



ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD

Judit Muñoz Hernando

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

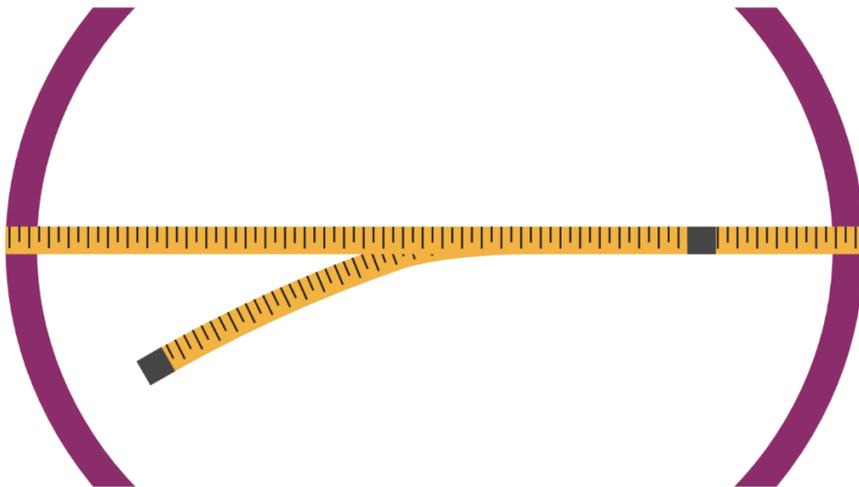
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Estudio de la relación entre la obesidad abdominal y el riesgo cardiometabólico en población general pediátrica y en población pediátrica con obesidad

JUDIT MUÑOZ HERNANDO



TESIS DOCTORAL
2022

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

Judit Muñoz Hernando

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD
ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO
EN POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por la Dra. Verónica Luque Moreno y

la Dra. Natàlia Ferré Pallàs

Departamento de Medicina y Cirugía

Unitat de Recerca en Pediatria, Nutrició i Desenvolupament Humà



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Reus 2022

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado *“Estudio de la relación entre la obesidad abdominal y el riesgo cardiometabólico en población general pediátrica y en población pediátrica con obesidad”*, que presenta Judit Muñoz Hernando para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento Medicina i Cirurgia de esta universidad.

Reus, 3 de junio de 2022

Los directores de la tesis doctoral,

Verónica Luque Moreno

Natàlia Ferré Pallàs

Agradecimientos

Me gustaría poder dedicar, brevemente, unas palabras de agradecimiento a todas aquellas personas que de manera directa o indirecta han colaborado en la elaboración de esta tesis doctoral.

En primer lugar, querría agradecer el apoyo a todo el equipo de la Unitat de Recerca en Pediatria, Nutrició i Desenvolupament Humà de la URV, tanto aquellos compañeros que forman parte del equipo actualmente, como todos los que han sido parte de él en algún momento de estos últimos 5 años. Todos y cada uno de vosotros me habéis hecho crecer tanto personal como profesionalmente. En especial debo un enorme agradecimiento a mis directoras, la Dra. Verònica Luque y la Dra. Natàlia Ferré, por vuestra paciencia, apoyo y dedicación, que sin duda alguna han contribuido a mejorar notablemente este trabajo. Así como también debo agradecer especialmente al Dr. Escribano y al Dr. Closa-Monasterolo, gracias por confiar y creer en mí, por darme esta oportunidad y haberme hecho sentir como en casa desde el primer día.

A mi familia, os debo todo lo que soy y nunca os lo agradeceré suficiente. Gracias por aceptar mis decisiones y acompañarme en el camino que he decidido seguir. Gracias por estar siempre conmigo, por celebrar mis logros, pero sobre todo por apoyarme en los momentos más difíciles. Y en especial, gracias papa, porque sé que hoy estarías orgulloso de mí. Por último, gracias a ti Ivan, por tener tanta paciencia conmigo, ayudarme y darme ánimo a diario. Gracias por no soltar nunca mi mano, no imagino a nadie mejor que tú a mi lado.

Gracias a todos, sin duda soy muy afortunada por teneros conmigo.

Índice

Lista de tablas y figuras	1
Lista de abreviaturas	2
Resumen.....	3
1. Justificación	7
2. Introducción	11
2.1. Obesidad	13
2.1.1. Definición	13
2.1.2. Obesidad en población infantil	14
2.1.3. Diagnóstico.....	15
2.1.4. Prevalencia	17
2.1.5. Subtipos de obesidad según fenotipo.....	21
2.2. Síndrome metabólico	27
2.2.1. Síndrome metabólico en población infantil.....	31
2.2.2. Fisiopatología del síndrome metabólico	36
2.3. Métodos de valoración de la composición corporal y la obesidad abdominal	43
2.3.1. Técnicas de valoración de la composición corporal.....	44
2.3.2. Indicadores antropométricos de valoración de la composición corporal	48
2.4. Relación de la obesidad abdominal con el riesgo cardiometabólico	56
2.5. Mejor indicador y punto de corte de obesidad abdominal	61
2.5.1. En población adulta.....	62
2.5.2. En población infantil y adolescente	62
3. Hipótesis.....	65
4. Objetivos	69

5.	Métodos y Resultados.....	73
5.1.	Primera publicación.....	75
	“Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values”	75
5.2.	Segunda publicación	85
	“Diagnosis accuracy of Waist-to-Height ratio to predict cardiometabolic risk in children with obesity”	85
6.	Resumen de los resultados	127
6.1.	Resumen de los resultados de la primera publicación	129
	“Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values”	129
6.2.	Resumen de los resultados de la segunda publicación.....	131
	“Diagnosis accuracy of Waist to Height ratio to predict cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity” ...	131
7.	Discusión general	133
8.	Perspectivas de futuro	141
9.	Conclusiones.....	145
10.	Financiación y conflictos de interés	149
11.	Bibliografía	153

Lista de tablas y figuras

	Página
Tabla 1. Rangos del índice de masa corporal según la organización mundial de la salud.	15
Tabla 2. Rangos del índice de masa corporal según percentiles y z-score en población infantil	17
Tabla 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en España.	19
Tabla 4. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infantil en España.	20
Tabla 5. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en adultos.	29
Tabla 6. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en adultos. Acuerdo entre IDF y AHA/NHLBI.	30
Tabla 7. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en población infantil y adolescente.	35
Figura 1. Características clínicas de los diferentes subtipos de obesidad según su fenotipo.	26
Figura 2. Fisiopatología del síndrome metabólico.	42

Lista de abreviaturas

	Sexo femenino
	Sexo masculino
AGL	Ácidos Grasos Libres
AHA/ NHLBI	American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute
DXA	Absorciometría dual de rayos X
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-IR	Modelo homeostático para evaluación de la resistencia a la insulina
IDEFICS	Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects in Children and infantS
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Masa Corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MHO	Obesidad Metabólicamente Saludable
MONW	Normopeso Metabólicamente No Saludable
MUO	Obesidad Metabólicamente No Saludable
OMS	Organización Mundial de la Salud
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Resumen

Título: Estudio de la relación entre la obesidad abdominal y el riesgo cardiometabólico en población general pediátrica y en población pediátrica con obesidad.

Justificación e introducción: El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Este exceso de grasa puede dar lugar a la acumulación de tejido adiposo visceral que, a diferencia del tejido graso subcutáneo, se asocia a un aumento del riesgo cardiometabólico. La obesidad infantil es un factor predisponente para sufrir obesidad en la edad adulta, así como mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica, por lo que el diagnóstico precoz es esencial.

Existen diferentes técnicas para la valoración del exceso de grasa corporal, pero con limitada accesibilidad en la práctica clínica diaria. El método más utilizado para el diagnóstico de la obesidad es el índice de masa corporal, pero no permite distinguir entre masa grasa o masa libre de grasa ni su distribución corporal. El índice cintura/talla es un buen marcador de tejido adiposo visceral, tanto en adultos como en niños. Su valor es estable en diferentes grupos étnicos, de edad y sexo, por lo que se dispone de un punto de corte único para el diagnóstico de obesidad abdominal en adultos de 0.50. Sin embargo, para población infantil, no se ha llegado a un acuerdo universal.

Objetivos: 1) Evaluar la capacidad diagnóstica del índice cintura/talla para predecir el riesgo cardiometabólico en un estudio longitudinal sobre población general infantil, así como en un estudio de intervención sobre

pacientes pediátricos con obesidad. 2) Hallar un punto de corte adecuado para el diagnóstico de obesidad abdominal en población pediátrica, que se asocie a un incremento del riesgo cardiometabólico. 3) Evaluar la utilidad clínica del índice cintura/talla, analizando si la reducción del mismo se asocia a una mejora del perfil cardiometabólico en pacientes con obesidad infantil.

Metodología: Esta tesis está compuesta por dos estudios:

El primero, es un estudio observacional longitudinal secundario al ensayo clínico aleatorizado EU Childhood Obesity Project (CHOP). Se incluyeron un total de 654 niños de 5 países Europeos, a los cuales se realizaron visitas de seguimiento a los 5, 5.5, 8 y 11 años de edad. En todas las visitas se tomaron medidas antropométricas, se midió la tensión arterial (a los 5, 8 y 11 años) y se analizaron triglicéridos, lipoproteínas, glucosa e insulina (y se calculó el índice HOMA-IR) en una muestra de sangre en ayunas (a los 5.5, 8 y 11 años). Para la evaluación de los indicadores de obesidad abdominal en relación a la predicción del riesgo cardiometabólico, se clasificó a todos los participantes en dos grupos, por encima o por debajo, para cada uno de los siguientes indicadores: puntuación z de IMC ≥ 2 , índice cintura/talla ≥ 90 percentil basado en las referencias de IDEFICS por edad y sexo, índice cintura/talla ≥ 0.50 e índice cintura/talla ≥ 0.55 . Además, se creó la variable binaria (sí/no) de riesgo cardiometabólico, obteniendo un “sí” aquellos participantes con dos o más factores de riesgo alterados (tensión arterial, triglicéridos, colesterol HDL o HOMA-IR).

El segundo, es un estudio observacional longitudinal prospectivo secundario al ensayo clínico aleatorizado OBEMAT 2.0. Se incluyeron 218 niños y niñas de la provincia de Tarragona, diagnosticados de obesidad generalizada según su índice de masa corporal, con edades comprendidas

entre los 8 y 15 años. Todos los participantes incluidos en el análisis acudieron a dos visitas, con un espacio de tiempo de un año (+3 meses) entre ellas. En ambas visitas se evaluó la antropometría, la tensión arterial y se analizaron triglicéridos, lipoproteínas, glucosa e insulina (y se calculó el índice HOMA-IR) en una muestra de sangre en ayunas. Se clasificó a todos los participantes dependiendo de su índice de cintura/talla en dos grupos según si estaban por encima o debajo de 0.50, 0.55 y 0.60. Para valorar el riesgo cardiometabólico se calculó una variable continua de puntuación de riesgo cardiometabólico, en base al sumatorio de las puntuaciones z de los factores de riesgo (tensión arterial, triglicéridos, colesterol HDL o HOMA-IR). Por otra parte, se calculó una variable categórica para la cual se consideró que los participantes presentaban riesgo cardiometabólico si tenían dos o más factores de riesgo alterados.

Resultados: En el primer estudio, con una muestra infantil de población general, tanto el índice cintura/talla ≥ 0.50 como el índice cintura/talla ≥ 0.55 mostraron ser buenos predictores de riesgo cardiometabólico. Aunque en edades más tempranas, sería más adecuado la utilización del punto de corte de 0.55, ya que los pacientes con un índice cintura/talla ≥ 0.55 mostraron más factores de riesgo cardiometabólico alterados y con valores significativamente más elevados comparados con aquellos con un índice cintura/talla < 0.55 .

En el segundo estudio, con una muestra de población infantil con obesidad, el índice cintura/talla de 0.50 no fue un buen predictor de riesgo cardiometabólico. Los participantes con un índice cintura/talla ≥ 0.55 y ≥ 0.60 se asociaron a un mayor riesgo cardiometabólico, siendo 0.55 el punto de corte obtenido en las curvas ROC. Además, el cambio en el índice cintura/talla en un periodo de tiempo de un año se asoció a cambios

significativos en las variables bioquímicas y en la puntuación de riesgo cardiometabólico.

Conclusiones: Un índice cintura/talla ≥ 0.55 sería el mejor predictor de riesgo cardiometabólico aumentado en niños, por tanto, sería un punto de corte indicado para el diagnóstico de obesidad abdominal. En pacientes con obesidad generalizada, el cambio en el índice cintura/talla a lo largo del tiempo predice cambios en los parámetros de riesgo cardiometabólico. Ésta es una medida rápida, económica y útil tanto en la asistencia preventiva como en el tratamiento de la obesidad infantil.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD

Judit Muñoz Hernando

1. Justificación

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

La obesidad infantil es una enfermedad con importantes consecuencias tanto a corto como a largo plazo. Su prevalencia en las últimas décadas ha ido en aumento tanto a nivel mundial como europeo y estatal. Se sabe que la obesidad infantil es un importante predisponente a padecer obesidad en la edad adulta.

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal. Actualmente, el método más utilizado para su diagnóstico tanto en adultos como en niños y adolescentes es el índice de masa corporal, aunque tiene la limitación de no ser capaz de distinguir la masa grasa corporal de la masa magra ni la distribución del exceso de grasa. Esto es especialmente importante, ya que es el exceso de grasa visceral la que está asociada a mayor riesgo cardiometabólico. Existen diferentes técnicas para la valoración de la composición corporal, pero presentan ciertas dificultades que condicionan su uso en la práctica clínica habitual, por lo que es más factible utilizar indicadores antropométricos que sean capaces de predecir el riesgo cardiometabólico.

El índice cintura/talla es un buen indicador de obesidad abdominal, fácil de medir e interpretar y ha demostrado ser estable entre diferentes grupos étnicos, de edad y en ambos sexos. En adultos, se acepta como punto de corte universal para el diagnóstico de la obesidad abdominal y como predictor de mayor riesgo cardiometabólico, un índice cintura/talla ≥ 0.50 . En niños y adolescentes, hay cierta controversia y no se ha llegado a un acuerdo para la utilización de un límite universal para el diagnóstico de obesidad abdominal.

Los trabajos incluidos en esta tesis pretenden aportar evidencia sobre la habilidad del índice cintura/talla para el diagnóstico de la obesidad abdominal en niños y adolescentes en una muestra europea con una

prevalencia de obesidad similar a la de la población general infantil europea y en otra muestra a partir de niños españoles diagnosticados de obesidad general. También se pretende mostrar el punto de corte más adecuado para predecir el riesgo cardiometabólico en las diferentes edades, en el caso del primer estudio, o en dos momentos temporales distintos, en el caso del segundo, así como evaluar si la disminución en el índice cintura/talla se relaciona con una mejora en el perfil cardiometabólico de los niños con obesidad.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD

Judit Muñoz Hernando

2. Introducción

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

2.1. Obesidad

2.1.1. Definición

La obesidad es actualmente un grave problema de salud pública, tanto en países en vías de desarrollo como en desarrollados, considerada como la epidemia del siglo XXI (1,2). Está reconocida, no solo como un factor de riesgo de otras enfermedades, sino como una enfermedad primaria crónica asociada a diversas patologías por distintas organizaciones como: National Institutes of Health, the Obesity Society y American Medical Association (3,4).

Según la organización mundial de la salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (5). La obesidad es una condición clínica que se manifiesta con un exceso de masa grasa subcutánea y/o visceral, normalmente asociada con un exceso de peso corporal, aunque también puede ocurrir en sujetos en normopeso. La acumulación de tejido adiposo visceral está directamente relacionada con el riesgo cardiovascular (6). Esta acumulación se produce cuando el exceso de grasa ya no puede acumularse en el tejido graso subcutáneo, por lo que aumentan los ácidos grasos libres circulantes, que dan lugar a su acumulación en otros depósitos de grasa, como sería el tejido adiposo visceral, o incluso pueden infiltrarse en tejidos no adiposos como el hígado, músculo, páncreas, corazón o riñón y alterar así su función metabólica (7,8). De este modo, la obesidad está relacionada con el desarrollo de un amplio número de patologías asociadas, como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipemia,

apnea del sueño, asma, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o varios tipos de cáncer (9).

2.1.2. Obesidad en población infantil

La obesidad infantil puede estar influida por diversos factores, entre ellos se encuentran los perinatales, como la obesidad de la madre antes y durante la gestación, complicaciones en el embarazo como la diabetes gestacional o el retraso de crecimiento intrauterino, el nacimiento por cesárea o la alimentación con lactancia artificial durante el primer año de vida (10).

Otros factores para el desarrollo de obesidad de gran relevancia incluyen los estilos de vida, como la baja actividad física y/o excesiva inactividad o el consumo calórico excesivo a través de la dieta (11).

La presencia de obesidad desde la infancia es especialmente preocupante, ya que supone un factor predisponente para enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (12). La mayoría de los niños que padecen sobrepeso u obesidad seguirán teniendo obesidad en la edad adulta (13) y tienen una mayor probabilidad de sufrir enfermedades no transmisibles como la diabetes, o enfermedades cardiovasculares a edades más tempranas comparados con niños en normopeso (14). La edad de inicio y la duración de la obesidad son factores importantes a la hora de valorar el riesgo asociado, tanto a corto como a largo plazo (15). De hecho, las consecuencias más importantes del exceso de peso infantil no suelen manifestarse hasta la edad adulta (16). Entre las principales complicaciones asociadas a la obesidad infantil se incluyen alteraciones neuropsicológicas, respiratorias, cardiovasculares, gastrointestinales, renales, endocrinas o músculo esqueléticas (3,11). El diagnóstico y

abordaje precoz de la obesidad infantil es clave, dado que diferentes estudios muestran que, si la reducción del peso corporal se produce de forma temprana, disminuye significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta (16).

2.1.3. Diagnóstico

Los métodos o técnicas para evaluar de forma directa la grasa corporal no son accesibles para la práctica clínica habitual (17). Debido a esto, el criterio más comúnmente utilizado para clasificar el sobrepeso y la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso corporal en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado (kg/m^2). En población adulta la OMS ha establecido unos rangos de IMC independientes de la edad y el sexo, mostrados en la tabla 1 (5,18).

Tabla 1. Rangos del índice de masa corporal según la organización mundial de la salud.

Estado nutricional	Índice de masa corporal
Bajo peso	<18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25.0-29.9
Obesidad de grado I	30.0-34.9
Obesidad de grado II	35.0-39.9
Obesidad de grado III	≥ 40

El IMC es un indicador práctico, universalmente aplicable, económico y no invasivo. Múltiples estudios defienden su utilidad, considerándolo un indicador sensible y práctico de obesidad y sobrepeso (19). No obstante, según la estratificación que realiza el IMC, el sobrepeso y la obesidad tiene

en cuenta únicamente el exceso de peso corporal, incluyendo tanto masa grasa como masa libre de grasa, puesto que esta medida no tiene la capacidad de diferenciar entre ambas. Esto supone una de las mayores limitaciones del IMC, sobretodo en determinados casos como pueden ser los atletas, con una masa muscular muy desarrollada, o en el caso contrario, las personas de edad avanzada (20). De hecho, en diversos estudios se ha visto que sujetos que se encontraban en las franjas de IMC de sobrepeso y/u obesidad moderada estaban relacionados con una menor mortalidad comparado con sujetos en normopeso (21). Otra limitación del IMC es la no diferenciación entre el tipo de obesidad según la región corporal donde se produzca la acumulación de grasa, como sería el caso de la obesidad subcutánea o ginoide, en la cual el exceso de grasa se encuentra en las caderas o muslos principalmente y la obesidad visceral o androide, en la cual la masa grasa tiende a acumularse en la región abdominal, siendo ésta última la más perjudicial para la salud (4). Esta limitación podría solventarse con la complementación de otra medida antropométrica además del IMC, como podría ser la medición de la circunferencia de la cintura o los pliegues cutáneos.

A pesar de estas limitaciones, el IMC sigue siendo el método más utilizado en la práctica diaria, puesto que otros métodos que si distinguen entre los diferentes componentes corporales, como el análisis de impedancia bioeléctrica, la densitometría o las técnicas de imagen (como absorciometría dual de rayos X, resonancia magnética o tomografía computarizada), tienen un alto coste o precisión limitada en pacientes con obesidad o limitaciones de uso por exposición a radiación o limitada accesibilidad a los equipos de medición (20).

Para el diagnóstico de obesidad en población infantil, del mismo modo que en la población adulta, se recurre al uso del IMC, pero al estar en etapas de crecimiento y con continuos cambios corporales, no es posible establecer unos puntos de corte fijos, por lo que es necesario utilizar las gráficas de percentiles de IMC según sexo y edad o bien las puntuaciones z (z-score), tal y como se muestra en la tabla 2 (22).

Tabla 2. Rangos del índice de masa corporal según percentiles y z-score en población infantil.

Estado nutricional	Percentiles	Z-score
Bajo peso	≤ 3	$\leq -2DE$
Normal	$> 3 < 85$	$> -2DE < +1DE$
Sobrepeso	≥ 85	$\geq +1DE$
Obesidad	≥ 97	$\geq +2DE$

Valores de referencia de la Organización Mundial de la Salud para niños y adolescentes de 5 a 19 años.

2.1.4. Prevalencia

A nivel mundial, la prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado notablemente en los últimos años. En adultos, desde el año 1980 hasta el 2013, la prevalencia de sobrepeso y obesidad creció en un 28% en todo el mundo y se estima que un 37% de los hombres y un 38% de las mujeres presentan un IMC superior o igual a $25\text{kg}/\text{m}^2$ (23). En Europa, un 17% de los adultos tiene obesidad, y parece que la tendencia actual de Europa se asimila a la trayectoria seguida por los Estados Unidos, donde se estima que en el año 2030 cerca del 85% de los adultos padezcan sobrepeso u obesidad (24).

En población infantil, también se ha producido un aumento en las prevalencias durante las últimas décadas, aunque los datos son más difíciles de comparar debido a la diversidad de criterios utilizados por los diferentes autores para diagnosticar la obesidad. Entre los criterios de diagnóstico más comunes se encuentran: las referencias de la OMS (22), el criterio de la International Obesity Task Force (IOTF) (25) o las curvas de crecimiento de la Fundación Orbegozo, del estudio transversal del 2004, y las del estudio longitudinal del 1988 (26).

A nivel mundial, en niños y adolescentes de 2 a 19 años, del 1980 al 2013 la prevalencia de sobrepeso y obesidad, según las definiciones de la IOTF, en países desarrollados ha incrementado del 17% al 24% y del 16% al 23% en niños y niñas respectivamente, en países en vías de desarrollo se ha visto un aumento similar en ese mismo periodo de tiempo, con un incremento del 8% al 13% en ambos sexos (23). Según datos de la OMS, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes de 5 a 19 años aumentó del 4% en 1975 hasta el 19% en 2016. En referencia a únicamente aquellos con obesidad, representaban un 1% de la población infantil en 1975 que se convirtió en más de 124 millones de niños y adolescentes en 2016 (un 7% de toda la población infantil) (5).

En Europa, los datos del estudio COSI (iniciativa europea de vigilancia de la obesidad infantil) del 2015 al 2017, basándose en los criterios de la OMS, muestran que en niños de edades comprendidas entre los 6 y 9 años la prevalencia de sobrepeso se sitúa alrededor del 29.3% en niños y del 25.8% en niñas. En cuanto a la prevalencia de obesidad se sitúa en el 12.5% en niños y en el 12.2% en niñas (27). En una revisión sistemática sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil, también en Europa, pero esta vez incluyendo solo estudios basados en las referencias de IOTF, entre

los años 2006 y 2016 la prevalencia de sobrepeso obtenida fue del 17.9%, y la de obesidad del 5.3% (2).

- Prevalencia en España

En España, la prevalencia de sobrepeso y obesidad sigue un patrón similar al europeo y mundial, con unos valores muy elevados tanto en adultos como en población infantil. En las tablas 3 y 4 se puede observar un resumen de los datos de prevalencia de los principales estudios realizados en los últimos años a nivel estatal en adultos y en población infantil.

Tabla 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos en España.

Estudio [año realización]	Rango de edad	Hombres	Mujeres
Encuesta Nacional Salud en España (MSCBS) [2017](28)	≥18	SP: 44.3 %	SP: 30.1 %
		OB: 18.2 %	OB: 16.7 %
		SP+OB: 62.5 %	SP+OB: 46.8 %
Observatorio OMS [2016](29)	≥18	SP: 44.3 %	SP: 31.3 %
		OB: 24.6 %	OB: 22.8 %
		SP+OB: 68.9 %	SP+OB: 54.1 %
ENALIA 2 (AESAN) [2013-2015] (30)	18-74	SP: 40.2 %	SP: 30.7 %
		OB: 20.3 %	OB: 14.3 %
		SP+OB: 60.5 %	SP+OB: 45.0 %
Estudio Nutricional de la Población Española (Aranceta) [2014-2015] (31)	25-64	SP: 46.5 %	SP: 32.1 %
		OB: 22.8 %	OB: 20.5 %
		SP+OB: 69.3 %	SP+OB: 52.6 %

SP: sobrepeso; OB: obesidad. Adaptada de Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos (12/11/2019) (32).

Tabla 4. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en población infantil en España.

Estudio [año realización]	Edad	Niños	Niñas
ALADINO (AESAN) [2015] (33)	6-9	SP: 22.4 %	SP: 23.9 %
		OB: 20.4 %	OB: 15.8 %
		SP+OB: 42.8 %	SP+OB: 39.7 %
COSI (Región Europea OMS) – España [2015- 2017] (27)	7	SP: 23 %	SP: 24 %
		OB: 19 %	OB: 17 %
		SP+OB: 42 %	SP+OB: 41 %
PASOS (Gasol Foundation) [2019] (34)	8-16	SP: 20.7 %	
		OB: 14.2 %	
		SP+OB: 34.9 %	
Encuesta Nacional Salud en España (MSCBS) [2017] (28)	2-17	SP: 18.3 %	SP: 18.2 %
		OB: 10.4 %	OB: 10.2 %
		SP+OB: 28.7 %	SP+OB: 28.4 %
Estudio enKid (Serra- Majem) [1998-2000] (35)	2-24	SP: 14.3 %	SP: 10.4 %
		OB: 15.6 %	OB: 12.0 %
		SP+OB: 29.9 %	SP+OB: 22.4 %
Estudio Nutricional de la Población Española (Aranceta) [2015] (36)	3-8	SP: 23,5 %	SP: 24,4 %
		OB: 18,4 %	OB: 13,3 %
		SP+OB: 41.9 %	SP+OB: 37.7 %
	9-18	SP: 27,0 %	SP: 17,3 %
		OB: 14,6 %	OB: 8,5 %
		SP+OB: 41.6 %	SP+OB: 25.8 %
Observatorio OMS [2016] (29)	5-19	SP: 23,9 %	SP: 22,6 %
		OB: 13,1 %	OB: 8,4 %
		SP+OB: 37.0 %	SP+OB: 31.0 %

SP: sobrepeso; OB: obesidad. Adaptada de Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos (12/11/2019) (32).

Se estima que el sobrepeso y la obesidad son la quinta causa de muerte a nivel mundial y que contribuyen al menos a 2.8 millones de muertes al año (24). La obesidad está relacionada con una reducción de la esperanza de vida de hasta 10 años, de hecho, por encima del rango de 22.5 a 25kg/m² de IMC cada aumento de 5kg/m² está asociado con un incremento del 30% de la mortalidad (37).

2.1.5. Subtipos de obesidad según fenotipo

Hay una gran evidencia científica sobre la asociación de la obesidad y el aumento del riesgo a sufrir enfermedades cardiometabólicas. No obstante, a pesar de ello, sorprendentemente, en algunos casos se ha visto que padecer obesidad o tener un IMC elevado está relacionado con un mejor pronóstico de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria o hipertensión, en comparación con aquellos con un IMC menor. Este fenómeno es lo que se conoce como la “paradoja de la obesidad”(38). Actualmente, según su fenotipo y riesgo cardiometabólico asociado, se han establecido tres subtipos de obesidad (Figura 1): “Obesidad Metabólicamente No Saludable (MUO, de las siglas en inglés de *Metabolically Unhealthy Obesity*)”, “Obesidad Metabólicamente Saludable (MHO, de las siglas en inglés de *Metabolically Healthy Obesity*)” y “Normopeso Metabólicamente No Saludable (MONW, de las siglas en inglés de *Metabolically Obese Normal Weight*)” (39,40).

El primer grupo, denominado MUO, se caracteriza por la presencia de un tejido adiposo disfuncional, mayor infiltración de células inmunitarias, un estado pro-inflamatorio elevado y una reducida capacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse. Esto conduce a un aumento de la

deposición de grasa ectópica, dando lugar a lipotoxicidad, resistencia a la insulina en tejidos periféricos y diversos trastornos metabólicos (41). Aquellos con MUO suelen presentar un tejido adiposo subcutáneo disminuido y un tejido adiposo visceral aumentado (42), de hecho, en varios estudios se ha visto que, pese a no haber diferencias entre el z-score del IMC entre grupos con MUO y MHO, el grupo metabólicamente no saludable tenía un índice cintura/talla significativamente superior que el saludable, confirmando la diferente distribución del tejido adiposo abdominal entre ambos grupos (característica que subyace en las alteraciones metabólicas asociadas) (43).

En referencia al siguiente grupo, la MHO, encontramos aquellos individuos con un IMC elevado que, sin embargo, presentan un perfil metabólico saludable, con un tejido adiposo subcutáneo elevado, sensibilidad a la insulina preservada, presión arterial, regulación de la glucosa, lípidos y enzimas hepáticas normales, así como un perfil hormonal, inflamatorio e inmunológico normal (44,45). Se ha visto que niños y adolescentes con obesidad diagnosticados como metabólicamente saludables tenían un perfil metabólico significativamente mejor que sus pares con MUO pero peor comparado con los sujetos en normopeso (46).

A pesar de que ha sido descrita desde los años 80, actualmente no hay una definición universalmente aceptada de la MHO ni en adultos ni en niños. Los diferentes estudios realizados sobre esta condición utilizan diferentes criterios para su definición como un menor nivel de resistencia a la insulina (47,48), la ausencia de síndrome metabólico (49–52), la combinación de ambos criterios (53) o la presencia de un perfil tensional, glucémico y lipídico favorable, junto con la ausencia de hepatoesteatosis (54). Es por este motivo que hay un rango muy amplio en las prevalencias de MHO

según los diferentes autores, que varía desde un 3% hasta un 80% de los niños con obesidad (55).

En el 2018 se llevó a cabo una revisión sistemática exploratoria con el objetivo de proponer la primera definición de MHO pediátrico basada en el consenso (56). Según esta definición, para diagnosticar a los niños con MHO en primer lugar se debería determinar la obesidad a través del IMC por edad según los criterios de la OMS, y además se debían cumplir todos los siguientes criterios en referencia a las variables de riesgo cardiometabólico: colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) > 40 mg/dl o > 1,03 mmol/l, triglicéridos ≤ 150 mg/dl o ≤ 1,7 mmol/l, presión arterial sistólica y diastólica ≤ percentil 90 y una medida del metabolismo de la glucosa (en la cual no se llegó a un consenso y puede incluir glucosa plasmática en ayunas ≤ 100 mg/dl o medición de la insulina, entre otras) (56). Varios autores han señalado diversas limitaciones en esta definición, como no incluir la resistencia a la insulina o indicadores de adiposidad visceral (43,44).

El grupo de MHO, incluye desde sujetos en buena forma física pero con una elevada masa muscular, por lo que tienen un alto IMC, hasta sujetos con una elevada cantidad de masa grasa subcutánea, pero no visceral, por tanto, con un aumento de la hiperplasia de los adipocitos subcutáneos manteniendo una regulación metabólica y sensibilidad a la insulina normales (57,58). Los niños con MHO son significativamente más jóvenes, con menor IMC, circunferencia de la cintura y cadera, y unos niveles de insulina plasmática y un modelo homeostático para evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) más bajos en comparación con aquellos con MUO (59). Además la MHO es más común en estadios prepuberales y en el sexo femenino (59,60).

En un estudio longitudinal, con un seguimiento de un año a niños con obesidad, la mayoría de los niños inicialmente catalogados en el grupo de MHO y en el de MUO continuaron en la misma categoría al final del seguimiento (68% y 62% respectivamente). Aquellos que cambiaron de MHO a MUO eran más frecuentemente hombres, con más sobrepeso al inicio y no redujeron el grado de sobrepeso durante el estudio en comparación con los que permanecieron en el rango metabólicamente saludable. Además, durante ese año entraron en la pubertad más frecuentemente aquellos que cambiaron de la categoría saludable a la no saludable comparado con los que se mantuvieron en ella (60).

En líneas generales se podría decir que los MHO presentan, por tanto, un menor riesgo cardiometabólico y menor mortalidad asociada, aunque hay cierta controversia. Algunos estudios han relacionado a los MHO con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y enfermedad del hígado graso de igual modo que los no saludables (61). Este riesgo elevado se ha visto sobre todo en estudios realizados con un largo periodo de seguimiento (superior a 10 años), en los que aproximadamente de un 30% a un 50% de los sujetos con MHO pasaban al grupo de MUO a lo largo de los años (39,40,62), aunque también se han realizado estudios con un largo periodo de seguimiento a lo largo del cual no ha aumentado el riesgo de enfermedad asociada (57).

Por último, el subgrupo MONW, se encuentra formado por individuos con peso e IMC dentro del rango normal pero con un exceso de grasa visceral además de la presencia de las alteraciones cardiometabólicas típicas de la obesidad (63). A pesar de que no hay una definición universal aceptada, se caracterizan por una mayor proporción de tejido adiposo visceral, hipertrofia de los adipocitos, hiperinsulinemia y menor sensibilidad a la

insulina, dislipemia y mayor nivel plasmático de citoquinas proinflamatorias. En diversos estudios también se ha relacionado con la presencia de diabetes tipo 2 y con una mayor rigidez arterial y arteriosclerosis carotídea (39,40). En varios estudios prospectivos se obtuvo un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1.5 a 3 veces mayor en los sujetos MONW comparados con los sujetos con normopeso metabólicamente saludables, y comparados con sujetos con MHO (62). La prevalencia de MONW se sitúa entre el 5 al 30% de los individuos considerados normopeso según el IMC (64), según los criterios utilizados para su definición, es decir, de cuántos factores de riesgo cardiometabólico se consideran necesarios. En población infantil su detección es muy poco frecuente, puesto que en niños que se encuentran en normopeso es poco habitual la realización de exámenes complementarios (65).

Se ha visto que la circunferencia de la cintura y el índice cintura/talla son indicadores útiles para el diagnóstico y la diferenciación de los grupos MUO, MHO y MONW (39). La circunferencia de la cintura, incluso ajustada por IMC, está significativamente correlacionada con el riesgo de sufrir anomalías metabólicas. En diversos estudios se ha demostrado que el grupo de obesidad metabólicamente no saludable padecía obesidad abdominal, y comparando el grupo de MONW con normopeso metabólicamente saludable, los primeros presentaban unos valores de circunferencia de la cintura mucho más elevados que los segundos. Con datos de la cohorte NHANES III, se ha encontrado que personas normopeso según IMC y distribución central de la grasa corporal padecían una mayor mortalidad total y cardiovascular que las personas con obesidad según IMC (66,67).

