

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES ARTERIALES AL FINAL DE LA INFANCIA Y COMIENZO DE LA ADULTEZ EN SUJETOS SALUDABLES

*Asociación con cambios antropométricos durante el
crecimiento temprano, intermedio, tardío y global*

Tesis para aspirar al Título

Master en Ciencias Médicas

Programa de Investigaciones Biomédicas (PRO.IN.BIO), Facultad de Medicina,
Universidad de la República (U.R.)

Dr. Juan Manuel Castro Brugnoli

Asistente. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, U.R.

Prof. Adj. Dr. Yanina Zócalo (M.D., Ph.D.)

Prof. Agdo. Dr. Daniel Bia (M.Sc, Ph.D.)

Directores Académicos - Núcleo Interdisciplinario CUiiDARTE



CONTENIDO

1.	Agradecimientos.....	5
2.	Glosario.....	6
3.	Prólogo	8
3.1.	Conformación del Núcleo Interdisciplinario CUiiDARTE y CUiiDARTE-Pediátrico	8
3.2.	Mi incorporación al Núcleo CUiiDARTE	8
3.3.	Etapas del trabajo de tesis y su desarrollo.....	10
4.	Resumen.....	11
5.	Fundamentación y antecedentes	12
5.1.	Enfermedad arterial en niños. Contextualización del trabajo	12
5.2.	Antropometría al nacer y sistema arterial en niños y adolescentes.....	14
5.3.	Crecimiento acelerado y sistema arterial en niños y adolescentes.....	16
	Mecanismos y aspectos fisiopatológicos del crecimiento temprano acelerado	17
	Estado nutricional al nacimiento y crecimiento temprano acelerado: ¿Qué se asocia más con la salud cardiovascular?.....	18
5.4.	Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes: impacto del estado nutricional al momento de la evaluación cardiovascular	20
5.5.	Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes, y sistema arterial.....	22
5.6.	Sub-áreas temáticas del trabajo.....	23
6.	Hipótesis y Objetivos.....	25
6.1.	Hipótesis	25
6.2.	Objetivo general.....	25
6.3.	Objetivos específicos	25
7.	Materiales y Métodos.....	26
7.1.	Población de estudio	26
7.2.	Evaluación antropométrica	29
7.2.1.	Estandarización de variables antropométricas	29

7.3. Evaluación clínica.....	30
7.4. Evaluación cardiovascular: estudios arteriales no-invasivos	30
7.4.1 Presión arterial periférica braquial, presión aórtica central y parámetros derivados de la onda de pulso aórtica.....	31
7.4.2 Diámetros arteriales y Espesor Íntima Media carotideos y femorales	33
7.4.3 Rigidez arterial local y regional	35
7.5. Análisis de datos y estadística aplicada	36
8. Resultados.....	39
8.1. Características de las cohortes estudiadas.....	39
8.2. Sistema arterial a los 6 y 18 años: análisis comparativo de la asociación con antropometría actual, al nacer, y con sus cambios durante el crecimiento temprano, intermedio, tardío y global	39
8.3. Estructura y función arterial a los 6 años: asociaciones independientes con el Δz -score entre los 0 y los 2 años de edad	45
8.4. Estructura y función arterial a los 6 y 18 años: asociaciones independientes con el Δz -IMC (índice de masa corporal) entre 0 y 6 años de edad	47
8.5. Estructura y función arterial a los 18 años: asociaciones independientes con el Δz -IMC 0-18 años y 6-18 años.....	47
8.6. Propiedades hemodinámicas y arteriales a los 6 y 18 años: impacto jerárquico de las variables antropométricas	50
8.7. Función arterial a los 6 y 18 años de edad: Impacto de los cambios corporales vs. factores de riesgo antropométricos y cardiovasculares (FRCV).....	51
9. Discusión.....	58
9.1. Aspectos biomédicos	58
9.2. Fortalezas y limitaciones del trabajo	63
10. Conclusiones	65
11. Bibliografía.....	66
12. Tablas Suplementarias.....	75
13. Anexos.....	117

Anexo 1: Artículo “Childhood Obesity Associates Haemodynamic and Vascular Changes That Result in Increase Central Aortic Pressure with Augmented Incident and Reflected Wave Components, without Changes in Peripheral Amplification”	117
Anexo 2: Artículo “Arterial Structural and Functional Characteristics at End of Early Childhood and Beginning of Adulthood: Impact of Body Size Gain during Early, Intermediate, Late and Global Growth”	125
Anexo 3: Encuesta nutricional de Proyecto “Patrón de crecimiento, estado nutricional y calidad de alimentación en la primera infancia: análisis de su impacto sobre la estructura y función vascular y el riesgo cardiovascular relativo en niños uruguayos”	153
Anexo 4: Consentimiento informado	159
Anexo 5: Carnet de Salud del Niño	161
Anexo 6: Software WHO Anhtro y WHO Anthro Plus	162

I. AGRADECIMIENTOS

A mi familia, con especial mención para mis padres: Alicia y Guillermo. Ellos han construido enseñanza de valores mediante, el carácter y la personalidad de trabajo duro y constante sin la cual este trabajo no podría haber siquiera comenzado. Me han dado las herramientas fundamentales a nivel humano para desarrollarme a nivel personal y profesional. A ellos les agradezco y dedico tanto este trabajo como los que el mismo pueda inspirar a nivel personal y grupal en el futuro.

A mis amigos, hermanos de la vida que actúan como cable a tierra en momentos de inestabilidad a cualquier nivel. Productores de risas y momentos de felicidad como sólo ellos pueden y saben hacerlo. Una pizza, una tentada o un día de playa. Sin saberlo son un pilar fundamental en mi vida, influyendo todos los días de forma positiva en mi formación. En especial a Guillermo, mi compañero de carrera, de docencia y de profesión. Un hermano que la vida me ha dado y cuya amistad no dejo de valorar, todos los días.

A mis compañeros dentro de CUIiDARTE, los que hoy no están en el día a día pero supieron enseñarme y apoyarme en mis inicios en el grupo, y los que siguen estando todos los días, haciendo un ambiente de trabajo ameno, relajado, y siempre repleto de buenas personas.

