

ORIGINAL

Relación triglicéridos/colesterol de la lipoproteína de alta densidad como indicador de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela



Miguel Aguirre^a, Yajaira Briceño^b, Roald Gómez-Pérez^b, Yajaira Zerpa^b, Nolis Camacho^c y Mariela Paoli^{b,*}

^a Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Maracaibo, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

^b Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

^c Unidad de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Recibido el 1 de septiembre de 2017; aceptado el 28 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 29 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Relación triglicéridos/colesterol de la lipoproteína de alta densidad;
Obesidad;
Factores de riesgo cardiometabólico;
Resistencia a la insulina

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.

Métodos: Se estudió a 1.292 niños y adolescentes entre 7 y 18 años de edad, de instituciones educativas del Municipio Libertador. Se registraron medidas antropométricas y la presión arterial. Se determinaron glucemia, insulina y lípidos en ayunas. Se calcularon la relación TG/cHDL y los índices HOMA-IR y QUICKI. Se realizó la clasificación de individuos con riesgo y sin riesgo cardiometabólico a partir de la presencia o no de 2 o más factores de riesgo. Se determinaron puntos de corte de la relación TG/cHDL a través de la construcción de curvas operador receptor (COR).

Resultados: La relación TG/cHDL presentó medias significativamente superiores en individuos púberes ($2,2 \pm 1,7$) en comparación con prepúberes ($1,8 \pm 1,5$; $p = 0,001$), sin diferencias según el género. El 14,7% ($n = 192$) de los participantes presentaba 2 o más factores de riesgo y los valores de la relación TG/cHDL fueron significativamente mayores en comparación con aquellos sin riesgo ($3,5 \pm 2,9$ frente a $1,6 \pm 0,8$ en prepúberes y $4,1 \pm 3,5$ frente a $1,8 \pm 0,9$ en púberes; $p = 0,0001$). De acuerdo con el riesgo cardiometabólico, se obtuvieron puntos de corte para la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paolimariela@hotmail.com (M. Paoli).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.10.010>

2530-0164/© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

relación TG/cHDL de 1,8 y 2,5 en prepúberes y púberes, respectivamente. Estos puntos de corte muestran riesgos (odds ratios) superiores a 2,5 para alteraciones como síndrome metabólico, colesterol no HDL elevado, obesidad abdominal y HOMA-IR elevado.

Conclusión: En esta muestra de niños y adolescentes, la relación TG/cHDL elevada demostró ser un buen marcador para predecir riesgo cardiometabólico.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Triglycerides/High density lipoprotein cholesterol ratio; Obesity; Cardiometabolic risk factors; Insulin resistance

Triglycerides/High density lipoprotein cholesterol ratio as a cardiometabolic risk marker in children and adolescents from Mérida city, Venezuela

Abstract

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

Methods: A total of 1292 children and adolescents aged 7-18 years who attended educational institutions in the Libertador Municipality were enrolled into this study. Anthropometric measurements and blood pressure values were recorded. Fasting blood glucose, insulin and lipid levels were measured. The TG/HDL ratio, HOMA-IR, and QUICKI indexes were calculated. Subjects were categorized as with and without cardiometabolic risk based on the presence or absence of 2 or more risk factors. Cut-off points for the TG/HDL ratio were determined by constructing ROC curves.

Results: Significantly higher mean TG/HDL ratios were found in pubertal (2.2 ± 1.7) as compared to prepubertal subjects (1.8 ± 1.5 ; $P=.001$), with no sex differences. Two or more risk factors were found in 14.7% ($n=192$) of the participants, in whom TG/HDL ratios were significantly higher as compared to those with no risk (3.5 ± 2.9 versus 1.6 ± 0.8 in prepubertal and 4.1 ± 3.5 versus 1.8 ± 0.9 in pubertal subjects; $P=.0001$). According to cardiometabolic risk, cut-off points for the TG/HDL ratio of 1.8 and 2.5 were found for prepubertal and pubertal children respectively. These cut-off points showed risks (odds ratio) higher than 2.5 for conditions such as metabolic syndrome, elevated non-HDL-C, abdominal obesity, and elevated HOMA-IR.

Conclusion: In this sample of children and adolescents, an elevated TG/HDLc ratio was found to be a good marker for predicting cardiometabolic risk.

© 2017 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las alteraciones en el metabolismo lipídico constituyen un elemento esencial en la formación de la placa ateromatosa, representando hasta un 50% del riesgo cardiovascular atribuible a la población¹. Hoy en día, el colesterol de la lipoproteína de baja densidad (cLDL) constituye el primer objetivo terapéutico como prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular (ECV)²; sin embargo, existe acuerdo en que la medición del riesgo coronario basado exclusivamente en cLDL no es suficiente^{3,4}, ya que alrededor del 40% de los pacientes que han presentado un evento coronario presentan valores de cLDL normales^{5,6}.