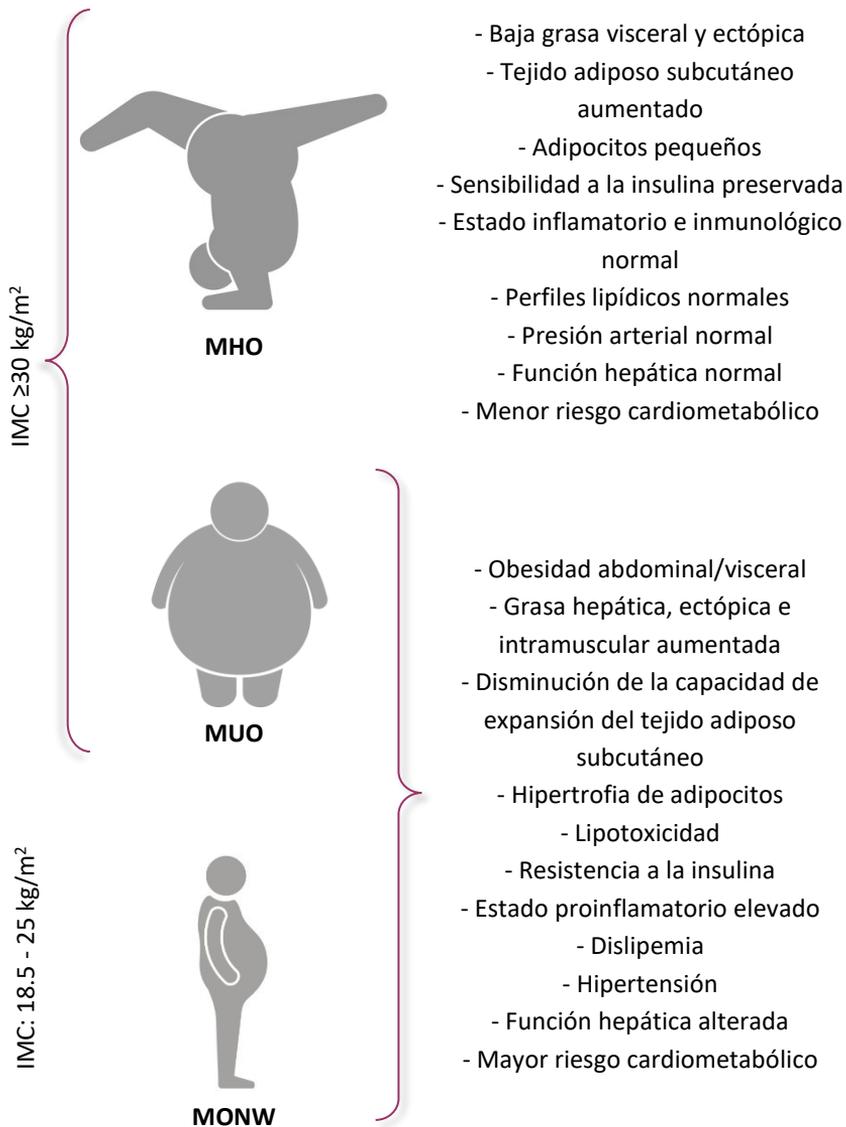


Figura 1. Características clínicas de los diferentes subtipos de obesidad según su fenotipo. MHO: obesidad metabólicamente saludable; MUO: obesidad metabólicamente no saludable; MONW: normopeso metabólicamente no saludable.

2.2. Síndrome metabólico

Es bien conocido que la obesidad, hipertensión, dislipemia o hiperglucemia por si solas son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pero hay una gran evidencia que apoya el hecho de que la agrupación de varios de estos factores de riesgo aumenta aún más el riesgo de enfermedad coronaria (68). Las personas con síndrome metabólico tienen el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellas que no lo padecen, y hasta cinco veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (69). Además, este síndrome a menudo se asocia con otras enfermedades como el hígado graso, cálculos biliares de colesterol, apnea obstructiva del sueño, gota, depresión, enfermedades musculoesqueléticas o síndrome de ovario poliquístico (70).

Desde antes de los años 90, ya fueron surgiendo diversas agrupaciones de factores de riesgo cardiometabólico, como por ejemplo el “síndrome X”, sugerido por el Profesor Reaven, que incluía intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, hipertensión y resistencia a la insulina, esta última considerada como la pieza clave del síndrome X (71). Poco después, el profesor Kaplan, propuso otro conjunto de factores de riesgo denominado “el cuarteto de la muerte”, en el cual se incluye: obesidad en la mitad superior del cuerpo, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia e hipertensión (72). No fue hasta 1998 cuando la OMS creó la primera definición internacionalmente reconocida del síndrome metabólico (73). En ella propusieron como condición principal para su diagnóstico tener resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa o bien diabetes mellitus tipo 2, además de esta condición se debían presentar 2 factores de riesgo adicionales entre los que se encontraban: tensión arterial elevada, triglicéridos en plasma elevados y /o bajos niveles de

colesterol HDL, obesidad central y microalbuminuria. Para todos estos factores de riesgo se propusieron puntos de corte con los cuales categorizar según patológico o no (74). Desde la publicación de esta definición se han propuesto diversas modificaciones a lo largo de los años, cayendo en desuso ésta inicialmente propuesta por la OMS. Actualmente, en la población adulta, los criterios de referencia más utilizados para el diagnóstico del síndrome metabólico son los establecidos por la International Diabetes Federation (IDF) en el 2005 (75) o los de la American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/ NHLBI) también en el 2005 (70). Debido a que en los últimos años ha habido un incremento en la evidencia del papel de la adiposidad abdominal en el desarrollo del síndrome metabólico, en estas definiciones más actuales gana importancia la obesidad abdominal, medida a través de la circunferencia de la cintura (69), excepcionalmente en el caso de la definición de la IDF, puesto que es un requisito indispensable. En la tabla 6 se muestra una comparativa entre los criterios de la definición inicialmente propuesta por la OMS y los de las dos definiciones más actuales y utilizadas hoy en día. Las dos definiciones utilizadas actualmente (IDF y AHA/ NHLBI) son idénticas en todos los criterios excepto en lo referente a la obesidad abdominal y, aunque pueda parecer una sutil discrepancia, puede marcar una gran diferencia. Por ejemplo, en el caso de una persona con hiperglucemia, hipertensión e hipertrigliceridemia pero con una circunferencia de la cintura normal, utilizando los criterios de la AHA/ NHLBI sí padecería síndrome metabólico, pero si por el contrario recurrimos a los criterios de la IDF, al tener una cintura normal no podríamos diagnosticarla de síndrome metabólico.

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en adultos.

Medida clínica		OMS	IDF	AHA/ NHLBI
Criterios requeridos		RI más 2 de los siguientes	CC elevada más 2 de los siguientes	Al menos 3 de los siguientes:
Glucemia		IG /RI/ DM2	≥ 100 mg/dL o DM2	≥ 100 mg/dL *
		TG: ≥150 mg/dL	TG: ≥150 mg/dL*	TG: ≥150 mg/dL*
Dislipemia	Hombres	C-HDL: < 35 mg/dL	C-HDL: < 40 mg/dL*	C-HDL: < 40 mg/dL*
	Mujeres	C-HDL: < 39 mg/dL	C-HDL: < 50 mg/dL*	C-HDL: < 50 mg/dL*
Tensión arterial		TAS ≥ 140 mmHg	TAS ≥ 130 mmHg*	TAS ≥ 130 mmHg*
		TAD ≥ 90 mmHg	TAD ≥ 85 mmHg*	TAD ≥ 85 mmHg*
		IMC >30kg/m ²		
Obesidad	Hombres	Índice cintura/cadera > 0.9	CC: Puntos de corte específicos	CC ≥ 102 cm
	Mujeres	Índice cintura/cadera > 0.85	por población	CC ≥ 88 cm
Otros		microalbuminuria		

OMS: organización mundial de la salud; IDF: International Diabetes Federation; AHA/ NHLBI: American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute; RI: resistencia a la insulina; IG: intolerancia a la glucosa; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; CC: circunferencia de la cintura. *O en tratamiento farmacológico específico.

Debido a la falta de un criterio común, cada autor decide y justifica cual utiliza, lo que provoca que los resultados de las distintas investigaciones relacionadas con el síndrome metabólico no sean del todo comparables en función de la definición escogida, y por tanto la prevalencia de síndrome metabólico no pueda expresarse como un valor único sino que se sitúa entre un 10% al 40% de la población mundial (76). Como consecuencia, en el 2009, los representantes de la IDF y la AHA/NHLBI intentaron resolver las discrepancias entre ambas definiciones de síndrome metabólico para poder obtener una definición universal. Finalmente, ambas partes coincidieron en que la obesidad abdominal no debe ser un requisito previo para el diagnóstico, sino uno de cinco criterios, por lo que para el diagnóstico de síndrome metabólico el único requisito previo es la presencia de tres de cinco factores de riesgo. En la tabla 7 se muestra el resultado de la definición común que publicaron en la declaración conjunta de 2009 (77).

Tabla 6. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en adultos. Acuerdo entre IDF y AHA/ NHLBI.

Medida clínica	Puntos de corte categóricos
CC elevada	Puntos de corte específicos por población y país
Triglicéridos elevados*	≥150 mg/dL
C-HDL reducido*	< 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres
Tensión arterial elevada*	TAS ≥ 130 mmHg TAD ≥ 85 mmHg
Glucemia elevada*‡	≥ 100 mg/dL

IDF: International Diabetes Federation; AHA/ NHLBI: American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute; CC: circunferencia de la cintura; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. *O en tratamiento farmacológico específico. ‡La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tendrán síndrome metabólico según los criterios propuestos.

2.2.1. Síndrome metabólico en población infantil

El sobrepeso y la obesidad infantil, especialmente cuando se produce en edades muy tempranas, son un factor de riesgo importante para el desarrollo del síndrome metabólico en edades pediátricas y adultas, (78). Una revisión sistemática del año 2013, reveló que la prevalencia de síndrome metabólico en niños en normopeso se situaba alrededor del 3% (0–19.2%), aumentando hasta el 11.9% (2.9–29.3%) cuando se analizaban los niños con sobrepeso, y de hasta un 29.2% (10–66%) en el caso de niños con obesidad (79). El síndrome metabólico en la infancia predispone significativamente al desarrollo de enfermedades metabólicas en la edad adulta (80).

Las definiciones aceptadas para el diagnóstico del síndrome metabólico en adultos no son válidas para su uso en niños y adolescentes, dado que el crecimiento interfiere con las variables que lo definen (81). Durante la infancia el organismo de los niños se desarrolla de un modo muy acelerado, lo que provoca cambios constantes en los valores de los diferentes factores de riesgo del síndrome metabólico (82), además, durante la pubertad se producen cambios fisiológicos en la adiposidad y la sensibilidad a la insulina, desarrollando una resistencia fisiológica transitoria a ésta (83). No obstante, la mayoría de criterios de evaluación o diagnóstico del síndrome metabólico en población infantil se basan en adaptaciones de los establecidos para adultos, modificando los puntos de corte para obtener valores más moderados (84). En la tabla 8 se muestran las diferentes definiciones que desde el año 2003 se han propuesto para diagnosticar el síndrome metabólico en niños y, aunque entre ellas difieren en los puntos de corte, tanto en el valor como en la utilización de límites fijos o bien percentiles por edad y sexo, todas coinciden en incluir los siguientes componentes: hiperinsulinemia o metabolismo alterado de la glucosa o resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad abdominal (85).

Una de las primeras definiciones adaptadas que surgieron para adolescentes de 12 a 19 años fue la de Cook et al. (86). Dado que previamente no había ningún criterio establecido para población infantil, se modificaron los criterios para adultos a los valores representativos más cercanos que se pueden obtener de los datos de referencia pediátricos, y como en el caso de la circunferencia de la cintura no tenían valores de referencia pediátrico clasificaron a los participantes según percentiles internos por edad y sexo, considerando obesidad abdominal aquellos con una circunferencia de la cintura por encima del percentil 90 de su muestra.

Unos años después, se desarrolló uno de los criterios más utilizados aún hoy en día en investigación para el diagnóstico de síndrome metabólico en niños y adolescentes, que es el propuesto por la IDF en el año 2007 (87). Dadas las diferencias en el desarrollo entre niños y adolescentes, dividen su definición en tres grupos de edad: de 6 a <10 años, de 10 a <16 años y ≥ 16 años. Para el primer grupo, consideran que por debajo de los 10 años el síndrome metabólico como tal no puede diagnosticarse, pero si recomiendan valorar si hay obesidad abdominal, que se daría en el caso de una circunferencia de la cintura ≥ 90 percentil por edad y sexo, y en ese caso promover la pérdida de peso en estos niños. A partir de los 10 años ya consideran factible diagnosticar el síndrome metabólico y, de igual manera que en un inicio en población adulta, tener obesidad abdominal supone un requisito indispensable además de la presencia de dos o más de los otros componentes. En el caso de los adolescentes de 16 años o más se utilizarán los mismos criterios que para la población adulta, y para los menores de 10 a <16 años proponen valores de referencia adaptados. Para la circunferencia de la cintura también recurren a la utilización de percentiles, pero en este caso en vez de percentiles internos (como en la definición de Cook et al.) recomiendan buscar referencias específicas según la población de estudio.

A pesar de que la definición de la IDF argumenta que en niños con una edad inferior a 10 años no puede diagnosticarse el síndrome metabólico como tal, se ha visto en diversos estudios que en niños prepúber ya hay complicaciones cardiometabólicas y por tanto sería conveniente tener referencias para estas edades (88). Para solventar esta necesidad surge la definición del estudio IDEFICS (Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects in Children and infants), una cohorte de 16228 niños reclutados en 8 países europeos (89). Este proyecto proporciona valores de referencia para niños de 2 hasta <11 años y propone una nueva definición de síndrome metabólico (90). En la definición propuesta por IDEFICS, ningún criterio tiene puntos de corte fijos, en todos los casos se recurre a los percentiles por edad y sexo proporcionado por los diferentes estudios del proyecto: la referencia de Nagy et al. (91) para la circunferencia de la cintura, la referencia de Barba et al. (92) para la tensión arterial sistólica y diastólica, la referencia de De Henauw et al. (93) para los valores de triglicéridos y colesterol HDL y, por último, la referencia de Peplies et al. (94) para los percentiles de HOMA-IR y glucemia.

Debido a que no existe una definición universal para población infantil, diversos autores recomiendan el uso de una puntuación continua de riesgo cardiometabólico. Esta puntuación se obtiene calculando las puntuaciones z de cada variable del síndrome metabólico, por ejemplo: circunferencia de la cintura, tensión arterial, HOMA-IR, colesterol HDL y triglicéridos (dado que el colesterol HDL está inversamente relacionado con el riesgo cardiometabólico, es necesario multiplicar su puntuación z por -1), y a continuación se suman todas las variables para crear la puntuación de riesgo de síndrome metabólico. Una puntuación más alta es indicativa de un perfil de síndrome metabólico y/o de riesgo cardiometabólico menos favorable (95).

La prevalencia de síndrome metabólico en población infantil y adolescente con obesidad se encuentra en un rango que va del 30% al 72% (96) ya que, al igual que sucede en adultos, estas prevalencias dependen de los criterios y referencias para su diagnóstico. De hecho, en un estudio con una gran muestra de niños y adolescentes con obesidad sólo un 9% de éstos cumplía con los requisitos de todas las definiciones más utilizadas (97).

Tabla 7. Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico en población infantil y adolescente.

Medida clínica	Cook et al.	IDF	IDEFICS
Criterios requeridos	Al menos 3 de los siguientes	CC elevada más 2 de los siguientes	Al menos 3 de los siguientes
Glucemia	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL/DM2	o HOMA-IR ≥ 90 percentil por edad y sexo
Dislipemia	TG: ≥110 mg/dL	TG: ≥150 mg/dL	TG: ≥ 90 percentil por edad y sexo
	C-HDL: ≤ 40 mg/dL	C-HDL: < 40 mg/dL	C-HDL: ≤ 10 percentil por edad y sexo
Tensión arterial	TAS o TAD ≥ 90 percentil por edad, sexo y talla	TAS ≥ 130 mmHg o TAD ≥ 85 mmHg	TAS o TAD ≥ 90 percentil por edad, sexo y talla
Obesidad abdominal	CC ≥ 90 percentil por edad y sexo	CC ≥ 90 percentil por edad y sexo	CC ≥ 90 percentil por edad y sexo

IDF: International Diabetes Federation; CC: circunferencia de la cintura; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: modelo homeostático para evaluación de la resistencia a la insulina; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

2.2.2. Fisiopatología del síndrome metabólico

Las primeras hipótesis sobre el desarrollo del síndrome metabólico situaban a la resistencia a la insulina como principal causante del mismo, de hecho, así se consideró en las primeras definiciones. No obstante, aún hoy en día sigue sin estar del todo claro los mecanismos a través de los cuales se producen todos los factores de riesgo cardiovasculares asociados a este síndrome. Otra hipótesis que se ha barajado recaería en la obesidad como desencadenante de la mayoría de las vías implicadas en el desarrollo del síndrome metabólico, dado que ésta se ha asociado significativamente con todos los factores de riesgo (76), sobre todo la obesidad abdominal y el tejido adiposo visceral, por lo que la circunferencia de la cintura se considera un gran predictor del síndrome metabólico (98). El tejido adiposo no es solo un depósito de almacenamiento de energía, sino que es un órgano endocrino, los adipocitos son metabólicamente activos secretando hormonas con efecto en el apetito, la saciedad y el metabolismo energético del cuerpo (99). Actualmente la patogénesis del síndrome metabólico sigue en debate dada la gran interrelación que hay entre los diferentes factores predisponentes (Figura 2).

- Obesidad abdominal y estado pro-inflamatorio

El tejido adiposo aporta una gran cantidad de péptidos bioactivos, las adipocinas. Esto incluye hormonas clásicas (como la leptina), factores de crecimiento (como el factor de crecimiento similar a la insulina-1), mediadores inflamatorios, enzimas y metabolitos (como los ácidos grasos) (100). Durante la obesidad se producen cambios en la distribución del tejido adiposo, además de un aumento del número de adipocitos y del tamaño de éstos, lo que produce alteraciones en la liberación de las adipocinas, con consecuencias perjudiciales sobre el metabolismo local y periférico de la glucosa y los lípidos y sobre la inflamación (101). Se ha demostrado que los niveles alterados de

adipocinas son una característica común no solo en la obesidad, sino también en el síndrome metabólico en población infantil y adolescente (100). La adiponectina, la leptina y la resistina son adipocinas que actúan como moduladores endocrinos del metabolismo de la glucosa y los lípidos insulino-dependientes en el músculo esquelético y el hígado.

La adiponectina, es una hormona producida y secretada por los adipocitos con acción antiinflamatoria que mejora el metabolismo de la glucosa mediante el aumento de la sensibilidad a la insulina. En el hígado inhibe tanto la expresión de enzimas gluconeogénicas hepáticas como la tasa de producción de glucosa endógena, en el músculo aumenta el transporte de glucosa y mejora la oxidación de ácidos grasos. Se considera que tiene acción protectora contra el desarrollo de diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Sus niveles plasmáticos se ven reducidos en personas con obesidad o diabetes (102).

En el lado opuesto se encuentra la resistina, con efectos antagonistas sobre la sensibilidad a la insulina y proinflamatorios (101) Tanto en adultos como en niños se han relacionado niveles elevados de resistina con obesidad (103).

La leptina, es una hormona supresora del apetito que además regula mecanismos metabólicos periféricos en el músculo esquelético, hígado y páncreas (101). Paradójicamente, la mayoría de las personas con obesidad tienen niveles altos de leptina circulante como resultado de lo que se ha caracterizado como resistencia a la leptina lo que provoca una falta de disminución adecuada del apetito o disminución de la masa grasa a pesar de tener niveles relativamente altos de leptina. Se ha visto que esto puede ocurrir ya desde la infancia. Los niveles aumentados de leptina se correlacionan con un mayor riesgo cardiovascular (104) y con el IMC tanto en adultos como en niños, además se han asociado con parámetros metabólicos alterados como el HOMA-IR o los niveles de lípidos (105).

El tejido adiposo también produce citoquinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la proteína C reactiva (PCR), las cuales se ven aumentadas con el exceso de grasa visceral y se han asociado significativamente con un aumento de la incidencia de síndrome metabólico i riesgo cardiovascular (106).

La obesidad abdominal tiene un papel fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico, de hecho, se ha visto que en sujetos con síndrome metabólico pero sin obesidad abdominal las citoquinas proinflamatorias como IL-6 o PCR no estaban aumentadas, a pesar de tener un IMC elevado (106).

- Resistencia a la insulina

La glucosa, que es la fuente de energía del cuerpo, se almacena en el músculo e hígado en forma de glucógeno (107). La insulina es una hormona producida en las células beta del páncreas con diversas funciones, entre ellas el aumento de la captación de glucosa en el músculo e hígado y la inhibición de la lipólisis y la gluconeogénesis hepática (108).

La resistencia a la insulina se produce cuando el páncreas sigue produciendo y secretando insulina, pero las células diana no responden de manera efectiva a las concentraciones sanguíneas de ésta, lo que da lugar a una sobre estimulación a las células beta del páncreas para producir cada vez niveles más altos de insulina derivando a un estado de hiperinsulinemia. Por tanto, la hiperinsulinemia es uno de los signos que indican desarrollo de resistencia a la insulina, la cual se observa principalmente en hígado, músculo y tejido adiposo (107). Cuando se produce la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, se altera la inhibición de la lipólisis mediada por la insulina, lo que conduce a un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes que inhiben aún más el efecto antilipolítico de la insulina, creando así un círculo vicioso (73).

El hígado tiene como función almacenar la glucosa en forma de glucógeno después de la ingesta y producir glucosa a partir del glucógeno durante el ayuno. En caso de resistencia a la insulina hepática, la capacidad del hígado para desarrollar esta función se ve alterada durante la hiperinsulinemia (107). Los AGL inhiben la activación de la quinasa en el músculo, lo que reduce la captación de glucosa, y la aumentan en el hígado, lo que promueve la gluconeogénesis y la lipogénesis, que puede dar lugar al desarrollo de patologías como la enfermedad del hígado graso no alcohólico (109). Como respuesta a la resistencia a la insulina por parte de los órganos diana se deriva un estado hiperinsulinémico para mantener la glicemia a niveles normales, hasta que esta compensación falla y la secreción de insulina disminuye. Estos AGL también tienen un efecto lipotóxico para las células betapancreáticas lo que da lugar a una disminución en la secreción de insulina. Los depósitos de grasa visceral contribuyen a la resistencia a la insulina más que la grasa subcutánea (73,102).

- Dislipemia

La dislipemia se caracteriza por la presencia de niveles plasmáticos elevados de triglicéridos y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de la concentración de colesterol HDL (110). El aumento de los AGL conduce a un aumento, en el hígado, de la síntesis de triglicéridos y de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos, que contienen apolipoproteínas B (73). Las apolipoproteínas B son el único componente proteico de las LDL plasmáticas y las concentraciones elevadas de estas apolipoproteínas se han relacionado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (111).

La hiperinsulinemia causada por la resistencia a la insulina provoca una lipólisis adicional de los triglicéridos almacenados en los adipocitos, lo que aumenta la liberación de AGL, estos AGL se dirigen al hígado, y éste como respuesta

incrementa su capacidad de almacenaje, aumentando la oxidación en las mitocondrias del hígado y la esterificación hepática de ácidos grasos libres a triglicéridos, lo que resulta en un aumento de la producción de partículas VLDL, hipertrigliceridemia y reducción del colesterol HDL plasmático. Los triglicéridos adicionales son después transferidos a las LDL que se convierten en el sustrato principal de la lipasa hepática, que genera partículas más densas y aterogénicas, las VLDL. Las VLDL son más propensas a la oxidación y tienen una mayor permeabilidad endotelial (107,112,113). Estas lipoproteínas circulantes se filtran hacia la pared arterial, donde quedan atrapadas y son modificadas de diversas formas e incorporadas a los macrófagos para formar células espumosas cargadas de lípidos (114). A medida que las células espumosas se degradan, se forma una placa fibrosa en la pared arterial, que si se rompe da lugar a episodios cardiovasculares agudos (115). La alteración del metabolismo hepático del colesterol y el exceso de AGL circulantes provocan un aumento de la gluconeogénesis, lo que conduce a más hiperglicemia (116). Además de formar parte del síndrome metabólico, la dislipemia se considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular (110). En personas con síndrome metabólico es común presentar niveles colesterol HDL bajos y niveles de triglicéridos, VLDL y las apolipoproteínas B altos. Como se ha visto una elevada correlación entre las apolipoproteínas B y el colesterol no-HDL, normalmente se usa únicamente este último como indicador (76).

- Hipertensión

Otro rasgo presente en la mayoría de individuos con síndrome metabólico es la hipertensión, aunque su origen es complejo. La hipertensión se asocia tanto a la resistencia a la insulina como a la obesidad abdominal y el estado proinflamatorio a través de diferentes mecanismos. Por lo que refiere al exceso de tejido adiposo, uno de los mecanismos es a través del aumento de

los AGL circulantes, que aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno que aumentan los niveles de un potente vasoconstrictor. Otra causa es el aumento del estrés oxidativo que reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico, que es un vasodilatador endógeno natural, lo que provoca un aumento del tono vascular, vasoconstricción y presión arterial elevada (117). Además diferentes adipocinas secretadas por el tejido adiposo también se han visto relacionadas con un aumento de la tensión arterial (118). En lo referente a la resistencia a la insulina, se sabe que la insulina actúa como vasodilatadora en condiciones normales, por tanto en una situación de resistencia a la insulina se puede ver comprometido este efecto vasodilatador (102). La insulina tiene una acción directa sobre el riñón para la estimulación de la retención de sodio y estimula el sistema nervioso simpático, acciones que también se han relacionado con el aumento de tensión arterial (118).

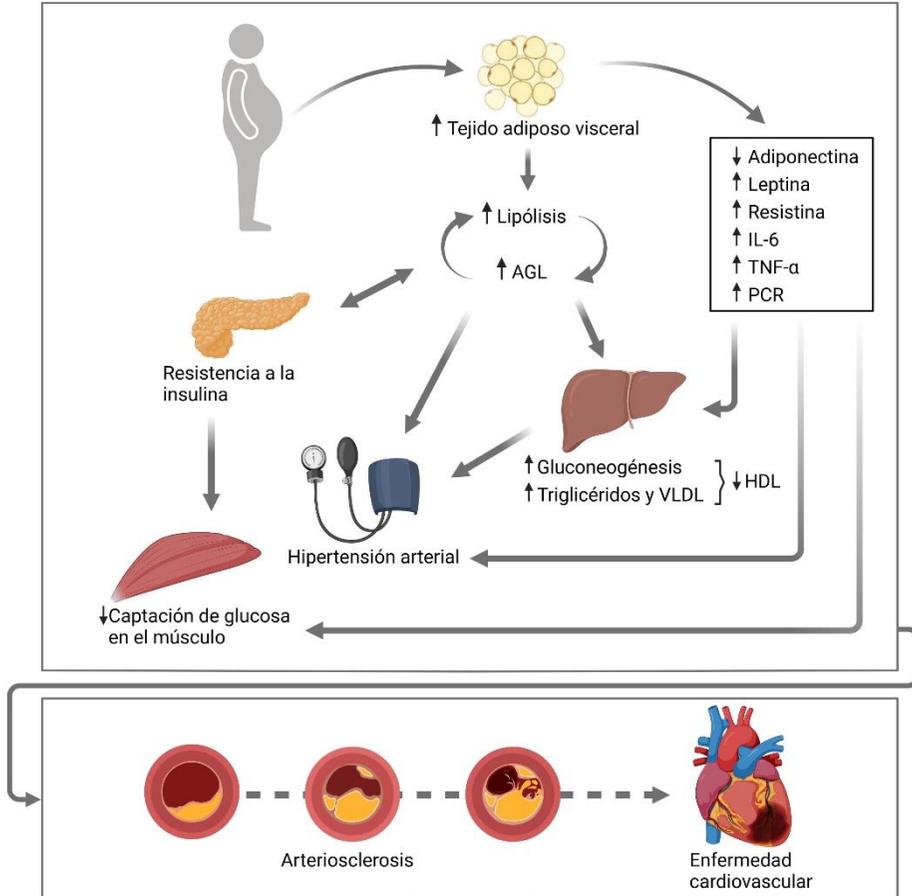


Figura 2. Fisiopatología del síndrome metabólico. IL-6: interleucina 6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; PCR: proteína C reactiva; AGL: ácidos grasos libres; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad. *Creada con BioRender.com.*

2.3. Métodos de valoración de la composición corporal y la obesidad abdominal

La obesidad, es una enfermedad prevenible y un importante factor de riesgo para otras patologías. Su creciente prevalencia confiere una importante carga de salud pública mundial (119), es por ello que es necesario prevenir, detectar y tratarla con precisión y de manera temprana para aumentar considerablemente la probabilidad de éxito en la mejoría de los parámetros relacionados con la salud (120). Como ya se ha mencionado anteriormente, el riesgo no radica tanto en la cantidad de grasa acumulada como en su distribución, diversos estudios han demostrado que la obesidad abdominal o visceral se asocia con un mayor riesgo cardiometabólico (121). Tradicionalmente, el peso corporal o el IMC han sido los métodos utilizados para la evaluación del sobrepeso y la obesidad, dando por hecho que mayores niveles de peso corporal estaban ligados a un exceso de grasa corporal. Hoy en día se sabe que eso no siempre es así, el peso no nos aporta datos de composición corporal (122).

Nuestros cuerpos están compuestos principalmente de agua, grasa, proteínas y minerales a nivel molecular, y grasa, masa magra y hueso a nivel de tejido (123). La composición corporal permite dividir el peso corporal en sus distintos componentes, la masa libre de grasa, que incluye músculo, hueso y agua, y la masa grasa (124). Existen varias técnicas para evaluar la composición corporal, entre las que se encuentran: la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la dilución de deuterio, el pesaje hidrostático, la pletismografía por desplazamiento de aire, el análisis de impedancia bioeléctrica y la absorciometría dual de rayos X (125), así como diversas medidas e índices antropométricos como: la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera, la circunferencia del cuello, la circunferencia del brazo, el índice cintura/cadera, el índice cintura/talla, el índice de conicidad y el índice de

forma corporal (121). Cada una de estas técnicas o medidas antropométricas se relacionan en menor o mayor nivel con la obesidad abdominal y el tejido adiposo visceral.

2.3.1. Técnicas de valoración de la composición corporal

- Tomografía computarizada y la resonancia magnética

Los métodos de imagen, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, se consideran los métodos más precisos para la cuantificación de la composición corporal a nivel de tejido. Ambos métodos permiten clasificar las medidas obtenidas según: tejido adiposo total, tejido adiposo subcutáneo, tejido adiposo visceral y tejido adiposo intersticial. El músculo esquelético se puede compartimentar en músculos individuales o grupos de músculos. Llegar a este nivel de especificidad en la composición del tejido solo es posible con estas dos técnicas (126).

El sistema de funcionamiento de la tomografía computarizada consta de un tubo de rayos X y un detector que giran en un plano perpendicular al sujeto, El haz de rayos X se atenúa a medida que atraviesa el tejido y las imágenes, que se reconstruyen con técnicas matemáticas, permiten identificar los diferentes compartimentos corporales según su densidad. Esta prueba comporta una exposición considerable a radiación ionizante, tiene un alto coste económico, no es portátil y requiere de personal entrenado y cualificado para su realización, con lo cual su uso para ensayos clínicos o para el seguimiento de pacientes es muy limitado (127).

La resonancia magnética no implica exposición a radiación ionizante, se basa en la interacción entre los núcleos de hidrógeno en el cuerpo humano bajo un potente campo magnético (126), pero es una técnica que requiere mucho

tiempo, supone un coste económico muy alto y puede causar problemas de claustrofobia (128).

A pesar de presentar ciertas limitaciones importantes, la validez y precisión de la medición de la composición corporal a partir de la tomografía computarizada y de la resonancia magnética han sido ampliamente validadas en diferentes estudios (126).

- Dilución de deuterio

Es la técnica de referencia para medir el agua corporal total (129). Este método consiste en beber una dosis de agua que contiene un isótopo estable óxido de deuterio ($^2\text{H}_2\text{O}$), el cual es inocuo para la salud. La cantidad de óxido de deuterio necesario depende del tamaño corporal, el método de laboratorio que se vaya a utilizar y de la precisión del análisis. En unas 3 horas aproximadamente este isótopo de hidrógeno se mezcla con el agua corporal y, posteriormente, este se elimina a través de orina, saliva, plasma o leche materna. Con muestras de estos fluidos se puede medir la proporción entre el hidrógeno y el isótopo de hidrógeno y con ello calcular el volumen de agua corporal total. El agua corporal total se usa para cuantificar la masa libre de grasa y calculando la diferencia de ésta con el peso corporal se obtiene la masa grasa (130,131).

La dilución de deuterio es un método inocuo, que puede ser utilizado tanto en embarazadas como en niños y personas de edad avanzada, de hecho es muy común su uso en pediatría (132). Aunque presenta algunos inconvenientes, como la elevada precisión que se necesita para preparar la dosis, su alto coste económico en cuanto a las técnicas de laboratorio, y la estimación de la masa grasa a partir del agua corporal. No permite medir directamente la masa grasa y por lo tanto tampoco es posible saber su distribución ni diferenciar entre masa grasa visceral o subcutánea (131). A pesar de esto, varios estudios han

utilizado la dilución de deuterio como método de referencia para comparar la habilidad de diferentes medidas antropométricas en la medición de la masa grasa corporal (124).

- Pesaje hidrostático

Para poder llevarlo a cabo se necesita un tanque de agua, ya que la base de esta técnica es el principio de Arquímedes, que establece que el volumen de un objeto sumergido en agua es igual al volumen de agua que el objeto desplaza. Para determinar la densidad del cuerpo (masa/volumen) con el pesaje hidrostático, la masa es proporcional al peso del cuerpo fuera del agua y el volumen del cuerpo se determina calculando la diferencia de peso corporal cuando se pesa bajo el agua, corregida por la densidad del agua. Es necesario corregir los cálculos por el aire atrapado en los pulmones y en el tracto gastrointestinal durante la inmersión del paciente (133).

El pesaje hidrostático o hidrodensitometría, tiempo atrás fue considerado el método de referencia para la valoración de la composición corporal. Actualmente, dada la dificultad que supone la realización de la prueba en determinados grupos poblacionales, como por ejemplo personas de edad avanzada o en niños, ha sido sustituido por otros métodos (134). Otra limitación es que esta técnica no permite la diferenciación de tejido grasa según su distribución u origen y además, se ha visto en diferentes estudios que, comparado con otros métodos, tanto puede infraestimar como sobreestimar el porcentaje de grasa corporal (134,135).