A mis tutores de Maestría, los Dres. Bia y Zócalo. Desde mi llegada al Departamento de Fisiología nunca han cesado en su entusiasmo al transmitir la pasión en lo que hacen. Su papel investigador y formador ha sido imprescindible para llevar a cabo cada una de las etapas de este trabajo. A ellos les debo una enorme parte de lo que soy hoy en día como docente, como investigador, y como entusiasta académico que me considero.

Agradecer a los colegas que participaron en la obtención de datos que fueron empleados en la presente tesis. Especialmente a los colegas del proyecto "Estudio Longitudinal de Bienestar en Uruguay" (ELBU), del Instituto de Economía de la Facultad de Ciencias Económicas y de Administración de la U.R. (Dres. Martín Leites, Gonzalo Salas y Andrea Vigorito) y del Depto. de Medicina Preventiva y Social del Instituto de Higiene de la Facultad de Medicina de la U.R. (Dra. Cecilia Severi). Adicionalmente, cabe agradecer a los múltiples profesionales que participaron de la recolección de datos de la cohorte de niños incluida en el presente trabajo.

Por último, agradecer a los integrantes del Programa de Investigación Biomédica (Pro.In.Bio), por hacer posible que aspire hoy al título de Magister en Ciencias Biomédicas. También a la Comisión Académica de Posgrado (C.A.P.), quienes mediante su programa de becas aportaron de forma muy significativa a mantener el enfoque en el trabajo presentado.

2. GLOSARIO

Alx	Índice de aumento
Alx@75	Índice de aumento normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto
ANII	Agencia Nacional de Investigación e Innovación
AP	Presión de aumento
aPAD	Presión arterial diastólica central aórtica
aPAS	Presión arterial sistólica central aórtica
aPP	Presión arterial de pulso central aórtica
BPN	Bajo peso al nacer
CCD	Arteria Carótida común derecha
CCI	Arteria Carótida común izquierda
CHPR	Centro Hospitalario Pereira Rossell
CSIC	Comisión Sectorial de Investigación Científica
CUG	Catch-up growth (crecimiento acelerado)
CUiDARTE	Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico arterial
CV	Cardiovascular
DD	Diámetro diastólico
DE	Desvío Estándar
DM	Diabetes mellitus
DSist	Diámetro sistólico
EAP	Enfermedad arterial periférica
FCD	Arteria Femoral común derecha
FCI	Arteria Femoral común izquierda
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FTG	Función de transferencia generalizada
GC	Gasto cardíaco
HTA	Hipertensión arterial
IC	Índice cardíaco
IMC	Índice de Masa Corporal
IMT	Espesor íntima-media
kg	Kilogramos
m	Metros
ME	Módulo elástico
PI	Primer pico de la onda de presión aórtica
P2	Segundopico de la onda depresión aórtica
Pb	Componente Reflejado de la onda aórtica
PDOP	Parámetros derivados de la onda de pulso aórtica
Pf	Componente Incidente de la onda aórtica
PNUD	Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo
PP	Presión arterial de pulso periférica
pPAD	Presión arterial diastólica periférica
pPAM	Presión arterial media periférica
pPAS	Presión arterial sistólica periférica
pPP	Presión arterial de pulso periférica
PROINBIO	Programa de Investigaciones Biomédicas
PT	Peso para la talla
PWA	Análisis de la Onda de Pulso

RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
RI	INDICE DE RESISTENCIA
RVS	Resistencia vascular sistémica
SEVR	Índice de variabilidad sub-endocárdico
U.R.	Universidad de la República
VM	Valor Medio
VOPcf	VElocidad de onda de Pulso carótido-femoral
X	Valor observado
z-	Score-z
β	Coeficiente beta
Δ	Delta (cambio en determinada variable)

3. PRÓLOGO

3.1. Conformación del Núcleo Interdisciplinario CUiiDARTE y CUiiDARTE-Pediátrico

El Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico arterial (CUiiDARTE) es un núcleo interdisciplinario de la Universidad de la República (U.R., Espacio Intersicisciplinario). Se forma en el año 2010, apoyado por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) mediante los llamados para la Creación y/o fortalecimiento de Nuevos Servicios Científico-Tecnológicos (PRST-008-020). Desde entonces CUiiDARTE se ha constituido como centro de referencia en diagnóstico (en población adulta), investigación, formación de recursos humanos (ej. en ciencias básicas y aplicadas - medicina general, cirugía vascular, cardiología, pediatría -) y docencia en el área de estudios hemodinámicos y biomecánicos arteriales, utilizando para ello abordajes metodológicos que implican la utilización de técnicas no-invasivas. Desde su creación, especial énfasis se ha puesto en que las herramientas diagnósticas se encuentren al alcance de la población general.

En el año 2014, con el objetivo de extender el beneficio poblacional, las áreas de investigación y de formación académica, se crea el proyecto "CUiiDARTE-Pediátrico", con el financiamiento del Fondo María Viñas (ANII) y del Espacio Interdisciplinario (U.R.). El proyecto contempló la creciente necesidad de evaluar de forma temprana el sistema cardiovascular (CV) de niños, ya la vez, que las herramientas diagnósticas se encontrasen accesibles para toda la población. Con este fin, ese año se integran al núcleo interdisciplinario profesionales del área de la pediatría (Clínica Pediátrica C, Centro Hospitalario Pereira Rossell [CHPR]) y cardiología pediátrica (Servicio de Cardiología Pediátrica, CHPR). Adicionalmente, en ese entonces el núcleo se plantea como tareas principales la generación de curvas de referencia nacionales y regionales para parámetros de estructura y función arterial en niños, y la utilización del proyecto "pediátrico" como plataforma para la formación de posgrado de sus integrantes, mediante realización de Tesis de Maestría y Doctorado.