Un fenotipo de LDL pequeñas y densas (patrón B) se ha relacionado con un riesgo cardiovascular 3 veces mayor que aquel con LDL grandes^{7,8} y se ha asociado significativamente con la llamada dislipidemia aterogénica, caracterizada por triglicéridos (TG) elevados y colesterol de la lipoproteína de alta densidad (cHDL) bajo, que puede explicar del 50 al 67% de la varianza en el tamaño de la LDL^{9,10}. La prevalencia en adultos del denominado patrón B de LDL corresponde al 31-44% de la población general en los Estados Unidos^{11,12} y hasta el 34% en Japón¹³. En el 2004, Shimabukuro et al.¹⁴,

en 586 niños japoneses entre 7 y 12 años, encontraron que un 10,8% de los niños y un 4,4% de las niñas presentaron LDL pequeñas, y los principales determinantes de este patrón lipoproteico fueron las concentraciones plasmáticas más elevadas de glucosa, insulina y TG, y más bajas de cHDL.

La relación TG/cHDL puede reflejar el balance entre lipoproteínas aterogénicas y protectoras y muestra una correlación positiva con la tasa de esterificación de la HDL e inversa con el tamaño de la LDL¹⁵. En un estudio clásico, McLaughlin et al.¹⁶ observaron que la relación TG/cHDL fue el mejor predictor de insulinoresistencia (IR) y del diámetro de las LDL, donde un punto de corte de 3,5 reconoce, con una alta sensibilidad y especificidad, a los individuos con un fenotipo B de LDL y a sujetos con IR.

En población pediátrica, Hannon et al.¹⁷, en 35 adolescentes con sobrepeso, encontraron que aquellos con un índice TG/cHDL ≥ 3 presentaban una menor sensibilidad a la insulina, determinada por clamp euglicémico-hiperinsulinémico, y mayor grasa visceral que aquellos con un valor menor a este punto de corte. En Mérida, Venezuela, Quijada et al.¹⁸, en un grupo de 67 niños en etapa prepuberal, comunicaron que el 69% de los niños obesos, el 83% de los que presentaban hipertensión y el 95% de

aquellos con síndrome metabólico (SM) presentaban una relación TG/cHDL $\geq 3,5$. En un grupo de 884 individuos entre los 6 y 16 años predominantemente obesos (61%), el espesor del tabique interventricular, el espesor relativo de la pared y la masa del ventrículo izquierdo se incrementaban a medida que aumentaba 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 alanina aminotransferasa (ALT) e hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo¹⁹.

En virtud de que los cambios moleculares anteceden a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y que muchas de las variables bioquímicas implicadas en enfermedades como el SM, diabetes mellitus tipo 2 o la ECV presentan variaciones de acuerdo con el grupo étnico o etario, es importante establecer criterios claros en la edad pediátrica, que permitan una detección temprana y una intervención preventiva apropiada de niños y adolescentes en riesgo. Por ello, el propósito de esta investigación fue determinar el comportamiento de la relación TG/cHDL como indicador de riesgo cardiometabólico, así como determinar los puntos de corte de esta relación a través de la realización de curvas operador receptor (COR) en niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Materiales y métodos

Sujetos

Se realizó una investigación de tipo observacional, de corte trasversal y analítica. La muestra de sujetos proviene de 2 bases de datos; en primer lugar, del estudio «Obesidad en escolares de Mérida, Venezuela: asociación con factores de riesgo cardiovascular»²⁰, de Paoli et al., donde participaron sujetos de 7 a 9 años de edad; en segundo lugar, del proyecto denominado «Evaluación del crecimiento, desarrollo y factores de riesgo cardiometabólico en escolares y adolescentes de Mérida, Venezuela (CREDEFAR)»^{21,22}, que se llevó a cabo en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) desde marzo del 2010 hasta junio del 2011, con la participación de sujetos de 9 a 18 años de edad. En ambos estudios se realizó un tipo de muestreo por estratificación, proporcional, aleatorizado y polietápico, que garantizó la participación adecuada por sexo, por institución pública o privada (condición socioeconómica) y por ubicación geográfica, obteniéndose una muestra representativa de 1.292 niños y adolescentes entre 7 y 18 años de edad, cursantes desde segundo grado de educación básica hasta quinto año del ciclo diversificado de diferentes Unidades Educativas públicas y privadas del Municipio Libertador de la ciudad de Mérida²⁰⁻²². La ciudad de Mérida es la capital del estado y el Municipio Libertador es el más importante en desarrollo económico y densidad de población: forma parte del Área Metropolitana de Mérida. Fueron excluidos del estudio escolares y adolescentes con enfermedades crónicas, como cardiopatías, nefropatías, enfermedades endocrinológicas, inmunológicas e infecciosas, así como individuos bajo medicación que afecte las variables a estudiar, y adolescentes embarazadas. Se cumplieron las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki.

Procedimiento

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 donde se explicaban las características y los objetivos del estudio, así como, el consentimiento informado. Los participantes del estudio CREDEFAR^{21,22} fueron citados un día específico de la semana, a las 7 a. m., en ayunas, en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA, en compañía de su representante, mientras que los menores de 9 años, del estudio de Paoli et al.²⁰, fueron atendidos en las escuelas directamente. Se procedió a llenar la ficha de recolección de datos diseñada para esta investigación. Se registraron los datos de identificación personal y familiar, los antecedentes personales patológicos, la medicación actual, los antecedentes familiares, especialmente enfermedades de la esfera cardiometabólica.