- Pletismografía por desplazamiento de aire

La pletismografía por desplazamiento de aire es similar al pesaje hidrostático, pero el principio físico en el que se basa es la ley de Boyle. Esta ley establece que en condiciones de temperatura constante, para una cantidad fija de gas en un compartimento cerrado, los cambios relativos en el volumen del

compartimiento son siempre iguales en magnitud pero opuestos en signo a los cambios relativos en la presión (136). Cuando un sujeto se sienta dentro de una cámara cerrada, desplaza un volumen de aire igual al volumen de su cuerpo, el cual se puede calcular a partir de los cambios en la presión del aire (137). A partir del volumen corporal total se puede obtener el valor de masa magra y masa grasa pero no de su distribución, y por tanto no permite determinar la masa grasa visceral (136). A pesar de esto, se considera el método más preciso y validado para determinar la composición corporal en bebés y niños pequeños (138), y una técnica fiable y precisa para la determinación de la masa grasa corporal total en población general (139).

- Análisis de impedancia bioeléctrica

La impedancia bioeléctrica evalúa la composición corporal a través de los valores de impedancia o resistencia y reactancia a una pequeña corriente eléctrica a medida que viaja a través del cuerpo (140). El agua corporal actúa como elemento conductor y la resistencia que ofrece el fluido al paso de esa corriente es medida por el impedanciómetro. Se obtiene una estimación del agua corporal total y a través de ecuaciones propias proporciona el valor de la masa libre de grasa, y por último también de la masa grasa a partir de la diferencia entre el peso corporal total y el peso de la masa libre de grasa (141). Para predecir la masa libre de grasa se considera como constante su factor de hidratación pese a que se sabe que diversas situaciones fisiológicas (como la edad o la etnia) o patológicas (como padecer obesidad o la toma de determinados medicamentos) pueden influir en el estado de hidratación. Para tener mejores estimaciones de la composición corporal, se ha sugerido que las ecuaciones deberían desarrollarse y validarse para grupos específicos de población (142).

La impedancia bioeléctrica es un método portátil, relativamente económico y fácil de utilizar (142), que se correlaciona bien con el tejido abdominal total,

aunque no es posible la medición del tejido adiposo visceral (143). En algunos estudios se ha visto que infraestima la masa grasa corporal tanto en población general (140) como en sujetos con obesidad (144).

- Absorciometría dual de rayos X

La absorciometría dual de rayos X (DXA) es la técnica de referencia para la determinación del contenido mineral óseo, para detectar y controlar la osteoporosis, pero también permite medir la composición corporal (145). La DXA expone al paciente a radiación ionizante, pero en una dosis muy baja (146). Con esta técnica se puede evaluar la masa grasa, la masa magra y el contenido mineral óseo tanto regionalmente como de todo el cuerpo y, además, los equipos más nuevos permiten también estimar la grasa visceral (147). Para la obtención de la grasa visceral, en primer lugar, se estima la cantidad de grasa subcutánea en la región entre la última costilla torácica y la parte superior de la cresta ilíaca, identificando la grasa ubicada en ambos lados de la cavidad abdominal. Posteriormente, esta estimación del tejido adiposo subcutáneo se resta de la masa grasa total en esta región abdominal, con lo que se obtiene el valor del tejido visceral adiposo (148). El tejido adiposo visceral obtenido con DXA ha demostrado estar altamente correlacionado con las medidas obtenidas con la tomografía computarizada, además de implicar una exposición significativamente menor a la radiación y ser económicamente mucho más asequible, aún y teniendo en cuenta que su coste económico es considerable (149).

2.3.2. Indicadores antropométricos de valoración de la composición corporal

La mayoría de las técnicas de composición corporal, a pesar de que algunas pueden ser muy precisas en la medición del tejido adiposo visceral, presentan ciertos inconvenientes a la hora de ser utilizadas en la práctica clínica diaria,

como el alto coste económico, la exposición a radiación ionizante, la disponibilidad de la maquinaria, la necesidad de personal cualificado para realizar o interpretar la prueba, entre otras. Debido a ello, el uso de estas técnicas está más enfocado hacia la investigación, puesto que para el uso en la práctica clínica habitual es tan importante que el método de evaluación de la composición corporal sea válido y preciso como económico y fácil de obtener e interpretar (150). Diversos indicadores antropométricos han demostrado ser útiles en la valoración de la composición corporal, y del tejido graso intra-abdominal (151). Son métodos económicos, requieren material de uso habitual (cinta métrica, báscula o tallímetro), no son invasivos ni nocivos y precisan muy poco tiempo para la realización e interpretación de los resultados, aunque se requiere de personal entrenado para disminuir la variabilidad intrapersonal e interpersonal. Por tanto, el uso de las variables antropométricas para la estimación de la composición corporal y, en concreto, de la obesidad abdominal sería útil en la práctica clínica, así como en investigación. Hay distintos indicadores antropométricos descritos que varían según su practicidad, validez y capacidad para identificar la obesidad general y/o abdominal, y es necesario comprender tanto el método de medida como el valor obtenido para utilizar el más adecuado según nuestras necesidades (152).

- Circunferencia de la cintura

El procedimiento a seguir para realizar la medida lo más exacta posible es el siguiente: de pie al lado del participante, localizar la última costilla palpable y la parte superior de la cresta ilíaca y colocar la cinta métrica no elástica en el punto medio entre estas dos medidas (según el protocolo de la OMS (153)) o localizar la parte superior de la cresta ilíaca y colocar la cinta métrica no elástica en este punto (según el protocolo de National Institute of Health (154)). Asegurarse de pasar la cinta sobre el mismo lugar en el lado opuesto y

verificar que la cinta esté horizontal en la parte posterior y frontal del participante y lo más paralela posible con el suelo. Pedir al participante que se coloque de la siguiente manera: con los pies juntos y el peso distribuido uniformemente en ambos pies, debe mantener los brazos en una posición relajada a los lados y respirar de manera normal, la medida debe tomarse después de una espiración normal. Por último, medir la circunferencia de la cintura y leer la medida al nivel de la cinta con una precisión de 0.1 cm, asegurándose de mantener la cinta métrica ajustada, pero sin llegar a comprimir la piel. Esta medida debe tomarse sin ropa, directamente sobre la piel.

Existen diferentes puntos de corte para establecer obesidad abdominal y riesgo cardiometabólico aumentado en adultos, todos ellos específicos por sexo. El más comúnmente utilizado es > 102cm en hombres y > 88cm en mujeres, aunque también se han propuesto límites según el grado de riesgo: >94cm y > 80cm como riesgo incrementado y > 102cm y > 88cm como riesgo sustancialmente incrementado, en hombres y mujeres respectivamente, o puntos de corte específicos según las diferentes etnias como propuso la IDF (155).

La circunferencia de la cintura es un índice recomendado por diversas instituciones, como National Institute of Health, la OMS, AHA y la IDF para medir la obesidad abdominal (156). Se ha visto que independientemente del criterio utilizado para realizar la medición de la circunferencia de la cintura, ésta se correlaciona tanto con el tejido adiposo total como con el abdominal pero de manera dependiente del sexo (157), así como que se correlaciona mejor con el tejido adiposo visceral medido por resonancia magnética que el IMC (158).

Esta medida no está exenta de ciertas limitaciones: es dependiente del sexo y el origen étnico, no hay acuerdo entre cuál es la mejor localización anatómica,

y esto influye en su magnitud, especialmente en mujeres (159), así como tampoco hay consenso en el punto de corte. Su uso en población pediátrica es otra limitación importante, como los niños están en continuo crecimiento, las medidas cambian con la edad y no es posible utilizar un punto de corte único. Para poder evaluar la circunferencia de la cintura en niños se debe recurrir a las gráficas de percentiles específicas por edad y sexo o bien a las puntuaciones z, lo que aumenta la complejidad del uso de esta medida y limita su utilización en la práctica clínica (160).

- Circunferencia de la cadera

Según el protocolo de la OMS, el procedimiento a seguir para realizar la medida lo más exacta posible es el siguiente: De pie al lado del participante, localizar la circunferencia máxima de las nalgas y colocar la cinta métrica no elástica alrededor. Asegurando que la cinta esté horizontal y lo más paralela posible con el suelo. Pedir al participante que se coloque de la siguiente manera: con los pies juntos, el peso distribuido uniformemente sobre ambos pies y los brazos relajados al lado del cuerpo. Verificar que la posición de la cinta alrededor del cuerpo es la correcta y está ajustada sin llegar a apretar. Por último, medir la circunferencia de la cadera y leer la medida al nivel de la cinta al 0.1 cm más cercano Esta medida debe tomarse sin ropa, directamente sobre la piel (153).

La circunferencia de la cadera no es un indicador de la adiposidad abdominal por sí mismo, pero si se ha considerado como tal cuando se utiliza en el índice de cintura/cadera, explicado más adelante. Mientras que una circunferencia de la cintura elevada se asocia positivamente con un aumento del riesgo cardiometabólico, la circunferencia de la cadera ha demostrado una fuerte asociación inversa con los componentes del síndrome metabólico, así como con las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad cuando el efecto nocivo de la circunferencia de la cintura se ha tenido en cuenta (161,162). Este

efecto protector puede estar basado en la regulación de la liberación y absorción de los ácidos grasos y en un perfil de adipocinas beneficioso relacionado con el tejido adiposo gluteofemoral (163).

- Circunferencia del cuello

El procedimiento a seguir para realizar la medida según el manual de referencia de estandarización antropométrica de Lohman (164) es el siguiente: El paciente no debe usar ropa alrededor del cuello, la medida puede tomarse tanto sentado como de pie con la cabeza en el Plano Horizontal de Frankfort. El medidor debe colocarse al lado izquierdo del sujeto. La cinta no elástica autorretráctil debe colocarse alrededor del cuello justo por debajo de la prominencia laríngea (nuez de Adán). La circunferencia se mide con una precisión de 0.1 cm, con la cinta perpendicular al eje longitudinal del cuello, no es necesario que la cinta esté en horizontal. La presión de la cinta sobre la piel debe ser mínima, pero manteniendo un contacto completo. La medición debe realizarse en menos de 5 segundos para evitar molestias al participante.

Se ha demostrado que la circunferencia del cuello es un buen predictor de obesidad general, tanto en adultos como en niños (165) y que está asociada positivamente con la grasa visceral (166). Incluso algunos estudios han propuesto puntos de corte tanto para indicar obesidad general, con una circunferencia del cuello ≥ 39.5 cm en hombres y ≥ 36.5 cm en mujeres (167), como obesidad abdominal en adultos con una circunferencia del cuello ≥ 37 cm en hombres y ≥ 35 cm en mujeres (168) y en niños con una circunferencia del cuello ≥ 28.6 cm en niños y ≥ 28.3 cm en niñas (169), pero son específicos para sus poblaciones, por lo que hacen falta más estudios que permitan crear datos de referencia de valores de corte universales (165). Además, tampoco hay consenso sobre donde tomar la medida y algunos estudios han escogido otros lugares anatómicos, como en el margen superior de la prominencia

laríngea (168), o bien en la mitad del cuello, entre la columna cervical media y la parte anterior media del cuello (167).

- Circunferencia del brazo

El procedimiento a seguir para realizar la medida según el manual de referencia de estandarización antropométrica de Lohman (164) es el siguiente: El paciente debe mantenerse erguido, con los brazos colgando libremente a los lados del tronco y con las palmas hacia los muslos. Debe llevar ropa holgada sin mangas para permitir la exposición total del área de los hombros. Para localizar el punto medio de la parte superior del brazo, el paciente debe flexionar el codo a 90° con la palma de la mano mirando hacia arriba. El medidor debe colocarse detrás del sujeto y localizar la punta lateral del acromion palpando lateralmente a lo largo de la superficie superior de la espina de la escápula, una vez localizado el punto, hacer una pequeña marca. Se localiza, y marca también, el punto más distal a la punta del acromion. Se coloca una cinta de modo que pase sobre estas dos marcas, y se marca el punto medio entre ellas. Con el brazo relajado y el codo extendido y colgando justo del costado del tronco y la palma hacia el muslo, se coloca la cinta alrededor del brazo de manera que toque la piel, pero sin comprimir los tejidos blandos. La cinta debe colocarse perpendicular al eje longitudinal del brazo en el punto medio marcado y la circunferencia se registra con una precisión de 0.1 cm.

Inicialmente la circunferencia del brazo se utilizaba para el diagnóstico de la desnutrición, pero en los últimos años se ha visto que también puede ser una herramienta útil para la detección de sobrepeso y obesidad general, especialmente en niños y adolescentes (170), pero con puntos de corte específicos por edad, sexo y población (171).

- Índice cintura/cadera

El índice cintura/cadera se calcula como el cociente entre la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera, expresadas ambas medidas con las mismas unidades, a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Índice cintura/cadera} = \frac{\text{Circunferencia de la cintura}}{\text{Circunferencia de la cadera}}$$

Según la OMS, en población adulta, se considera obesidad abdominal un índice cintura/cadera superior a 0.90 en hombres y superior a 0.85 en mujeres (155), no hay valores de referencia para pediatría.

Margaret Ashwell y colaboradores, fueron los primeros en demostrar una correlación entre la grasa visceral corporal medida a través de tomografía computarizada y el índice cintura/cadera. Observaron que aquellas personas con una distribución de la grasa corporal más centralizada (o forma corporal de manzana) y por lo tanto con un índice cintura/cadera más elevado, tenían una mayor proporción de masa grasa en el depósito intra-abdominal que aquellos con una distribución de grasa periférica (o forma corporal de pera) y con un menor índice cintura/cadera, los cuales tenían proporcionalmente más tejido adiposo subcutáneo (151). Posteriormente muchos estudios han cuestionado la utilidad de este índice. Al analizar diferentes indicadores antropométricos como predictores del tejido adiposo visceral, se vio que el del índice cintura/cadera era el predictor más débil (166). Así como se ha visto que la asociación entre la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera con el riesgo cardiometabólico, de manera positiva y negativa respectivamente, es mayor cuando se utilizan como predictores de manera individual que al hacerlo de forma conjunta a través del índice cintura/cadera (172). Una revisión sistemática mostró que aunque el índice cintura/cadera se asocia con mayor riesgo cardiometabólico, su uso no muestra ninguna ventaja comparado con el uso de la circunferencia de la cintura por sí sola, puesto que

dos personas con el mismo índice cintura/cadera pueden tener niveles muy diferentes de circunferencia de la cintura y por tanto de riesgo asociado (173).

- Índice cintura/talla

El índice cintura/talla se calcula como el cociente entre la circunferencia de la cintura y la estatura, expresadas ambas medidas con las mismas unidades, a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{Índice cintura/talla} = \frac{\text{Circunferencia de la cintura}}{\text{Estatura}}$$

El índice cintura/talla es considerado por muchos autores como el mejor indicador antropométrico de obesidad abdominal y tejido adiposo visceral así como del riesgo cardiometabólico asociado, tanto en adultos (174) como en niños y adolescentes (175). Ya en 1996, Margaret Ashwell y colaboradores, concluyeron que el índice cintura/talla era el mejor predictor antropométrico de la grasa intra-abdominal en ambos sexos, obteniendo mejores resultados en comparación con la circunferencia de la cintura por sí sola, debido a las correlaciones entre la circunferencia de la cintura, la estatura y la grasa intra-abdominal (176). En un estudio comparativo entre diferentes métodos antropométricos para evaluar la obesidad abdominal, el índice cintura/talla fue el mejor predictor tanto de la grasa corporal total como del tejido adiposo visceral en ambos sexos (149), además se ha visto que es útil para la detección de obesidad abdominal o exceso de grasa visceral en aquellas personas con menor IMC (63).

El índice cintura/talla presenta grandes ventajas, es fácil de medir y su valor es relativamente estable en diferentes grupos étnicos, de edad y de sexo, lo que permite una amplia utilización de éste método (177). Gracias a esta estabilidad entre grupos poblacionales, se puede establecer un punto de corte universal para el diagnóstico de la obesidad abdominal y el riesgo

cardiometabólico, considerando alterado un índice cintura/talla igual o superior a 0.50 para los adultos (178). Múltiples estudios apoyan el uso del mismo punto de corte para población infantil (179–187), aunque otros difieren, proponiendo el uso de puntos de corte alternativos como un índice cintura/talla de 0.55 o de 0.60, entre otros (188,189).

La circunferencia de la cintura es un buen indicador de adiposidad abdominal, pero al relacionarla con la estatura y tener en cuenta el tamaño corporal se considera mejor predictor, puesto que la circunferencia de la cintura por sí sola asumiría que dos personas con la misma circunferencia de cintura pero con diferente talla o IMC tendrían la misma adiposidad abdominal y mismo riesgo cardiometabólico, cuando esto no sería correcto, ya que se ha visto que en personas emparejada por el mismo IMC pero con baja estatura versus alta, aquellos con menor altura presentaban un porcentaje de grasa corporal significativamente mayor (190).

2.4. Relación de la obesidad abdominal con el riesgo cardiometabólico

El estudio de la expansión del tejido adiposo visceral y su relación con las complicaciones cardiometabólicas de la obesidad fue iniciado por los investigadores Björntorp, Hirsch y Salans a finales de los años 60 (191). Ellos establecieron las técnicas para medir el tamaño y el número de células adiposas y así poder comparar estas medidas entre personas con y sin obesidad, aunque limitado únicamente al tejido adiposo subcutáneo (192,193). Estos mismos investigadores, vieron que las células adiposas de algunas personas con obesidad eran resistentes a la insulina y sugirieron que la expansión de estas células adiposas podría ser la causante de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad (194). Más adelante, a través de biopsias del tejido adiposo abdominal observaron que algunos pacientes tenían unos

adipocitos anormalmente grandes y con una lipólisis muy elevada, lo que les llevó a sugerir que la adiposidad abdominal podría promover los eventos cardiometabólicos típicamente observados y relacionados con la obesidad general (195). Cabe mencionar que el concepto de obesidad abdominal como característica de riesgo cardiometabólico ya había sido sugerido con anterioridad por Jean Vague en 1947, pero su trabajo no fue reconocido hasta varios años después. Vague observó que aquellos pacientes con complicaciones como hipertensión, diabetes o enfermedades cardiovasculares, no presentaban necesariamente un mayor grado de obesidad que aquellos que no padecían ninguna complicación (196). Identificó dos formas corporales diferentes que representaban ambos extremos, una caracterizada por la acumulación de tejido adiposo predominantemente en el área del tronco y estrechamente asociada con las complicaciones cardiometabólicas, y otra en la cual el tejido adiposo se acumulaba preferentemente en las caderas y muslos, apenas asociada al desarrollo de complicaciones. Al primer tipo le denominó obesidad androide y al segundo obesidad ginoide (197,198).

Posteriormente se realizaron diversos estudios en los que se comparaban los diferentes tipos de obesidad según la distribución de la masa grasa y sus efectos sobre la salud. Todos ellos llegaron a la conclusión de que las personas con obesidad abdominal eran más susceptibles a las complicaciones cardiometabólicas (199–201), incluso vieron que tener obesidad abdominal, medida a través de la circunferencia de la cintura, aumentaba el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes entre dos y tres veces para un determinado IMC (201). Desde entonces se han realizado varios estudios para determinar los mecanismos a través de los cuales la distribución abdominal de la masa grasa conduce a este incremento de riesgo cardiometabólico independientemente de la cantidad de masa grasa total o del IMC.

El desarrollo de técnicas de imagen para medir la composición corporal, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, permitió la diferenciación del tejido adiposo abdominal en tejido adiposo visceral y subcutáneo (202). El uso de estas técnicas dio lugar a las primeras evidencias que respaldaban el hecho de que la acumulación de tejido adiposo visceral, independientemente de la cantidad de tejido adiposo subcutáneo o IMC, podría ser el responsable de las alteraciones observadas en pacientes con obesidad (203).

Tanto el tejido adiposo subcutáneo como el visceral contribuyen a la obesidad abdominal y se han correlacionado con factores de riesgo cardiometabólico, sin embargo, es el visceral el que está asociado con un perfil más perjudicial para la salud, considerado como un depósito de grasa patógeno, mientras que el tejido adiposo subcutáneo es el lugar de almacenamiento de exceso de grasa más amplio y menos dañino que tenemos desde el punto de vista metabólico (204,205). El tejido adiposo visceral y la acumulación de grasa ectópica han estado relacionados con un mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica (206). En pacientes emparejados por la misma cantidad de masa grasa total pero con niveles altos versus niveles bajos de tejido adiposo visceral, aquellos con mayor depósito de grasa visceral tenían un perfil cardiometabólico más alterado (207), así como también se ha observado que en algunos pacientes con un alto grado de obesidad general pero con niveles bajos de tejido adiposo visceral su perfil cardiometabólico era normal (208). La obesidad abdominal es un indicador de incremento de tejido adiposo visceral pero también de grasa ectópica, puesto que el aumento de grasa visceral es un marcador de acumulación de grasa ectópica en órganos como el hígado, páncreas o el corazón, cuyo efecto perjudicial sobre el perfil cardiometabólico también ha sido demostrado (209). Las personas con una gran circunferencia de la cintura, se caracterizan por un aumento de la grasa intra-abdominal o visceral y por un tejido adiposo disfuncional e inflamado,

con células adiposas hipertrofiadas, lo que acaba derivando en una mayor acumulación de grasa ectópica (210). La obesidad abdominal frecuentemente va acompañada de una elevada acumulación de grasa hepática, derivando en la enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociada a mayor riesgo cardiovascular (211,212).

La obesidad abdominal y el tejido adiposo visceral son el componente más habitual del síndrome metabólico, y se correlacionan con un perfil cardiometabólico alterado y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (213). En las últimas décadas se han realizado un gran número de estudios en base a la relación de la obesidad abdominal con las alteraciones metabólicas que conforman el síndrome metabólico, así como con el posterior desarrollo de enfermedades cardiovasculares: La obesidad abdominal, ya sea a través de la medición directa del tejido adiposo visceral como a través la circunferencia de la cintura, se ha visto que es un predictor independiente de la diabetes tipo 2 (214–216). También ha sido ampliamente relacionada con la dislipemia, la cual incluye niveles elevados de triglicéridos, colesterol LDL y VLDL y niveles disminuidos de colesterol HDL. La hipertrigliceridemia por si sola ya es un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis (217,218), pero en combinación con colesterol VLDL elevado y con niveles bajos de HDL se ha reconocido como un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (219,220). En personas con obesidad abdominal es común la simultaneidad de hiperinsulinemia, colesterol VLDL y apolipoproteínas B elevadas, lo que se ha visto que, en hombres de mediana edad, aumentaba el riesgo de cardiopatía coronaria hasta en 20 veces (221). La circunferencia de la cintura y el índice cintura/cadera son predictores independientes de la enfermedad cardiovascular y la mortalidad asociada ésta, incluso en aquellos con normopeso según su IMC (222–225). De hecho, se vio que el riesgo de cardiopatía coronaria en mujeres con un IMC elevado pero sin obesidad abdominal era similar al riesgo que tenían las mujeres con IMC normal pero

con una circunferencia de la cintura elevada (226). Por tanto, la medición de la circunferencia de la cintura y el diagnóstico de la obesidad abdominal permite la identificación del exceso de tejido adiposo visceral, así como la resistencia a la insulina y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad (227). En referencia a la hipertensión arterial, su vínculo con la obesidad está reconocido desde hace mucho (227), pero no todas aquellas personas con obesidad padecen hipertensión, lo que deriva de nuevo en la obesidad abdominal como factor predisponente (228). La circunferencia de la cintura y el tejido adiposo visceral han demostrado ser factores predictores de la hipertensión arterial en varios estudios (229–231).

Además de los componentes del síndrome metabólico, la obesidad abdominal y la adiposidad visceral también han sido asociadas a otras comorbilidades, entre las que se encuentran varios tipos de cáncer, como el colorrectal (232–234), de mama (235,236) o de próstata (237) o la apnea obstructiva del sueño (238,239).

Diferentes estudios han demostrado que hay una elevada correlación entre la obesidad, tanto general como abdominal, desde la edad infantil hasta la edad adulta (240,241). Es más, en una población infantil seguida durante 22 años, en la cual evaluaron la obesidad abdominal con la circunferencia de la cintura y el índice cintura/talla, observaron que la obesidad abdominal no solo se mantuvo durante el tiempo sino que aumentó hasta situarse en una prevalencia superior al doble de la inicial (242). La obesidad infantil y adolescente se ha asociado con un aumento de la mortalidad adulta (243). Varias revisiones y meta-análisis han demostrado que la obesidad infantil y el exceso de tejido adiposo visceral desde la infancia son factores predisponentes y predictores de riesgo cardiometabólico en adultos, asociados al desarrollo de diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia y

engrosamiento de la íntima-media carotídea (243–246). Algunas de estas comorbilidades ya se manifiestan desde la infancia, pero se ha visto que una disminución de la adiposidad en edades tempranas, antes de la pubertad, se asocia con una disminución significativa del riesgo cardiometabólico (244,247). Sin embargo, si la obesidad se mantiene desde la infancia hasta la adolescencia, el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta significativamente (248). Por ello, es fundamental el diagnóstico precoz de la obesidad abdominal, puesto que es la forma asociada a mayor riesgo cardiometabólico, para actuar cuanto antes en la disminución del tejido adiposo visceral y provocar así la ganancia de calidad y esperanza de vida en aquellos sujetos en riesgo.

2.5. Mejor indicador y punto de corte de obesidad abdominal

Para el diagnóstico y el seguimiento de la obesidad general se recurre habitualmente al uso del IMC, pero en el caso de la obesidad abdominal se deben utilizar otros métodos que permitan la valoración de la distribución de la masa grasa. Actualmente, los métodos de imagen, así como las diferentes técnicas de valoración de la composición corporal no son factibles para el uso en la práctica clínica habitual, ya sea por su limitada accesibilidad, alto coste económico o exposición a radiación, por ello se debe recurrir a la valoración antropométrica. Muchos de los índices antropométricos para la evaluación de la composición corporal, descritos anteriormente, han sido comparados entre ellos en diferentes estudios para evaluar cuál es el mejor predictor de obesidad abdominal y de riesgo cardiometabólico tanto en población adulta como en población infantil.

2.5.1. En población adulta

Se han realizado diferentes estudios que incluyen unos rangos de edad muy amplios y diversas etnias, en los que se comparaba la capacidad de los indicadores antropométricos más comúnmente utilizados para la valoración de la obesidad abdominal en adultos (el IMC, la circunferencia de la cintura, el índice cintura/talla o el índice cintura/cadera) como predictores de riesgo cardiometabólico elevado. En estos estudios se obtuvieron como mejor indicador de riesgo el índice cintura/talla (249–252), así como también es el indicador recomendado por varias revisiones sistemáticas y meta-análisis para la identificación de pacientes con un elevado riesgo cardiometabólico, tanto en población adulta como en población de edad avanzada (174,181,253–255).

El índice de índice cintura/talla presenta una gran ventaja en comparación con otros métodos antropométricos, ya que en población adulta se ha establecido un punto de corte universal, considerando que un índice cintura/talla ≥ 0.50 es indicador de la presencia de riesgo elevado. Este punto de corte ha sido validado tanto en un rango amplio de edad como en diferentes etnias (178,181).

2.5.2. En población infantil y adolescente

En niños y adolescentes el índice cintura/talla también ha demostrado ser el indicador más apropiado para la valoración de la obesidad abdominal y el riesgo cardiometabólico en diferentes meta-análisis y revisiones sistemáticas realizados en los últimos años, ya que presenta la gran ventaja de ser independiente de las diferencias de desarrollo por edad y sexo (175,181,256). No obstante, al contrario que en población adulta, no hay un consenso en cuanto al punto de corte óptimo para este índice. A pesar de que muchos autores apoyen el uso del punto de 0.50, de igual modo que en los adultos

(179–187), se ha visto que en determinadas poblaciones su baja especificidad daba lugar a la categorización de niños como riesgo elevado cuando realmente no era tal. Al tratarse de población infantil, las manifestaciones de las alteraciones cardiometabólicas pueden ser menos comunes que en la edad adulta, por lo que puede ser necesario establecer puntos de corte mayores para poder identificar correctamente a aquellos niños en riesgo. En esta línea, algunos autores han propuesto otros puntos de corte alternativos más elevados, la mayoría de ellos comprendidos entre 0.55 y de 0.60 (188,189,257–262).

3. Hipótesis

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

- El índice cintura/talla es mejor predictor de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes que el IMC.
- Un índice de cintura/talla elevado es un buen predictor de riesgo cardiometabólico en niños con y sin obesidad general.
- Se puede establecer un punto de corte único para el índice cintura/talla como indicador de obesidad abdominal y riesgo cardiometabólico elevado en niños y adolescentes independientemente de su IMC, que haga que este índice sea especialmente útil y práctico en la asistencia sanitaria.
- El índice de cintura/talla es un indicador útil para la monitorización y el seguimiento longitudinal de la disminución de la grasa visceral y la mejora en el perfil cardiometabólico asociado.

4. Objetivos

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

1. Comparar el riesgo cardiometabólico y la distribución de los parámetros que lo conforman en una muestra de niños europeos con y sin obesidad a los 5, 8 y 11 años, según los siguientes cuatro criterios de obesidad general y/o abdominal: puntuación z del IMC, índice cintura/talla \geq 90 percentil por edad y sexo, índice cintura/talla \geq 0.50 e índice cintura/talla \geq 0.55, y posteriormente, en una muestra española de niños de 8 a 15 años con obesidad según los siguientes puntos de corte del índice de cintura/talla: \geq 0.50, \geq 0.55, \geq 0.60.
2. Comparar la capacidad diagnóstica de la puntuación z del IMC, el índice cintura/talla \geq percentil 90 por edad y sexo, el índice cintura/talla \geq 0.50 y el índice cintura/talla \geq 0.55 para predecir el riesgo cardiometabólico en una muestra de niños europeos a los 5, 8 y 11 años.
3. Comparar la capacidad diagnóstica del índice cintura/talla \geq 0.50, el índice cintura/talla \geq 0.55 y el índice cintura/talla \geq 0.60 para predecir el riesgo cardiometabólico en una muestra de niños con obesidad de 8 a 15 años, y un año después de haber sido enrolados en una intervención que tenía como objetivo mejorar dicha condición de obesidad.
4. Mostrar el punto de corte de cintura/talla más adecuado para predecir el riesgo cardiometabólico en niño europeos de población general, a los 5, 8 y 11 años de edad, así como en niños españoles de 8 a 15 años con obesidad.
5. Evaluar si, en niños de 8 a 15 años con obesidad, los cambios en el índice de cintura/talla producidos por una intervención se asocian con una mejora del perfil cardiometabólico.

5. Métodos y Resultados

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

5.1. Primera publicación

“Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values”

Judit Muñoz-Hernando, Joaquin Escribano*, Natalia Ferré, Ricardo Closa-Monasterolo, Veit Grote, Berthold Koletzko, Dariusz Gruszfeld, Alice ReDionigi, Elvira Verduci, Annick Xhonneux, Veronica Luque*

* Autor de correspondencia:

Verónica Luque, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Tarragona. Tel.: 0034 977759365
veronica.luque@urv.cat.

Joaquín Escribano, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Tarragona. Tel.: 0034 977759365
joaquin.escribano@urv.cat.

Estado de la publicación: PUBLICADA

- Enviada el 13 de julio de 2021, aceptada el 4 de diciembre de 2021, publicada en febrero de 2022.
- Información de la revista: Clinical Nutrition, cuartil 1 (7/88) de la categoría Nutrición y Dietética.
- Referencia:
Muñoz-Hernando J, Escribano J, Ferré N, Closa-Monasterolo R, Grote V, Koletzko B, Gruszfeld D, ReDionigi A, Verduci E, Xhonneux A, Luque V. Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values. Clin Nutr. 2022 Feb;41(2):508-516.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561421005574>
- DOI: 10.1016/j.clnu.2021.12.008



Original article

Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values



Judit Muñoz-Hernando ^a, Joaquin Escribano ^{a, **}, Natalia Ferré ^a,
Ricardo Closa-Monasterolo ^a, Veit Grote ^b, Berthold Koletzko ^{b, c}, Dariusz Gruszfeld ^d,
Alice ReDionigi ^e, Elvira Verduci ^e, Annick Xhonneux ^f, Veronica Luque ^{a, g, *}

^a Paediatrics, Nutrition and Development Research Unit, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, 43201, Reus, Spain

^b Dept. Paediatrics, Dr von Hauner Children's Hospital, University Hospital, LMU – Ludwig-Maximilians-Universität, 80337, Munich, Germany

^c Else-Kröner-Seniorprofessor of Paediatrics, LMU Ludwig-Maximilians-Universität, 80337, Munich, Germany

^d Neonatal Department, Children's Memorial Health Institute, 04-730, Warsaw, Poland

^e Department of Health Sciences, University of Milan, 20146, Milan, Italy

^f CHC Sant Vincent, 4000, Liège-Rocourt, Belgium

^g Serra Hunter Fellow, Universitat Rovira i Virgili, 43201, Reus, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 July 2021

Accepted 4 December 2021

Keywords:

Childhood obesity
Abdominal obesity
Cardiovascular risk
Metabolic syndrome
Waist-to-height ratio

SUMMARY

Background & aims: Only limited information is available on the usefulness of the waist-to-height ratio (WHtR) as an abdominal obesity marker in children. Our aim was to compare the ability of a WHtR >90th percentile, a WHtR ≥0.50, a WHtR ≥0.55 and a BMI z-score ≥2 SD to predict cardiometabolic risk in children followed-up at different ages.

Methods: We evaluated data from 660 children at 5, 8 and 11 years of age who participated in the Childhood Obesity Project trial in 5 European countries. We classified children with or without cardiometabolic (CMet) risk (yes vs. no) according to the presence of ≥2 parameters (blood pressure, HOMA-IR, triglyceride levels and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels) ≥90th percentile.

Results: The odds ratio for CMet risk in children at all followed-up ages was statistically significant for all measures. The OR for the WHtR >0.55 cut-off was 29.1 (5.6, 151.7) at 5 years of age, 11.8 (4.1, 33.8) at 8 year of age and 3.6 (1.7, 7.7) at 11 years of age, compared to the WHtR <0.55 cut-off. The WHtR >0.55 cut-off showed a higher OR at younger ages than the BMI z-score ≥2SD, WHtR ≥90th percentile and WHtR ≥0.50 cut-offs and a higher positive predictive value (82% at 5 years of age compared to 55%, 36% and 41%, respectively).

Conclusion: A WHtR ≥0.55 is a suitable cut-off for screening children at high cardiometabolic risk in the general young European population.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abbreviations: BMI, Body mass index; WC, Waist circumference; WHtR, Waist-to-height ratio; CMet risk, Cardiometabolic risk; SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; HDL cholesterol, High-density lipoprotein cholesterol; LDL cholesterol, Low-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, Homeostasis model assessment of insulin resistance.

* Corresponding author. C/Sant Llorenç 21, 43201, Reus, Spain.

** Corresponding author.

E-mail addresses: judit.muoz@urv.cat (J. Muñoz-Hernando), joaquin.escribano@urv.cat (J. Escribano), berthold.koletzko@med.uni-muenchen.de (B. Koletzko), d.gruszfeld@czd.pl (D. Gruszfeld), alice.reidionigi@yahoo.it (A. ReDionigi), e.vira.verduci@unimi.it (E. Verduci), annick.xhonneux@chc.be (A. Xhonneux), veronica.luque@urv.cat (V. Luque).