3.2. Mi incorporación al Núcleo CUiiDARTE

En el año 2011 comencé mi formación de grado en la Carrera Doctor en Medicina en la U.R. Mi temprano interés en las ciencias básicas y deseo de profundizar en el estudio de las mismas, me impulsó a fines del año 2014 a concursar con éxito para obtener el cargo de Ayudante Titular del Departamento de Fisiología (Facultad de Medicina, U.R.). Con respecto a la investigación científica, desde mis inicios en la formación médica, sentí un curioso despertar pasional por el estudio del sistema CV y sus patologías y terapéutica. Fue sencilla entonces la decisión de unirme a un grupo de trabajo que, a mi parecer, conformaba mis expectativas de

crecimiento personal y profesional en el área de la Fisiología CV. Debido a la creciente demanda de recursos humanos, y las expectativas despertadas en mí, en marzo de 2015 comencé mi formación en el centro vascular de CUiDARTE-Pediátrico en el CHPR, con los Dres. Bia y Zócalo como principales tutores en estas tareas, y con la ayuda paciente e incesante de mis compañeros Dr. Santiago Curcio y Dr. Victoria Garcia-Espinosa. Fueron meses de aprendizaje valioso y constante en el manejo de la tecnología que se empleaba y en los procedimientos de adquisición y procesamiento de los datos. Este proceso me llevó a finales de ese año a integrarme definitivamente al grupo CUiDARTE-Pediátrico. Desde entonces y hasta la fecha, mi participación como investigador en CUiDARTE me ha ido formando paulatinamente en diversas tareas relacionadas con la actividad científica:

- **Estudio teórico del tema a investigar.** Inicialmente me fue necesario adquirir herramientas para desarrollar adecuadas búsquedas bibliográficas. Esto posibilitó profundizar en el estudio de la fisiología y fisiopatología CV de niños y adolescentes, y de las herramientas disponibles para la evaluación CV no-invasiva. Además, mi interés por el impacto que los aspectos nutricionales podrían ejercer sobre el sistema CV en etapas tempranas de la vida, determinó que me inclinara a profundizar en el estudio de la asociación entre cambios corporales y CVs durante el crecimiento. Lo mencionado generó personal y grupalmente múltiples preguntas disparadoras, que luego contribuyeron al trabajo aquí expuesto.
- **Realización de estudios arteriales no-invasivos y procesamiento y análisis de registros.** Desde mi inserción en el grupo de trabajo, comencé a adquirir conocimiento mediante un proceso que incluyó:
 - 1) Adquirir conocimiento de aspectos teórico-prácticos necesarios para el empleo de los equipos utilizados en los estudios arteriales no-invasivos (ej. formas de funcionamiento y obtención de señales, fortalezas y limitaciones al emplearse en población pediátrica).
 - 2) Utilización del equipamiento durante la realización de los registros: mi participación se fue dando gradualmente, desarrollando una curva de aprendizaje que a la postre determinó que los registros por mí obtenidos fuesen considerados adecuados para incluirse en las bases de datos. La participación en diferentes proyectos del centro CUiDARTE me ha permitido participar en la adquisición de datos de una población total cercana a 400 individuos. Consecuentemente mi activa participación ha contribuido con la generación de las bases de datos pediátricas y de población adolescente que aquí se emplearán.
 - 3) Procesamiento y análisis de dato: me he formado en el uso de herramientas informáticas necesarias (hardware y software) para el manejo de las señales obtenidas, y su análisis, con el objetivo de responder a las preguntas de investigación que surgieron en el marco del trabajo realizado.
- **Realización de análisis estadístico, análisis de resultados y escritura de comunicaciones y artículos científicos.** Parte de mi formación se ha destinado a profundizar en los métodos de acondicionamiento y análisis de datos, mediante test estadísticos. Para ello me he formado en el empleo del Software SPSS y MedCalc, y de la aplicación de diferentes procedimientos para el control de calidad y análisis estadístico de los datos. La totalidad de los test estadísticos y resultados presentados en la tesis han sido aplicados por mí. De manera similar, en las publicaciones asociadas a la tesis he tenido un rol activo principal, en lo que respecta a la generación de los documentos iniciales y finales.

3.3. Etapas del trabajo de tesis y su desarrollo

Creo necesario contextualizar el tema de trabajo de esta Tesis, más precisamente detallar cómo llegué a enfocar mi trabajo en la evaluación nutricional de niños y su asociación con características del sistema CV. En 2017, tras completar dos años de experiencia en el grupo CUiiDARTE-Pediátrico, participando en obtención de registros en diferentes proyectos, surge la posibilidad de plasmar el trabajo realizado mediante el desarrollo de una Tesis de Maestría, en las que buscaría responder algunas de las preguntas planteadas durante mi actividad.

Desde un comienzo, mi trabajo dentro de CUiiDARTE Pediátrico se centró en estudiar las alteraciones arteriales, más precisamente las características hemodinámicas centrales (arteria aorta), en relación con la obesidad, factor de riesgo CV infantil reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por las principales sociedades internacionales de cardiología a nivel mundial [Ayer, 2015; WHO, 2012]. Los resultados de un análisis destinado a comparar las características hemodinámicas centrales (aórticas) de niños obesos y no obesos, fueron presentados a nivel nacional en el Congreso de la Sociedad Uruguaya de Pediatría (2016) y en el Congreso Uruguayo de Cardiología (2016), ganando este último el premio al mejor trabajo científico libre. Trabajos relacionados se presentaron en el Congreso de la Sociedad Argentina de Cardiología (2017). La información que resutó de este análisis fue publicada como artículo largo: *“Childhood obesity associates haemodynamic and vascular changes that result in increased central aortic pressure with augmented incident and reflected wave components, without changes in peripheral amplification”*, International Journal of Vascular Medicine (doi: 10.1155/2016/3129304) [Castro, 2016]. [Anexo I].

Mi trabajo dentro del centro continuó durante 2017, participando en proyectos que me permitieron enriquecer mi experiencia científica y ampliar mi conocimiento en el área de la nutrición infantil y su vínculo con la salud CV en la niñez. Surgen entonces nuevas interrogantes, más precisamente con el objetivo de no limitarse al enfoque clásico del estudio de la obesidad, sino en otras características nutricionales, como el crecimiento en los primeros años de vida, y la nutrición como factor asociado al estado de las arterias en los niños. Es así como en el año 2017, decido solicitar mi ingreso al Programa de Investigaciones Biomédicas (PROINBIO) para formalizar mi formación en investigación científica. Desde ese entonces y hasta la fecha, el trabajo de tesis ha avanzado muy satisfactoriamente. Como producto de este proceso vivencial, surgió el artículo largo, cuyos análisis y resultados componen esta Tesis, titulado: *“Arterial structural and functional characteristics at end of early childhood and beginning of adulthood: impact of body size gain during early, intermediate, late and global growth”*, Journal of Cardiovascular Development and Disease (doi: 10.3390/jcdd6030033) [Castro, 2019] [Anexo 2].