Variables antropométricas y presión arterial

Se midieron las variables antropométricas en ropa interior y descalzo, siguiendo las normas y técnicas descritas por la National Health and Nutrition Examination Survey 2000²³. Se registró el peso (en kilogramos) en una báscula estándar calibrada; la talla (en centímetros) se calculó por el promedio de 3 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 circunferencia de cintura (CC) se midió utilizando una cinta métrica inextensible, en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, en espiración. La presión arterial se determinó en posición sentada, con un esfigmógrafo de mercurio, con el brazo situado a nivel del corazón, con manguito de tamaño apropiado; se utilizó el método auscultatorio y 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.

Variables bioquímicas

Para la determinación de las variables bioquímicas en el estudio CREDEFAR²² se determinaron la glucemia y la insulina basal, y el lipidograma en ayunas. La determinación de la glucemia, el colesterol total (CT), el cHDL y los TG se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la casa comercial CIENVAR por medio del autoanalizador HITACHI 911 (Roche Diagnostics, USA). 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°C con los analizadores Immulite/Immulite 1000, ensayo inmunométrico quimioluminiscente, de SIEMENS, Diagnostic Products Corporation-DPC (Los Ángeles, California), con coeficientes de variación interensayo e intraensayo de 6,5 y 5,4%, respectivamente²⁴. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA y, de acuerdo con las posibilidades, se procesaron por duplicado. En el estudio de Paoli et al.²⁰, las determinaciones de glucemia y perfil

lipídico se realizaron mediante una toma de muestra de sangre capilar que se procesó en el momento utilizando el sistema LDX plus de la casa comercial Cholestech y casete de reactivos, cuya validez se determinó previamente, donde se demostró alta correlación, así como adecuada sensibilidad y especificidad con las determinaciones estándar del laboratorio²⁵. Con estos datos se obtuvo la relación TG/cHDL; la resistencia a la insulina se calculó mediante la fórmula del Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)²⁶: $HOMA-IR = \text{insulina en ayuno } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{glucosa en ayuno (mmol/l)} / 22,5$ y el índice de sensibilidad a la insulina Quantitative Insulin-Sensitivity Index (QUICKI), usando la fórmula: $1 / ([\log \text{insulin } 0 \text{ min}] + [\log \text{glucemia } 0 \text{ min}])$ ²⁷.

Categorización de las variables

Para el estado nutricional se consideró obesidad un IMC por encima del percentil (pc) 97, sobrepeso entre los pc 90 y 97, normopeso entre los pc 10 y 90, y bajo peso un valor inferior al pc 10, según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por FUNDACREDESA²⁸. Se consideraron prepúberes aquellos con un estadio Tanner 1 y púberes individuos con un estadio Tanner 2 o mayor. Para determinar la dislipidemia se usaron las referencias locales de CREDEFAR obtenidas de la misma población ya publicadas²², y se consideró alterado para las variables TG, CT, cLDL y colesterol no HDL (cNoHDL), un valor mayor al pc 90 por edad y sexo y para cHDL un valor menor al pc 10. Para la determinación de hiperglucemia, se usó el valor de glucemia en ayunas mayor de 100 mg/dl. Para diagnosticar los valores de insulina y HOMA-IR elevados, se usaron las referencias por encima del pc 95 de CREDEFAR²⁴; esto es, insulina alta en prepúberes igual o mayor de 9 $\mu\text{IU/ml}$ y en púberes de 12 $\mu\text{IU/ml}$; HOMA-IR alto, igual o mayor de 2 en prepúberes y de 2,5 en púberes. Para el diagnóstico de SM se utilizó la clasificación de la ATP III modificada por Cook et al.²⁹ usando como puntos de corte las referencias locales^{28,29}, considerándose SM al cumplir al menos 3 criterios diagnósticos: CC (cm) > pc 90 (obesidad abdominal), PAS y PAD (mmHg) > pc 90, TG (mg/dl) > pc 90, cHDL (mg/dl) < pc 10 para edad y sexo, y glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl.

Cualquier otra especificación sobre la población, la muestra y la metodología se encuentra en los artículos publicados previamente^{20-22,24,30}. En este estudio, 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 e hiperglucemia. Los participantes se clasificaron en sin riesgo: ausencia o presencia de un solo factor de riesgo y en riesgo: presencia de 2 o más factores de riesgo.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron cargados y procesados utilizando el programa SPSS versión 20 para Windows. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas como medias aritméticas \pm desviación estándar. La asociación entre variables cualitativas se determinó con la aplicación de la prueba chi cuadrado. La diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba t de Student para

muestras no pareadas. Para buscar los puntos de corte de la relación TG/cHDL se construyeron las curvas COR; para ello, 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: $(J = \text{sensibilidad} + \text{especificidad} - 1 = S - [1 - Es])$ ³¹. Se calculó el riesgo (odds ratio [OR]) de presentación de los factores de riesgo cardiometabólico con los puntos de corte obtenidos de la relación TG/cHDL. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La muestra total estudiada consistió en 1.292 niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, de los cuales un 49,5% (n = 639) fueron del sexo masculino y un 50,5% (n = 653) del femenino. La edad promedio de la población fue de $11,70 \pm 3,30$ años, con un rango entre los 7 y los 18,9 años de edad; el 43,2% (n = 558) eran prepúberes y el 56,8% (n = 734) púberes. El 70,1% de la población estudiada presentó normopeso, el 10,8% sobrepeso y el 8,4% obesidad.