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.12.008>

0261-5614/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

The World Health Organization (WHO) defines overweight and obesity as abnormal or excessive fat accumulation that may impair health [1]. Body mass index (BMI) is the most commonly used diagnostic criterion for excess weight because it is a simple indicator that relates weight and height to identify overweight and obesity in adults and in the paediatric population using sex- and age-specific charts [1]. However, BMI does not differentiate between fat and lean mass or consider the distribution of fat mass [2]. In contrast, waist circumference (WC) is a low-cost, simple and valid measurement that has the strength of being a better indicator of abdominal fat mass, which has been related to cardiovascular risk parameters in both adults and children [3–6].

WC has been suggested as the dominant component of metabolic syndrome leading to the development of diabetes and cardiovascular (CV)-related mortality [7,8]. Several studies have reported that individuals with a large WC have hypertrophic subcutaneous adipose cells and dysfunctional adipose tissue, and present increased ectopic fat accumulation, which leads to a major risk of diabetes and metabolic syndrome [9–11]. Independent of BMI, higher values of WC have been related to higher cardiometabolic risk compared to lower values of WC [12]. However, it is still controversial whether WC is able to distinguish subjects with a relatively low BMI but increased intra-abdominal fat accumulation [7,13].

In children and adolescents, abdominal adiposity may better predict cardiometabolic risk factors than BMI alone and is considered an independent risk factor for type 2 diabetes mellitus, dyslipidaemia, systemic arterial hypertension, and coronary artery disease [14]. Abdominal adiposity and visceral fat were positively associated with elevated blood pressure and dyslipidaemia in children, independent of BMI [15,16]. This could be sex specific; indeed, in a large sample of children and adolescents, boys showed a higher WC, WHtR, fasting glucose level, and systolic blood pressure, independent of BMI [17]. In addition, in the last few decades, a higher increase in waist circumference compared to BMI was observed, suggesting that abdominal adiposity has proportionally increased more than overall body fatness [18].

In adults, waist circumference cut-offs >102 cm in men and >88 cm in women are used as abdominal adiposity criteria. In children, the measures change with age, sex and ethnicity, and hence, no single waist circumference value can be used. Rather, age-, sex- and ethnic-specific percentiles or Z scores are used [5,19,20].

The waist-to-height ratio (WHtR) predicts abdominal fat mass and takes body size into account [21–23]. The WHtR has certain advantages compared to WC alone, since having a universal cut-off would help standardize practice, which may be independent of age, sex, height and race [24,25]. A general WHtR cut-off value of ≥ 0.50 in adults and adolescents has been proposed to indicate abdominal adiposity [22]. In the paediatric population, a WHtR >0.50 was related to CV alterations [26], and children with normal weight showed a less favourable metabolic profile if their WHtR was over 0.50 [27]. Mehta et al. proposed the use of two paediatric cut-offs derived from the BMI growth charts for age and sex, WHtR ≥ 0.5 and WHtR ≥ 0.55 cut-offs as equivalents to BMI ≥ 85 th and BMI ≥ 95 th percentiles, respectively, to diagnose abdominal overfatness and abdominal adiposity in children. However, these proposed cut-off points were not based on their relationship with clinical alterations such as hypertension or insulin resistance but only on BMI extrapolation [28].

Therefore, our objective was to compare the sensitivity, specificity and predictive capacity of the 4 obesity-related criteria, a BMI z-score ≥ 2 , abdominal adiposity according to the WHtR ≥ 90 th percentile by age and sex, a WHtR ≥ 0.50 and a WHtR ≥ 0.55 , as cut-offs for predicting cardiometabolic risk factors in a European sample followed-up at 5, 5.5, 8 and 11 years of age.

2. Material and methods

2.1. Design

This is an observational longitudinal study secondary to the EU Childhood Obesity Project (CHOP) (formerly a randomized controlled clinical trial).

Briefly, the CHOP study was a prospective, multicentre, randomized, double-blind nutritional intervention trial conducted in Belgium, Germany, Italy, Poland and Spain. Formula-fed infants were randomly assigned during their first eight weeks of life to a higher or lower protein formula until the age of 12 months. A group of breastfed infants was included as the reference group. All

children were followed until the age of eleven years. Their objective was to compare the amount of protein in infant formulas to determine whether there was any association with rapid growth and overweight or obesity in childhood. Further details of the clinical trial were previously published [29].

2.2. Study population

Newborn, apparently healthy, singleton full-term children born between October 1, 2002, and July 31, 2004, were recruited at the 11 study centre sites in Germany (Munich and Nuremberg), Belgium (Liege and Brussels), Italy (4 sites in Milano), Poland (Warsaw) and Spain (Reus and Tarragona). At recruitment, breastfeeding was promoted and supported. A total of 1678 infants were enrolled in the study (the median age at enrolment was 16 days). The clinical characteristics of all the participants at study entry were previously published [29]. In the present study, all 654 children who had participated in at least one follow-up visit from 5 to 11 years of age and had available anthropometric and cardiometric risk outcomes (blood pressure and blood samples) were analysed.

2.3. Data collection

Visits took place at ages 5, 5.5, 8 and 11 years. Anthropometry was measured at all visits, blood pressure was assessed at 5, 8 and 11 years of age, and a blood sample was drawn and analysed at 5.5, 8 and 11 years of age.

2.3.1. Anthropometry

All anthropometric measurements were performed by dedicated dietitians and nurses who were instructed on specific procedures and received 4 h of training conducted four times throughout the duration of the study. Measurements were taken following the World Health Organization (WHO) recommendations [30] based on the Lohman reference manual [31]. All the study centres used the same equipment to obtain the measurements: for the weight and height, a Seca 702 scale and a SECA 242 stadiometer were used at the 5-, 5.5-, 8- and 11-year visits. All measurements were made twice and recorded with an accuracy of 50 g for weight and 0.1 cm for height. The average of both results was used for subsequent analyses. Waist circumference [cm] (WC) was measured at the midpoint between the iliac crest and the lower rib according to the WHO procedures [32]; the waist-to-height ratio was calculated as $WHtR = WC [cm] / height [cm]$, and body mass index (BMI) [kg/m^2] was calculated as $BMI = weight [kg] / height^2 [m]$. BMI z-scores for age and sex were calculated according to the World Health Organization (WHO) references [33].

To identify the most accurate cut-off of the WHtR to predict cardiometabolic risk, all participants were categorized into two groups (above or below) for each of the following four different obesity-related criteria: a BMI z-score ≥ 2 , a WHtR ≥ 90 th percentile based on the IDEFICS reference by age and sex [34], a WHtR ≥ 0.50 and a WHtR ≥ 0.55 .

2.3.2. Blood pressure

At the 5-, 8- and 11-year visits, blood pressure was measured using an oscillometric technique with the Dinamap Procare blood pressure monitor (GE Medical Systems, Freiburg, Germany) on the left arm, while the child remained seated with the arm resting comfortably, using the most adequate cuff size for each participant. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were each measured twice, with a time interval of at least 5 min between the measurements. The average of both measurements was used.

SBP and DBP variables were standardized according to the American Academy of Pediatrics (AAP 2017) references [35]

considering a SBP and DBP ≥ 90 th percentile for age, sex and height as elevated for subsequent analyses.

2.3.3. Blood samples

At the 5.5-, 8- and 11-year visits, a sample of venous blood was taken. Serum samples were stored at -80°C and transported on dry ice to the central laboratory. Serum insulin levels were quantified using an immunoradiometric assay (DiaSource, Nivelles, Belgium) following the manufacturer's instructions. Glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), and triglyceride levels were analysed in the respective laboratories of local study centres using routine methods. Total and HDL cholesterol, triglyceride, and glucose levels were analysed by indirect or enzymatic potentiometric methods. LDL cholesterol values were calculated by the Friedewald equation [36]. Insulin [AIU/ml] was quantified at the Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine of the Institute for Children's Memorial Health using an immunoradiometric assay (DiaSource, Nivelles, Bélgica) [37]. Fasting insulin and glucose levels were used to estimate insulin resistance using the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) [38].

For all of the biochemical measurements, only the participants who fasted for at least 6 h before the blood test were considered.

2.3.4. Assessment of cardiometabolic risk

The metabolic syndrome definition for a subject includes accounting for at least three of the following altered cardiovascular risk parameters, as suggested by Ahrens [39]: SBP, DBP, waist circumference, HOMA, triglyceride level and HDL cholesterol level. However, as our aim was relating a waist circumference cut-off to cardiometabolic (CMet) risk, we excluded waist circumference from the definition. Thus, we established cardiometabolic risk (CMet risk), as a binary variable (yes vs. no) in our sample as having at least two of the following altered conditions: a systolic or diastolic blood pressure ≥ 90 th percentile according to the AAP 2017 references [35], a HOMA-IR ≥ 90 th percentile, a triglyceride level ≥ 90 th percentile or an HDL cholesterol level ≤ 10 th percentile according to the IDFICS references for age and sex [40,41]. For clarity, cardiometabolic risk at 5 years of age was calculated by means of blood pressure at 5 years of age and anthropometric and biochemical measurements at 5.5 years of age.

2.3.5. Pubertal development

Pubertal development was self-assessed at 11 years of age by means of the Self-Administered Rating Scale for Pubertal Development [42], adapted by an interview-based puberty-rating scale by Petersen [43].

2.4. Ethics

The study was approved by the ethics committees of all the study centres (the Ethics Committee of Clinical Research of Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII; the Ethics Committee of Clinical Research of Hospital Universitari Sant Joan de Reus; the Ethics Committee of the Children's Memorial Health Institute Warsaw; the Ethics Committee of the Medical Faculty, Ludwig-Maximilians-Universität Munich; the Ethics Committee of the Medical Faculty, University of Milan Italy; Comité d'Ethique du CHVE, Liège; and Comité d'Ethique de l'Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola). Written parental consent was obtained for each participant. The study was carried out in compliance with the Declaration of Helsinki.

2.5. Statistics

The description of the continuous variables is presented as the median and interquartile range (25th–75th percentiles). The distribution of the categorical variables in different groups is presented as n (%).

Mann–Whitney U tests were used to compare the medians of the biochemical parameters and blood pressure according to the different obesity categories after assessing normality.

We conducted receiver operating characteristic analyses to determine the area under the curve (AUC) of the WHtR ratio to predict CMet risk. We calculated the sensitivity and specificity of the different cut-offs for predicting the different cardiovascular health outcomes.

Logistic binary regression analyses were performed to quantify the odds of having health risk factors and cardiometabolic risk by different abdominal obesity cut-offs (WHtR $\geq p90^{\text{th}}$, WHtR ≥ 0.50 and WHtR ≥ 0.55). Models were adjusted by sex and country at 5 and 8 years of age and by sex, country and pubertal development at 11 years of age.

Statistical significance was accepted at the level of $p < 0.05$.

Data management and statistical analyses were carried out with the software package SPSS Statistics version 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Six hundred fifty-four 5-year-old children (309 boys, 47.2%) were included in the analysis. The following visits were performed in 589 8-year-old participants (47% male) and 583 11-year-old participants (47.5% male) from 5 European countries (approximately 14% from Germany, 15% from Belgium, 24% from Italy, 16% from Poland and 31% from Spain). The baseline information and characteristics of the participants with blood pressure measurements and biochemical analyses during follow-up are shown in Table 1. There were several dropouts from the first CHOP study visit to the 5-year, 8-year and 11-year visits, and the reasons for these dropouts were as follows: 24.3–28.2% of the participants did not fulfil the criteria for the original intervention; 51.9–52.3% of the participants refused to continue with the visits; 5.2–5.8% of the participants changed their contact details/address; 4.8% of the participants moved out of the study regions; 1.7–1.8% of the participants had an illness interfering with growth; and other/unknown reasons accounted for 7.3–11.5% of the dropouts.

According to the different criteria (WHtR $\geq p90^{\text{th}}$, WHtR ≥ 0.50 and WHtR ≥ 0.55), 3.1–22.0% of the children had abdominal obesity at 5 years of age, 5.3–30.6% had abdominal obesity at 8 years of age and 7.7–41.3% had abdominal obesity at 11 years of age. A total of 75% of the children with a WHtR ≥ 0.55 at 5 years of age and 69.6% of the children at 8 years of age were also above this cut-off at 11 years of age.

Table 2 shows a comparison of the prediction of biochemical measurements (HDL cholesterol level, triglyceride level and HOMA-IR) and SBP by the different anthropometric measures that were evaluated, i.e., a BMI z -score $\geq 2SD$, a WHtR ≥ 0.5 , a WHtR ≥ 0.55 and a WHtR ≥ 90 th percentile at the ages of 5, 8 and 11. All four anthropometric measures predicted statistically worse HOMA-IR and SBP values at most ages. However, the WHtR ≥ 0.55 cut-off discriminated the best, especially at 5 and 8 years of age, when there were statistically significant differences between the children with or without obesity for all measurements, except for HDL cholesterol at 11 years of age. In contrast, a BMI z -score $\geq 2SD$, a WHtR ≥ 0.5 and a WHtR $\geq p90$ did not predict significant group differences for HDL cholesterol or triglyceride levels at several ages. The WHtR ≥ 0.55 cut-off predicted significantly

Table 1
 Characteristics of the study sample.

	5 years	5.5 years	8 years	11 years
Baseline characteristics				
n	654	641	589	583
Sex n (%)				
Male	309 (47.2)	304 (47.4)	277 (47.0)	277 (47.5)
Female	345 (52.8)	337 (52.6)	312 (53.0)	306 (52.5)
Birth weight (kg)	3.28 (3.05, 3.55)	3.28 (3.04, 3.55)	3.28 (3.03, 3.53)	3.28 (3.02, 3.53)
Infant feeding n (%)				
Low protein	227 (34.7)	224 (34.9)	204 (34.6)	197 (33.8)
High protein	227 (34.7)	212 (33.1)	192 (32.6)	186 (31.9)
Breastfeeding	200 (30.6)	205 (32.0)	193 (32.8)	200 (34.3)
Anthropometric measures				
n	654	641	589	583
Weight (kg)	19.0 (17.5, 20.5)	20.1 (18.5, 22.0)	27.3 (24.3, 30.70)	39.5 (34.0, 46.0)
Height (cm)	110.2 (106.9, 113.0)	114.1 (110.6, 116.8)	129.3 (125.4, 132.8)	147.6 (142.6, 152.2)
BMI (kg/m ²)	15.7 (14.9, 16.6)	15.5 (14.73, 16.5)	16.3 (15.0, 18.0)	18.0 (16.2, 20.6)
BMI z-score	0.32 (-0.27, 0.89)	0.17 (-0.40, 0.88)	0.33 (-0.47, 1.24)	0.36 (-0.54, 1.32)
WC (cm)	52.4 (50.3, 55.2)	52.9 (50.5, 55.4)	57.3 (54.5, 62.1)	64.7 (60.4, 71.9)
WHR	0.48 (0.46, 0.50)	0.47 (0.45, 0.49)	0.45 (0.43, 0.48)	0.44 (0.41, 0.49)
Blood pressure measurements				
n	536	—	556	569
SBP (mmHg)	97 (90, 104)	—	100 (93, 107)	108 (100, 115)
DBP (mmHg)	57 (52, 63)	—	58 (52, 62)	59 (55, 65)
SBP percentile	67 (39, 87)	—	62 (34, 82)	69 (38, 90)
DBP percentile	62 (44, 83)	—	46 (27, 63)	40 (26, 61)
Biochemical measurements				
n	—	429	376	484
Glucose (mg/dL)	—	83 (79, 87)	84 (79, 89)	86 (82, 91)
HDL-C (mg/dL)	—	53 (46, 63)	59 (49, 69)	56 (48, 63)
LDL-C (mg/dL)	—	99 (84, 114)	93 (76, 111)	102 (88, 119)
Total-C (mg/dL)	—	165 (147, 182)	165 (147, 184)	171 (155, 187)
TC (mg/dL)	—	51 (40, 70)	53 (42, 71)	62 (50, 78)
Insulin (μU/mL)	—	5.8 (4.5, 7.5)	8.3 (6.7, 10.3)	11.3 (8.6, 15.0)
HOMA-IR	—	1.17 (0.92, 1.59)	1.17 (1.32, 2.19)	2.41 (1.81, 3.26)

Data is presented as median (interquartile range: 25th–75th percentile) BMI = body mass index; WC = waist circumference; WHtR = waist-to-height ratio; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Total-C = total cholesterol; TG = triglycerides; HOMA-IR = Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

Table 2
 Comparison of the biochemical measurements.

	BMI z-score ≥ 2SD		WHR ≥ 0.50		WHR ≥ 0.55		WHR ≥ p90 IDFICS	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	NO
At 5y								
n	38	496	136	400	21	515	136	400
SBP	89 (58, 96)	65 (38, 86)†	65 (37, 91)	68 (39, 86)	91 (66, 97)	65 (38, 86)†	65 (37, 91)	68 (39, 86)
n	38	385	66	357	13	410	76	347
HDL-C	51 (43, 60)	54 (46, 64)	50 (42, 58)	54 (46, 64)‡	44 (40, 52)	53 (46, 64)‡	51 (43, 59)	54 (46, 64)‡
TG	55 (39, 98)	51 (40, 69)	53 (35, 79)	51 (40, 69)	83 (54, 153)	51 (39, 70)†	52 (35, 76)	51 (40, 70)
HOMA-IR	1.49 (1.12, 1.84)	1.15 (0.90, 1.55)†	1.54 (1.19, 1.87)	1.12 (0.88, 1.48)†	1.65 (1.28, 2.32)	1.16 (0.91, 1.55)†	1.50 (1.11, 1.75)	1.12 (0.88, 1.48)†
At 8y								
n	56	497	78	477	29	526	164	391
SBP	84 (67, 92)	58 (33, 80)†	84 (68, 92)	57 (32, 79)†	85 (78, 95)	60 (33, 80)†	78 (49, 90)	56 (31, 78)†
n	39	333	50	323	20	353	111	262
HDL-C	55 (44, 62)	60 (50, 69)‡	53 (43, 59)	61 (51, 70)†	52 (44, 61)	59 (50, 69)‡	56 (46, 64)	62 (51, 70)†
TG	60 (42, 81)	53 (42, 70)	58 (44, 77)	53 (41, 70)	70 (44, 89)	53 (42, 70)‡	53 (42, 71)	54 (42, 71)
HOMA-IR	2.31 (1.96, 3.22)	1.67 (1.30, 2.12)†	2.28 (1.84, 3.10)	1.65 (1.29, 2.10)†	2.91 (2.19, 3.32)	1.67 (1.30, 2.16)†	2.17 (1.57, 2.70)	1.62 (1.28, 1.97)†
At 11y								
n	64	505	122	447	45	524	195	373
SBP	88 (69, 97)	66 (35, 88)†	88 (64, 96)	62 (34, 85)†	89 (71, 97)	67 (35, 88)†	83 (62, 95)	60 (32, 84)†
n	55	412	106	362	37	430	158	309
HDL-C	54 (47, 62)	56 (49, 63)	55 (48, 63)	56 (48, 62)	53 (47, 59)	56 (48, 63)	55 (48, 62)	57 (49, 63)
TG	72 (55, 86)	61 (50, 77)‡	68 (53, 84)	61 (50, 76)‡	73 (56, 94)	62 (50, 77)‡	66 (52, 84)	61 (50, 75)‡
HOMA-IR	3.73 (3.03, 5.05)	2.31 (1.75, 3.09)†	3.30 (2.67, 4.35)	2.23 (1.69, 2.96)†	3.73 (2.84, 4.87)	2.37 (1.78, 3.16)†	3.16 (2.49, 4.08)	2.13 (1.61, 2.78)†

Data is presented as median (interquartile range: 25th–75th percentile) BMI = body mass index; WHtR = waist-to-height ratio; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; HOMA-IR = Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; SBP = systolic blood pressure. †p < 0.05; ‡p < 0.01; ††p < 0.001 for median differences between obesity categories (yes vs. no).

higher values for triglyceride levels and HOMA-IR compared to the other cut-offs. At 11 years of age, all cut-offs showed the same statistical significance between the groups (obesity vs.

nonobesity). DBP was only significantly different between the WHtR cut-offs at 11 years of age and did not differ between the BMI groups at any of the ages.

We analysed whether there were significant differences in cardiometabolic risk factors between children classified over the different obesity boundaries (children with a BMI z-score $\geq 2SD$ compared to a WHtR ≥ 0.5 , a WHtR ≥ 0.55 and a WHtR ≥ 90 th percentile). At 5 years of age, the children classified as having a WHtR ≥ 0.55 had higher triglyceride levels and SBP than children classified as having a WHtR ≥ 0.50 and a WHtR $\geq p90$ ($p < 0.05$ for all comparisons). At 8 years of age, the children classified as having a WHtR ≥ 0.55 had higher HOMA-IR and SBP than those classified as having a WHtR $\geq p90$ ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Finally, at 11 years of age, the children classified in the BMI z-score $\geq 2SD$ group exhibited higher HOMA-IR compared to children in the WHtR $\geq p90$ group ($p < 0.01$), and children in the WHtR ≥ 0.55 group exhibited higher HOMA-IR than children in the WHtR $\geq p90$ group ($p < 0.05$). At this age, SBP did not differ between the children above the obesity boundaries, except for the BMI z-score $\geq 2SD$ group compared to the WHtR $\geq p90$ group ($p < 0.05$). There were no differences between the groups for HDL or DBP levels (data not shown) at any age.

Among the obesity boundaries that were evaluated, a WHtR ≥ 0.55 was the best predictor for classifying children with significantly worse cardiometabolic risk parameters for all parameters and at all ages, except for DBP at 5 and 8 years of age.

Table 3 shows the prevalence distribution of the altered cardiometabolic risk factors and the presence of CMet risk according to the different anthropometric measures. The capacity of each obesity criterion to predict altered parameters was analysed afterwards (Tables 4 and 5).

The AUCs for the WHtR and BMI to predict CMet risk were 0.642, 0.682 and 0.670 ($p < 0.001$) and 0.674, 0.710 and 0.709 ($p < 0.001$) at 5, 8 and 11 years of age, respectively. Table 4 shows the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) at 5, 8 and 11 years of age with the different obesity cut-offs (BMI z-score $\geq 2SD$, WHtR ≥ 0.50 , WHtR ≥ 0.55 and WHtR $\geq p90$) for cardiometabolic risk. The WHtR ≥ 0.55 cut-off showed the highest specificity but also the lowest sensitivity in all cases. Despite this low sensitivity, at 5 years of age, the WHtR ≥ 0.55 cut-off obtained the most elevated PPV and NPV (for all the health outcomes and ages). In contrast, at 8 and 11 years of age,

Table 4
 Diagnostic capacity of the different obesity cut-offs to predict cardiometabolic risk.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
At 5y (n = 329)				
BMI z-score $\geq 2SD$	27	95	55	85
WHtR ≥ 0.5	37	88	41	86
WHtR ≥ 0.55	15	99	82	84
WHtR $\geq p90$ IDEFICS	37	85	36	86
At 8y (n = 345)				
BMI z-score $\geq 2SD$	26	92	39	87
WHtR ≥ 0.5	39	91	45	89
WHtR ≥ 0.55	19	97	53	87
WHtR $\geq p90$ IDEFICS	61	75	31	91
At 11y (n = 443)				
BMI z-score $\geq 2SD$	28	92	48	83
WHtR ≥ 0.5	46	82	41	85
WHtR ≥ 0.55	17	94	44	81
WHtR $\geq p90$ IDEFICS	62	72	37	87

PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; BMI = body mass index; WHtR = waist-to-height ratio.

the predictive value of the different cut-offs to diagnose CMet risk was similar, especially between BMI and the WHtR ≥ 0.55 cut-off.

Table 5 shows the binary logistic regression models with the cardiometabolic risk factors (normal/altered) as dependent variables, explained by the different anthropometric measures (having a BMI z-score $\geq 2SD$, a WHtR ≥ 0.55 , a WHtR ≥ 0.50 and a WHtR $\geq p90$ or not) as independent variables. In all of our regression models at 5, 8 and 11 years of age, being categorized by any obesity marker was significantly associated with altered SBP, HOMA-IR or CMet risk. In contrast, DBP was not significantly associated with obesity markers in any regression model (data not shown). At 5 years of age, a WHtR ≥ 0.55 predicted an increase in CMet risk with an odds ratio (OR) of 29.1 (95% CI: 5.6, 151.7) compared to a WHtR < 0.55 , while other obesity markers were associated with a lower OR.

At 8 years of age, the odds of having CMet risk was similar between the WHtR ≥ 0.50 and WHtR ≥ 0.55 groups, but the odds of having an altered HOMA-IR or high triglyceride level was much higher among the children classified in the WHtR ≥ 0.55 abdominal

Table 3
 Distribution of altered parameters according to obesity categories (n cases/total children within the abdominal obesity category).

	BMI		WHtR		WHtR		WHtR percentile	
	<2SD	$\geq 2SD$	<0.50	≥ 0.50	<0.55	≥ 0.55	<90th	≥ 90 th
At 5y								
SBP $\geq p90$ (n = 536)	71/412 (17.2%)	42/121 (34.7%)	76/400 (19.0%)	37/136 (27.2%)	101/515 (19.6%)	12/21 (57.1%)	76/400 (19.0%)	37/136 (27.2%)
HDL-C $\leq p10$ (n = 423)	19/334 (5.7%)	7/89 (7.9%)	19/357 (5.3%)	7/66 (10.6%)	26/410 (6.4%)	0/13	19/347 (5.5%)	7/76 (9.2%)
Triglycerides $\geq p90$ (n = 423)	45/334 (13.5%)	18/89 (20.2%)	49/357 (13.7%)	14/66 (21.2%)	57/410 (13.9%)	6/13 (46.2%)	49/347 (14.1%)	14/76 (18.4%)
HOMA-IR $\geq p90$ (n = 423)	89/328 (27.1%)	44/85 (51.8%)	96/350 (27.4%)	37/63 (58.7%)	124/401 (30.9%)	9/12 (75.0%)	94/339 (27.7%)	39/74 (52.7%)
CMet Risk (n = 329)	33/258 (12.8%)	27/71 (38.0%)	38/274 (13.9%)	22/54 (40.7%)	51/317 (16.1%)	9/11 (81.8%)	38/267 (14.2%)	22/61 (36.1%)
At 8y								
SBP $\geq p90$ (n = 556)	41/389 (10.5%)	46/164 (28.0%)	61/478 (12.8%)	26/78 (33.3%)	76/527 (14.4%)	11/29 (37.9%)	42/392 (10.7%)	45/164 (27.4%)
HDL-C $\leq p10$ (n = 373)	18/255 (7.1%)	12/117 (10.3%)	22/323 (6.8%)	8/50 (16.0%)	27/353 (7.6%)	3/20 (15.0%)	19/262 (7.3%)	11/111 (9.9%)
Triglycerides $\geq p90$ (n = 373)	28/258 (10.9%)	15/118 (12.7%)	36/326 (11.0%)	7/51 (13.7%)	37/357 (10.4%)	6/20 (30.0%)	30/265 (11.3%)	13/112 (11.6%)
HOMA-IR $\geq p90$ (n = 359)	83/245 (33.9%)	75/113 (66.4%)	119/310 (38.4%)	39/49 (79.6%)	141/340 (41.5%)	17/19 (89.5%)	86/252 (34.1%)	72/107 (67.3%)
CMet Risk (n = 345)	18/233 (7.7%)	36/111 (32.4%)	33/298 (11.1%)	21/47 (44.7%)	44/326 (13.5%)	10/19 (52.6%)	21/240 (8.8%)	33/105 (31.4%)
At 11y								
SBP $\geq p90$ (n = 569)	69/383 (18.0%)	76/186 (40.9%)	90/447 (20.1%)	55/122 (45.1%)	125/524 (23.9%)	20/45 (44.4%)	69/374 (18.4%)	76/195 (39.0%)
HDL-C $\leq p10$ (n = 467)	5/312 (1.6%)	8/155 (5.2%)	9/361 (2.5%)	4/106 (3.8%)	10/430 (2.3%)	3/37 (8.1%)	7/309 (2.3%)	6/158 (3.8%)
Triglycerides $\geq p90$ (n = 467)	42/312 (13.5%)	28/155 (18.1%)	47/361 (13.0%)	23/106 (21.7%)	60/430 (14.0%)	10/37 (27.0%)	36/309 (11.7%)	34/158 (21.5%)
HOMA-IR $\geq p90$ (n = 458)	81/304 (26.6%)	115/154 (74.7%)	113/352 (32.1%)	83/106 (78.3%)	168/422 (39.8%)	28/36 (77.8%)	83/301 (27.6%)	113/157 (72.0%)
CMet Risk (n = 443)	38/292 (13.0%)	56/151 (37.1%)	51/338 (15.1%)	43/105 (41.0%)	78/407 (19.2%)	16/36 (44.4%)	36/287 (12.5%)	58/156 (37.2%)

Data is presented as n (%). BMI = body mass index; WHtR = waist-to-height ratio; SBP = systolic blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; CMet Risk: Cardiometabolic Risk.

Table 5
 Logistic regression models of the different abdominal obesity criteria on health outcome measures at different ages.

	SBP ≥ p90		HDL-C ≤ p10		TG ≥ p90		HOMA-IR ≥ p90		CMet Risk	
	OR (95% CI), R ² %	p-value	OR (95% CI), R ² %	p-value	OR (95% CI), R ² %	p-value	OR (95% CI), R ² %	p-value	OR (95% CI), R ² %	p-value
At 5y										
n	536		423		423		423		329	
BMI z-score ≥ 2SD	6.8 (3.2, 14.8), 27.9	<0.001	1.3 (0.3, 4.7), 17.4	0.736	3.0 (1.3, 7.2), 22.1	0.012	2.7 (1.3, 5.4), 6.2	0.007	9.0 (3.7, 21.6), 24.7	<0.001
WHtR ≥ 0.5	4.1 (2.3, 7.4), 27.9	<0.001	2.4 (0.9, 6.3), 19.0	0.090	2.2 (1.0, 4.7), 21.4	0.039	3.6 (2.0, 6.3), 9.8	<0.001	7.1 (3.3, 15.3), 25.6	<0.001
WHtR ≥ 0.55	8.4 (3.1, 22.4), 26.6	<0.001	–	–	6.0 (1.7, 21.5), 22.4	0.006	7.5 (1.9, 29.4), 6.9	0.004	29.1 (5.6, 151.7), 23.7	<0.001
WHtR ≥ p90	4.1 (2.3, 7.4), 27.9	<0.001	2.0 (0.8, 5.3), 18.5	0.161	1.8 (0.9, 3.8), 20.8	0.111	2.7 (1.6, 4.6), 8.0	<0.001	5.3 (2.5, 10.9), 23.1	<0.001
At 8y										
n	556		373		373		359		345	
BMI z-score ≥ 2SD	4.7 (2.4, 9.0), 13.4	<0.001	1.7 (0.6, 4.9), 9.0	0.330	1.6 (0.6, 4.4), 13.6	0.344	8.0 (3.2, 20.1), 16.9	<0.001	5.7 (2.5, 13.2), 16.2	<0.001
WHtR ≥ 0.5	4.7 (2.6, 8.6), 14.8	<0.001	3.1 (1.2, 7.7), 11.4	0.018	1.2 (0.7, 4.8), 14.0	0.190	6.5 (3.1, 14.0), 18.0	<0.001	10.8 (4.8, 24.1), 24.7	<0.001
WHtR ≥ 0.55	5.1 (2.2, 12.1), 11.5	<0.001	2.7 (0.7, 10.4), 9.5	0.147	6.7 (2.1, 21.9), 17.5	0.002	13.6 (3.0, 62.4), 14.7	0.001	11.8 (4.1, 33.8), 18.0	<0.001
WHtR ≥ p90	4.5 (2.7, 7.7), 17.4	<0.001	1.6 (0.7, 3.7), 9.3	0.240	1.3 (0.6, 2.8), 13.5	0.441	4.5 (2.7, 7.5), 20.1	<0.001	7.9 (3.9, 16.0), 25.4	<0.001
At 11y										
n	569		467		467		458		443	
BMI z-score ≥ 2SD	3.7 (2.0, 6.8), 20.7	<0.001	2.1 (0.5, 8.3), 22.0	0.308	2.1 (1.0, 4.2), 8.5	0.047	10.7 (4.8, 23.9), 22.5	<0.001	5.7 (2.9, 11.1), 17.2	<0.001
WHtR ≥ 0.5	4.7 (2.9, 7.5), 23.2	<0.001	1.3 (0.4, 4.7), 21.3	0.659	1.7 (1.0, 3.1), 8.4	0.065	9.8 (5.6, 17.2), 30.3	<0.001	4.4 (2.6, 7.5), 18.5	<0.001
WHtR ≥ 0.55	3.3 (1.7, 6.4), 16.8	<0.001	3.2 (0.8, 13.2), 23.1	0.111	2.2 (1.0, 5.0), 8.4	0.051	5.6 (2.6, 13.7), 16.2	<0.001	3.6 (1.7, 7.7), 12.3	0.001
WHtR ≥ p90	4.4 (2.8, 7.0), 26.2	<0.001	1.2 (0.4, 4.1), 21.3	0.672	2.0 (1.1, 3.4), 9.3	0.014	8.5 (5.2, 13.8), 32.7	<0.001	5.5 (3.2, 9.4), 22.2	<0.001

Each line represents a model adjusted by sex, country and pubertal development (at 11 years). BMI = body mass index; WHtR = waist-to-height ratio; SBP = systolic blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; CMet Risk: Cardiometabolic Risk; R² Nagelkerke. There were no subjects with WHtR>0.55 and HDL-C < p10 at 5 years.

obesity group. At 11 years of age, all the cut-offs showed similar predictive capacity, and the WHtR≥0.55 cut-off showed lower odds for altered SBP, HOMA-IR or CMet risk compared to other criteria.

4. Discussion

This study assessed the power of different obesity markers to predict an elevated cardiometabolic risk in European children who were not selected for increased risk. In our sample, an elevated BMI and markers of central obesity were associated with less favourable values for SBP, HOMA-IR and cardiometabolic risk from the early age of 5 years and older. This confirms findings in previous studies that found similar associations between obesity indicators and CV risk parameters in children [44,45].

Among the different obesity markers that were evaluated, the WHtR≥0.55 cut-off had the best discrimination power. Our results differ from those of Sijtsma et al [46], who compared WC, the WHtR and BMI as indicators of cardiometabolic risk factors in children aged 3–7 years. They found that all these predictors were similarly positively correlated with SBP, HOMA-IR and triglyceride levels in children with overweight or obesity. Buchan et al [47] evaluated the ability of BMI, WC and the WHtR to identify cardiometabolic risk in children aged 9–12 years and found that a BMI ≥ p85th, WC ≥ p85th and WHtR≥0.5 significantly increased the odds of a composite score of cardiometabolic risk. However, they did not find increased risks of having elevated triglycerides, HDL cholesterol, SBP or impaired fasting glucose levels. These results may reinforce the idea extracted from our results, that a WHtR≥0.5 cut-off might not be sensitive enough to detect children at cardiovascular risk compared to a WHtR≥0.55 cut-off.