4. RESUMEN

Fundamentos: Existiría asociación entre las características nutricionales en etapas tempranas de la vida y el estado del sistema cardiovascular (CV) en etapas posteriores de la misma. Sin embargo, resta saber si los cambios en peso, altura y/o el índice de masa corporal (IMC) en la niñez o adolescencia se asocian de forma independiente con las propiedades hemodinámicas y arteriales en la propia infancia y/o el inicio de adultez. **Objetivos:** (1) Evaluar y comparar la fuerza de asociación entre las propiedades CV (a los 6 y 18 años de edad) y: a) datos antropométricos en momentos específicos del desarrollo (nacimiento, 6 y 18 años) y b) cambios en variables antropométricas durante el crecimiento temprano (0-2 años), intermedio (0-6 años), tardío (6-18 años) y de forma global hasta el inicio de la adultez (0-18 años). (2) Determinar si las asociaciones entre parámetros CV y la magnitud del crecimiento en estas etapas dependen del estado antropométrico al nacer y/o al momento de evaluar el sistema CV. (3) Analizar la capacidad de los cambios corporales relacionados con el crecimiento para explicar las variaciones inter-individuales en parámetros CV en niños y adolescentes, antes y después de realizar ajustes estadísticos considerando factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos. **Métodos:** Se obtuvieron parámetros antropométricos, hemodinámicos (periféricos y centrales) y arteriales (estructurales y funcionales; arterias elásticas y musculares) en dos cohortes: Infantil (n=682) y Adolescente (n=340). En ambas cohortes se aplicó el mismo protocolo de estudio. Se obtuvieron y compararon correlaciones (simples y parciales) para evaluar la fuerza de las asociaciones entre lo CV y antropométrico. Mediante análisis de regresión lineal múltiple se identificó la relevancia de los cambios antropométricos durante el crecimiento, y de otros FRCV, como variables explicativas del estado del sistema CV a los 6 y 18 años de edad. **Resultados:** Cambios corporales en la infancia temprana (0-2 años) y niñez (0-6 años) mostraron similar asociación con propiedades CV a los 6 años. Los cambios antropométricos en las etapas 0-6, 6-18 y 0-18 años no se asociaron con el estado arterial a los 18 años. Las asociaciones entre propiedades CV a los 6 años y cambios antropométricos mostró: igual o mayor fuerza que la observada con la antropometría al nacer y menor fuerza que la asociación con el score z para el IMC (z-IMC) al momento de la evaluación CV. Sólo el z-IMC a los 18 años mostró asociación con los parámetros CV a esa edad. El score z para el peso para la talla al nacer no mostró asociación significativa con variables CV a los 6 y 18 años. **Conclusiones:** el z-IMC al momento de la evaluación CV mostró la mayor capacidad explicatoria para las variaciones interindividuales CV a los 6 y 18 años. La variación interindividual de algunos parámetros CV (evaluados a los 6 años) se explicó por cambios corporales relacionados con el crecimiento, evaluados mediante cambios en diferentes variables antropométricas. Los valores antropométricos al nacimiento no mostraron asociaciones significativas con parámetros CV evaluados a los 6 y 18 años de vida.

5. FUNDAMENTACIÓN Y ANTECEDENTES

5.1. Enfermedad arterial en niños. Contextualización del trabajo

Actualmente es aceptado que la fisiopatología de la enfermedad arterial periférica (EAP) comienza en la propia infancia, a pesar de que no existan (en términos generales) manifestaciones clínicas hasta la adultez. Existen estudios, ya desde principio del siglo 20 [McMeans, 1916], que describen en niños y jóvenes la presencia de estrías grasas en la superficie endotelial arterial asociadas al desarrollo futuro de aterosclerosis. Trabajos de las décadas de los 50 y 60 [Russel, 1958; Holman, 1961; Reisman, 1965], y más recientes [Insull, 2009; Maguire, 2018] describen la existencia de estrías grasas en arterias de poblaciones pediátricas, y proponen a las mismas como lesiones precursoras de placas de aterosclerosis en adultos jóvenes. Holman propuso en la década de los 60 una relación entre las características nutricionales de la población estadounidense y la presencia de estas lesiones, así como de su evolución a placas fibróticas [Holman, 1961]. Este autor, analizando las diferencias entre sus hallazgos en las autopsias realizadas a jóvenes estadounidenses y a provenientes de poblaciones de países de menores recursos económicos, propuso que un mayor consumo en las primeras décadas de la vida de grasas animales y vitamina A (presentes en gran cantidad en la dieta estadounidense) estaría relacionado a mayor prevalencia de estrías grasas en arterias de la población de jóvenes estadounidenses. Actualmente, se reconoce que los niveles de lípidos en sangre se asocian a lesiones ateroscleróticas en niños y jóvenes [Rainwater, 1999].

El espesor íntima-media arterial (IMT) es el correlato estructural, medible por ecografía vascular, que nos permite evaluar la presencia de infiltración (inflamación) arterial. Se ha demostrado su utilidad como marcador temprano de aterosclerosis en niños. Existe evidencia que indica que la obesidad infantil se asocia con mayor nivel de IMT en niños. Destacamos que la obesidad infantil no sólo es un predictor de aterosclerosis adulta, sino que también se asocia a niveles alterados de IMT, es decir de aterosclerosis en la misma infancia. Además, en niños el IMT aumentado se asocia con la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, como hipercolesterolemia familiar, enfermedad renal y diabetes mellitus (DM) [Pauciullo, 1994; Aggoun, 2000; Sorof, 2003; Jarvisalo, 2001].

A su vez, el IMT se asocia positivamente con alteraciones vasculares en niños y adolescentes. La revisión de Magnussen y col. evidencia la asociación entre la presión arterial braquial periférica (pPA) y los valores de IMT carotídeo, en distintos trabajos con poblaciones de sujetos con edades entre 3 y 24 años [Magnussen, 2016]. Esta asociación estructural-hemodinámica en niños ha sido descrita para la pPA sistólica (pPAS) y diastólica (pPAD) medida en el consultorio, así como para valores de pPA medidos durante 24 horas (registros

ambulatorios). La presencia de otros FRCV como DM y enfermedad renal crónica aumentan la asociación entre el IMT y la pPA [Urbina, 2016].

