF, Li AM, Chu WC, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257.
50. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968.
51. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650.
52. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1998.
53. Juonala M, Viikari JS, Rönkämaa T, et al. Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1012.
54. Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:277.

55. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271.
56. 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;290:2277.
57. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, et al. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2008;121:924.
58. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213.
59. Brown OW, Hardin A, Lessin HR, et al. 2014 recommendations for pediatric preventive health care. *Pediatrics* 2014;133:568.
60. Roberts CK, Barnard RJ. Effects of exercise and diet on chronic disease. *J Appl Physiol* 2005;98:3-30.
61. Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res* 2007;61:653-9.
62. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
63. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity Predicts Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents. *J Pediatr* 2010;156:592-7.