The use of a WHtR≥0.5 cut-off as an abdominal obesity criterion associated with CV disease risk was first proposed in adults. In several studies, a WHtR≥0.5 cut-off was strongly related to CV risk and metabolic syndrome and was a significantly better predictor for CV outcomes, such as diabetes or hypertension, than BMI or WC. Furthermore, it was useful for the screening and early diagnosis of patients at risk [26,48–50]. The use of this cut-off had been extrapolated to children and used in this younger population

[51,52]. However, as body shape and proportions in children change during growth and puberty [53,54], it is necessary to explore whether this cut-off is appropriate in children of different ages. Mehta, based on the association between the WHtR and BMI, proposed using a WHtR≥0.55 as the cut-off for abdominal obesity in children [28]. Recently, Arellano et al. [55] proposed specific cut-offs depending on the risk factors (e.g., a WHtR ≥0.57 to predict risk of high blood pressure, a WHtR ≥0.52 to predict elevated triglyceride levels and a WHtR ≥0.51 to predict metabolic syndrome). In this study, Arellano et al. evaluated the association of the WHtR and WC with the risk of metabolic syndrome, which was defined through the sum of internal z scores for various parameters (e.g., insulin, triglycerides, etc.) in which an overall result ≥ 1 SD was considered a risk marker in children aged 8–11 years. In a different way, we used external references for the identification of a possible altered parameter (≥90 percentile from the AAP references for blood pressure and European references from the IDEFICS study for biochemical parameters) as a criterion for increased risk. We chose the IDEFICS study cohort as an external reference because its sampling characteristics were similar to ours [39], since it consisted of 18,169 European children aged 2–10.9 years, with an average prevalence of obesity of 7.3%.

Elizondo-Montemayor et al. [56] identified a cut-off of 0.59 for the WHtR in children aged 6–12 years as a strong predictor of metabolic syndrome, and Khoury et al. [57], using the NHANES study data, proposed the point of 0.60 as a cut-off for children and adolescents. The NHANES sample and the study from Elizondo-Montemayor had obesity prevalences of 27% and 35.6%, respectively, which were much higher than those in our study sample.

A study conducted in young children aged 3–4 years [58] did not find significant differences between the accuracy of the WHtR compared to BMI and WC to identify preschool children with cardiovascular risk. Asif et al. [59], in children aged 5–12 years, found that the optimal cut-off for the WHtR was 0.47 and 0.48 for boys and girls, respectively, without stratifying by age. For Gomes et al. [60], WC and BMI were better associated with cardiometabolic risk than the WHtR in adolescents aged 10–17 years, and the optimal WHtR cut-off for this age group was 0.47.

A systematic review [26] and a meta-analysis [52] proposed using a cut-off of 0.5 for the WHtR in children and adolescents, the same as in adults, to detect children with increased cardiometabolic risk. As mentioned above and as identified by a recent meta-analysis from 2018 [61], there is considerable heterogeneity in the optimal cut-offs to predict cardiovascular risk in children, which makes the selection of a unique threshold difficult. Part of this heterogeneity could be increased by the different age ranges included in each study, as well as the different actual obesity prevalence.

The strengths of our study are that we analysed a general European population with an obesity prevalence similar to that from the European region according to data from the World Obesity Observatory [62]. Furthermore, we performed separate analyses for three different ages (5, 8 and 11 years), and thus, we could observe that the WHtR ≥ 0.55 cut-off might be more specific to younger ages, whereas in older children (at 11 years) the different cut-offs had a similar capacity to predict cardiometabolic risk, so a WHtR ≥ 0.50 cut-off, as recommended in adults, could be suitable as well. This seems sensible, since at younger ages, it might be less likely to detect altered cardiovascular conditions, and so, the degree of obesity to appear these alterations should be higher. Consistently, the likelihood of onset of metabolic alterations may increase with age, and therefore, the cut-off that is able to identify these alterations may decrease, becoming more similar to the cut-off recommended for adults.

A WHtR ≥ 0.55 , as we proposed, is in the range of values proposed for children by other investigators (approximately 0.47–0.60) [51,52,56,57,59,60]. A WHtR of approximately 0.60 would be even more specific than a WHtR of 0.55; however, this high degree of abdominal obesity is uncommon in European children. The WHtR ≥ 0.60 cut-off was proposed to predict cardiometabolic risk in studies that were based on the NHANES cohort, with an almost threefold higher obesity prevalence than in our European cohort.

A possible limitation of our study is that we evaluated a normal child population with an average obesity prevalence of 9.6% at the ages from 5 to 11 years, where it is unlikely to find a high frequency of altered CV risk parameters. However, this limitation is also a strength in indicating that a WHtR ≥ 0.55 predicts increased SBP, triglyceride levels, HOMA-IR and cardiometabolic risk in a general child population. The replication of our results in other populations of children is desirable. We cannot disregard a potential interaction between abdominal obesity and diet, familial predisposition or physical activity (which was not the focus of the present work) in relation to cardiometabolic risk [13].

Further research is needed to understand whether the WHtR may be a good marker of abdominal visceral fat in children and whether the proposed cut-offs for the WHtR differ for different ethnicities.

5. Conclusion

BMI and the WHtR are useful predictors for metabolic syndrome and cardiovascular risk in children aged 5–11 years. All the analysed cut-offs (a BMI $\geq z$ -score ≥ 2 SD, a WHtR ≥ 0.5 , a WHtR ≥ 0.55 and a WHtR $\geq p90^{\text{th}}$ percentile) were related to altered risk markers at 5, 8 and 11 years of age. A WHtR ≥ 0.50 could be an appropriate cut-off to predict cardiometabolic risk in children, but a WHtR ≥ 0.55 better discriminated between the subjects with altered risk parameters at younger ages. Since the WHtR is a simple measure to perform and to interpret with a fixed cut-off for children, it seems suitable for application in clinical practice. The results of our study support the well-known message “Keep your

waist to less than half your height”, proposed by several authors for children and adolescents [51]. In young children, a higher cut-off of a WHtR ≥ 0.55 could be necessary to be associated with cardiometabolic risk.

Funding

The Childhood Obesity Project was funded by the 5th Framework Program from the European Union [Grant numbers QLRT–2001–00389 and QLK1–CT–2002–30582]. The follow-up of the participants was funded by the 6th Framework Program (with contract number FOOD–CT–2005–07036) and by the 7th Framework Program (FP7–KBBE–2007–1, ref. n° 212652; and FP7–289346–Early Nutrition). This manuscript does not necessarily reflect the views of the Commission and in no way anticipates future policy in this area. The work of VG and BK has been supported by the European Commission, H2020 Programme Lifecycle-733206, the Erasmus Plus Programmes Early Nutrition eAcademy Southeast Asia–573651–EPP–1–2016–1–DE–EPPKA2–CBHE–JP Capacity Building to Improve Early Nutrition and Health in South Africa–598488–EPP–1–2018–1–DE–EPPKA2–CBHE–JP, and the European Joint Programming Initiative Project NutriPROGRAM, supported by the German Ministry of Education and Research, Berlin. The work of VL is supported by the Serra Hunter Fellowship from the Generalitat de Catalunya. The work of BK is supported in part by the Else Kröner-Senior professorship, co-funded by the Else Kröner-Fresenius-Foundation, Bad Homburg, Germany and LMU University Hospitals.

Author contributions

Conceptualization, J.M. and V.L.; formal analysis, J.M. and V.L.; investigation, N.F., D.G., A.R., E.V., A.X., and V.L.; resources, R.C., J.E., and B.K.; data curation, V.G.; writing—original draft preparation, J.M.; writing—review and editing, V.L., N.F., J.E., R.C., V.G., and B.K.; supervision, J.E. and V.L.; project administration, V.L.; funding acquisition, R.C., J.E., and B.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of the data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

Acknowledgements

The CHOP study group; J. Beyer, M. Fritsch, G. Haile, U. Handel, I. Hannibal, B. Koletzko, S. Kreichauf, I. Pawellek, S. Schiess, S. Verwied-Jorky, R. von Kries, and M. Weber (Children’s University Hospital, University of Munich Medical Center, Munich, Germany); R. Closa-Monasterolo, J. Escribano, N. Ferré, V. Luque, M. Gispert-Llauradó, C. Rubio-Torrents, and M. Zaragoza-Jordana (Paediatrics, Nutrition and Development Research Unit, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, Reus, Spain); A. Dobrzańska, D. Gruszfeld, R. Janas, A. Wierzbicka, P. Socha, A. Stolarczyk, and J. Socha (Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland); C. Carlier, E. Dain, P. Goyens, J.N. Van Hees, J. Hoyos, J.P. Langhendries, F. Martin, P. Poncelet, and A. Xhonneux (ULB, Bruxelles, Belgium, and CHC St. Vincent, Liège-Rocourt, Belgium); E. Perrin (Danone Research Centre for Specialized Nutrition, Schiphol, The Netherlands); and C. Agostoni, M. Giovannini, A. Re Dionigi, E. Riva, S. Scaglioni, F. Vecchi, and E. Verduci (University of Milan).

References

[1] WHO. WHO. Obesity and overweight. n.d. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Accessed 14 January 2020].

[2] Katzmarzyk PT, Barreira TV, Broyles ST, Chaput J-P, Fogelholm M, Hu G, et al. Association between body mass index and body fat in 9–11-year-old children from countries spanning a range of human development. *Int J Obes Suppl* 2015;5:543–6. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.2015.18>.

[3] Ali O, Gerjak D, Kent JW, James R, Blangero J, Zhang Y. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatr Obes* 2014;9. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2014.218.x>.

[4] Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Garagorri JM, Sarria ABM. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. *Int J Obes* 2004;28:554–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802805>.

[5] Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Cross-validation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes* 2006;30:23–30. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803163>.

[6] Klisić A, Kavarić N, Bjelaković B, Jovanović M, Zvrko E, Stanišić V, et al. Cardiovascular risk assessed by Reynolds risk score in relation to waist circumference in apparently healthy middle-aged population in Montenegro. *Acta Clin Croat* 2018;57:22–30. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.01.03>.

[7] Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2016;5. <https://doi.org/10.1177/2048004016633371>. 2048004016633371.

[8] Cameron AJ, Romaniuk H, Orellana L, Dallongeville J, Dobson AJ, Drygas W, et al. Combined influence of waist and hip circumference on risk of death in a large cohort of European and Australian adults. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015189. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015189>.

[9] Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015;125:1790–2. <https://doi.org/10.1172/JCI81507>.

[10] Zhang M, Hu T, Zhang S, Zhou L. Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2015;5:1–6. <https://doi.org/10.1038/srep18495>.

[11] Bays H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:345–51. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000093>.

[12] Ross R, Neeland J, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR working group on visceral obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:177–89. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>.

[13] Cera H, Fonte ML, Casali PM, Maffioni S, Roggi C, Bino G. Epicardial fat thickness: threshold values and lifestyle association in male adolescents. *Pediatr Obes* 2015;10:105–11. <https://doi.org/10.1111/ijpo.227>.

[14] Kelishadi R, Mirmoghataee P, Najafi H, Keikha M. Article systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *J Res Med Sci* 2015;20:294–307.

[15] Yan Y, Liu J, Zhao X, Cheng H, Huang G, Mi J. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissues in association with cardiometabolic risk in children and adolescents: the China Child and Adolescent Cardiovascular Health (CCACH) study. *BMJ Open Diab Res Care* 2019;7:e000824. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000824>.

[16] Viitasalo A, Schnurr TM, Pitkänen N, Hollensted M, Nielsen TRH, Pakkala K, et al. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a Mendelian randomization analysis. *Am J Clin Nutr* 2019;110:1079–87. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz187>.

[17] Calcaterra V, Larizza D, De Silvestri A, Albertini R, Vinci F, Regalbuto C, et al. Gender-based differences in the clustering of metabolic syndrome factors in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:279–88. <https://doi.org/10.1515/JPEM-2019-0134>.

[18] Mindell JS, Dinsdale H, Ridler C, Rutter HR. Changes in waist circumference among adolescents in England from 1977–1987 to 2005–2007. *Publ Health* 2012;126:695–701. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.05.004>.

[19] Blay MG, Blay VA, Sarria A, Bueno M. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. *Int J Obes* 2004;28:554–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802805>.

[20] Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469–80. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>.

[21] Martín-Calvo N, Moreno-Galarraga L, Martínez-González MA. Association between body mass index, waist-to-height ratio and adiposity in children: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016;8. <https://doi.org/10.3390/nu8080512>.

[22] Ashwell M, Lejeune S, McPherson K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management [3]. *Br Med J* 1996;312:377. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7027.377>.

[23] Maffei C, Banzato CG. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008;152:207–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.021>.

[24] Li WC, Chen IC, Chang YC, Loke SS, Wang SH, Hsiao KY. Waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among 36,642 Taiwanese adults. *Eur J Nutr* 2013;52:57–65. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0286-0>.

[25] Botton J, Heude B, Kettaneh A, Borys JM, Lommez A, Bresson JL, et al. Cardiovascular risk factor levels and their relationships with overweight and fat distribution in children: the Fleurbaix Laventie Ville Santé II study. *Metabolism* 2007;56:614–22. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.12.006>.

[26] Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 05 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23:247–69. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000144>.

[27] Mokha JS, Srinivasan SR, DasMahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr* 2010;10:73. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-73>.

[28] Mehta SK. Waist circumference to height ratio in children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54:652–8. <https://doi.org/10.1177/0009922814557784>.

[29] Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1836–45. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.2709.11>.

[30] Hurria A, Cohen HJ, Extermann M. WHO_TRS_854.pdf. *J Geriatr Oncol* 2010;1:40–4.

[31] Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Part I. Meas. Descri. Tech. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books; 1988. p. 1–80.

[32] World Health Organization. WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva, 2008.

[33] WHO Child Growth Standards Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Department of Nutrition for Health and Development; 2006.

[34] Nagy P, Kovacs E, Moreno LA, Veidebaum T, Tornaritis M, Kourides Y, et al. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes* 2014;38:515–25. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.131>.

[35] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140:e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>.

[36] Friedewald WT, Levy RIFD. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502. <https://doi.org/10.1093/dinchem/18.6.499>.

[37] Besch W, Wolanski KP, Keilacker H, Diaz-Alonso JM, Schulz B, Amendt P, et al. Measurement of insulin in human sera using a new RIA kit. I. Insulin determination in the absence of insulin antibodies – conventional assay and micro Modification2). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1987;90:264–70. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1210700>.

[38] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>.

[39] Ahrens W, Moreno L, Mäkitä S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes* 2014;38:54–14. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.130>.

[40] Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, Günther K, Frateman A, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in prepubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes* 2014;38:539–47. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.134>.

[41] De Henauw S, Michels N, Vynckle K, Hebestreit A, Russo P, Internann T, et al. Blood lipids among young children in Europe: results from the European IDEFICS study. *Int J Obes* 2014;38:567–75. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.137>.

[42] Carskadon MA. A self-administered rating scale for pubertal development. *J Adolesc Health* 1993;14:190–5.

[43] Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A. A self-report measure of pubertal status: reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolesc* 1988;17:117–33. <https://doi.org/10.1007/BF01537962>.

[44] Corvalán C, Uauy R, Kain J, Martorell R. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2010;91:166–74. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27547>.

[45] Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grøntved A, Andersen LB, Ekelund LI. A comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PLoS One* 2016;11:e0149351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149351>.

[46] Sijtsma A, Bocca G, L'Abée C, Liem ET, Sauer PJJ, Corpeleijn E. Waist-to-height ratio, waist circumference and BMI as indicators of percentage fat mass and cardiometabolic risk factors in children aged 3–7 years. *Clin Nutr* 2014;33:311–5. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.05.010>.

[47] Buchan DS, Boddy LM, Grace FM, Brown E, Sculthorpe N, Cunningham C, et al. Utility of three anthropometric indices in assessing the cardiometabolic risk

- profile in children. *Am J Hum Biol* 2017;29(3). <https://doi.org/10.1002/ajhb.22934>.
- [48] Pavanello C, Zanaboni AM, Gaito S, Botta M, Mombelli G, Sirtori CR, et al. Influence of body variables in the development of metabolic syndrome—a long term follow-up study. *PLoS One* 2018;13:e0192751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192751>.
- [49] Mombelli G, Zanaboni AM, Gaito S, Sirtori CR. Waist-to-height ratio is a highly sensitive index for the metabolic syndrome in a mediterranean population. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:477–84. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0101>.
- [50] Ashwell M, Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of early health risk: simpler and more predictive than using a matrix based on BMI and waist circumference. *BMJ Open* 2016;6:e010159. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010159>.
- [51] McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message - “keep your waist circumference to less than half your height. *Int J Obes* 2006;30:988–92. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803226>.
- [52] Lo K, Wong M, Khalechelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17:1258–75. <https://doi.org/10.1111/obr.12456>.
- [53] Alves Junior CAS, Mocelin MC, Gonçalves ECA, Silva DAS, Trindade EBSM. Anthropometric indicators as body fat discriminators in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2017;8:718–27. <https://doi.org/10.3945/an.117.015446>.
- [54] Loeffler-Wirth H, Vogel M, Kirsten T, Glock F, Poulain T, Körner A, et al. Body typing of children and adolescents using 3D-body scanning. *PLoS One* 2017;12:e0186881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186881>.
- [55] Arellano-ruiz P, García-hermoso A, García-prieto JC, Sánchez-lópez M, Vizcaino VM, Solera-martínez M. Predictive ability of waist circumference and waist-to-height ratio for cardiometabolic risk screening among Spanish children. *Nutrients* 2020;12:415. <https://doi.org/10.3390/nu12020415>.
- [56] Elizondo-Montemayor L, Serrano-González M, Ugalde-Casas PA, Bustamante-Careaga H, Cuello-García C. Waist-to-height: cutoff matters in predicting metabolic syndrome in Mexican children. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:183–90. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0116>.
- [57] Khoury M, Manlihot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:742–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.026>.
- [58] Campagnolo PDB, Hoffman DJ, Vitolo MR. Waist-to-height ratio as a screening tool for children with risk factors for cardiovascular disease. *Ann Hum Biol* 2011;38:265–70. <https://doi.org/10.3109/03014460.2010.526147>.
- [59] Asif M, Aslam M, Altaf S. Evaluation of anthropometric parameters of central obesity in Pakistani children aged 5–12 years, using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31:971–7. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0193>.
- [60] Gomes TN, Nevill A, Katzmarzyk PT, Pereira S, dos Santos MM, Buranarugsa R, et al. Identifying the best body-weight-status index associated with metabolic risk in youth. *Scand J Med Sci Sports* 2018;28:2375–83. <https://doi.org/10.1111/sms.13249>.
- [61] Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes* 2018;13:421–32. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12285>.
- [62] European union + UK | World obesity federation global obesity observatory (accessed November 5, 2020), https://data.worldobesity.org/region/european-union-uk-1/#data_prevalence.

5.2. Segunda publicación

“Diagnosis accuracy of Waist-to-Height ratio to predict cardiometabolic risk in children with obesity”

Judit Muñoz-Hernando, Veronica Luque*, Natalia Ferré, Albert Feliu, Ricardo Closa-Monasterolo, Desirée Gutiérrez-Marin, Josep Basora, Ana Pedraza, Olga Salvado, Susana Vidal-Piedra, Joaquín Escribano*, for the Obemat2.0 study group.

* Autor de correspondencia:

Verónica Luque, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Tarragona. Tel.: 0034 977759365
veronica.luque@urv.cat.

Joaquín Escribano, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Tarragona. Tel.: 0034 977759365
joaquin.escribano@urv.cat.

Estado de la publicación: **EN REVISIÓN**

- Enviada el 8 de abril de 2022

- Información de la revista: Pediatric Research, cuartil 1 (17/129) de la categoría Pediatría.

Diagnosis accuracy of Waist-to-Height ratio to predict cardiometabolic risk in children with obesity

Judit Muñoz-Hernando¹, Veronica Luque^{1,2*}, Natalia Ferré¹, Albert Feliu^{1,3}, Ricardo Closa-Monasterolo¹, Desirée Gutiérrez-Marín⁴, Josep Basora⁵, Ana Pedraza⁶, Olga Salvado⁶, Susana Vidal-Piedra⁷, Joaquín Escribano^{1,3*}, for the Obemat2.0 study group.

- 1 Paediatrics, Nutrition and Development Research Unit, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, 43201 Reus, Spain
- 2 Serra Hunter Fellow, Universitat Rovira i Virgili, 43201 Reus, Spain
- 3 Hospital Universitari Sant Joan de Reus, 43204, Reus, Spain
- 4 Parc Sanitari Sant Joan de Déu, 08830, Sant Boi de Llobregat, Barcelona
- 5 Unitat de Suport a la Recerca Tarragona-Reus, IDIAPJGol, 43204, Reus, Spain
- 6 CAP Llibertat, Institut Català de la Salut, 43203, Reus, Spain
- 7 CAP Miami Platja, Institut Català de la Salut, 43892 Mont-roig del Camp, Tarragona

* Corresponding authors

Joaquin Escribano, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Tel.: 0034 977759365
joaquin.escribano@urv.cat

Veronica Luque, C/ Sant Llorenç 21, 43201 Reus, Spain. Tel.: 0034 977759365
veronica.luque@urv.cat

Impact: In children, there is no consensus on a unique WHtR cut-off to predict cardiometabolic risk. The present work provides sufficient evidence to support the use of the 0.55 boundary. We have a large sample of children with obesity, with whom we compared the previously proposed boundaries according to cardiometabolic risk, and we found the optimal WHtR cut-off to predict it. We also analysed if a reduction in the WHtR was associated with an improvement of their cardiometabolic profile.

Abstract

Background: Waist-to-height ratio (WHtR) predicts abdominal fat and cardiometabolic risk. In children with obesity, the most adequate cut-off to predict cardiometabolic risk as well as its ability to predict risk changes over time have not been tested. Our aim was to define an appropriate WHtR cut-off to predict cardiometabolic risk in children with obesity, and to analyze its ability to predict changes in cardiometabolic risk over time.

Methods: observational prospective study secondary to the OBEMAT2.0 trial. We included data from 218 participants (8-15 years) who attended to a baseline and final visit (12 months later). Main outcome measure was a cardiometabolic risk score derived from blood pressure, lipoproteins and HOMA index of insulin resistance.

Results: The optimal cut-off to predict the cardiometabolic risk score was $WtHR \geq 0.55$ with an area under the curve of 0.675 (95% CI: 0.589-0.760) at baseline and 0.682 (95% CI: 0.585-0.779) at final visit. Multivariate models for repeated measures showed that changes in cardiometabolic risk were significantly associated to changes in WHtR.

Conclusion: this study confirms the clinical utility of WHtR to predict changes in cardiometabolic risk over time in children with obesity. The most accurate cut-off to predict cardiometabolic risk in children with obesity was $WtHR \geq 0.55$.

Introduction

In obesity, the excess of fat mass accumulation in the subcutaneous tissue leads to an increase in circulating free fatty acids. These free fatty acids could lay down in other fat depots such as visceral adipose tissue, or infiltrate in the liver, muscle, pancreas, heart or kidney and thus alter their metabolic function^{1,2}. The distribution of the adipose tissue is strongly related to the cardiometabolic risk. Large accumulations of visceral and ectopic adipose tissue are related to the development of several pathologies like type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease or some types of cancer³. Several studies to date confirmed that there is a large tracking of adiposity between childhood and adulthood⁴, and childhood overweight and obesity are associated with increased cardiovascular events in adulthood⁵.

Several techniques can be used to quantify fat mass (air displacement plethysmography, dual-energy-X-ray absorptiometry, magnetic resonance imaging or computed tomography) but most of them are expensive, or do not distinguish between central and peripheral fat mass, or are not portable or require radiation exposure^{6,7}. Waist circumference is an indicator of visceral adipose tissue⁸, which has been significantly associated with cardiometabolic comorbidities in children and adolescents⁹. It is easy to perform, low-cost and widely used in adults to predict cardiovascular risk. In adults, there are specific cut-off points for waist circumference by sex (>88 cm in women and >102 cm in men)¹⁰ which predict cardiovascular risk. In children and adolescents, as they are growing, there is not a universal cut-off and

it is necessary to consult specific reference values ¹¹. Waist-to-height ratio (WHtR) has been proposed as a simpler method as proxy for abdominal obesity for pediatric population since it is independent of age and sex and can be interpreted according to a fixed cut-off point in the clinical practice ¹². It has been suggested that WHtR could be a better predictor of abdominal adiposity than waist circumference ¹³. WHtR is strongly associated to the visceral fat measured using imaging techniques ¹⁴, has been related to cardiometabolic risk factors ^{15,16} and increased risk of metabolic syndrome ¹⁷ in children and adolescents. In the last several decades, there was a trend to increase obesity prevalence in children and adolescents ¹⁸. Especially, there has been a greater proportional increase in waist circumference, and therefore in abdominal obesity, than in BMI in adolescents ¹⁹. Actually, several studies reported that WHtR assessed cardiometabolic risk in children better than BMI ^{16,20}. In adults, a boundary value of 0.50 has been established to indicate cardiometabolic risk, in accordance with the public health message 'keep your waist circumference to less than half your height' ²¹. In children, there is not a unique cut-off internationally accepted for WHtR. Many authors support the use of WHtR ≥ 0.50 cut-off as well to assess cardiometabolic risk in children ^{12,15,21-27} even though several of them obtained a low specificity, leading to a high proportion of false positives. Other authors have suggested higher boundary values. Khoury et al. ²⁸ using data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), classified children into three groups of WHtR: ≥ 0.50 , ≥ 0.55 and ≥ 0.60 . Children with WHtR ≥ 0.60 had an increased prevalence of cardiometabolic risk factors compared to the other groups. Ochoa

Sangrador et al.¹⁷, in a systematic review in 2018 showed that the WHtR cut-offs proposed for pediatric population ranged from 0.40 to 0.55. Those cut-off points above 0.50 were predictors of higher risk of metabolic syndrome. Recently, we published that a WHtR \geq 0.55 seemed to be the most appropriate boundary value in children from general population from five different European countries¹⁶.

The aim of the present work was to define an appropriate fixed cut-off to diagnose abdominal obesity in children with obesity aged 8 to 15 years, by comparing the sensitivity, specificity and predictive capacity of 3 different WHtR cut-offs: WHtR \geq 0.50, WHtR \geq 0.55 and WHtR \geq 0.60 for predicting cardiometabolic risk factors. Furthermore, to confirm its clinical utility, we aimed to evaluate whether changes in WHtR associated to an intervention were also accompanied by an improvement in the cardiometabolic profile.

Methods

Design

This was an observational longitudinal prospective study secondary to the OBEMAT 2.0 trial (formerly a randomized clustered clinical trial with the clinical.gov identifier NCT02889406). Briefly, OBEMAT 2.0 study evaluated the clinical and metabolic efficacy of the coordinated motivational approach between primary and specialized care for the treatment of childhood obesity. Children were treated in one of the clusters for 12 (+3) months: a control group following the usual recommendations in

primary care and an intervention group receiving motivational therapy including family education workshops on nutrition, healthy cooking techniques and physical activity supported by educational materials and eHealth (wearable). Further details of the clinical trial were previously published ²⁹.

Study population

Children between 8 and <15 years at recruitment, and diagnosed of childhood obesity according to the Guidelines for Clinical Practice on the Prevention and Treatment of Childhood and Adolescent Obesity of the Spanish National Health System ³⁰ were enrolled in the study in their primary care centers during regular health checks. Children with eating disorders or presence of endocrine disorders were excluded. The original sample size calculation to participate in the clinical trial was detailed in the original protocol of the clinical trial ²⁹.

Only children with full data set were included in the analyses (children with missing data for the main health outcomes predictors were not included). In the present study, we included data from 218 children (independently of the adherence to the intervention), who attended the baseline (from June 2016 to March 2018) and the final (from June 2017 to June 2019) assessment visits in their reference hospital (University Hospital Sant Joan de Reus or University Hospital Joan XXIII de Tarragona), from the 315 recruited in the OBEMAT 2.0 clinical trial. The flow diagram of participants is showed in **Supplementary figure 1**.

Data Collection

The WHtR was considered as the diagnostic test and different altered cardiometabolic risk parameters were considered as the target disease condition. All these measures, detailed below, were taken during the same day, both baseline and final visits.

Anthropometry

All anthropometric measures were taken by the same trained personnel at baseline and final study visits. Weight (kg) and height (m) were measured using a SECA769 scale (precision 50 g), SECA 216 Stadiometer (precision 1 mm). Waist circumference (WC) (cm) was measured at the mid-point between the iliac crest and the lower rib with a Holtain waist circumference non-extensible tape (precision 1 mm). BMI (kg/m^2) was calculated as weight (kg) / height (m^2) and its z-score (BMI z-score) for age and gender according to the World Health Organization (WHO) references ³¹. WHtR was calculated as $\text{WHtR} = \text{WC (cm)} / \text{Height (cm)}$, and all the participants were categorized into groups according to the three boundary values for abdominal obesity: $\text{WHtR} \geq 0.50$, $\text{WHtR} \geq 0.55$ and $\text{WHtR} \geq 0.60$.

Blood pressure

At baseline and final visits, study personnel measured systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (mmHg) using a Dinamap Pro 100 device, with the most adequate cuff size for each participant. Blood pressure was measured at least 20 min after arriving at the study center in duplicate, with an interval of 5 minutes between

measures in the left arm, while the child remained sat down with the arm resting comfortably. The mean of both measures was calculated and used for all subsequent analyses.

SBP and DBP variables were categorized into z-scores according to Stavnsbo et al.³², considering as altered a z-score ≥ 1.5 SD for age and sex.

Blood sample

At baseline and final visits, a blood sample was drawn from children in overnight fasting. Glucose (mg/dL), insulin (mIU), total cholesterol (mg/dL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL) (mg/dL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL) (mg/dL) and triglycerides (mg/dL) were analyzed in the laboratories of the reference hospitals. Insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated from insulin and glucose as $\text{HOMA-IR} = (\text{Insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glucose (mmol/l)}) / 22.5$.

The HDL cholesterol, triglycerides and HOMA-IR z-scores were calculated according to Stavnsbo et al.³², considering as altered for triglycerides and HOMA-IR a z-score ≥ 1.5 SD for age and sex and for HDL cholesterol a z-score ≤ 1.5 SD.

Assessment of cardiometabolic risk

To assess the children's cardiometabolic risk, we created a continuous cardiometabolic risk score (Cmet Risk) based on Eisenmann et al.³³. This score was the sum of the standardized SBP, DBP, triglycerides, HOMA-IR and HDL cholesterol z-scores, this last one multiplied by -1 (as HDL cholesterol is inversely related to cardiometabolic risk). A higher score was indicative of a less favorable cardiometabolic profile. It is worth highlighting that for the definition of

cardiometabolic risk score, we excluded the WC (which is usually considered in metabolic syndrome), because it was part of our predicting variable. A child with presence of two or more altered health outcomes (SBP, DBP, triglycerides or HOMA-IR ≥ 1.5 SD and/or HDL cholesterol ≤ 1.5 SD for age and sex) was considered to have an altered cardiometabolic risk.

Ethics

The study followed the rules of the Declaration of Helsinki ³⁴. The ethical committees holding the activity of all the involved study centers approved the protocol. If any amendments of the protocol were made, the Ethics Committees were notified as necessary. All parents or legal guardians signed informed consent prior to study enrolment. Children aged 12 years or above signed informed assent to participate in the study as well.

Statistics

The description of the continuous variables is presented either as mean and standard deviation or median and interquartile range (25th –75th percentiles) as appropriate. Normality was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. Differences between baseline and final visits were assessed by either Student T-tests for repeated measures or Wilcoxon tests depending on the distribution of variables.

Mann Whitney-U tests were used to compare the medians of biochemical parameters and blood pressure according to the different abdominal obesity categories.

Logistic binary regression analyses were performed to quantify the odds of having health risk factors and cardiometabolic risk by different abdominal obesity cut-offs (WHtR ≥ 0.50 , WHtR ≥ 0.55 , and WHtR ≥ 0.60). Models were adjusted by sex and age. We calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the three cut-offs for predicting cardiometabolic risk. Additionally, we conducted Receiver Operating Characteristic analyses to determine the area under the curve (AUC) of the WHtR, as well as the optimal cut-off to predict cardiometabolic risk.

To assess whether the longitudinal change in cardiometabolic risk factors between visits was associated to changes in WHtR, general linear models for repeated measures were performed, adjusted by sex and age.

Statistical significance was accepted at the level $p < 0.05$. Statistical analyses were carried out with the software package SPSS Statistics version 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Two-hundred eighteen children (119 boys, 55% boys) that attended to baseline and final visits were included in the analysis. **Table 1** shows the anthropometrics and biochemical characteristics of the participants and its comparison before and after the intervention.

At baseline visit, 95%, 71% and 22% of the children had a WHtR ≥ 0.50 , a WHtR ≥ 0.55 and WHtR ≥ 0.60 respectively. At final visit, 86%, 52% and 17% of the children had a

WHT \geq 0.50, a WHT \geq 0.55 and WHT \geq 0.60 respectively. Tracking of abdominal obesity categories according to the different boundaries was as follows: 11% of the children who were \geq 0.50 cut-off at baseline changed to $<$ 0.50 at the end of the intervention; 31% and 47% of the children that were equal or above the 0.55 and 0.60 cut-off, respectively at baseline visit were under this at the final one. The distribution of the prevalence of altered health risk factors and the presence of cardiometabolic risk according to the different abdominal obesity cut-offs at baseline and final visits, is shown in **Supplementary table 1**.

Table 2 shows the descriptive and comparison of cardiometabolic risk parameters according to having or not abdominal obesity by the different boundaries (WHT \geq 0.50 vs. WHT $<$ 0.50, WHT \geq 0.55 vs WHT $<$ 0.55 and WHT \geq 0.60 vs WHT $<$ 0.60) at baseline and final visits.

At baseline visit, cardiometabolic risk parameters were similar in children with and without abdominal obesity according to the 0.5 and 0.55 criteria. But, children with a WHT \geq 0.60 showed a statistically significant worse cardiometabolic profile compared to those below the cut-off. At final visit, the three boundaries showed significant differences between having or not abdominal obesity for HDL cholesterol, triglycerides, HOMA-IR and the cardiometabolic risk score, and only with the 0.55 cut-off for DBP.

The results of the binary logistic regression analysis for baseline and final visits are shown in **Table 3**. Children with abdominal obesity did not differ in any of the cardiometabolic risk parameters from children without abdominal obesity according

to the WHtR ≥ 0.50 boundary, at any of the visits. Children with abdominal obesity according to the ≥ 0.55 boundary had significantly higher odds of high DBP, triglycerides, HOMA-IR and overall cardiometabolic risk compared to children without abdominal obesity at final visit. Children with abdominal obesity according to the ≥ 0.60 boundary had significantly higher odds of low HDL cholesterol and high HOMA-IR and cardiometabolic risk at baseline, and higher odds of elevated HOMA-IR and cardiometabolic risk at final visit compared to children without obesity according to the WtHR < 0.60 criteria.

We calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for the three boundaries in distinguishing subjects with cardiometabolic risk at both visits (**Table 4**). WtHR ≥ 0.50 and WtHR ≥ 0.55 showed higher sensitivity values (ranged from 82% to 97%), however, WtHR ≥ 0.60 provided the most elevated specificity in both time points (82% and 87%). Despite this, all of them had low PPV but high NPV. Receiver operating characteristic (ROC) curve was also performed to find the optimal WtHR to predict cardiometabolic risk at baseline and final visits. At baseline, the area under the curve (AUC) was 0.675 and the optimal cut-off was 0.5609, with a sensitivity and specificity of 85% and 46%, respectively. At final visit, the AUC was 0.682 and the most suitable cut-off was 0.5516, with a sensitivity and specificity of 82% and 59%, respectively (**Figure 1**). These tests were also performed separately by sex (**Supplementary Table 2** and **Supplementary Figure 2**), with similar cut-offs, although with lower sensitivity among girls.

Non-adjusted analyses revealed that variation in WHtR between visits (baseline and final) was significantly but weakly correlated with the change in all biochemical measurements (HDL cholesterol, triglycerides, HOMA-IR) and the cardiometabolic risk: $r = 0.168$ ($p = 0.017$); $r = 0.204$ ($p = 0.003$); $r = 0.197$ ($p = 0.006$) and $r = 0.217$ ($p = 0.004$) for HDL cholesterol, triglycerides, HOMA-IR and cardiometabolic risk, respectively. Increments in WHtR between visits was not associated to changes in SBP nor DBP between visits. **Table 5** shows the results of the general linear model for repeated measures for changes in cardiometabolic risk parameters association to increments in WHtR. Adjusted models showed a significant interaction between WHtR and biochemical parameters (HDL cholesterol, triglycerides, HOMA-IR) and the cardiometabolic risk, which revealed that the changes in those parameters between visits were associated to changes in WHtR. Consistently with simple correlation analyses, SBP and DBP did not show any association with changes in WHtR in adjusted models for repeated measures.

Discussion

This study has shown the clinical usefulness of using WHtR and the different boundaries in children and adolescents with obesity to predict cardiometabolic risk. In our sample, although all children had obesity according to BMI, we found statistically significant differences for cardiometabolic risk factors and overall cardiometabolic risk between children with abdominal obesity vs without abdominal

obesity for the three boundaries. This is in accordance with data from the Bogalusa Heart Study ²², in which children with obesity and normal WHtR (<0.50) had significantly lower levels of cardiometabolic risk factors compared to those with obesity and elevated WHtR (≥ 0.50). These findings evidence that not all individuals with generalized obesity have the same health risk, and support the use of a measure of abdominal obesity (either WC or WHtR) in the definition of metabolic syndrome rather than BMI ³⁵⁻³⁷. Following this, the concept of distinguishing “metabolically healthy obesity” (in which despite the presence of obesity, no metabolic abnormalities as insulin resistance, dyslipidemia, or hypertension are present) from “metabolically unhealthy obesity” (for subjects with obesity accompanied by metabolic abnormalities) ^{38,39} has recently gained interest. Genovesi et al. ⁴⁰ found that WHtR was an independent predictor of developing metabolically unhealthy obesity.

Several studies proposed different cut-offs of WHtR to diagnose overweight and obesity in children by comparison with BMI or body composition that ranged between 0.45 and 0.54 ⁴¹⁻⁴⁴. However, some of these studies did not associate those cut-offs with cardiometabolic risk factors. When focusing on the most appropriate cut-offs of WHtR to be used in clinical practice, decisions should be taken according to the capacity to predict cardiometabolic risk, beyond the pure anthropometrical measure. In this line, several studies have explored appropriate WHtR cut-off points to identify cardiometabolic risk, and differed in their conclusions. Some authors supported the use of $WHtR \geq 0.50$ as the most appropriate cut-off point to predict

cardiometabolic risk^{21-23,45} in a wide age ranges (4 to 19 years old). Some authors found that even lower cut-off points would be useful to identify cardiometabolic risk in young children (5 to 9 years old)⁴⁶. Arellano et al.⁴⁷ proposed as best predictor of cardiometabolic risk a WHtR ≥ 0.51 cut-off in children aged 8 to 11. Vasquez et al.⁴⁸ found that a WHtR value of 0.54 was a good predictor of cardiometabolic risk in 16 years old children. In study samples with a higher percentage of obesity, the optimal cut-offs ranged between 0.55 and 0.60⁴⁹⁻⁵² in children and adolescents (6 to 16 years old). Potential factors modifying the optimal boundary of WHtR are the age of the sample and the prevalence of generalized obesity which affect in turn the appearance of cardiometabolic alterations.

We found that the 0.50 cut-off (which is widely used in adults) was not a good predictor of cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity. This is not surprising, since most of the children, whether they had metabolic alterations or not, due to having generalized obesity, were already above the 0.50 cut-off.

As we could see, the most frequently proposed cut-off for the general pediatric population was a value of 0.50, but when the prevalence of obesity increases, to differentiate those children who have a real cardiometabolic risk from those who do not, higher cut-off points are needed.

In our study, with the 0.55 and 0.60 cut-off values, the sensitivity and specificity to predict cardiometabolic risk were balanced, and had high positive and negative predictive values to discriminate cardiometabolic alterations among children with obesity.

In our study, the AUC to find the optimal cut-off was not very high. However, considering that this is a fast, innocuous screening tool that could avoid or optimize additional testing on children, an AUC near to 0.7 might be acceptable. At the baseline visit, the best predictor of cardiometabolic risk was the 0.56 and at the final visit the 0.55, with an adequate sensitivity and specificity. Our results are in accordance to those obtained by Arnaiz et al.⁴⁹.

Even, in a sample of European children with a prevalence of obesity <10%, we found that a WHtR \geq 0.55 was more specific and identified better children with cardiometabolic risk, especially at younger ages¹⁶.

We can confirm the clinical utility of WHtR, as we have seen that the reduction of this parameter is associated with an improvement in cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity. Our results agree with those of Kalavainen et al.⁵³ who found a reduction in cardiometabolic risk and WHtR in children after a 6-month healthy habits intervention. Other studies showed significant decreases in WHtR after receiving lifestyle interventions but without relating it to cardiometabolic markers⁵⁴⁻⁵⁶.

We acknowledge that this study had some limitations: the sample size did not allow us to stratify the children by age, ethnic groups or pubertal development, and the values of some cardiometabolic risk indicators may differ between pubertal stages. Although the study personal were trained and followed standard procedures we cannot discard a potential source of bias from inter and intra variability in anthropometrical measurements. This study also has some strengths: We had a

considerably large sample of children and adolescents diagnosed of obesity, which allowed us to see that although all of them had general obesity, the cardiometabolic risk varied depending on the abdominal obesity. Furthermore, the prospective longitudinal design of our study, with a long intervention period has allowed us to analyze the impact of the reduction of WHtR on cardiometabolic risk. Considering the large sample size, the longitudinal design and the consistency with previous publications we consider that our results could be generalized and applicable to the pediatric population with obesity.

Conclusion

The WHtR is a good predictor of cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity. In our sample of children and adolescent with obesity, the WHtR cut-off point with better sensitivity and specificity to predict cardiometabolic risk was 0.55. The 0.50 cut-off, widely used in adults, was not useful to distinguish between children and adolescents with or without cardiometabolic risk. Thus, $WtHR \geq 0.55$ could be considered an appropriate cut-off for abdominal obesity in children.

Data availability: The datasets generated during and/or analysed during the current study are not publicly available due to their containing personal information but are available from the corresponding author on reasonable request.

References:

1. Avolio, E. et al. Obesity and Body Composition in Man and Woman: Associated Diseases and the New Role of Gut Microbiota. *Curr. Med. Chem.* 27, 216–229 (2019).
2. Bays, H. Adiposopathy, “sick fat,” Ockham’s razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr. Atheroscler. Rep.* 16, 409 (2014).
3. Borga, M. et al. Advanced body composition assessment: From body mass index to body composition profiling. *Journal of Investigative Medicine* vol 66 887–895 (2018).
4. Juonala, M. et al. Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N. Engl. J. Med.* 365, 1876–1885 (2011).
5. Baker, J. L., Olsen, L. W. & Sørensen, T. I. A. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N. Engl. J. Med.* 357, 2329–2337 (2007).
6. Andreoli, A., Garaci, F., Cafarelli, F. P. & Guglielmi, G. Body composition in clinical practice. *Eur. J. Radiol.* 85, 1461–1468 (2016).
7. Lemos, T. & Gallagher, D. Current body composition measurement techniques. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* vol 24 310–314 (2017).
8. Trandafir, L. M. et al. Waist circumference a clinical criterion for prediction of cardio-vascular complications in children and adolescences with overweight and obesity. *Medicine (Baltimore)*. 99, e20923 (2020).

9. Lee, S., Kuk, J. L., Boesch, C. & Arslanian, S. Waist circumference is associated with liver fat in black and white adolescents. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 42, 829–833 (2017).
10. De Santis Filgueiras, M. et al. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. *Public Health Nutr.* 22, 140–146 (2019).
11. López-González, D. et al. Diagnostic performance of waist circumference measurements for predicting cardiometabolic risk in mexican children. *Endocr. Pract.* 22, 1170–1176 (2016).
12. Aguilar-Morales, I., Colin-Ramirez, E., Rivera-Mancía, S., Vallejo, M. & Vázquez-Antona, C. Performance of waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index in discriminating cardio-metabolic risk factors in a sample of school-aged Mexican children. *Nutrients* 10, 1850 (2018).
13. Ashwell, M., Cole, T. J. & Dixon, A. K. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat [3]. *British Medical Journal* vol 313 559–560 (1996).
14. Soto González, A. et al. Predictors of the metabolic syndrome and correlation with computed axial tomography. *Nutrition* 23, 36–45 (2007).
15. Schröder, H. et al. Prevalence of abdominal obesity in Spanish children and adolescents. do we need waist circumference measurements in pediatric practice? *PLoS One* 9, 5–10 (2014).

16. Muñoz-Hernando, J. et al. Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values. *Clin. Nutr.* doi:10.1016/j.clnu.2021.12.008.
17. Ochoa Sangrador, C. & Ochoa-Brezmes, J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr. Obes.* 13, 421–432 (2018).
18. Ng, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384, 766–781 (2014).
19. Mindell, J. S., Dinsdale, H., Ridler, C. & Rutter, H. R. Changes in waist circumference among adolescents in England from 1977-1987 to 2005-2007. *Public Health* 126, 695–701 (2012).
20. Lindholm, A. et al. Body mass index classification misses to identify children with an elevated waist-to-height ratio at 5 years of age. *Pediatr. Res.* 85, 30–35 (2019).
21. Browning, L. M., Hsieh, S. D. & Ashwell, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 05 could be a suitable global boundary value. *Nutr. Res. Rev.* 23, 247–269 (2010).
22. Mokha, J. S. et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and

- overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* 10, 73 (2010).
23. Chung, I. H., Park, S., Park, M. J. & Yoo, E. G. Waist-to-height ratio as an index for cardiometabolic risk in adolescents: Results from the 1998–2008 KNHANES. *Yonsei Med. J.* 57, 658–663 (2016).
24. Goulding, A. et al. Waist-to-height ratios in relation to BMI z-scores in three ethnic groups from a representative sample of New Zealand children aged 5-14 years. *Int. J. Obes.* 34, 1188–1190 (2010).
25. McCarthy, H. D. & Ashwell, M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message - “keep your waist circumference to less than half your height”. *Int. J. Obes.* 30, 988–992 (2006).
26. Campagnolo, P. D. B., Hoffman, D. J. & Vitolo, M. R. Waist-to-height ratio as a screening tool for children with risk factors for cardiovascular disease. *Ann. Hum. Biol.* 38, 265–270 (2011).
27. Lopez-Legarrea, P. et al. Waist circumference and waist:height ratio percentiles using LMS method in Chilean population. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 27, 183–189 (2017).
28. Khoury, M., Manlihot, C. & McCrindle, B. W. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 742–751 (2013).

29. Luque, V. et al. The obemat2.0 study: A clinical trial of a motivational intervention for childhood obesity treatment. *Nutrients* 11, (2019).
30. De, G. et al. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. (Ministerio de Ciencia e Innovación [Spanish Ministry of Science and Innovation], 2009).
31. De Onis, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ.* 85, 660–667 (2007).
32. Stavnsbo, M. et al. Reference values for cardiometabolic risk scores in children and adolescents: Suggesting a common standard. *Atherosclerosis* 278, 299–306 (2018).
33. Eisenmann, J. C. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc. Diabetol.* 7, 1–6 (2008).
34. Association, W. M. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA - Journal of the American Medical Association* vol 310 2191–2194 (2013).
35. Weihe, P. & Weihrauch-Blüher, S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Current obesity reports* vol 8 472–479 (2019).
36. Nambiar, S., Truby, H., Davies, P. S. & Kimberley Baxter. Use of the waist-height ratio to predict metabolic syndrome in obese children and adolescents. *J. Paediatr. Child Health* 49, E281-7 (2013).

37. Nambiar, S., Hughes, I. & Davies, P. S. Developing waist-to-height ratio cut-offs to define overweight and obesity in children and adolescents. *Public Health Nutr.* 13, 1566–1574 (2010).
38. Iacobini, C., Pugliese, G., Blasetti Fantauzzi, C., Federici, M. & Menini, S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 92, 51–60 (2019).
39. Bosello, O., Donataccio, M. P. & Cuzzolaro, M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat. Weight Disord.* 21, 165–174 (2016).
40. Genovesi S, Antolini L, Orlando A, Gilardini L, Bertoli S, Giussani M, Invitti C, Nava E, Battagliño MG, Leone A, Valsecchi MG, P. G. Cardiovascular Risk Factors Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype Compared to the Metabolically Unhealthy Obese (MUO) Phenotype in Children. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 11, 27 (2020).
41. Kahn, H. S., Imperatore, G. & Cheng, Y. J. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J. Pediatr.* 146, 482–488 (2005).
42. Marrodán MD, Martínez-Álvarez JR, González-Montero De Espinosa M, López-Ejeda N, Cabañas MD, P. C. [Diagnostic accuracy of waist to height ratio in screening of overweight and infant obesity]. *Med. Clin. (Barc).* 140, 296–301 (2013).

43. Weili, Y. et al. Waist-to-height ratio is an accurate and easier index for evaluating obesity in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 15, 748–752 (2007).
44. Asif, M., Aslam, M. & Altaf, S. Evaluation of anthropometric parameters of central obesity in Pakistani children aged 5-12 years, using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 31, 971–977 (2018).
45. Buchan DS, B. J. Utility of Body Mass Index, Waist-to-Height-Ratio and cardiorespiratory fitness thresholds for identifying cardiometabolic risk in 10.4-17.6-year-old children. *Obes. Res. Clin. Pract.* 11, 567–575 (2017).
46. Graves L, Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Ness A, Sattar N, L. D. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. *Pediatr. Obes.* 9, 327–338 (2014).
47. Arellano-ruiz, P. et al. Predictive ability of waist circumference and waist-to-height ratio for cardiometabolic risk screening among Spanish children. *Nutrients* 12, 415 (2020).
48. Vasquez F, Correa-Burrows P, Blanco E, Gahagan S, B. R. A waist-to-height ratio of 0.54 is a good predictor of metabolic syndrome in 16-year-old male and female adolescents. *Pediatr. Res.* 85, 269–274 (2019).
49. Arnaiz, P. et al. Razón cintura estatura como predictor de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes. *Rev. Chil. Cardiol.* 29, 281–288 (2010).
50. Elizondo-Montemayor, L., Serrano-González, M., Ugalde-Casas, P. A., Bustamante-Careaga, H. & Cuello-García, C. Waist-to-height: Cutoff matters in

- predicting metabolic syndrome in Mexican children. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 9, 183–190 (2011).
51. Rodea-Montero, E. R., Evia-Viscarra, M. L. & Apolinar-Jiménez, E. Waist-to-height ratio is a better anthropometric index than waist circumference and BMI in predicting metabolic syndrome among obese mexican adolescents. *Int. J. Endocrinol.* 2014, 195407 (2014)
52. Santoro N, Amato A, Grandone A, Brienza C, Savarese P, Tartaglione N, Marzuillo P, Perrone L, M. D. G. E. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obes. Facts* 6, 48–56 (2013).
53. Kalavainen M, Utriainen P, Vanninen E, Korppi M, N. O. Impact of childhood obesity treatment on body composition and metabolic profile. *World J. Pediatr.* 8, 31–37 (2012).
54. Yli-Piipari S, Berg A, Laing EM, Hartzell DL, Parris KO, Udwadia J, L. R. A Twelve-Week Lifestyle Program to Improve Cardiometabolic, Behavioral, and Psychological Health in Hispanic Children and Adolescents. *J. Altern. Complement. Med.* 24, 132–138 (2018).
55. Ranucci C, Pippi R, Buratta L, Aiello C, Gianfredi V, Piana N, Reginato E, Tirimagni A, Chiodini E, Sbroma Tomaro E, Gili A, De Feo P, Fanelli C, M. C. Effects of an Intensive Lifestyle Intervention to Treat Overweight/Obese Children and Adolescents. *Biomed Res. Int.* 2017, 8573725 (2017).
56. Harder-Lauridsen NM, Birk NM, Ried-Larsen M, Juul A, Andersen LB, Pedersen BK, K.-M. R. A randomized controlled trial on a multicomponent intervention for

overweight school-aged children - Copenhagen, Denmark. BMC Pediatr. 14, 273

(2014).

Acknowledgments: Obemat2.0 Study Group: Closa-Monasterolo R, Escribano J, Luque V, Feliu-Rovira A, Ferré N, Muñoz-Hernando J, Gutiérrez-Marín D, Zaragoza-Jordana M, Gispert-Llauradó M, Rubio-Torrents MC, Núñez-Roig M, Alcázar M, Sentís S, Esteve M (Pediatric Nutrition and Human Development Research Unit, Universitat Rovira i Virgili, IISPV, Reus). Monné-Gelonch R, Basora JM, Flores G, Hsu P, Rey-Reñones C, Alegret C (IDIAP Jordi Gol i Gurina, UR Reus); Guillen N, Alegret-Basora C, Ferre R (Hospital Universitari Sant Joan de Reus); Arasa F (Hospital Verge de la Cinta de Tortosa, Institut Català de la Salut); Alejos AM, Diéguez M, Serrano MA, Mallafré M, González-Hidalgo R, Braviz L, Resa A, Palacios M, Sabaté A, Simón L (Hospital Lleuger de Cambrils, Sagessa); Losilla AC, De La Torre S, Rosell L, Adell N, Pérez C, Tudela-Valls C, Caro-Garduño R, Salvadó O, Pedraza A, Conchillo J, Morillo S (CAP Llibretat, Reus, Institut Català de la Salut); Garcia S, Mur EM, Paixà S, Tolós S, Martín R, Aguado FJ, Cabedo JL, Quezada LG (CAP Marià Fortuny, Reus, Sagessa); Domingo M, Ortega M, Garcia RM, Romero O, Pérez M, Fernández M, Villalobos ME (CAP Salou, Institut Català de la Salut); Ricomà G, Capell E, Bosch M, Donado A, Sanchis FJ, Boix A, Goñi X, Castilla E, Pinedo MM, Supersaxco L, Ferré M, Contreras J (CAP Rambla Nova, Institut Català de la Salut, Tarragona); Sanz-Manrique N, Lara A, Rodríguez M, Pineda T, Segura S, Vidal S, Salvat M (CAP Les Borges del Camp-Montroig del Camp, Institut Català de la Salut); Mimbreno G, Albareda A, Guardia J, Gil S, Lopez M (CAP Sant Pere, Reus, Institut Català de la Salut); Ruiz-Escusol S, Gallardo S (CAP Bonavista-La Canonja, Tarragona, Institut Català de la Salut); Machado P,

Bocanegra R (CAP Torreforta-La Granja, Tarragona, Institut Català de la Salut);
Espejo T, Vendrell M (ABS Vandellòs-L'Hospitalet de l'Infant, Sagessa); Solé C,
Urbano R, Vázquez MT, Fernández-Antuña L (CAP Muralles, Tarragona); Barrio M,
Baudoin A, González N (CAP El Morell, Institut Català de la Salut); Olivé R, Lara
RM, Dinu C, Vidal C (CAP Sant Pere i Sant Pau, Tarragona, Institut Català de la Salut);
González S, Ruiz-Morcillo E, Ainsa ME, Vilalta P, Aranda B (CAP Sant Salvador,
Tarragona, Institut Català de la Salut); Boada A, Balcells E (ABS Alt
Camp Est, Vilarodona, Institut Català de la Salut).

Funding: The project OBEMAT2.0 clinical trial received funding of the Ministry of Economy and Competitiveness of the Spanish Government "Acción Estratégica en Salud 2013-2016", reference PI15/00970 and PI15/01411, co-funded by the European Union through funds for regional development (FEDER). The funding source had no role in the design of this study and will have no role during its execution, analyses, interpretation of the data or in any decision to submit results. VL is the recipient of a Serra Hunter Fellowship.

Author Contributions: JM performed the analyses and drafted the article; VL and JM conceived and designed the analyses; NF, JB, RC, JE, contributed with data and analysis tools. All authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests: The authors declare no conflicts of interest.

Consent statement: All parents or legal guardians signed informed consent prior to study enrolment. Children aged 12 years or above signed informed assent to participate in the study as well.

Table 1. Characteristics of the study sample and comparison between baseline and final visits.

	Baseline visit	Final visit	p-value
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Anthropometric measures			
n	218	218	
Age (y)	10 (9, 12)	11 (10, 13)	<0.001
Weight (kg)	55.2 (47.4, 64.5)	60.2 (51.5, 69.2)	<0.001
Height (cm)	147.5 (140.2, 155.7)	153.4 (147.0, 161.5)	<0.001
BMI (kg/m²)	25.3 (23.8, 27.2)	25.2 (23.2, 27.6)	0.462
BMI z-score	2.56 (2.25, 2.82)	2.34 (1.91, 2.65)	<0.001
Waist Circumference (cm)	84.0 (78.6, 89.1)	84.5 (79.1, 90.4)	0.019
WHtR	0.57 (0.55, 0.59)	0.55 (0.52, 0.59)	<0.001
Blood pressure measurements			
n	210	196	
SBP (mmHg)	108 (101, 114)	109 (103, 116)	0.366
DBP (mmHg)	61 (57, 67)	67 (63, 71)	<0.001
SBP z-score	0.48 (-0.11, 1.20)	0.50 (-0.21, 1.21)	0.130
DBP z-score	0.02 (-0.50, 0.68)	0.66 (0.09, 1.21)	<0.001
Biochemical measurements			
n	210	209	
Glucose (mg/dL)	83 (80, 87)	83 (78, 87)	0.067
HDL -C (mg/dL)	51 (45, 60)	49 (43, 59)	0.010
LDL-C (mg/dL)	94 (79, 111)	85 (71, 102)	<0.001
Total-C (mg/dL)	160 (145, 187)	153 (138, 174)	<0.001
Triglycerides (mg/dL)	74 (58, 99)	71 (52, 103)	0.283
Insulin (μIU/mL)	11.9 (9.1, 15.8)	11.1 (8.4, 15.9)	0.895
HOMA-IR	2.45 (1.77, 3.34)	2.26 (1.68, 3.32)	0.671

IQR = interquartile range (25th–75th percentile); BMI = body mass index; WC = waist circumference; WHtR= waist-to-height ratio; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; Total-C = total cholesterol; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

Table 2. Comparison between the different boundaries of abdominal obesity categories for the biochemical measurements at both visits.

	WHtR\geq0.50		WHtR\geq0.55		WHtR\geq0.60	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO
Baseline visit						
n	200	10	149	61	47	163
SBP z-score	0.48 (-0.14, 1.18)	0.11 (-0.59, 2.34)	0.50 (-0.09, 1.18)	0.24 (-0.20, 1.26)	0.75 (0.09, 1.72)	0.44 (-0.16, 1.05) §
DBP z-score	0.01 (-0.51, 0.66)	0.35 (-0.52, 0.70)	0.19 (-0.51, 0.79)	-0.27 (-0.54, 0.42)	0.35 (-0.33, 0.99)	-0.11 (-0.58, 0.46) §
HDL-C	52 (44, 60)	50 (48, 67)	52 (44, 58)	51 (45, 63)	47 (39, 54)	52 (46, 61) †
TG	73 (58, 100)	80 (50, 91)	73 (56, 100)	75 (64, 95)	91 (72, 120)	70 (57, 93) †
HOMA-IR	2.47 (1.79, 3.34)	1.72 (1.13, 3.32)	2.45 (1.78, 3.42)	2.29 (1.61, 3.20)	2.88 (2.31, 3.64)	2.25 (1.67, 3.28) †
Cmet Risk-score	2.24 (0.31, 3.86)	1.43 (-0.63, 6.55)	2.49 (0.44, 3.95)	1.86 (0.07, 3.54)	3.80 (2.49, 5.44)	1.82 (0.03, 3.48) ‡

Table 2. Continuation.

	WHtR≥0.50		WHtR≥0.55		WHtR≥0.60	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO
<i>Final visit</i>						
n	178	31	106	103	34	175
SBP z-score	0.59 (-0.21, 1.27)	0.14 (-0.21, 0.65)	0.61 (-0.23, 1.25)	0.44 (-0.13, 0.99)	0.69 (-0.05, 1.15)	0.48 (-0.21, 1.23)
DBP z-score	0.69 (0.15, 1.24)	0.48 (-0.09, 0.95)	0.76 (0.27, 1.41)	0.51 (-0.08, 1.03) †	0.50 (-0.06, 0.98)	0.70 (0.15, 1.24)
HDL-C	48 (43, 57)	56 (45, 65) §	48 (42, 57)	51 (44, 62) §	44 (41, 49)	51 (43, 59) †
TG	72 (53, 109)	65 (46, 81) §	76 (55, 112)	65 (50, 88) §	95 (70, 125)	66 (51, 92) ‡
HOMA-IR	2.30 (1.75, 3.43)	1.89 (1.43, 2.33) †	2.44 (1.95, 3.67)	2.13 (1.59, 2.91) †	3.11 (2.06, 5.42)	2.16 (1.64, 3.05) ‡
Cmet Risk- score	2.65 (0.84, 4.51)	1.01 (-1.16, 2.85) ‡	3.16 (13.56, 5.17)	1.63 (-0.07, 3.29) ‡	4.91 (2.27, 6.57)	2.06 (0.21, 3.78) ‡

Data is presented as median (interquartile range: 25th–75th percentile) WHtR= waist-to-height ratio; SBP = systolic blood pressure;

DBP = diastolic blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; HOMA-IR= Homeostatic Model

Assessment for Insulin Resistance; Cmet Risk: Cardiometabolic Risk. § P<0.05; † P<0.01; ‡ P<0.001 for median differences between

obesity categories (yes vs. no).

Table 3. Logistic regression models of being categorized as abdominal obesity according to the different WHtR criteria on health outcome measures at baseline and final visits.

	SBP ≥1.5SD OR (95% CI), R ² %	DBP ≥1.5SD OR (95% CI), R ² %	HDL-C ≤1.5SD OR (95% CI), R ² %	Triglycerides ≥1.5SD OR (95% CI), R ² %	HOMA-IR ≥1.5SD OR (95% CI), R ² %	Cmet Risk ≥2 OR (95% CI), R ² %
Baseline visit						
n	210	210	209	209	206	199
WHtR≥0.50	0.4 (0.1, 1.6), 5.9	0.5 (0.1, 5.3), 12.5	0.7 (0.1, 6.2), 4.2	3.0 (0.3, 26.7), 8.3	2.3 (0.2, 20.9), 9.9	0.6 (0.1, 3.0), 2.8
WHtR≥0.55	0.7 (0.3, 1.6), 5.1	2.9 (0.6, 13.6), 14.7	1.2 (0.3, 4.8), 4.2	0.9 (0.4, 2.1), 7.4	2.0 (0.7, 5.4), 11.1	2.2 (0.8, 6.3), 4.8
WHtR ≥0.60	1.9 (0.8, 4.2), 6.3	1.8 (0.6, 5.9), 13.2	6.3 (1.8, 21.6), 15.1 †	2.1 (0.9, 4.9), 9.5	3.1 (1.2, 8.0), 13.9 §	3.8 (1.6, 9.3), 9.9 †

Table 3. Continuation.

	SBP ≥1.5SD	DBP ≥1.5SD	HDL-C ≤1.5SD	Triglycerides ≥1.5SD	HOMA-IR ≥1.5SD	Cmet Risk ≥2
	OR (95% CI), R ² %					
Final visit						
n	196	196	209	209	207	186
WHtR≥0.50	1.3 (0.4, 4.0), 3.4	2.8 (0.6, 12.9), 6.1	1.0 (0.2, 4.7), 5.0	7.2 (0.9, 55.2), 9.2	2.2 (0.6, 8.0), 10.1	7.4 (1.0, 57.5), 8.2
WHtR≥0.55	1.1 (0.5, 2.3), 3.4	3.6 (1.5, 9.0), 11.4 †	2.7 (0.8, 9.1), 8.4	2.3 (1.1, 4.9), 7.9 §	2.6 (1.1, 6.0), 13.0 §	6.3 (2.4, 16.6), 17.0 ‡
WHtR ≥0.60	1.5 (0.6, 3.8), 3.8	0.8 (0.2, 2.5), 4.3	2.3 (0.7, 8.2), 7.0	2.2 (0.9, 5.3), 6.8	4.9 (2.0, 12.3), 17.6 ‡	2.8 (1.1, 7.1), 6.4 §

Each line represents a model adjusted by sex and age. WHtR= waist-to-height ratio; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; Cmet Risk: Cardiometabolic Risk ≥2 altered parameters; R² Nagelkerke. . § P<0.05; † P<0.01; ‡ P<0.001.

Table 4. Diagnostic capacity of the different Waist-to-Height cut-offs to predict
 Cardiometabolic risk.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Baseline visit (n=199)				
WHtR \geq 0.50	93	5	14	80
WHtR \geq 0.55	82	32	16	92
WHtR \geq 0.60	43	82	28	90
Final visit (n=186)				
WHtR \geq 0.50	97	18	20	97
WHtR \geq 0.55	82	56	29	93
WHtR \geq 0.60	27	87	31	85

PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; BMI = body

mass index; WHtR= waist-to-height ratio

Table 5. Change in cardiometabolic risk parameters between visits associated to changes in waist to height ratio.

Variable	Baseline visit Mean (SD)*	Final visit Mean (SD)*	p-value for WHtR interaction¹
SBP z-score	0.57 (0.09)	0.48 (0.08)	0.330
DBP z-score	0.07 (0.07)	0.58 (0.07)	0.375
HDL-C z-score	-0.45 (0.06)	-0.47 (0.06)	0.011
TG z-score	0.47 (0.08)	0.37 (0.09)	0.010
HOMA-IR z-score	0.75 (0.07)	0.51 (0.08)	0.049
Cmet Risk-score	2.31 (0.22)	2.41 (0.22)	0.004

General linear model for repeated measures adjusted for sex and age. SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; Cmet Risk: Cardiometabolic Risk; SD= standard deviation; WHtR= waist-to-height ratio.

*Adjusted mean for WHtR, sex and age. ¹p-value for the interaction of WHtR on the change in cardiometabolic risk variables z-scores and cardiometabolic risk score between baseline and final visits. There was no significant interaction between sex or age and the change in any of the cardiometabolic risk parameters.

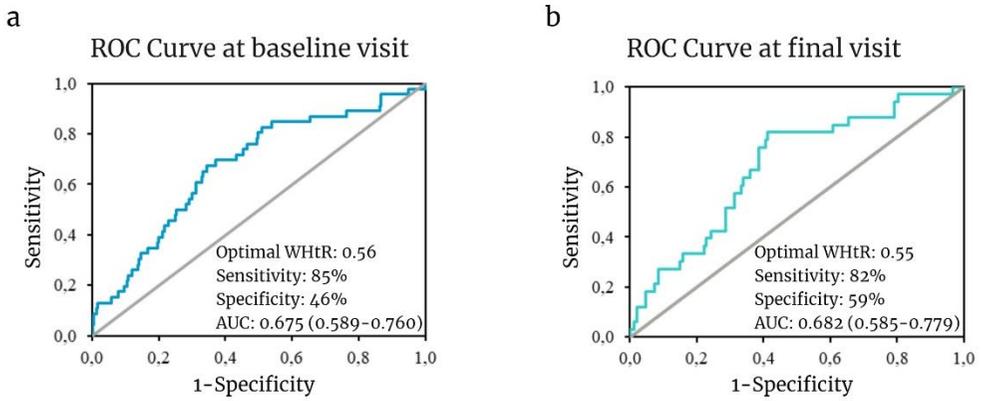
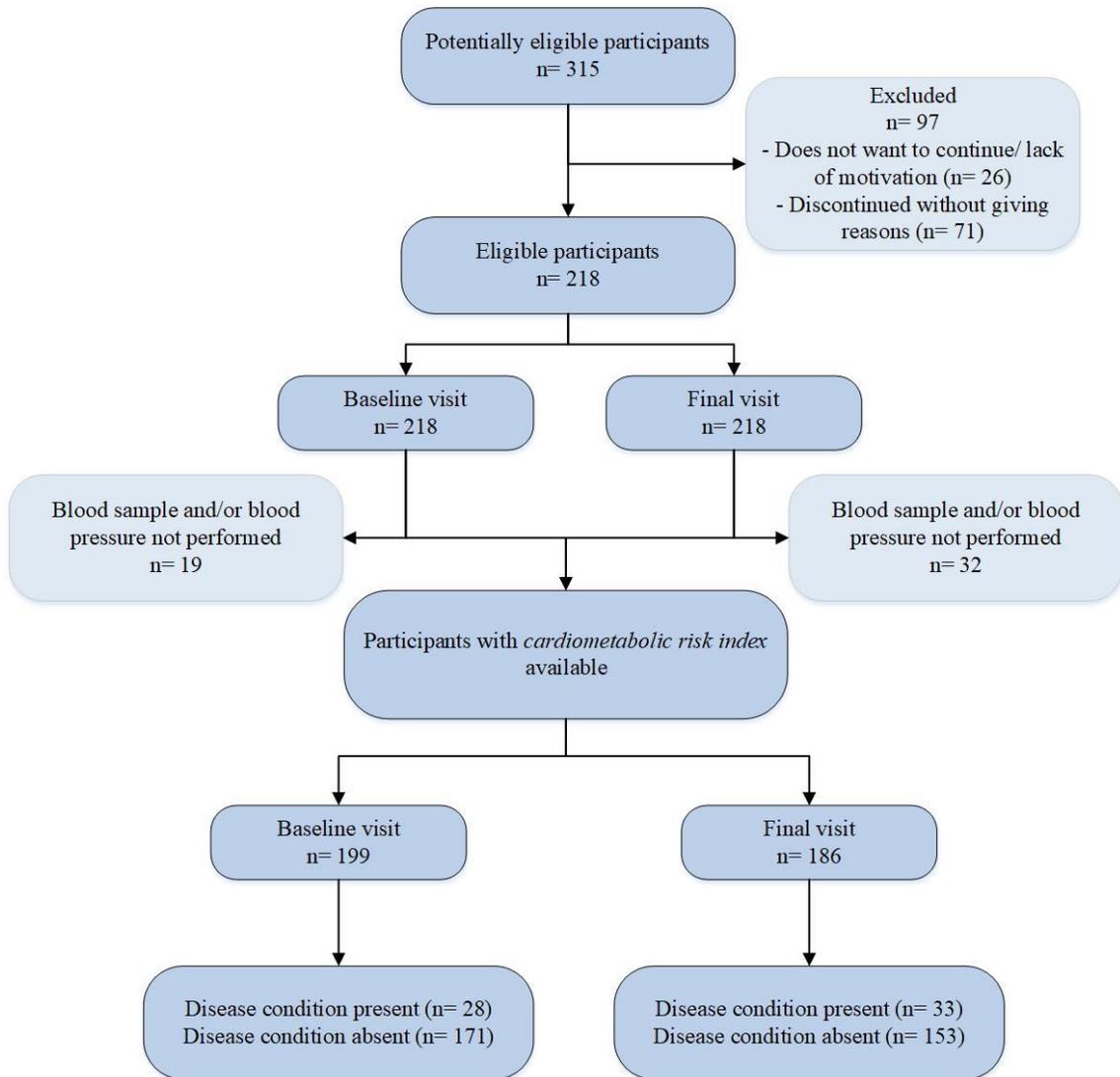


Figure 1. ROC curve of the optimal WHtR cut-off to detect cardiometabolic risk (≥ 2 altered parameters) at baseline (a) and final (b) visits. ROC: Receiver Operating Characteristic; AUC: Area Under the Curve; WHtR: waist to height ratio.