Existe escasa evidencia de la asociación entre un IMT carotídeo elevado en niños y otros parámetros estructurales, hemodinámicos y de función arterial en la infancia y en la adolescencia, lo cual nos motiva al estudio de la aterosclerosis temprana y su asociación no sólo con aspectos nutricionales sino con otras alteraciones CV ya presentes en la infancia, y que aumenten el riesgo CV en el futuro.

Cabe destacar que el impacto nutricional sobre la aterosclerosis en la infancia es evidenciado no solamente mediante la asociación obesidad infantil-IMT, sino que el IMT se asocia a niveles de lípidos en sangre alterados. Al respecto, la fisiopatología de la dislipemia infantil posee entre sus principales aristas una deficiencia nutricional en los primeros años de vida. En este período, el consumo de grasas saturadas y azúcares complejos en la infancia se relaciona con la obesidad infantil [Yoon, 2014].

De este análisis se desprenden algunos conceptos fundamentales que inspiran el desarrollo del trabajo presentado. En primer lugar, remarcamos la necesidad de evaluar el sistema arterial en niños a edades tempranas. La bibliografía creciente acerca de la asociación de diferentes FRCV en la niñez con cambios deletéreos a nivel CV en la adultez nos obliga a conocer un diagnóstico situacional en la población uruguaya pediátrica. Esto actuó como uno de los objetivos primarios del núcleo CUIiDARTE-pediátrico, apuntando a determinar la prevalencia de exposición a FRCV tradicionales, y su asociación con el desarrollo precoz de alteraciones en el sistema arterial de niños y adolescentes. Consideramos a la evaluación arterial no-invasiva en niños como un conjunto de herramientas fundamentales que permiten conocer el estado de la salud arterial de los niños, acercándonos así a estos objetivos.

En segundo lugar y debido a lo expuesto, creemos necesario enfocarnos en aspectos nutricionales tempranos (alimentación, trayectorias de crecimiento, presencia de parámetros antropométricos alterados) y la asociación de éstos con parámetros vasculares alterados en poblaciones pediátricas uruguayas. Para este fin, nuestra principal herramienta es la evaluación arterial no-invasiva. El aporte a la salud comunitaria del conocimiento generado radica en la identificación de factores de riesgo a nivel nutricional y hábitos de vida modificables, que puedan aportar a mejorar la salud CV de los niños uruguayos.

Existen en las últimas décadas, diferentes enfoques en cuanto al estudio del estado nutricional en los primeros años de vida y su impacto sobre la salud CV en la niñez, adolescencia y adultez. Más específicamente, ha surgido creciente evidencia acerca del impacto del crecimiento acelerado sobre la salud CV en diferentes etapas de la vida.

5.2. Antropometría al nacer y sistema arterial en niños y adolescentes

Las evidencias más importantes que vinculan la antropometría en los inicios de la vida y una mayor prevalencia de alteraciones CV en el futuro provienen de estudios cuyos análisis se centraron en la antropometría al nacimiento, más precisamente el peso al nacer y el peso al nacer normalizado para la edad gestacional, y su asociación con complicaciones CVs futuras (como se detalla más adelante). Entre los primeros autores en estudiar con profundidad estos fenómenos se encuentra Barker, quien en 1989 publica el trabajo “Weight in infancy and death from ischaemic heart disease”. En el mismo se incluyeron dos cohortes históricas, y se realizaron asociaciones entre el peso al nacer, la pPA (media en el brazo) a los 10 y 36 años de edad, y la mortalidad de origen CV. Los resultados evidenciaron que la pPA en la niñez y la adultez se asociaron de forma inversa al peso al nacer, mientras que los resultados relacionados a la muerte de causa CV no fueron del todo concluyentes [Barker, 1989]. El mismo autor propone en el año 1992 su hipótesis fundamental acerca del origen materno-fetal de los procesos fisiopatológicos que derivan en un retraso del crecimiento intrauterino, un bajo peso al nacer (BPN) y la predisposición a las enfermedades CVs en la adultez, entre ellas la hipertensión arterial (HTA) [Barker, 1992]. Esta hipótesis, denominada “The Fetal Origins Hypothesis” (Hipótesis del Origen Fetal), señala a la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) fetal como determinante de estados deletéreos CVs en el futuro. Con respecto a los mecanismos fisiopatológicos que explican este nexo, se proponen varias teorías, con creciente evidencia científica que las respalda. La RCIU en países desarrollados se debe principalmente a insuficiencia utero-placentaria, como resultado de estados hipertensivos del embarazo, lo cual tiene como consecuencia un remodelado patológico de los vasos placentarios, y por lo tanto un flujo sanguíneo comprometido hacia el feto. La reducción resultante del flujo placentario (sobre todo a partir del segundo trimestre del embarazo) conlleva en el feto la activación de una serie de mecanismos adaptativos. Entre los mismos cabe destacar el hallazgo de valores disminuidos en sangre fetal de los factores de crecimiento IGF I y II (cuya secreción depende del aporte placentario de glucosa) [Evian-brion, 1994]. La deficiencia de IGF, así como la sobre-activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona fetal [Chen, 2004], llevan a una nefrogénesis disminuida en neonatos con BPN. Esto último se plantea como uno de los mecanismos fisiopatológicos fundamentales que explican la asociación entre el BPN y la presencia de HTA y remodelado arterial; habiendo sido demostrado en estudios en humanos (niños, adolescentes y adultos) y en modelos animales [Hughson, 2003; Poore, 2002]. Adicionalmente, la RCIU genera aumentos en la rigidez arterial. Cheung y col. postulan que alteraciones en la síntesis de elastina durante períodos críticos del desarrollo fetal podrían estar vinculadas a este fenómeno. Las vías de la síntesis arterial de elastina se encuentran mediadas por el óxido nítrico (NO) y el factor inducible por hipoxia (HIF), estando las vías de

síntesis de estos mediadores comprometidas en sujetos con RCIU debido a una baja perfusión arterial placentaria [Cheung, 2004; Martyn, 1997]. Sumado a esto, la reducción del flujo sanguíneo fetal genera en modelos animales un aumento en las concentraciones libres de cortisol, lo cual podría contribuir también al desarrollo de HTA en los primeros años de vida [Seckl, 2000]. Desde la hipótesis de Barker, se han realizado numerosos estudios que vinculan al BPN con alteraciones metabólicas y/o enfermedades CVs en la adolescencia y en la adultez, como ser: EAP y coronaria aterosclerótica [Martyn, 1998; Leon, 1998], HTA [Wincup, 1989; Seidman, 1991; Barker, 1992], dislipemias [Barker, 1993], intolerancia a la glucosa [Hales, 1991], muerte de causa CV [Osmond, 1993], estructura arterial alterada, evidenciada por mayores valores de IMT carotideo y mayor rigidez arterial [Norman, 2008].