En la figura 1 se representa la frecuencia de los factores de riesgo cardiometabólico que sirvieron para categorizar la muestra de sujetos según el riesgo; hubo dislipidemia en el 28,1% de los participantes, el 11,8% presentó TG elevados, el 10,8% cLDL alto y el 10,2% cHDL bajo. El 8,5% presentó HTA o pre-HTA, el 8,4% obesidad y el 4,7% hiperglucemia. No se observaron diferencias según el sexo. La frecuencia de otros factores de riesgo cardiometabólico no usados para la clasificación de riesgo en este grupo de pacientes fueron: obesidad abdominal 10,2%, cNoHDL alto 5,3%, concentraciones elevadas de insulina 2,6%, HOMA-IR elevado 2,8% y SM 2,6%. Las concentraciones de insulina estuvieron disponibles en 917 individuos.

Al comparar los valores antropométricos y bioquímicos de los niños y adolescentes según el sexo, no se encontraron diferencias en la edad, el IMC, los valores de TG y cHDL, la relación TG/cHDL, la insulina basal y el índice HOMA-IR. Al analizar la población según la presencia o no de pubertad en la tabla 1, se evidencian diferencias significativas en todos los parámetros estudiados, siendo los valores de IMC, PAS, PAD, TG, relación TG/cHDL, insulina y HOMA-IR superiores en el grupo púber, mientras que la glucemia, el CT, el cHDL, el cLDL, el cNoHDL y el QUICKI fueron mayores en el prepúber. La relación TG/cHDL presentó una media de 1,89 en prepúberes vs. 2,20 en púberes ($p = 0,001$). No se encontraron diferencias significativas por sexo en la relación TG/cHDL en cada grupo puberal. Dadas las diferencias por desarrollo puberal, los siguientes resultados se presentan y analizan considerando esta variable.

La muestra se clasificó en individuos en riesgo y sin riesgo cardiometabólico a partir de la presencia de 2 o más factores de riesgo (tabla 2). De los 1.292 niños y adolescentes participantes, el 14,7% (n = 192) presentaba 2 o más factores de riesgo. En el grupo prepuberal, el 85% no presentaba riesgo y el 15% estaba en riesgo; en el grupo puberal, el 86% estaba sin riesgo y el 14% en riesgo. No hubo diferencias en la edad

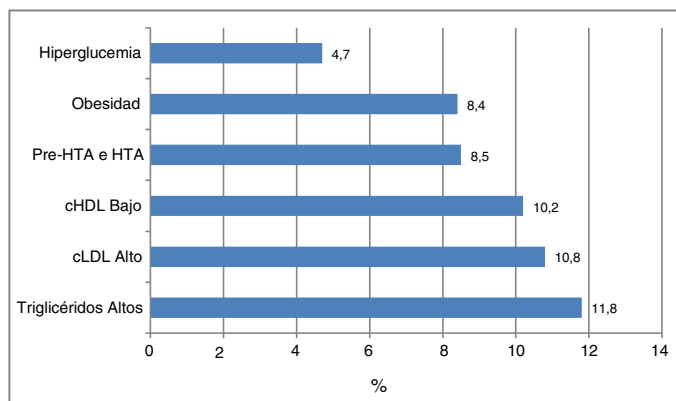


Figura 1 Frecuencia general de los factores de riesgo cardiometabólico usados para categorizar la muestra de sujetos según el riesgo. Valores expresados en porcentajes.

Tabla 1 Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la muestra estudiada según estadio puberal

Variables	Prepúberes (n = 558)	Púberes (n = 734)	Valor p
Edad (años)	8,6 ± 1,3	14,0 ± 2,3	0,0001
Sexo (F/M)	231 (41,4)/327 (58,6)	422 (57,5)/312 (42,5)	0,0001
IMC (kg/m ²)	17,0 ± 2,9	20,4 ± 3,7	0,0001
PAS (mmHg)	96,0 ± 10,5	100,8 ± 12,9	0,0001
PAD (mmHg)	63,4 ± 8,2	65,2 ± 8,9	0,0001
Glucemia (mg/dl)	87,6 ± 8,4	84,1 ± 9,1	0,0001
CT (mg/dl)	159,8 ± 25,9	152,8 ± 30,5	0,0001
TG (mg/dl)	75,6 ± 39,6	88,0 ± 52,4	0,0001
cHDL (mg/dl)	45,2 ± 11,5	42,9 ± 8,8	0,0001
cLDL (mg/dl)	99,7 ± 23,2	92,2 ± 25,7	0,0001
cNoHDL (mg/dl)	114,6 ± 25,2	109,8 ± 28,8	0,0001
TG/cHDL	1,8 ± 1,5	2,2 ± 1,7	0,001
Insulina (μIU/ml) ^a	3,0 ± 2,8	3,7 ± 3,5	0,022
HOMA-IR ^a	0,6 ± 0,6	0,7 ± 0,7	0,042
QUICKI ^a	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,016

Datos expresados en media ± DE y n (%).

cHDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad; cLDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad; cNoHDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; F: femenino; HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance; IMC: índice de masa corporal; M: masculino; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; TG: triglicéridos.