Supplementary Figure 1. Flow diagram of study participants.

Supplementary table 1. Distribution of altered parameters according to abdominal obesity cut-offs at baseline and final visits. (n cases/total children within the abdominal obesity category)

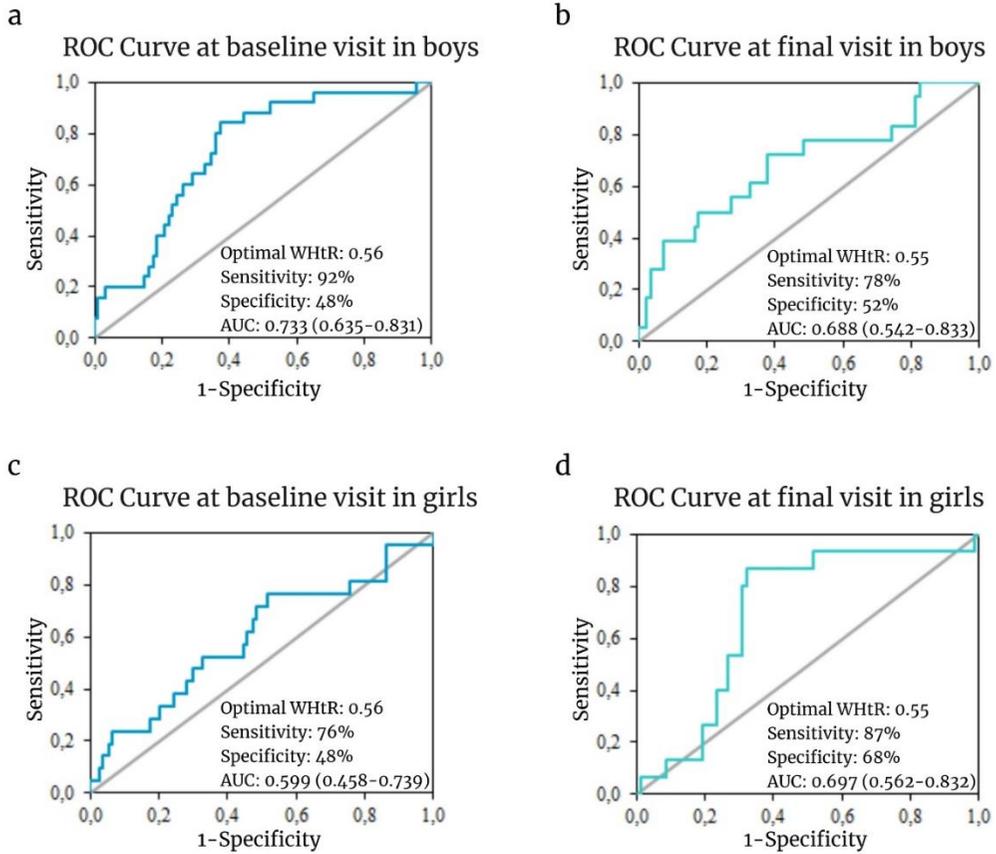
	Baseline visit					
	WHtR \geq 0.50		WHtR \geq 0.55		WHtR \geq 0.60	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO
SBP \geq1.5SD (n= 210)	34/200 (17.0)	3/10 (30.0)	24/149 (16.1)	13/61 (21.3)	12/47 (25.5)	25/163 (15.3)
DBP \geq1.5SD (n= 210)	15/200 (7.5)	1/10 (10.0)	14/149 (9.4)	2/61 (3.3)	5/47 (10.6)	11/163 (6.7)
HDL-C \leq1.5SD (n= 209)	11/199 (5.5)	1/10 (10.0)	9/147 (6.1)	3/62 (4.8)	7/44 (15.9)	5/165 (3.0)
Triglycerides \geq1.5SD (n= 209)	34/199 (17.1)	1/10 (10.0)	24/147 (16.3)	11/62 (17.7)	11/44 (25.0)	24/165 (14.5)
HOMA-IR \geq1.5SD(n= 206)	28/196 (14.3)	1/10 (10.0)	23/145 (15.9)	6/61 (9.8)	10/43 (20.9)	19/163 (11.7)
Cmet Risk \geq2 (n= 199)	26/189 (13.8)	2/10 (20.0)	23/140 (16.4)	5/59 (8.5)	12/43 (27.9)	16/156 (10.3)
	Final visit					
	WHtR \geq 0.50		WHtR \geq 0.55		WHtR \geq 0.60	
	YES	NO	YES	NO	YES	NO
SBP \geq1.5SD (n= 196)	30/167 (18.0)	4/29 (13.8)	19/102 (18.6)	15/94 (16.0)	7/32 (21.9)	27/164 (16.5)
DBP \geq1.5SD (n= 196)	29/167 (17.4)	2/29 (6.9)	23/102 (22.5)	8/94 (8.5)	4/32 (12.5)	27/164 (16.5)
HDL-C \leq1.5SD (n= 209)	12/178 (6.7)	2/31 (6.5)	10/106 (9.4)	4/103 (3.9)	4/34 (11.8)	10/175 (5.7)
Triglycerides \geq1.5SD (n= 209)	36/178 (20.2)	1/31 (3.2)	25/106 (23.6)	12/103 (11.7)	10/34 (29.4)	27/175 (15.4)
HOMA-IR \geq1.5SD(n= 207)	29/176 (16.5)	3/31 (9.7)	22/105 (21.0)	10/102 (9.8)	12/34 (35.3)	20/173 (11.6)
Cmet Risk \geq2 (n= 186)	32/157 (20.4)	1/29 (3.4)	27/94 (28.7)	6/92 (6.5)	9/29 (31.0)	24/157 (15.3)

Data is presented as n (%). WHtR= waist-to-height ratio; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; Cmet Risk: Cardiometabolic Risk \geq 2 altered parameters.

Supplementary Table 2. Diagnostic capacity of the different Waist-to-Height cut-offs to predict cardiometabolic risk by sex.

		Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Baseline visit (boys n=109, girls n=90)					
WHtR \geq 0.50	Boys	94	4	14	80
	Girls	92	5	13	80
WHtR \geq 0.55	Boys	94	32	19	97
	Girls	67	31	13	86
WHtR \geq 0.60	Boys	56	80	32	91
	Girls	25	85	20	88
Final visit (boys n=103, girls n=83)					
WHtR \geq 0.50	Boys	100	18	20	100
	Girls	93	19	20	93
WHtR \geq 0.55	Boys	78	52	25	92
	Girls	87	62	33	95
WHtR \geq 0.60	Boys	39	86	37	87
	Girls	13	88	20	82

PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; WHtR= waist-to-height ratio



Supplementary Figure 2. ROC curve of the optimal WHtR cut-off to detect cardiometabolic risk (≥ 2 altered parameters) in boys at baseline (a) and final (b) visits and in girls at baseline (c) and final (d) visits. ROC: Receiver Operating Characteristic; AUC: Area Under the Curve; WHtR: waist to height ratio.

6. Resumen de los resultados

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

6.1. Resumen de los resultados de la primera publicación

“Usefulness of the waist-to-height ratio for predicting cardiometabolic risk in children and its suggested boundary values”

En la primera publicación, se incluyeron un total de 654 niños de 5 países Europeos. Se realizaron visitas de seguimiento a los 5, 5.5, 8 y 11 años de edad en las cuales se realizaron medidas antropométricas (en todas las visitas), se midió la tensión arterial (a los 5, 8 y 11 años) y se analizaron triglicéridos, lipoproteínas, glucosa e insulina (y se calculó el índice HOMA-IR) en una muestra de sangre en ayunas (a los 5.5, 8 y 11 años). Para la evaluación de los indicadores de obesidad abdominal en relación a la predicción del riesgo cardiometabólico, se clasificó a todos los participantes en dos grupos, por encima o por debajo, para cada uno de los siguientes indicadores: puntuación z de IMC ≥ 2 , índice cintura/talla ≥ 90 percentil basado en las referencias de IDEFICS por edad y sexo (91), índice cintura/talla ≥ 0.50 e índice cintura/talla ≥ 0.55 . Además, se creó la variable binaria (si/no) de riesgo cardiometabólico, obteniendo un “si” aquellos participantes con dos o más factores de riesgo alterados (tensión arterial, triglicéridos, colesterol HDL o HOMA-IR).

Al calcular la evolución de la obesidad abdominal a lo largo del estudio, se vio que un 75% de los niños con un índice de cintura/talla ≥ 0.55 a los 5 años y un 70% a los 8 años seguían estando por encima de este punto de corte a los 11 años.

La comparativa de los cuatro indicadores de obesidad (IMC e índice cintura/talla) para los diferentes factores de riesgo fue muy similar a los 11 años de edad. Sin embargo, en edades más tempranas, sobre todo a los 5

años, el punto de corte de 0.55 destacó. Así, aquellos pacientes con un índice de cintura/talla ≥ 0.55 mostraban diferencias significativas para varios de los parámetros de riesgo cardiometabólico comparados con los pacientes sin obesidad abdominal (< 0.55). Además, entre los niños categorizados con obesidad abdominal según los diferentes puntos de corte, con el punto de 0.55 se obtuvieron valores significativamente más elevados en muchos de los diferentes factores de riesgo en las diferentes edades.

En cuanto a las medidas de capacidad diagnóstica del IMC y los diferentes puntos de corte del índice cintura/talla para predecir el riesgo cardiometabólico, a los 5 años de edad el punto de 0.55 obtuvo la especificidad más elevada pero la sensibilidad más baja, con valores predictivos positivo y negativo, superior al 80%. A los 8 y 11 años la capacidad predictiva de los diferentes indicadores de obesidad fue muy similar.

Los modelos de regresión logística binaria mostraron que ser categorizado con obesidad abdominal por cualquiera de los cuatro marcadores de obesidad estaba significativamente asociado con un mayor riesgo de tener tensión arterial sistólica y HOMA-IR alterados, además de con la presencia de riesgo cardiometabólico en todas las edades analizadas. Los pacientes con un índice cintura/talla ≥ 0.55 obtuvieron la mayor odds ratio para la predicción de todos los factores de riesgo alterados y de riesgo cardiometabólico a los 5 años, así como de HOMA-IR y triglicéridos alterados a los 8 años. Por el contrario, a los 11 años mostró las odds ratio más bajas para la tensión arterial, HOMA-IR alterados y riesgo cardiometabólico.

6.2. Resumen de los resultados de la segunda publicación

“Diagnosis accuracy of Waist to Height ratio to predict cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity”

La población incluida en este estudio fue de 218 niños, de la provincia de Tarragona, de edades comprendidas entre los 8 y 15 años y diagnosticados con obesidad según IMC. Se les realizó dos visitas, con un espacio de tiempo de un año (+3 meses) entre ellas, en las cuales se evaluó la antropometría, la tensión arterial y se analizaron triglicéridos, lipoproteínas, glucosa e insulina (y se calculó el índice HOMA-IR) en una muestra de sangre en ayunas. Se clasificó a todos los participantes dependiendo de su índice de cintura/talla en dos grupos según si estaban por encima o debajo de 0.50, 0.55 y 0.60. Para valorar el riesgo cardiometabólico calculamos una variable continua de puntuación de riesgo cardiometabólico, en base al sumatorio de las puntuaciones z de los factores de riesgo (tensión arterial, triglicéridos, colesterol HDL o HOMA-IR). Por otra parte, calculamos una variable categórica con la cual se consideró que los participantes presentaban riesgo cardiometabólico si tenían dos o más factores de riesgo alterados.

En los modelos de regresión logística binaria, en que los individuos eran clasificados según el punto de corte de 0.50, no se observó mayor riesgo para ningún parámetro de riesgo cardiometabólico ni en la visita inicial ni en la final. Sin embargo, los pacientes con un índice cintura/talla ≥ 0.55 y ≥ 0.60 si obtuvieron odds ratio significativamente mayores para varios factores de riesgo cardiometabólico alterados comparado con aquellos sin obesidad abdominal.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los tres puntos de corte en ambas visitas. A pesar de que los puntos de corte 0.50 y 0.55 fueron más sensibles y el punto de 0.60 más específico, todos ellos obtuvieron un valor predictivo positivo bajo y un valor predictivo negativo alto. Las curvas ROC mostraron que el punto de corte óptimo para predecir el riesgo cardiometabólico en la visita inicial era un índice cintura/talla ≥ 0.56 en la visita inicial y un índice cintura/talla ≥ 0.55 en la visita final.

Por último, en cuanto al análisis longitudinal, en análisis no ajustados se vio que la variación en el índice cintura/talla entre visitas estaba correlacionado de manera significativa pero débil con el cambio en todas las variables bioquímicas. Los modelos ajustados por sexo y edad para medidas repetidas, también mostraron una interacción significativa entre el índice cintura/talla y las variables bioquímicas y el riesgo cardiometabólico.

7. Discusión general

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

El primer estudio se realizó con una muestra europea de niños y adolescentes provenientes de población general, es decir, no seleccionados por un posible exceso de riesgo cardiometabólico, con una media de prevalencia de obesidad de un 10%. El segundo estudio, en cambio, utilizó una muestra de niños y adolescentes españoles diagnosticados con obesidad según su IMC. Pese a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, en ambos casos el índice cintura/talla ha demostrado ser útil para la predicción del aumento de riesgo cardiometabólico asociado a la obesidad abdominal. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que el índice cintura/talla es mejor indicador de adiposidad en población infantil que otros indicadores antropométricos. Estos resultados corroboran los mostrados en niños de 6 a 18 años, en el cual los valores del índice cintura/talla obtuvieron la correlación más fuerte con el porcentaje de grasa total, en todos los estadios puberales y en ambos sexos, comparado con el IMC y con otros indicadores antropométricos de obesidad abdominal como la circunferencia de la cintura o el índice cintura/cadera (263). Además en un rango de edad similar, en el que se comparaban diferentes indicadores antropométricos para predecir el riesgo cardiometabólico, se recomendó el uso del índice cintura/talla (264). Estos hallazgos coinciden con las afirmaciones de un reciente meta-análisis del 2021 (265), en el que se evaluaba la capacidad del índice cintura/talla para detectar el riesgo cardiometabólico. Los resultados obtenidos en el meta-análisis apoyan la utilidad de este índice para la identificación del riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes de diferentes etnias, lo que permite su uso universal en la práctica clínica habitual. Dos meta-análisis realizados con anterioridad manifestaron de igual modo la ventaja del índice cintura/talla para la identificación de niños con riesgo cardiometabólico elevado, en comparación con otros indicadores antropométricos (175,256).

En cuanto al punto de corte más adecuado para el diagnóstico de obesidad abdominal y la detección del riesgo cardiometabólico elevado, en los dos

estudios incluidos en esta tesis, el punto de corte de 0.55 destacó por encima del IMC y de los demás puntos de corte de cintura/talla. En el estudio realizado con niños y adolescentes de población general, al realizar en análisis diferenciado en las tres edades (a los 5, 8 y 11 años), pudimos observar que en edades más tempranas era más necesario el uso de este punto de corte más restrictivo para poder identificar a aquellos niños en riesgo, mientras que a los 11 años apenas había diferencia entre el punto de corte de 0.50 y el de 0.55, por lo que en población general de pre-adolescentes o adolescentes, sería correcto utilizar el uno u otro, dependiendo del objetivo y lo restrictivo del análisis. En línea con nuestros resultados, Mehta (188) con una muestra de niños de 2 a 18 años con el objetivo de encontrar el punto de corte adecuado para el diagnóstico de la obesidad abdominal en niños y adolescentes, propuso como mejor indicador un índice cintura/talla de 0.55, mientras que el punto de corte 0.50 sería útil para diagnosticar a aquellos niños en riesgo de obesidad abdominal, basándose en la asociación de estos puntos de corte con el IMC, pero sin justificarlo a través del riesgo cardiometabólico real. De modo similar Khan et al. (266) en niños de 4 a 17 años encontró que un índice cintura/talla ≥ 0.49 indicaba sobrepeso y un índice cintura/talla ≥ 0.54 obesidad. Estos resultados difieren con los descritos por otros autores, como Marrodán et al. (267) que en niños de 6 a 14 años obtuvieron que el índice cintura/talla no variaba con la edad, y que el punto óptimo para predecir la obesidad abdominal era el 0.50. Asif et al. (268) en una gran muestra de niños con edades muy similares a las de nuestras poblaciones, de 5 a 12 años, obtuvieron como mejor punto de corte para detectar la obesidad abdominal un índice cintura/talla de entre 0.47 y 0.49. Y, por último Weili et al. (269) obtuvieron límites aún más bajos, indicando como punto de corte 0.45 para identificar niños con sobrepeso y de 0.49 para definir obesidad abdominal. Todos estos estudios únicamente relacionaban el índice cintura/talla con el IMC o con el porcentaje de grasa corporal, sin asociarlo con

ningún parámetro de riesgo cardiometabólico. Otros autores si han relacionado el índice cintura/ talla con el riesgo cardiometabólico en poblaciones pediátricas, pero sigue existiendo cierta controversia con los resultados obtenidos. Varios autores defienden el uso del punto de corte de 0.50 como indicador de riesgo elevado en un amplio rango de edad que comprende desde los 4 hasta los 19 años (182,183,270), al igual que lo propuso una revisión sistemática de la literatura (181). Otros autores han visto que puntos de corte inferiores ya eran útiles para identificar el riesgo cardiometabólico en niños, como un índice cintura/talla > 0.48 en niños de 5 años y > 0.46 en niños de 7 a 9 años (271) o incluso un índice de cintura/talla de 0.44 en niños de 10 a 19 años (272). Por el contrario, otros autores reportaron que eran necesarios puntos de corte superiores como es el caso de Arellano et al. (257), que en niños de 8 a 11 años obtuvieron como mejor valor predictivo un índice cintura/talla ≥ 0.51 ; o el trabajo de Vasquez et al. (258), que proponía 0.54 en adolescentes de 16 años o Benmohammed et al. (273) recomendando como punto de corte óptimo para detectar el síndrome metabólico un índice cintura/talla entre el 0.50 y el 0.55, dependiendo de la definición de síndrome metabólico utilizada.

Según los resultados obtenidos en el segundo estudio que hemos realizado, en el caso de adolescentes con obesidad según su IMC, para identificar a aquellos con obesidad abdominal o de tipo androide, que es la que está más asociada al riesgo cardiometabólico, sería más adecuado utilizar el punto de corte de 0.55, puesto que al utilizar el punto de corte de 0.50 estaríamos incluyendo prácticamente a la totalidad de los adolescentes con obesidad general y no nos permitiría distinguir a aquellos con una distribución menos saludable del tejido adiposo. Estos resultados coinciden con los que se han obtenido en aquellos estudios en los que la muestra de niños y adolescentes incluida tenía un alto porcentaje de obesidad, o bien toda la muestra seleccionada tenía obesidad: Li et al. (274) en adolescentes de 10 a 18 años,

obtuvieron como mejor predictor de síndrome metabólico un índice cintura/talla de 0.53. En niños de 9 a 13 años, Arnaiz et al. (259) recomendaron utilizar un índice cintura/talla de 0.55. Para Elizondo-Montemayor et al. (260), 0.59 fue el punto de corte más adecuado para niños de 6 a 12 años. En los trabajos de Rodea-Montero et al. (261) y Santoro et al. (262) se obtuvo un índice cintura/talla de 0.60 para identificar el riesgo cardiometabólico en niños de 8 a 16 años y de 4 a 17 años, respectivamente. Por último, el trabajo de Umano et al. (275) mostró un índice cintura/talla ≥ 0.58 como el punto de corte más adecuado para la detección de la enfermedad de hígado graso no alcohólico, en niños de 7 a 14 años con obesidad. Nuestros resultados muestran que el punto de corte de 0.60 propuesto por estos estudios, tendría una elevada especificidad pero pobre sensibilidad como indicador de riesgo cardiometabólico, excluyendo del diagnóstico de obesidad abdominal a muchos adolescentes con riesgo elevado.

En referencia al análisis longitudinal de la obesidad abdominal, en el primer estudio, en el que los participantes provenían de población general y por tanto no recibieron ninguna intervención de hábitos saludables, la obesidad abdominal se mantuvo a lo largo de los años de seguimiento. Alrededor del 70% de los niños con obesidad abdominal a los 5 años y/o a los 8 años seguía teniéndola a los 11 años de edad. Diferentes estudios han evaluado el seguimiento de la obesidad abdominal en niños y adolescentes y han encontrados resultados similares a los nuestros. En niños de 9 y 10 años, seguidos durante 3 años, se vio que más de la mitad de los participantes con obesidad abdominal al inicio del estudio seguían con ella al finalizar (276). Estos resultados fueron muy similares a los obtenidos en niños de 6 a 12 seguidos durante dos años (277), así como en participantes con un período de seguimiento mayor, de los 7 a los 15 años de edad (241). Estos resultados refuerzan la importancia de diagnosticar y actuar frente a la obesidad abdominal desde la infancia, de hecho hay evidencia de que la obesidad

abdominal desde los 2 años de edad ya supone un importante incremento de riesgo de padecer obesidad abdominal en edades posteriores (278).

Una de las necesidades de validación de una medida pronóstica, es analizar si la medida sería sensible a los cambios como parte de una intervención. Así, se podría utilizar dicha medida pronóstica como monitorización del seguimiento en una intervención para valorar su eficacia. En el segundo estudio, en el cual los participantes recibieron una intervención que tenía como objetivo reducir la obesidad y las comorbilidades asociadas a través del seguimiento habitual en el centro de atención primaria, comparada con una intervención en que los terapeutas habían recibido entrenamiento en entrevista motivacional, se observó una disminución del índice cintura/talla después del año de seguimiento. Además, el cambio en el índice cintura/talla estaba significativamente asociado a los cambios en las variables bioquímicas de riesgo cardiovascular. Dos estudios con intervenciones de promoción de hábitos de vida saludable y actividad física mostraron resultados similares a los nuestros. Después de la intervención de 6 o 12 meses de duración, los participantes mostraron una disminución tanto en el índice cintura/talla como en los parámetros de riesgo cardiometabólico evaluados, pero no analizaron si estos cambios en los factores de riesgo antes y después de la intervención estaban ligados a cambios en el índice de cintura/talla (279,280). Se han realizado otras intervenciones de estilos de vida saludable en niños y adolescentes que también han mostrado una reducción en el índice cintura/talla después del periodo de seguimiento, pero no se ha evaluado si había también una reducción del riesgo cardiometabólico (281–283).

En el segundo estudio que realizamos, en que todos los niños tenían obesidad según el IMC, pero no todos ellos presentaban alteraciones bioquímicas o mayor riesgo cardiometabólico, el índice cintura/talla fue mejor indicador de riesgo cardiometabólico que el IMC, y esto concuerda con el hecho de que es

la obesidad abdominal y el exceso de tejido adiposo visceral los que están relacionados con el incremento de riesgo, por lo que es más adecuado utilizar indicadores que permitan evaluar la distribución de la masa grasa corporal en lugar de únicamente valorar el exceso de peso o la masa grasa total. Varios estudios han corroborado que el IMC, en determinados pacientes, puede tanto sobreestimar como infraestimar la presencia de riesgo cardiometabólico comparado con el índice cintura/talla (284).

Por otra parte, en diferentes estudios que han relacionado el IMC con el índice de cintura/talla y que incluyen varios países y diferentes edades (desde 7 a 17 años), vieron que entre el 3.4% y el 13.2% de los niños clasificados como normopeso padecían obesidad abdominal y por tanto un riesgo cardiometabólico aumentado (180,285–289), lo que denominaríamos “Normopeso Metabólicamente No Saludable”. Siguiendo la misma línea, un meta-análisis mostró que una cuarta parte de los niños considerados como normopeso según su IMC en los diferentes estudios, tenían un exceso de adiposidad según las medidas realizadas con diferentes técnicas de composición corporal (290). Por el otro lado, en un estudio con una gran muestra de niños de 7 a 12 años, el 50% de los participantes categorizados en los grupos de sobrepeso y obesidad, según su IMC, tenían un índice cintura/talla inferior a 0.50, lo que indicaba que la mitad de los niños incluidos inicialmente en los grupos de riesgo podrían no tener un riesgo cardiometabólico elevado (291). Otros estudios realizados con niños de diferentes edades y en diferentes poblaciones mostraron resultados similares (292,293). De hecho, en uno de estos estudios, observaron que los niños clasificados en las categorías de sobrepeso u obesidad según su IMC, tenían un índice cintura/talla <0.5 y mostraban un riesgo cardiometabólico similar al de los participantes clasificados como normopeso (292).

8. Perspectivas de futuro

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

A lo largo de la presente tesis doctoral, se ha aportado evidencia de la relación entre la obesidad visceral o abdominal y el incremento del riesgo cardiometabólico tanto en población adulta como infantil.

En población adulta y de edad avanzada se ha visto que, si además de obesidad, existe una disminución de la masa libre de grasa, lo que se conoce como obesidad sarcopénica, esta combinación podría aumentar el riesgo cardiometabólico de modo sinérgico (294). La sarcopenia se define como la pérdida de función del músculo esquelético y de masa muscular. Es más común en adultos mayores, pero también puede ocurrir desde edades tempranas (295).

La acumulación de tejido adiposo visceral y la disminución de la masa muscular están interrelacionadas desde un punto de vista patogénico, ya que comparten diferentes vías inflamatorias comunes. Además, entre estas dos patologías se genera un círculo vicioso: la sarcopenia reduce la actividad física, lo que se traduce en una disminución del gasto energético que conduce a un mayor riesgo de obesidad. Paralelamente, el aumento de tejido graso visceral induce a la inflamación que puede contribuir al desarrollo de sarcopenia (296). La obesidad sarcopénica se ha asociado a un mayor riesgo de resistencia a la insulina, inflamación sistémica y el desarrollo de varias enfermedades crónicas (297). (Figura 3)

La obesidad sarcopénica es una enfermedad muy infra-diagnosticada (298), para la que diferentes autores han propuesto diversos índices antropométricos, como la relación entre la masa grasa y la de masa libre de grasa, o la relación entre la masa libre de grasa apendicular con diferentes parámetros como: el peso corporal total, la masa grasa total o la masa grasa troncal (299–301).

En un meta-análisis de 2019, se vio que la sarcopenia afectaba aproximadamente al 40-45 % de las personas con sobrepeso y obesidad de ambos sexos, y la coexistencia de ambas afecciones aumentaba el riesgo de diabetes tipo 2 en casi un 38 % en comparación con aquellas personas que solo presentaban exceso de peso corporal sin disminución de la masa muscular (302).

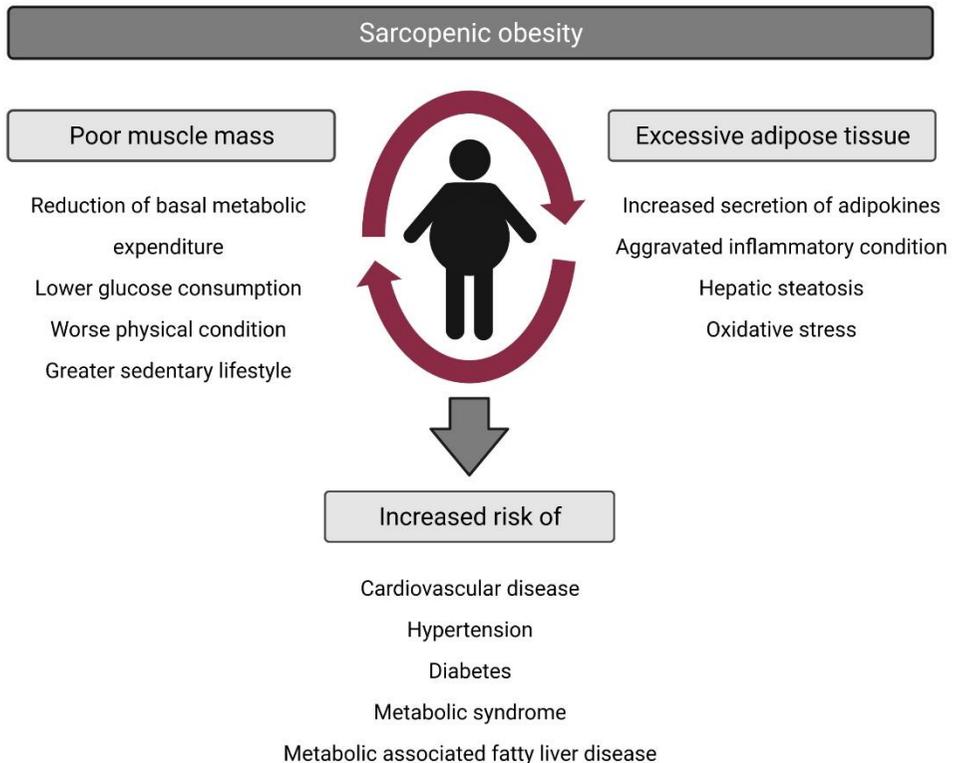


Figura 3. Obesidad sarcopénica. Adaptada de Guaraldi G et al, Atherosclerosis. 2021. (303).

En población infantil hay muy poca evidencia científica sobre la obesidad sarcopénica y su relación con riesgo cardiometabólico, por tanto, el objetivo que nos planteamos para el próximo análisis es: evaluar la relación entre los cambios en la composición corporal y su distribución en niños y adolescentes y el riesgo cardiometabólico asociado.

9. Conclusiones

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

1. Niños y adolescentes con obesidad general y abdominal muestran, en general, más alteraciones de los parámetros de riesgo cardiometabólico que lo sujetos sin obesidad general ni abdominal.
2. El índice cintura/talla es un predictor útil del síndrome metabólico y el aumento de riesgo cardiometabólico en población infantil y adolescente, tanto general como con obesidad.
3. Un índice cintura/talla ≥ 0.50 , se ha relacionado con mayor riesgo cardiometabólico en población infantil general, aunque en niños más pequeños podría ser necesario un punto de corte más elevado. En niños y adolescentes con obesidad, el punto de corte de 0.50 no demostró ser útil para la detección de un mayor riesgo cardiometabólico.
4. Un índice cintura/talla ≥ 0.55 podría ser un punto de corte adecuado para diagnosticar obesidad abdominal en población infantil y adolescente con o sin obesidad, siendo capaz de predecir el riesgo cardiometabólico.
5. Un índice cintura/talla ≥ 0.60 se ha asociado a un peor perfil cardiometabólico en niños y adolescentes con obesidad pero podría ser demasiado específico y provocar la pérdida de seguimiento de niños en riesgo aumentado.
6. La capacidad predictiva del índice cintura/ talla, la rapidez de medida, el bajo coste y su rápida interpretación hacen de este parámetro una medida útil para el seguimiento del paciente con obesidad infantil.
7. La disminución del índice cintura/talla se asocia a una mejora del perfil bioquímico en niños y adolescentes con obesidad, siendo sensible a los cambios producidos por una intervención para mejorar el estilo de vida.

10. Financiación y conflictos de interés

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

El proyecto CHOP (Childhood Obesity Project), del cual hemos utilizado los datos para la primera publicación de esta tesis, fue financiado por el “5th Framework Program” de la Unión Europea (números de subvención QLRTe2001e00389 and QLK1-CT-2002-30582). El seguimiento de los participantes se financió con el “6th Framework Program” (con número de contrato FOOD-CT-2005-007036) y con el “7th Framework Program” (FP7-KBBE-2007-1, ref. nº 212652; y FP7-289346- Early Nutrition).

El ensayo clínico Obemat2.0 recibió financiación del Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España “Acción Estratégica en Salud 2013-2016”, referencia PI15/00970 y PI15/01411, cofinanciado por la Unión Europea a través de fondos para desarrollo (FEDER).

La elaboración de esta tesis ha sido respaldada con la beca competitiva predoctoral “Programa Martí-Franquès d’ajuts a la investigació (2019PMF-PIPF-30)” del 2019 hasta el 2022.

La autora de esta tesis, así como sus colaboradores no tiene ningún conflicto de interés que declarar.

11. Bibliografía

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD ABDOMINAL Y EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN
POBLACIÓN GENERAL PEDIÁTRICA Y EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON OBESIDAD
Judith Muñoz Hernando

1. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity*. 2019;27(1):7–9.
2. Garrido-Migue M, Oliveira A, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Soriano-Cano A, et al. Prevalence of overweight and obesity among european preschool children: A systematic review and meta-regression by food group consumption. *Nutrients*. 2019;11(7):1698.
3. De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cennamo G, Gualtieri P. Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*. 2020;71:110615.
4. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17034.
5. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. Le Jemtel TH, Samson R, Milligan G, Jaiswal A, Oparil S. Visceral Adipose Tissue Accumulation and Residual Cardiovascular Risk. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(9):77.
7. Avolio E, Gualtieri P, Romano L, Pecorella C, Ferraro S, Palma G, et al. Obesity and Body Composition in Man and Woman: Associated Diseases and the New Role of Gut Microbiota. *Curr Med Chem*. 2019;27(2):216–29.
8. Bays H. Adiposopathy, “sick fat,” Ockham’s razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(5):409.
9. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med*. 2019;17(1):1–13.
10. Liao XP, Yu Y, Marc I, Dubois L, Abdelouahab N, Bouchard L, et al. Prenatal determinants of childhood obesity: a review of risk factors 1. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(3):147–54.
11. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: Public-health crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002;360(9331):473–82.
12. Sommer A, Twig G. The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10).

13. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do Obese Children Become Obese Adults? A Review of the Literature. *Prev Med (Baltim)*. 1993;22(2):167–77.
14. Güngör NK. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):129–43.
15. Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996;45(2):235–40.
16. OMS | ¿Por qué son importantes el sobrepeso y la obesidad infantiles? [Internet]. [cited 2021 Feb 23]. Available from: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_consequences/es/
17. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(2):251–65.
18. WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
19. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes*. 2010;5(6):458–60.
20. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*. 2015;4(3):363–70.
21. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752–70.
22. BMI-for-age (5-19 years) [Internet]. [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>
23. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
24. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2016;43(1):121–35.