Considero importante destacar un trabajo reciente llevado a cabo por integrantes del Núcleo CUIiDARTE. El trabajo de Zócalo y col. estudia en un modelo animal (corderos), la influencia de la restricción nutricional intrauterina en parámetros arteriales a los 2,5 años de vida de las crías. Los resultados de este estudio arrojaron que aquellos corderos nacidos luego de gestas con restricción nutricional, presentaron mayor resistencia carotidea (evaluado esto mediante el Índice de Resistencia -RI- carotideo), y una mayor poscarga (evaluada mediante el tiempo tensión-tiempo sistólico -cSTTI-). Estas diferencias fueron independientes del peso al nacer y de la antropometría de los corderos al momento de la evaluación arterial. Sin embargo, los cambios reportados no fueron encontrados en otros territorios arteriales. La relevancia de este resultado en el contexto de los antecedentes del trabajo presentado radica en que, a diferencia de los demás trabajos presentados, estudia y demuestra al crecimiento intrauterino y la antropometría al nacimiento como factores asociados a modificaciones negativas en el árbol vascular en un modelo animal (mamífero-rumiante). Por otra parte, el trabajo evidencia que una adecuada evaluación de la asociación entre características nutricionales y el estado del sistema CV, debe necesariamente considerar diferentes territorios arteriales, ya que pueden existir diferencias regionales en el impacto observado. Cabe señalar que en la presente tesis diferentes territorios arteriales fueron evaluados, en niños y en adolescentes [Zócalo, 2019].

En los últimos años han surgido importantes conceptos acerca de la relevancia del crecimiento en los primeros años de vida en niños con BPN. Más específicamente, el centro de atención ha sido el crecimiento acelerado que presentan la mayoría de estos neonatos en sus primeros meses y/o años de vida. Esta "respuesta adaptativa", aparentemente protectora, podría explicar al menos en parte las alteraciones CV demostradas en niños con RCIU. Se plantea así el término "catch-up growth" (CUG), traducido como "puesta al día" o "encarrilamiento" en cuanto al crecimiento de niños con BPN.

Por otra parte, interesa mencionar que si bien el BPN (como variable dicotómica con una clara definición clínica) ha sido por lejos la condición más ampliamente estudiada y demostrada su

asociación con alteraciones CVs futuras, el peso al nacer como variable continua (con y sin normalización por la longitud al nacer, en sujetos con y/o sin niveles de BPN) también se ha asociado a mayor prevalencia de alteraciones CVs futuras y/o nivel de exposición a FRCV (ejemplo, dislipemia) [Suzuki, 2000]. Adicionalmente, interesa mencionar que si bien ha sido mucho menos estudiado, elevados pesos al nacer también han sido identificados como potenciales factores de riesgo de enfermedad CV futura. Al respecto, niños con elevados pesos al nacer se han mostrado más proclives a desarrollar sobrepeso u obesidad o diabetes mellitus en etapas posteriores de la vida [Gamboa-Delgado, 2017; Knop, 2018]. Por esta razón, es que se ha mencionado que el peso al nacer se asocia con alteraciones CV futuras, mediante una asociación de "tipo J", en la que tanto bajos como elevados pesos al nacer serían potencialmente detrimentales [Knop, 2018].

En este contexto es claro que si uno desea realizar una adecuada valoración del estado del sistema arterial, y evaluar sus niveles de asociación con los cambios antropométricos durante la infancia (como es el caso de esta tesis), pero a la vez independizarse del efecto asociado al peso al nacer, es fundamental trabajar con dicha variable como una variable continua. Sumado a esto, debe tenerse en cuenta que tanto elevados como bajos valores (de peso y/o tamaño corporal) pueden estar asociados a efectos detrimentales futuros.

5.3. Crecimiento acelerado y sistema arterial en niños y adolescentes

El concepto de CUG es descrito por primera vez en 1954, en trabajos descriptivos acerca del crecimiento acelerado como parte de la recuperación en niños con síndrome nefrótico. En los años siguientes el término sería utilizado para referirse, en niños, a una etapa de crecimiento acelerado, incluso en órganos específicos, luego de un período de enfermedad. El crecimiento acelerado en los primeros años de vida se describía en esos momentos como un fenómeno fisiológico normal, adjudicado exclusivamente a una compensación nutricional en los primeros años de vida en respuesta a un crecimiento alterado in-útero, explicándose únicamente por las características ambientales en los meses posteriores al nacimiento [Singhal 2015]. En 1962 Neel propone que la elevada prevalencia de diabetes mellitus tipo II (que se había detectado), podría estar relacionada a un mayor consumo de nutrientes en los primeros años de vida, introduciendo la teoría del "agotamiento" de las células beta pancreáticas como principal explicación de la teoría del "Thrifty Genotype" (Genotipo Ahorrativo) [Neel, 1962]. A su vez, diversos trabajos describen que la gran mayoría de los niños con BPN presentarían CUG en los primeros años de vida. La mayoría de estos niños presentarán obesidad y un porcentaje elevado de grasa abdominal en la infancia más tardía, según lo publicado en 5 revisiones sistemáticas y un estudio retrospectivo realizados en las últimas dos décadas [Monteiro, 2005; Baird, 2005; Ong, 2006; Druet, 2011; Weng, 2012; Karlberg, 1995; Ong, 2000].

En el año 1985 Ounsted y col. publicaron un estudio prospectivo que investigaba los efectos de diferentes tratamientos para los estados hipertensivos del embarazo y sus consecuencias sobre los niños producto de esas gestas. Uno de los resultados que destaca el autor es la ausencia de asociaciones entre la presencia (o no) de estados hipertensivos del embarazo (independientemente del tratamiento ofrecido) y la pPA (braquial) de los niños al alcanzar los 5-7 años de edad. Sin embargo, el crecimiento en los primeros años de vida se asoció positivamente con los valores de pPA en los niños. Adicionalmente los autores reportaron una relación inversa entre la pPA y el peso al nacer de todos los niños [Ounsted, 1985].