^a Realizado en 917 participantes.

ni en la distribución por sexo. Se observa que el IMC, la PA, tanto sistólica como diastólica y las variables lipídicas CT, TG, cLDL y cNoHDL ($p < 0,0001$) fueron significativamente mayores en los individuos en riesgo, incluyendo la relación TG/cHDL ($p < 0,001$), mientras que el cHDL presentó concentraciones inferiores ($p < 0,001$), tanto en prepúberes como en púberes. No se encontraron diferencias en las concentraciones de glucemia en el grupo prepuberal pero sí hubo valores más altos en el grupo puberal en riesgo ($p = 0,04$). Las variables indicativas de resistencia a la insulina como la insulina basal ($p < 0,001$) y el índice HOMA-IR ($p < 0,001$) fueron superiores y el QUICKI ($p < 0,02$) inferior en los individuos en riesgo tanto prepuberales como puberales.

A partir de la clasificación de los individuos de acuerdo con el 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 2](#), panel superior, puede detallarse la

curva COR para el grupo de niños prepúberes con un AUC de 0,779 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,720-0,838), con una sensibilidad del 73,8% y una especificidad del 70,8% para el punto de corte de TG/cHDL de 1,77 ($J = 0,446$), que se podría redondear a 1,8. La curva COR para el grupo puberal puede observarse en la [figura 2](#), panel inferior; el AUC fue de 0,826, con una sensibilidad del 69,8% y una especificidad del 81,4% para el punto de corte de 2,49 ($J = 0,512$), que se podría redondear a 2,5. El poder de este test para un error alfa de 0,05 y un IC del 95% con esta muestra de sujetos, tanto en prepúberes como púberes, fue de 1,00 (100%). Se determinó que el 35,1% ($n = 196$) de los participantes prepúberes tenían la relación TG/cHDL igual o mayor de 1,8 y el 25,9% ($n = 190$) de los púberes presentaron valores iguales o mayores a 2,5.

El riesgo relativo indirecto (RRi u OR) de tener factores de riesgo si presenta una relación TG/cHDL elevada (tomando como referencia los puntos de corte obtenidos en el análisis

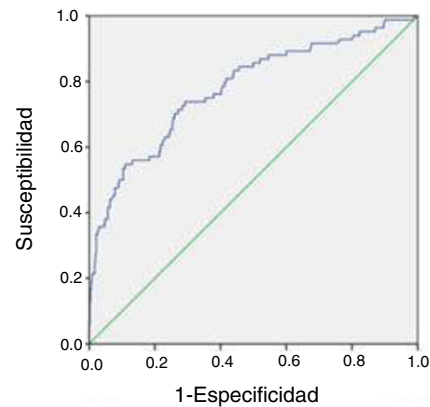
Tabla 2 Valores antropométricos, clínicos y bioquímicos según estadio puberal y presencia de riesgo cardiometabólico en la muestra estudiada

Variables	Prepúberes (n = 558)			Púberes (n = 734)		
	Sin riesgo (n = 474)	En riesgo (n=84)	Valor p	Sin riesgo (n = 628)	En riesgo (n = 106)	Valor p
Edad (años)	8,3 ± 1,3	7,9 ± 1,1	NS	13,5 ± 2,2	13,2 ± 2,4	NS
Sexo (F/M)	190 (40,1)/284 (59,9)	41 (48,8)/43 (51,2)	NS	368 (58,6)/260 (41,4)	54 (50,9)/52 (49,1)	NS
IMC (kg/m ²)	16,7 ± 2,5	18,9 ± 4,1	0,0001	19,8 ± 3,2	24,2 ± 4,4	0,0001
PAS (mmHg)	95,1 ± 9,8	101,1 ± 12,3	0,0001	99,8 ± 12,4	106,2 ± 14,6	0,0001
PAD (mmHg)	62,6 ± 7,8	67,7 ± 9,1	0,0001	64,7 ± 8,6	68,3 ± 9,7	0,0001
Glucemia (mg/dl)	87,5 ± 8,4	88,6 ± 8,2	NS	83,9 ± 8,9	85,8 ± 10,3	0,044
CT (mg/dl)	156,1 ± 22,6	180,9 ± 32,7	0,0001	149,0 ± 24,6	175,0 ± 47,6	0,0001
TG (mg/dl)	69,4 ± 30,6	110,9 ± 60,7	0,0001	78,3 ± 34,4	146,0 ± 90,7	0,0001
cHDL (mg/dl)	46,5 ± 10,8	37,6 ± 12,3	0,0001	43,7 ± 8,4	38,6 ± 9,6	0,0001
cLDL (mg/dl)	95,9 ± 20,0	121,4 ± 28,0	0,0001	89,6 ± 20,6	107,2 ± 42,1	0,0001
cNoHDL (mg/dl)	109,5 ± 21,0	143,3 ± 27,6	0,0001	105,2 ± 22,6	136,4 ± 43,1	0,0001
TG/cHDL	1,6 ± 0,8	3,5 ± 2,9	0,0001	1,8 ± 0,9	4,1 ± 3,5	0,0001
Insulina (μIU/ml) ^a	2,8 ± 2,0	6,4 ± 6,9	0,0001	3,2 ± 2,7	6,2 ± 5,4	0,0001
HOMA-IR ^a	0,5 ± 0,4	1,4 ± 1,6	0,0001	0,6 ± 0,5	1,3 ± 1,2	0,0001
QUICKI ^a	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,02	0,4 ± 0,0	0,3 ± 0,0	0,0001