25. Cole TJ. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320(7244):1240–1240.
26. Sobradillo B, Aguirre A, Uresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizarraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Isbn 84-607-9967-0. 2004. 1–31 p.
27. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Factsheet. Highlights 2015-17 (2018).
28. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
29. Noncommunicable diseases: Risk factors [Internet]. [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors>
30. Slimani N, Freisling H, Huybrechts I, Knaze V, Nicolas G, Casagrande C. Food Consumption Data Collection Methodology for the EU Menu Survey (EMP-PANEU) Final Report. *EFSA Support Publ*. 2017;10(9).
31. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25–64 Years) 2014–2015: The ENPE Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016 Jun;69(6):579–87.
32. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos. *Agencia española Segur Aliment y Nutr*. 2019;(Ocde):1–8.
33. Estudio Aladino. Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España. 2015.
34. Gasol Foundation. Resultados preliminares del estudio PASOS. 2019.
35. Serra-Majem L, Bartrina JA, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *Br J Nutr*. 2006;96(S1):S67–72.
36. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C. Prevalence of

- overweight, obesity and abdominal obesity in the Spanish population aged 3 to 24 years. The ENPE study. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(4):290–9.
37. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083–96.
 38. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:89–100.
 39. Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality. *Eat Weight Disord.* 2016;21(2):165–74.
 40. Vecchié A, Dallegrì F, Carbone F, Bonaventura A, Liberale L, Portincasa P, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med.* 2018;48(October):6–17.
 41. Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. Vol. 1391, *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 2017. p. 85–100.
 42. McMorrow AM, Connaughton RM, Lithander FE, Roche HM. Adipose tissue dysregulation and metabolic consequences in childhood and adolescent obesity: Potential impact of dietary fat quality. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(1):67–82.
 43. Genovesi S, Antolini L, Orlando A, Gilardini L, Bertoli S, Giussani M, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype Compared to the Metabolically Unhealthy Obese (MUO) Phenotype in Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11.
 44. Vukovic R, Dos Santos TJ, Ybarra M, Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:865.
 45. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):405–20.
 46. Serbis A, Giapros V, Paschou SA, Siomou E. Children with metabolically healthy obesity have a worse metabolic profile compared to normal-weight peers: a cross-sectional study. *Endocrine.* 2021;73(3):580–7.

47. Vukovic R, Mitrovic K, Milenkovic T, Todorovic S, Soldatovic I, Sipetic-Grujicic S, et al. Insulin-sensitive obese children display a favorable metabolic profile. *Eur J Pediatr*. 2012;172(2):201–6.
48. Prince RL, Kuk JL, Ambler KA, Dhaliwal J, Ball GDC. Predictors of Metabolically Healthy Obesity in Children. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1462–8.
49. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, Paulmichl K, Kammerhofer D, Schnedl W, et al. High risk vs. “metabolically healthy” phenotype in juvenile obesity - neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(7):384–90.
50. Li L, Yin J, Cheng H, Wang Y, Gao S, Li M, et al. Identification of Genetic and Environmental Factors Predicting Metabolically Healthy Obesity in Children: Data From the BCAMS Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1816–25.
51. Camhi SM, Waring ME, Sisson SB, Hayman LL, Must A. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. *J Obes*. 2013;2013:984613.
52. Cadenas-Sanchez C, Ruiz JR, Labayen I, Huybrechts I, Manios Y, González-Gross M, et al. Prevalence of Metabolically Healthy but Overweight/Obese Phenotype and Its Association With Sedentary Time, Physical Activity, and Fitness. *J Adolesc Heal*. 2017;61(1):107–14.
53. Bervoets L, Massa G. Classification and clinical characterization of metabolically “healthy” obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(5):553–60.
54. Sénéchal M, Wicklow B, Wittmeier K, Hay J, MacIntosh AC, Eskicioglu P, et al. Cardiorespiratory Fitness and Adiposity in Metabolically Healthy Overweight and Obese Youth. *Pediatrics*. 2013;132(1):e85–92.
55. Vinciguerra F, Tumminia A, Baratta R, Ferro A, Alaimo S, Hagnäs M, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Children and Adolescents with Metabolically Healthy Obesity: Role of Insulin Sensitivity. *Life (Basel, Switzerland)*. 2020;10(8):1–14.
56. Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev*. 2018;19(11):1476–91.
57. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr Obes Rep*. 2020;9(2):109–20.

58. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51–60.
59. Khokhar A, Chin V, Perez-Colon S, Farook T, Bansal S, Kochummen E, et al. Differences between Metabolically Healthy vs Unhealthy Obese Children and Adolescents. *J Natl Med Assoc*. 2017;109(3):203–10.
60. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301–8.
61. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1857–65.
62. Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*. 2019;62(4):558–66.
63. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426–33.
64. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: The “metabolically obese, normal-weight” phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):408–17.
65. Kelishadi R, Cook SR, Motlagh ME, Gouya MM, Ardalan G, Motaghian M, et al. Metabolically obese normal weight and phenotypically obese metabolically normal youths: the CASPIAN Study. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(1):82–90.
66. Buscemi S, Chiarello P, Buscemi C, Corleo D, Massenti MF, Barile AM, et al. Characterization of metabolically healthy obese people and metabolically unhealthy normal-weight people in a general population cohort of the ABCD Study. *J Diabetes Res*. 2017;2017:9294038.
67. Zheng Q, Lin W, Liu C, Zhou Y, Chen T, Zhang L, et al. Prevalence and epidemiological determinants of metabolically obese but normal-weight in Chinese population. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1–10.
68. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):629–39.
69. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629–36.

70. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
71. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
72. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514–20.
73. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–25.
74. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539–53.
75. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–80.
76. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364–73.
77. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
78. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2017;26(23–24):3869–80.
79. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: A systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(2):71–80.
80. Christian Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(7):821–33.

81. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González-Gross M, et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):241–52.
82. Springwald A, Różana-Kowalska P, Gibała P, Zajdel-Cwynar O, Małeck-Tendera E, Matusik P. Usefulness of the metabolic syndrome diagnosis in obese children in clinical practice. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;25(1):17–22.
83. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):123–40.
84. Deboer MD. Assessing and managing the metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrients*. 2019;11(8).
85. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(4):472–9.
86. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821.
87. Zimmet P, Alberti GKMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - An IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):299–306.
88. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergejev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(3–4):181–93.
89. Ahrens W, Bammann K, Siani A, Buchecker K, De Henauw S, Iacoviello L, et al. The IDEFICS cohort: design, characteristics and participation in the baseline survey. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(Suppl 1):S3-15.
90. Ahrens W, Moreno L, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. Metabolic syndrome in young children: Definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014;38:S4–14.
91. Nagy P, Kovacs E, Moreno LA, Veidebaum T, Tornaritis M, Kourides Y, et al. Percentile reference values for anthropometric body composition indices in European children from the IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014;38:S15–25.
92. Barba G, Buck C, Bammann K, Hadjigeorgiou C, Hebestreit A, Mårild S, et al. Blood pressure reference values for European non-overweight school children: The IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014;38:S48–56.

93. De Henauw S, Michels N, Vyncke K, Hebestreit A, Russo P, Intemann T, et al. Blood lipids among young children in Europe: Results from the European IDEFICS study. *Int J Obes*. 2014;38(S2):S67–75.
94. Peplies J, Jiménez-Pavón D, Savva SC, Buck C, Günther K, Fraterman A, et al. Percentiles of fasting serum insulin, glucose, HbA1c and HOMA-IR in pre-pubertal normal weight European children from the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38:S39–47.
95. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:1–6.
96. Reinehr T. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Critical Approach Considering the Interaction between Pubertal Stage and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):1–9.
97. Reinehr T, De Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1067–72.
98. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(4):365–7.
99. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):1–8.
100. Bussler S, Penke M, Flemming G, Elhassan YS, Kratzsch J, Sergeyev E, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(3–4):181–93.
101. Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: Adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4(3):281–9.
102. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415–28.
103. Kotnik P, Fischer Posovszky P, Wabitsch M. Endocrine and Metabolic Effects of Adipose Tissue in Children and Adolescents. *Zdr Varst*. 2015;54(2):131–8.
104. Balagopal P, De Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(23):2749–69.

105. Körner A, Kratzsch J, Gausche R, Schaab M, Erbs S, Kiess W. New predictors of the metabolic syndrome in children--role of adipocytokines. *Pediatr Res.* 2007;61(6):640–5.
106. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:27.
107. Blackstone RP, Blackstone RP. Obesity-Related Diseases and Syndromes: Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Cardiovascular Disease, and Metabolic Syndrome. In: *Obesity.* Springer International Publishing; 2016. p. 83–108.
108. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1–34.
109. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118–27.
110. Aboonabi A. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. *J Hum Hypertens.* 2019;33:844–55.
111. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1287–95.
112. Carresi C, Gliozzi M, Musolino V, Scicchitano M, Scarano F, Bosco F, et al. The Effect of Natural Antioxidants in the Development of Metabolic Syndrome: Focus on Bergamot Polyphenolic Fraction. *Nutrients.* 2020;12(5):1504.
113. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2012;1821(5):819–25.
114. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007;116(16):1832–44.
115. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, Richardson PD. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophages density is increased. *Atherosclerosis.* 1991;87(1):87–90.
116. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance:

- Integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12–22.
117. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. TARGETING INFLAMMATION IN METABOLIC SYNDROME. *Transl Res.* 2016;167(1):257–80.
118. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment-A position paper of the *The Obesity Society* and the *American Society of Hypertension*. *Obesity.* 2013;21(1):8–24.
119. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet (London, England).* 2016;387(10031):1947–56.
120. Ranasinghe P, Jayawardena R, Gamage N, Pujitha Wickramasinghe V, Hills AP. The range of non-traditional anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in children: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(2):373–84.
121. Piqueras P, Ballester A, Durá-Gil J V., Martínez-Hervas S, Redón J, Real JT. Anthropometric Indicators as a Tool for Diagnosis of Obesity and Other Health Risk Factors: A Literature Review. *Front Psychol.* 2021;12:631179.
122. Jayawardena R, Ranasinghe P, Ranathunga T, Mathangasinghe Y, Wasalathanthri S, Hills AP. Novel anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in adults: a systematic review. *Nutr Rev.* 2020;78(6):498–513.
123. Chen KY. Predicting Body Composition From Anthropometrics. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(6):1344–5.
124. Bila WC, De Freitas AE, Galdino AS, Ferriolli E, Pfrimer K, Lamounier JA. Deuterium oxide dilution and body composition in overweight and obese schoolchildren aged 6-9 years. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(1):46–52.
125. da Cunha de Sá-Caputo D, Sonza A, Coelho-Oliveira AC, Pessanha-Freitas J, Reis AS, Francisca-Santos A, et al. Evaluation of the Relationships between Simple Anthropometric Measures and Bioelectrical Impedance Assessment Variables with Multivariate Linear Regression Models to Estimate Body Composition and Fat Distribution in Adults: Preliminary Results. *Biology (Basel).* 2021;10(11):1209.
126. Fosbøl MO, Zerahn B. Contemporary methods of body composition measurement. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015;35(2):81–97.
127. Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere

- APN, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. *Nutrition*. 2019;62:25–31.
128. Pescatori LC, Savarino E, Mauri G, Silvestri E, Cariati M, Sardanelli F, et al. Quantification of visceral adipose tissue by computed tomography and magnetic resonance imaging: reproducibility and accuracy. *Radiol Bras*. 2019;52(1):1–6.
129. Resende CMM, Camelo JS, Vieira MNCM, Ferriolli E, Pfrimer K, Perdoná GSC, et al. Body composition measures of obese adolescents by the deuterium oxide dilution method and by bioelectrical impedance. *Brazilian J Med Biol Res*. 2011;44(11):1164–70.
130. Kinley DI. Targeting Malnutrition Isotopic Tools for Evaluating Nutrition Worldwide. 1996.
131. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Assessment of Body Composition and Total Energy Expenditure in Humans Using Stable Isotope Techniques [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://www.iaea.org/publications/7982/assessment-of-body-composition-and-total-energy-expenditure-in-humans-using-stable-isotope-techniques>
132. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W, Kindermann A, Koletzko S, Sauerwald T, et al. The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. *Early Hum Dev*. 1998;53(suppl):S77-97.
133. Francis KT. Body-composition assessment using underwater weighing techniques. *Phys Ther*. 1990;70(10):657–63.
134. Golja P, Robič Pikel T, Zdešar Kotnik K, Fležar M, Selak S, Kapus J, et al. Direct Comparison of (Anthropometric) Methods for the Assessment of Body Composition. *Ann Nutr Metab*. 2020 Oct 1;76(3):183–92.
135. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(4):871–85.
136. Criée CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, et al. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med*. 2011;105(7):959–71.
137. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(3):453–67.
138. Kouwenhoven SMP, Antl N, Twisk JWR, Koletzko B V., Finken MJJ, van Goudoever JB. Methods to Assess Fat Mass in Infants and Young

- Children: A Comparative Study Using Skinfold Thickness and Air-Displacement Plethysmography. *Life* (Basel, Switzerland). 2021;11(2):1–9.
139. Fields DA, Allison DB. Air-displacement plethysmography pediatric option in 2-6 years old using the four-compartment model as a criterion method. *Obesity* (Silver Spring). 2012;20(8):1732–7.
140. Chula de Castro JA, Lima TR de, Silva DAS. Body composition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review. *J Bodyw Mov Ther*. 2018;22(1):134–46.
141. Alvero-Cruz JR, Gómez LC, Ronconi M, Vázquez RF, Porta i Manzanillo J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andaluza Med del Deport*. 2011;4(4):167–74.
142. Aleman-Mateo H, Rush E, Esparza-Romero J, Ferriolli E, Ramirez-Zea M, Bour A, et al. Prediction of fat-free mass by bioelectrical impedance analysis in older adults from developing countries: a cross-validation study using the deuterium dilution method. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(6):418–26.
143. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018;66(5):887–95.
144. Luque V, Closa-Monasterolo R, Rubio-Torrents C, Zaragoza-Jordana M, Ferré N, Gispert-Llauradó M, et al. Bioimpedance in 7-year-old children: Validation by dual X-Ray absorptiometry - Part 1: Assessment of whole body composition. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(2):113–21.
145. Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition*. 1996;12(1):45–51.
146. Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone*. 2017;104:101–5.
147. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol*. 2016;85(8):1481–92.
148. Messina C, Albano D, Gitto S, Tofanelli L, Bazzocchi A, Olivieri FM, et al. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: from basics to new tools. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(8):1687–98.
149. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K. Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PLoS One*.

2017;12(5):e0177175.

150. Jensen NSO, Camargo TFB, Bergamaschi DP. Comparison of methods to measure body fat in 7-to-10-year-old children: a systematic review. *Public Health*. 2016;133:3–13.
151. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6483):1692–4.
152. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(1):7–25.
153. World Health Organization. WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Genova; 2008.
154. National Institutes of Health. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults NHLBI Obesity Education Initiative. Bethesda, Maryland; 2000.
155. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva; 2011.
156. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):360–5.
157. Heo M, Kabat GC, Gallagher D, Heymsfield SB, Rohan TE. Optimal scaling of weight and waist circumference to height for maximal association with DXA-measured total body fat mass by sex, age and race/ethnicity. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1154–60.
158. Neamat-Allah J, Wald D, Hüsing A, Teucher B, Wendt A, Delorme S, et al. Validation of anthropometric indices of adiposity against whole-body magnetic resonance imaging--a study within the German European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts. *PLoS One*. 2014;9(3):e91586.
159. Pinho CPS, Diniz A da S, de Arruda IKG, Leite APDL, Petribu M de MV, Rodrigues IG. Waist circumference measurement sites and their association with visceral and subcutaneous fat and cardiometabolic abnormalities. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):416–23.
160. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes*. 2006;30(1):23–30.

161. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(3):402–9.
162. Lissner L, Björkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res*. 2001;9(10):644–6.
163. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(6):949–59.
164. Lohman, TG.; Roche, AF.; Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. In: Part I Measurements Descriptions and techniques. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books; 1988. p. 1–80.
165. Kroll C, Mastroeni SSBS, Czarnobay SA, Ekwaru JP, Veugelers PJ, Mastroeni MF. The accuracy of neck circumference for assessing overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2017;44(8):667–77.
166. Li HX, Zhang F, Zhao D, Xin Z, Guo SQ, Wang SM, et al. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults. *BMC Public Health*. 2014;14:311.
167. Ben-Noun LL, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res*. 2001;9(8):470–7.
168. Yang GR, Yuan SY, Fu HJ, Gang W, Zhu LX, Bu XL, et al. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2465–7.
169. Filgueiras M de S, Albuquerque FM de, Castro APP, Rocha NP, Milagres LC, Novaes JF de. Neck circumference cutoff points to identify excess android fat. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(3):356–63.
170. Chaput JP, Katzmarzyk PT, Barnes JD, Fogelholm M, Hu G, Kuriyan R, et al. Mid-upper arm circumference as a screening tool for identifying children with obesity: a 12-country study. *Pediatr Obes*. 2017;12(6):439–45.
171. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Mid-Upper-Arm Circumference and Arm-to-Height Ratio to Identify Obesity in School-Age Children. *Clin Med Res*. 2017;15(3–4):53–8.

172. Burton RF. The waist-hip ratio: a flawed index. *Ann Hum Biol.* 2020;47(7–8):629–31.
173. Cameron AJ, Magliano DJ, Söderberg S. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. *Obes Rev.* 2013;14(1):86–94.
174. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13(3):275–86.
175. Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes.* 2018;13(7):421–32.
176. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat [3]. Vol. 313, *British Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 1996. p. 559–60.
177. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303–7.
178. Ashwell M, Gibson S. A proposal for a primary screening tool: “Keep your waist circumference to less than half your height.” *BMC Med.* 2014;12:207.
179. Aguilar-Morales I, Colin-Ramirez E, Rivera-Mancía S, Vallejo M, Vázquez-Antona C. Performance of waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index in discriminating cardio-metabolic risk factors in a sample of school-aged Mexican children. *Nutrients.* 2018;10(12):1850.
180. Schröder H, Ribas L, Koebnick C, Funtikova A, Gomez SF, Fíto M, et al. Prevalence of abdominal obesity in Spanish children and adolescents. do we need waist circumference measurements in pediatric practice? *PLoS One.* 2014;9(1):5–10.
181. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 05 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010;23(2):247–69.
182. Mokha JS, Srinivasan SR, DasMahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J,

- et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* 2010;10(1):73.
183. Chung IH, Park S, Park MJ, Yoo EG. Waist-to-height ratio as an index for cardiometabolic risk in adolescents: Results from the 1998–2008 KNHANES. *Yonsei Med J.* 2016;57(3):658–63.
184. Goulding A, Taylor RW, Grant AM, Parnell WR, Wilson NC, Williams SM. Waist-to-height ratios in relation to BMI z-scores in three ethnic groups from a representative sample of New Zealand children aged 5-14 years. *Int J Obes.* 2010;34(7):1188–90.
185. McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message - “keep your waist circumference to less than half your height.” *Int J Obes.* 2006;30(6):988–92.
186. Campagnolo PDB, Hoffman DJ, Vitolo MR. Waist-to-height ratio as a screening tool for children with risk factors for cardiovascular disease. *Ann Hum Biol.* 2011;38(3):265–70.
187. Lopez-Legarrea P, Garcia-Rubio J, Oviedo-Silva F, Collado-Mateo D, Merellano-Navarro E, Olivares PR. Waist circumference and waist:height ratio percentiles using LMS method in Chilean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(2):183–9.
188. Mehta SK. Waist Circumference to Height Ratio in Children and Adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;54(7):652–8.
189. Khoury M, Manlhiot 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(8):719–24.
190. López-Alvarenga JC, Montesinos-Cabrera RA, Velázquez-Alva C, González-Barranco J. Short Stature Is Related to High Body Fat Composition Despite Body Mass Index in a Mexican Population. *Arch Med Res.* 2003;34(2):137–40.
191. Smith U. Abdominal obesity: A marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1790–2.
192. Björntorp P, Gustafson A, Persson B. Adipose tissue fat cell size and number in relation to metabolism in endogenous hypertriglyceridemia. *Acta Med Scand.* 1971;190(5):363–7.

193. Hirsch J, Knittle JL. Cellularity of obese and nonobese human adipose tissue. *Fed Proc.* 1970;29(4):1516–21.
194. Salans LB, Knittle JL, Hirsch J. The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *J Clin Invest.* 1968;47(1):153–65.
195. Smith U, Digirolamo M, Blohme G, Kral JG, Tisell LE. Possible systemic metabolic effects of regional adiposity in a patient with Werner's syndrome. *Int J Obes.* 1980;4(2):153–63.
196. Vague J. La différenciation sexuelle facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med.* 1947;30:339–40.
197. Vague J. Significance of obesity in medical practice. *Mars Med.* 1953;90(4):179–89.
198. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4(1):20–34.
199. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(2):254–60.
200. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest.* 1983;72(3):1150–62.
201. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(7121):881–7.
202. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes.* 1983;7(5):437–45.
203. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism.* 1987;36(1):54–9.
204. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(9):E439-47.
205. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the

- Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(1):39–48.
206. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012;308(11):1150–9.
207. Despres JP, Moorjani S, Ferland M, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, et al. Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intra-abdominal fat. *Arteriosclerosis*. 1989;9(2):203–10.
208. Nautiyal CS, Bhadauria S, Kumar P, Lal H, Mondal R, Verma D. Metabolic syndrome in severely obese patients. *Obes Surg*. 2001;11(5):543–5.
209. Granér M, Siren R, Nyman K, Lundbom J, Hakkarainen A, Pentikäinen MO, et al. Cardiac steatosis associates with visceral obesity in nondiabetic obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1189–97.
210. Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(3):E506-15.
211. Nazare JA, Smith JD, Borel AL, Haffner SM, Balkau B, Ross R, et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):714–26.
212. Lim S, Taskinen MR, Borén J. Crosstalk between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic syndrome. *Obes Rev*. 2019;20(4):599–611.
213. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38(1):52–63.
214. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(3):555–63.
215. Karter AJ, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, Wagenknecht LE, Hanley AJG, Hamman RF, et al. Abdominal obesity predicts declining insulin sensitivity in non-obese normoglycaemics: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(3):230–8.
216. Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2000;23(4):465–71.

217. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007;176(8):1113–20.
218. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213–9.
219. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1998;81(4A):18B-25B.
220. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(6):379–87.
221. Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279(24):1955–61.
222. Dagenais GR, Yi Q, Mann JFE, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;149(1):54–60.
223. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2010;31(6):737–46.
224. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. *Ann Intern Med*. 2015;163(11):827–35.
225. Coutinho T, Goel K, Corrêa De Sá D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of “normal weight central obesity.” *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(5):553–60.
226. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280(21):1843–8.
227. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102(2):179–84.
228. Luz RH, Barbosa AR, d’Orsi E. Waist circumference, body mass index

- and waist-height ratio: Are two indices better than one for identifying hypertension risk in older adults? *Prev Med (Baltim)*. 2016;93:76–81.
229. Thomas GN, Critchley JAJH, Tomlinson B, Anderson PJ, Lee ZSK, Chan JCN. Obesity, independent of insulin resistance, is a major determinant of blood pressure in normoglycemic Hong Kong Chinese. *Metabolism*. 2000;49(12):1523–8.
230. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans. *Circulation*. 2003;108(14):1718–23.
231. Poirier P, Lemieux I, Mauriège P, Dewailly E, Blanchet C, Bergeron J, et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2005;45(3):363–7.
232. Kang HW, Kim D, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Park MJ, et al. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):178–87.
233. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):556–65.
234. Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, Kusano S, Hayashi T, Irokawa M, et al. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care*. 2010;33(1):184–9.
235. Vona-Davis L, Howard-Mcnatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev*. 2007;8(5):395–408.
236. Schapira D V., Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer*. 1994;74(2):632–9.
237. Von Hafe P, Pina F, Pérez A, Tavares M, Barros H. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. *Obes Res*. 2004;12(12):1930–5.
238. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9328):237–45.
239. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2(7):S303–9.
240. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, Yang SJ, Zakeri I, Berenson GS. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(1):48–57.

241. Chrzanowska M, Suder A, Kruszelnicki P. Tracking and risk of abdominal obesity in the adolescence period in children aged 7-15. The Cracow Longitudinal Growth Study. *Am J Hum Biol.* 2012;24(1):62–7.
242. Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. The prevalence of increased central adiposity in Australian school children 1985 to 2007. *Obes Rev.* 2011;12(11):887–96.
243. Virdis A, Ghiadoni L, Masi S, Versari D, Daghini E, Giannarelli C, et al. Obesity in the childhood: a link to adult hypertension. *Curr Pharm Des.* 2009;15(10):1063–71.
244. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011 Nov 17;365(20):1876–85.
245. Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P, Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health.* 2017;17(1):683.
246. Weihrauch-Blüher S, Schwarz P, Klusmann JH. Childhood obesity: increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism.* 2019;92:147–52.
247. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357(23):2329–37.
248. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of Childhood Obesity/Cardiometabolic Phenotypes to Adult Cardiometabolic Profile The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(7):S142–9.
249. Mombelli G, Zanaboni AM, Gaito S, Sirtori CR. Waist-to-height ratio is a highly sensitive index for the metabolic syndrome in a mediterranean population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(5):477–84.
250. Peer N, Lombard C, Steyn K, Levitt N. Waist-to-height ratio is a useful indicator of cardio-metabolic risk in South Africa. *Fam Pract.* 2020;37(1):36–42.
251. Pasdar Y, Moradi S, Moludi J, Saiedi S, Moradinazar M, Hamzeh B, et al. Waist-to-height ratio is a better discriminator of cardiovascular disease than other anthropometric indicators in Kurdish adults. *Sci Rep.* 2020;10(1):16228.
252. Sheng G, Xie Q, Wang R, Hu C, Zhong M, Zou Y. Waist-to-height ratio and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):239.

253. Corrêa MM, Thumé E, De Oliveira ERA, Tomasi E. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: A systematic literature review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;65:174–82.
254. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:403–19.
255. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646–53.
256. Lo K, Wong M, Khalechelvam P, Tam W. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardiometabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17(12):1258–75.
257. Arellano-ruiz P, García-hermoso A, García-prieto JC, Sánchez-lópez M, Vizcaíno VM, Solera-martínez M. Predictive ability of waist circumference and waist-to-height ratio for cardiometabolic risk screening among Spanish children. *Nutrients.* 2020;12(2):415.
258. Vasquez F, Correa-Burrows P, Blanco E, Gahagan S BR. A waist-to-height ratio of 0.54 is a good predictor of metabolic syndrome in 16-year-old male and female adolescents. *Pediatr Res.* 2019;85(3):269–74.
259. Arnaiz P, Acevedo M, Díaz C, Bancalari R, Barja S, Aglony M, et al. Razón cintura estatura como predictor de riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes. *Rev Chil Cardiol.* 2010;29(3):281–8.
260. Elizondo-Montemayor L, Serrano-González M, Ugalde-Casas PA, Bustamante-Careaga H, Cuello-García C. Waist-to-height: Cutoff matters in predicting metabolic syndrome in Mexican children. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011;9(3):183–90.
261. Rodea-Montero ER, Evia-Viscarra ML, Apolinar-Jiménez E. Waist-to-height ratio is a better anthropometric index than waist circumference and BMI in predicting metabolic syndrome among obese mexican adolescents. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:195407.
262. Santoro N, Amato A, Grandone A, Brienza C, Savarese P, Tartaglione N, Marzuillo P, Perrone L MDGE. Predicting metabolic syndrome in obese children and adolescents: look, measure and ask. *Obes Facts.* 2013;6(1):48–56.

263. Tang HK, Nguyen CTC, Vo NHT. Anthropometric Indicators to Estimate Percentage of Body Fat: A Comparison Using Cross-Sectional Data of Children and Adolescents in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Indian J Pediatr.* 2021;
264. Jiang Y, Dou Y lan, Xiong F, Zhang L, Zhu G hui, Wu T, et al. Waist-to-height ratio remains an accurate and practical way of identifying cardiometabolic risks in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2018;107(9):1629–34.
265. Jiang Y, Dou Y, Chen H, Zhang Y, Chen X, Wang Y, et al. Performance of waist-to-height ratio as a screening tool for identifying cardiometabolic risk in children: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):66.
266. Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr.* 2005;146(4):482–8.
267. Marrodán MD, Martínez-Álvarez JR, González-Montero De Espinosa M, López-Ejeda N, Cabañas MD PC. [Diagnostic accuracy of waist to height ratio in screening of overweight and infant obesity]. *Med Clin (Barc).* 2013;140(7):296–301.
268. Asif M, Aslam M, Ullah K, Qasim M, Afzal K, Abbas A, et al. Diagnostic Performance and Appropriate Cut-Offs of Different Anthropometric Indicators for Detecting Children with Overweight and Obesity. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1608760.
269. Weili Y, He B, Yao H, Dai J, Cui J, Ge D, et al. Waist-to-height ratio is an accurate and easier index for evaluating obesity in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(3):748–52.
270. Buchan DS BJ. Utility of Body Mass Index, Waist-to-Height-Ratio and cardiorespiratory fitness thresholds for identifying cardiometabolic risk in 10.4-17.6-year-old children. *Obes Res Clin Pract.* 2017;11(5):567–75.
271. Graves L, Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Ness A, Sattar N LD. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. *Pediatr Obes.* 2014;9(5):327–38.
272. Choi DH, Hur YI, Kang JH, Kim K, Cho YG, Hong SM, et al. Usefulness of the Waist Circumference-to-Height Ratio in Screening for Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Children and Adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010-2014. *Nutrients.* 2017;9(3):256.
273. Benmohammed K, Valensi P, Benlatreche M, Nguyen MT,

- Benmohammed F, Pariès J, et al. Anthropometric markers for detection of the metabolic syndrome in adolescents. *Diabetes Metab.* 2015;41(2):138–44.
274. Li YM, Zou ZY, Ma YH, Luo JY, Jing J, Zhang X, Luo CY, Wang H, Zhao HP, Pan H LM. Predicting Metabolic Syndrome Using Anthropometric Indices among Chinese Adolescents with Different Nutritional Status: A Multicenter Cross-sectional Study. *Biomed Environ Sci.* 2021;34(9):673–82.
275. Umano GR, Grandone A, Di Sessa A, Cozzolino D, Pedullà M, Marzuillo P, et al. Pediatric obesity-related non-alcoholic fatty liver disease: waist-to-height ratio best anthropometrical predictor. *Pediatr Res.* 2021;90(1):166–70.
276. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Yoshimoto T, Minoura A, Oikawa K, et al. Changes in overweight/obesity and central obesity status from preadolescence to adolescence: a longitudinal study among schoolchildren in Japan. *BMC Public Health.* 2020;20(1):241.
277. Psarra G, Nassis GP, Sidossis LS. Short-term predictors of abdominal obesity in children. *Eur J Public Health.* 2006;16(5):520–5.
278. Vogelezang S, Gishti O, Felix JF, Van Der Beek EM, Abrahamse-Berkeveld M, Hofman A, et al. Tracking of abdominal subcutaneous and preperitoneal fat mass during childhood. The Generation R Study. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(4):595–600.
279. Kalavainen M, Utriainen P, Vanninen E, Korppi M NO. Impact of childhood obesity treatment on body composition and metabolic profile. *World J Pediatr.* 2012;8(1):31–7.
280. Blüher S, Petroff D, Wagner A, Warich K, Gausche R, Klemm T, et al. The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metabolism.* 2014;63(3):422–30.
281. Yli-Piipari S, Berg A, Laing EM, Hartzell DL, Parris KO, Udwardia J LR. A Twelve-Week Lifestyle Program to Improve Cardiometabolic, Behavioral, and Psychological Health in Hispanic Children and Adolescents. *J Altern Complement Med.* 2018;24(2):132–8.
282. Ranucci C, Pippi R, Buratta L, Aiello C, Gianfredi V, Piana N, Reginato E, Tirimaghi A, Chiodini E, Sbroma Tomaro E, Gili A, De Feo P, Fanelli C MC. Effects of an Intensive Lifestyle Intervention to Treat Overweight/Obese Children and Adolescents. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8573725.

283. Harder-Lauridsen NM, Birk NM, Ried-Larsen M, Juul A, Andersen LB, Pedersen BK K-MR. A randomized controlled trial on a multicomponent intervention for overweight school-aged children - Copenhagen, Denmark. *BMC Pediatr.* 2014;14:273.
284. Lu Y, Liu S, Qiao Y, Li G, Wu Y, Ke C. Waist-to-height ratio, waist circumference, body mass index, waist divided by height 0.5 and the risk of cardiometabolic multimorbidity: A national longitudinal cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(9):2644–51.
285. Domingo-Bolio V, Medina-Vera I, Shamah-Levy T, Moreno-Maciás L, Avila-Nava A. Evaluation of Cardiovascular Risk by Waist-to-Height Ratio in School-Age Children. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19(10):531–6.
286. Zhang YX, Chen J, Liu XH. Screening of central obesity among normal-weight children and adolescents in Shandong, China. *Br J Nutr.* 2021;126(6):950–5.
287. Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, et al. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health.* 2017;17(1):126.
288. Grigorakis DA, Georgoulis M, Psarra G, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS. Prevalence and lifestyle determinants of central obesity in children. *Eur J Nutr.* 2016;55(5):1923–31.
289. Rodrigues D, Padez C, Machado-Rodrigues AM. Prevalence of abdominal obesity and excess weight among Portuguese children and why abdominal obesity should be included in clinical practice. *Acta Med Port.* 2018;31(3):159–64.
290. Javed A, Jumean M, Murad MH, Okorodudu D, Kumar S, Somers VK, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes.* 2015;10(3):234–44.
291. Mitchell L, Bel-Serrat S, Heinen M, Mehegan J, Murrin C, O'Brien S, et al. Waist circumference-to-height ratio and body mass index for obesity classification in Irish children. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1541–7.
292. Khoury M, Manlhiot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):742–51.

293. Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. Waist-to-height ratio: a simple option for determining excess central adiposity in young people. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun;32(6):1028–30.
294. Ma J, Hwang SJ, McMahon GM, Curhan GC, McLean RR, Murabito JM, et al. Mid-adulthood cardiometabolic risk factor profiles of sarcopenic obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(2):526–34.
295. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148–61.
296. Wannamethee SG, Atkins JL. Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):405–12.
297. Li C wei, Yu K, Shyh-Chang N, Jiang Z, Liu T, Ma S, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):781–94.
298. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):321–31.
299. Yu PC, Hsu CC, Lee WJ, Liang CK, Chou MY, Lin MH, et al. Muscle-to-fat ratio identifies functional impairments and cardiometabolic risk and predicts outcomes: biomarkers of sarcopenic obesity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):368–76.
300. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;23:1–15.
301. Kim JY, Oh S, Park HY, Jun JH, Kim HJ. Comparisons of different indices of low muscle mass in relationship with cardiometabolic disorder. *Sci Rep*. 2019;9(1):609.
302. Khadra D, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, Masri D El, Ghoch M El. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes*. 2019;10(5):311–23.
303. Guaraldi G, Milic J, Sebastiani G, Raggi P. Sarcopenic obesity at the crossroad of pathogenesis of cardiometabolic diseases. *Atherosclerosis*. 2021;335:84–6.