Estudios posteriores demostraron la asociación del CUG con resistencia a la insulina, marcadores séricos aumentados de inflamación sistémica, mayores niveles de pPA, estructura arterial alterada y disfunción endotelial, como se comentará más adelante. En general, el CUG en estos trabajos se define como un aumento mayor de 0,67 desviaciones estándar por encima de la media para un determinado parámetro antropométrico estandarizado (ejemplo, peso para la talla, peso para la edad, índice de masa corporal [IMC] para la edad).

Mecanismos y aspectos fisiopatológicos del crecimiento temprano acelerado

Se han postulado varias hipótesis acerca de los mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar los efectos de un crecimiento acelerado en el desarrollo de enfermedades crónicas en la niñez, adolescencia y adultez. Se resumen aquí las más relevantes y que poseen mayor relevancia científica en la actualidad.

La primera de ellas propone a modificaciones epigenéticas en los primeros años de la vida, que persisten a lo largo de la misma. Modelos animales han mostrado que la alimentación perinatal en ratas (lo cual lleva al desarrollo de síndrome metabólico en las mismas en la adultez), se asocia a la metilaciones post-traduccionales del gen promotor del receptor de insulina. Se especula acerca de que estos cambios, al parecer sin efecto en el corto plazo, podrían alterar la sensibilidad a la insulina en las ratas adultas, lo cual coincide con estudios metabólicos en humanos y animales [Plagemann, 2010].

La segunda hipótesis propone que el crecimiento temprano acelerado desregula de forma permanente ejes hormonales que regulan el peso corporal, la ingesta de alimento y el metabolismo. Estos cambios hormonales en la infancia podrían influenciar el punto de saciedad en la niñez y adolescencia, predisponiendo a estos individuos a la obesidad, conocido FRCV. Esta hipótesis acerca de un “mayor umbral para la saciedad” fue pospuesto por Widdowson y McCance en 1975, siendo ahora respaldado por evidencia extraída de estudios en humanos y animales [Widdowson, 1975; Ozanne, 2004; Jimenez-Chillaron, 2007; Singhal, 2014].

La tercera hipótesis sugiere un efecto adverso del crecimiento temprano asociado a un aumento del estrés oxidativo y a alteraciones en la función mitocondrial a nivel sistémico. De

hecho, se argumenta (de forma esquemática) que la acumulación de daño celular es una consecuencia inevitable del CUG, ya que los “recursos celulares” se invierten en el crecimiento, y no en las funciones de reparación celular [Singhal, 2015].

Estado nutricional al nacimiento y crecimiento temprano acelerado: ¿Qué se asocia más con la salud cardiovascular?

Destacamos algunos estudios debido a la relevancia epidemiológica y científica que estos revisten, en el contexto del trabajo presentado.

Una revisión sistemática de 12 trabajos publicados entre 1996 y 2000 indica la presencia de asociaciones inversas entre el peso al nacer y la pPAS en niños. Añadido a esto, un crecimiento acelerado en las primeras etapas de la vida resultó ser un co-factor, ya que los niños que presentaron combinación de BPN y crecimiento temprano acelerado fueron quienes exhibieron mayores niveles de pPA en la propia niñez [Huxley, 2000]. Este mismo autor es, a nuestra consideración, el primero en estudiar el peso al nacer en comparación con el crecimiento acelerado en la infancia como potenciales determinantes de niveles elevados de pPA en la propia infancia [Huxley, 2002]. El resultado de este estudio, que al fin y al cabo compara y/o relaciona las dos teorías principales (origen fetal vs. crecimiento acelerado), arroja asociaciones débiles entre el peso al nacer y la pPA, siendo las asociaciones entre lo último y el crecimiento acelerado de mayor magnitud.

El trabajo de Leunisseny col. [Leunissen, 2012], uno de los más relevantes en el contexto de nuestro trabajo, analiza en primer lugar la relación entre el peso al nacer de 243 individuos y su asociación con la pPA y el IMT carotideo al inicio de la adultez (edades entre 18 y 24 años). De los resultados destacamos en primer lugar, que el peso al nacer no tendría una influencia significativa en estos parámetros vasculares (evaluados en adultos). En segundo lugar, la comparación entre subgrupos permitió evaluar la influencia del crecimiento (en este caso, evaluado desde el nacimiento hasta la adultez) en estos parámetros, viéndose que los adultos con mayor crecimiento durante su infancia y adolescencia mostraban mayores niveles elevados de pPAS y pPAD e IMT carotideo (en ambos hemisferios). Con respecto a este artículo, lo destacamos como uno de los primeros en describir (en su población de estudio) una mayor influencia del crecimiento en la niñez y adolescencia sobre la salud vascular adulta con respecto a la antropometría al nacimiento. Una de las particularidades de este trabajo es la de analizar al crecimiento (evaluado mediante cambios en scores z, en peso y talla para la edad) no sólo durante el desarrollo temprano sino también a lo largo de toda la adolescencia.

Existen varios trabajos que remarcan el crecimiento en los primeros años de vida (pero no las primeras semanas) como determinantes principales, más que el crecimiento en etapas más tardías, de alteraciones hemodinámicas y metabólicas en adultos [Embleton, 2015; Claris,

2010]. Min y col. por su parte hallaron riesgo aumentado de HTA a los 22 años de edad en aquellos niños con un crecimiento acelerado en el período 1-5 años de vida, pero no en aquellos con un crecimiento acelerado solamente en el primer año de vida [Min, 2007]. De manera similar a los artículos mencionados, el BPN no resultó ser predictor de HTA en la adultez.

Con respecto a las alteraciones metabólicas asociadas al crecimiento temprano acelerado, Fabricius-Bjerre y cols. en 2011 estudiaron la asociación entre BPN y los niveles de pPA y el metabolismo de la glucosa en adolescentes de 17 años. Dentro de los resultados se destacan mayores niveles de insulina sérica en ayunas, de pPA y de triglicéridos en sangre en aquellos niños con un crecimiento acelerado en los primeros 3 meses de vida, sin asociaciones con el peso al nacer como variable independiente [Fabricius-Bjerre, 2011].