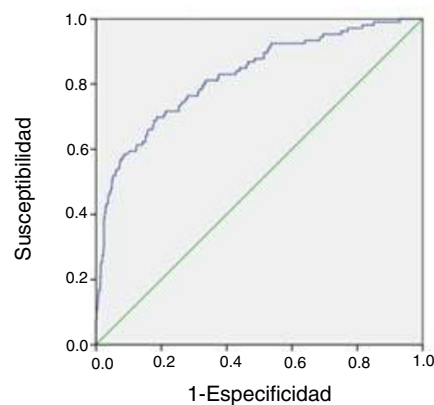
Datos expresados en media ± DE y n (%).

cHDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad; cLDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad; cNoHDL: colesterol no HDL; CT: colesterol total; HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; TG triglicéridos.

^a Realizado en 917 participantes.



Área	Error	IC 95%	p
0,799	0,030	0,720-0,838	<0,0001
Valor	Sensibilidad	Especificidad	Youden
1,15	89,3	36,8	0,260
1,51	81,0	57,7	0,386
1,77	73,8	70,8	0,446
2,51	54,8	87,7	0,424
3,05	44,0	93,2	0,392



Área	Error	IC 95%	p
0,825	0,023	0,780-0,871	<0,0001
Valor	Sensibilidad	Especificidad	Youden
1,50	92,5	43,6	0,360
2,01	81,1	64,5	0,446
2,49	69,8	81,4	0,512
3,00	58,5	90,5	0,489
3,49	50,9	95,0	0,459

Figura 2 Curvas COR para la determinación del punto de corte de la relación TG/cHDL en población pediátrica prepúber (panel superior) y púber (panel inferior) de la ciudad de Mérida, Venezuela.

Tabla 3 Riesgo de presentar algún factor de riesgo cardiovascular de acuerdo con la relación TG/cHDL (punto de corte prepúber = 1,8 y púber = 2,5)

Factor de riesgo	OR	Intervalo de confianza del 95%	p
Obesidad	2,84	1,91-4,22	0,0001
Obesidad abdominal	2,71	1,88 -3,90	0,0001
PreHTA-HTA	1,43	0,95-2,14	NS
cLDL alto	1,83	1,28-2,62	0,001
cNoHDL alto	4,41	2,65-7,33	0,0001
Hiperglucemia	1,15	0,54-2,45	NS
Insulina elevada	2,72	1,35-5,48	0,005
HOMA-IR elevado	2,59	1,32-5,07	0,005
Síndrome metabólico	25,18	7,63-83,04	0,0001

cLDL: colesterol de la lipoproteína de baja densidad; cNoHDL: colesterol no HDL; HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin resistance; PreHTA-HTA: prehipertensión e hipertensión arterial.

COR) se presenta en la [tabla 3](#). En esta muestra de niños y adolescentes, el riesgo de que un individuo con una relación TG/cHDL elevada tenga obesidad es 2,76 veces mayor, obesidad abdominal 2,82 veces mayor, cLDL alto 1,8 veces mayor, cNoHDL alto 4,29 veces mayor, concentraciones elevadas de insulina 2,68 veces mayor, índice HOMA-IR elevado 2,54 veces mayor y la asociación de 3 o más componentes del SM es 24,5 veces mayor. No se encontró elevación del riesgo de presentar pre-HTA/HTA ni hiperglucemia.

Discusión

Hoy en día, la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos es observada cada vez con mayor frecuencia entre la población pediátrica. De los factores de riesgo analizados en el presente estudio, la dislipidemia constituyó el más prevalente, con una frecuencia del 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 un 10,2%, respectivamente.

Análisis de estudios prospectivos tanto en pacientes con síndrome coronario agudo como con enfermedad coronaria estable han revelado que la hipertrigliceridemia y el cHDL bajo están íntimamente asociados con un alto riesgo cardiovascular, incluso con concentraciones de cLDL en valores óptimos^{32,33}. 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^{16,34}, e incluso, como lo demuestra un reciente estudio de caso control, ser capaz de predecir un primer evento coronario³⁵. Recientemente, Urbina et al.³⁶ demostraron que la relación TG/cHDL fue un determinante independiente de la rigidez arterial en un grupo de 893 adolescentes y adultos jóvenes (10 a 26 años de edad), e indican que el uso de esta relación puede ayudar a identificar a aquellos jóvenes que requieren intervención agresiva temprana para prevenir ECV aterosclerótica temprana.

En el presente estudio no se evidenciaron diferencias significativas por sexo en los TG, cHDL ni en la relación TG/cHDL, similar a un estudio que incluyó a 943 adolescentes entre los 11 y 14 años en la ciudad de Buenos Aires y no reportó diferencias por sexo³⁷. De allí que la mayoría de

los estudios de la relación TG/cHDL realizados en población pediátrica analizan a los individuos en conjunto, sin diferenciarlos por género. Por el contrario, al hacer la comparación de la relación TG/cHDL entre prepúberes y púberes, se encontraron diferencias significativas, con medias de 1,89 y 2,20, respectivamente, datos similares a los mostrados por Olson et al.³⁸ en un grupo de 217 individuos con una relación 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 sobre la base del estadio puberal.

En el momento de definir un punto de corte para determinar parámetro metabólico, existe el problema de la generalización de las variables sin considerar las diferencias étnicas. Es bien sabido que el antecedente genético desempeña un papel fundamental en la sensibilidad a la insulina, las medidas antropométricas y la partición lipídica, por lo que usar puntos de corte universales para variables metabólicas como la relación TG/cHDL pudiera sobrestimar o subestimar el perfil de riesgo en diferentes poblaciones³⁹. Más aún, con el hallazgo en nuestra población de bajas concentraciones de cHDL, observación que se ha venido describiendo en la región^{22,30}, que parece constituir un rasgo fenotípico de los latinoamericanos^{40,41}, y que resalta la necesidad de usar valores de referencia propios de cada localidad para detectar apropiadamente alteraciones lipídicas como factores de riesgo cardiometabólico.

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 al.¹⁹ estratificaron 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 CC elevada, glucemia 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 al.⁴² 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, presentaron una OR de 7,5 para ubicarse en el cuartil superior de las concentraciones de LDL pequeñas y densas en la adultez.

Las COR son aplicadas en el campo de la medicina para evaluar pruebas diagnósticas que permitan discriminar individuos sanos de enfermos⁴³. McLaughlin et al.¹⁶ fueron de los primeros en usar este tipo de metodología en 449 individuos aparentemente sanos y establecieron un punto de corte de la relación TG/cHDL de 3,5 como predictor de IR y de concentraciones altas de LDL pequeñas y densas. Li et al.⁴⁴ determinaron el punto de corte de la relación TG/cHDL para predecir IR en 2.652 individuos de diferentes grupos étnicos y proponen un punto de corte mayor de 3 en blancos no hispanicos y méxico-americanos, y mayor de 2 para el grupo de negros no hispanicos.

En población pediátrica, Giannini et al.⁴⁵ estudiaron el punto de corte de la relación TG/cHDL para predecir IR en un grupo de 1.452 jóvenes obesos con diferente etnicidad y determinaron que en individuos blancos, un valor de 2,27 ofrecía una OR de 6,023 veces más riesgo de presentar IR, mientras que en hispanicos y en afroamericanos las curvas COR no fueron significativas. Recientemente, Burns et al.⁴⁶, en 141 jóvenes con sobrepeso entre los 9 y 18 años, obtuvieron en el análisis COR que un punto de corte de 3 en individuos blancos y de 2,5 en negros era 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, la cuantificación de la sensibilidad a la insulina o la evaluación de enfermedad aterosclerótica subclínica, se decidió clasificar 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. Se observa que la media de la relación TG/cHDL fue de 1,60 en individuos sin riesgo y 3,50 en individuos con riesgo en el grupo prepúber, y de 1,87 entre aquellos sin riesgo y 4,18 con riesgo en el grupo de púberes ($p < 0,0001$). Los puntos de corte de la relación TG/cHDL para los grupos de prepúberes y púberes fueron 1,77 y 2,49, respectivamente, que para simplificar se redondearon a 1,8 en prepúberes y 2,5 en púberes. Al realizar un análisis de la probabilidad de presentar factores de riesgo cardiometabólico a partir de estos puntos de corte se encuentra que la mayor OR para el SM fue 25,18, lo que puede explicarse por el hecho de que tanto la hipertrigliceridemia como el cHDL bajo son parte de los criterios diagnósticos de esta entidad⁴⁷. En segundo lugar, de predicción de riesgo le sigue la presencia de cNoHDL alto (OR = 4,41), 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. La relación TG/cHDL, según algunos autores, parece

ser un mejor marcador que la estimación del cLDL en el establecimiento del riesgo cardiovascular y la monitorización del tratamiento, presentando una buena correlación con la concentración de LDL pequeñas^{48,49}.

Los puntos de corte antes mencionados también predicen más de 2,5 veces el riesgo de presentar elevación de parámetros indicativos 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 lipoproteína lipasa, la proteína transferidora de esteres de colesterol, 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, por ésteres 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 renal⁵⁰. 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 total⁵¹⁻⁵³, se encuentra en nuestro estudio que una relación TG/cHDL elevada predice un riesgo de 2,71 veces más probabilidad de presentar obesidad abdominal, un índice sustituto de la presencia de tejido adiposo visceral en el organismo.

Hasta el momento son pocos los trabajos publicados que posean muestras representativas de las diversas poblaciones 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 poblacionales, así como diferencias en la metodología empleada en las diversas investigaciones. No obstante, se proponen los valores de la relación de TG/cHDL de 1,8 y 2,5 para individuos prepúberes y púberes, respectivamente, como puntos de corte para este parámetro en los niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, recomendándose 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 y, de ser posible, seguimiento a largo plazo para evidenciar la incidencia de desenlaces en relación con el parámetro estudiado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Se agradece el financiamiento recibido por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y del Arte de la Universidad de Los Andes (CDCHTA-ULA) bajo el proyecto M-1013-11-07-AA y ADG M-10, así como del Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) del Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación, con el proyecto N.º 2012000970.

Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
2. 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;285:2486–2497.
3. Superko HR, King S 3rd. Lipid management to reduce cardiovascular risk: A new strategy is required. *Circulation*. 2008;117:560–8.
4. 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;111:213–8.
5. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D, et al., Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995;75:1196–201.
6. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Schaefer EJ. Prevalence of risk factors in men with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991;67:1185–9.
7. Mora S, Szklo M, Otvos JD, Greenland P, Psaty BM, Goff DC Jr, et al. LDL particle subclasses. LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2007;192:211–7.
8. Otvos JD, Mora S, Shalurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC. Clinical implications of discordance between LDL cholesterol and LDL particle number. *J Clin Lipidol*. 2011;5:105–13.
9. Rizzo M. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM*. 2005;99:1–14, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hci154>.
10. 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;39:453–61.
11. 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;43:838–46.
12. Austin MABJ. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260:1917–21.
13. Suehiro T, Ohguro T, Sumiyoshi R, Yasuoka N, Nakauchi Y, Kumon Y, et al. Relationship of low-density lipoprotein particle size to plasma lipoproteins, obesity, and insulin resistance in Japanese men. *Diabetes Care*. 1995;18:333–8.
14. Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. Low-density lipoprotein particle size and its regulatory factors in school children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2923–7.
15. 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;34:583–8.
16. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2005;96:399–404.
17. 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;7:260–6.
18. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarreal V, 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;9:464–71.
19. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, 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;35:158–62.
20. Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Molina Z, et al. Obesity in schoolchildren from Mérida, Venezuela: Association with cardiovascular risk factors. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:218–26.
21. Mederico M, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez-Pérez R, Martínez JL, et al. Reference values of waist circumference and waist/hip ratio in children and adolescents of Mérida, Venezuela: Comparison with international references. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:235–42.
22. Villalobos M, Mederico M, Paoli M, Briceño Y, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents from Mérida city, Venezuela: Comparison of results using local and international reference values (CREDEFAR study). *Endocrinol Nutr*. 2014;61:474–85.
23. NHANES. NHANES 1999-2000. Manuals, brochures, and consent documents [consultado 30 Mar 2013]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes19992000/current_nhanes_99_00.htm#interview_exam
24. Luna M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Camacho L, Valeri L, et al. Valores de insulina basal y poscarga de glucosa oral, HOMA-IR y QUICKI, en niños y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela. Influencia del sexo y estadio puberal (Estudio CREDEFAR). *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2014;12:177–90.
25. Villarreal V, Salas A, Paoli M, Arata-Bellabarba G. Validez de la determinación de lípidos utilizando el analizador portátil Colestech LDX. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2006;4:30–3.
26. 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;28:412–9.
27. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2402–10.
28. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Fundacredesa; 1991.
29. 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;157:821–7.
30. Rincón Y, Paoli M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Camacho N, et al. Overweight-obesity and cardiometabolic risk factors in adolescents from Mérida city, Venezuela. *Invest Clin*. 2015;56:389–405.
31. 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;17:543–54.
32. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, 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;26:890–6.
33. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, 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;51:724–30.
34. Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigrist-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, et al. Plasma triglyceride/HDL cholesterol ratio, insulin resistance, and cardio-metabolic risk in young men and women. *J Lipid Res*. 2013;54:2795–9.
35. Cordero A, Andrés E, Ordoñez B, León M, Laclaustra M, Grima A, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein

- cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol.* 2009;104:1393–7.
36. Urbina E, Khoury P, McCoy C, Dolan L, Daniels S, Kimbal T. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics.* 2013;131:e1082–90, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1726>.
 37. Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztoicz V, 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;12:229–34.
 38. 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.
 39. 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 1:509–17.
 40. Monge-Rojas R. Serum lipids and lipoprotein levels in Costa Rican 13-18 year-old teenagers. *Arch Latinoam Nutr.* 2001;51:236–43.
 41. Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Villarreal-Molina MT, Arellano-Campos O, et al. Hypoalphalipoproteinemia in populations of Native American ancestry: An opportunity to assess the interaction of genes and the environment. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20:92–7.
 42. 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;158:44–50.
 43. Grzybowski M, Younger JG. Statistical methodology: III receiver operating characteristic (ROC) curves. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 1997;4:818–26.
 44. 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.
 45. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care.* 2011;34:1869–74.
 46. Burns SF, Lee SJ, Arslanian SA. Surrogate lipid markers for small dense low-density lipoprotein particles in overweight youth. *J Pediatr.* 2012;161:991–6.
 47. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369:2059–61.
 48. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ESG, Kuivenhoven JA, Otvos JD, Wareham NJ, 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;49:547–53.
 49. 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;98:1363–8.
 50. Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:13–30.
 51. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci.* 2004;82:935–41.
 52. Rajala MW, Scherer PE, Minireview: The adipocyte —at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology.* 2003;144:3765–73.
 53. Cano R, Villalobos M, Aguirre M, Corzo G, Ferreira A, Medina M, et al. De la obesidad a la diabetes: la insulinorresistencia es un mecanismo de defensa tisular y no una enfermedad. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2017;15:20–8.