Otro estudio, investigó los valores de IMT carotideo en niños de 3 y 6 años (estudio prospectivo) con la presencia de BPN. Se encontraron mayores niveles de IMT a los 3 años en niños con BPN en comparación con un grupo control. Adicionalmente, se realizó un análisis en el subgrupo de BPN encontrando mayor IMT en niños con crecimiento acelerado entre los 0 y los 3 años de vida (evaluado mediante cambios en el score-z para el peso y la talla) [Leunissen, 2012].

Por último, una revisión del año 2014, analiza la importancia relativa del peso al nacer con respecto al crecimiento temprano acelerado, enfrentando de forma explícita las teorías de la programación intrauterina (hipótesis de Barker) y aquellas que postulan al crecimiento temprano acelerado como, al menos en parte, responsables de un mayor riesgo CV en niños con BPN o pequeños para la edad gestacional. El trabajo incluye 39 artículos seleccionados. En 5 de estos estudios se describió asociaciones positivas entre el BPN y el IMC a los 8, 9, 10, 12 y 24 años de edad (sólo en uno de ellos la asociación resultó estadísticamente significativa), en 6 estudios se describió asociación positiva entre BPN y valores de pPAS y/o pPAD, mientras que en 7 estudios se hallaron asociaciones inversas entre el peso al nacer y la presencia de síndrome metabólico. Cabe destacar que los estudios analizados evaluaron parámetros vasculares y metabólicos en la adolescencia y la adultez. De los 18 estudios que analizaron el CUG, el mismo se asoció con los valores de pPAD, de pPAS, insulina sérica y síndrome metabólico en 5, 5, 6 y 4 estudios, respectivamente. Los resultados principales se resumen en que el 79,6% de los FRCV analizados en adolescentes y adultos se asociaron a un CUG, mientras que un 58,5 % al peso al nacer exclusivamente. Teniendo en cuenta estos resultados, los autores concluyen que el crecimiento temprano acelerado, más que el peso al nacer en sí mismo, haría más susceptibles a estos niños a enfermedades crónicas futuras [Kelishadi, 2014].

5.4. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes: impacto del estado nutricional al momento de la evaluación cardiovascular

La obesidad infantil se considera por sí misma un FRCV, ya que aumenta la prevalencia de enfermedad aterosclerótica y de muerte por causa CV en la adultez. Desde 1908 a 2013, la prevalencia de obesidad infantil a nivel mundial ha aumentado un 47%, siendo actualmente de aproximadamente un 23% [Ayer, 2015]. Aquellos niños que fueron obesos en la niñez, presentan en la adultez elevada prevalencia de obesidad, sensibilidad alterada a la insulina, dislipemia y síndrome metabólico, lo que puede ser el vínculo con la elevada prevalencia de enfermedad CV del adulto [Gunnel, 1998; Ianuzzi, 2004]. El síndrome metabólico en la adultez, definido como la presencia de 3 de 5 condiciones patológicas (adiposidad central, niveles elevados de triglicéridos, niveles descendidos de colesterol HDL, elevada pPA, hiperglicemia en ayunas), se relaciona directamente con la obesidad infantil. De hecho, una de las dificultades al definir el síndrome metabólico en niños (se han postulado múltiples definiciones) radica en que la mayoría de los niños que presenten estas alteraciones serán obesos, por lo que se encuentra en debate el beneficio del diagnóstico de síndrome metabólico en niños por encima del diagnóstico de obesidad. Esto ilustra la importancia patológica de la obesidad en la niñez y en la salud adulta. A su vez, la obesidad infantil se encuentra relacionada con factores intrauterinos y perinatales, como el BPN y la presencia de CUG [Wittcopp, 2016; Magge 2017].

Por otra parte, la obesidad infantil se ha mostrado asociada a valores de pPA y presiones arteriales centrales o aórticas (aPA) aumentadas en niños [Castro, 2016; García-Espinosa, 2018], a mayores diámetros arteriales periféricos [García-Espinosa, 2018; Kroger, 2004; Ianuzzi, 2004], mayores niveles de parámetros derivados de la onda de pulso arterial (PDOP; indicadores de carga ventricular) [Cote, 2013; García-Espinosa, 2015; Castro, 2016] y a alteraciones cardíacas estructurales [Baker, 2017; Yang, 2016; Mendizabal, 2020]. Alteraciones en estos parámetros, así como la obesidad propiamente dicha, se vieron asociados a la presencia de enfermedad y muerte CV adulta [Freedman, 2008; Gunnel, 2015; Cote 2013].

Con respecto a los antecedentes del grupo de trabajo CUiiDARTE-pediátrico en el estudio de la obesidad infantil, quiero destacar los resultados de un estudio cuyo principales objetivos fueron determinar si la obesidad infantil (definida por un IMC >percentil 95 para la edad y el sexo) se asociaba con incrementos en la aPA (sistólica, diastólica y de pulso), así como caracterizar los cambios hemodinámicos y vasculares asociados con la obesidad, en términos de resistencia vascular periférica (RVP), PDOP y de reflexión de ondas de pulso central [Castro, 2016]. Los resultados arrojaron una mayor aPA en niños obesos, junto con valores también elevados de pPA. Estos incrementos en la aPA no se acompañaron de un mayor aporte del componente de ondas reflejadas a la onda aórtica, ni de RVP elevadas. Los resultados fueron independientes de la presencia de dislipemia, HTA diagnosticada y

sedentarismo. Este trabajo describe por lo tanto una relación directa entre la malnutrición (más precisamente, obesidad infantil) y cambios hemodinámicos deletéreos en niños con promedio de edad de 10 años [Castro, 2016]. Previamente, en el año 2015, García-Espinosa y col. habían descrito mayores diámetros arteriales carotídeos, mayores valores de IMT carotídeo y mayor rigidez arterial regional en niños obesos con respecto a aquellos normopeso [García-Espinosa, 2016]. Ninguno de estos niños poseía al momento del estudio otros FRCV clásicos como HTA, sedentarismo, dislipemia o antecedentes familiares CV de relevancia clínica. Por su parte, en el trabajo de Zócalo y col. del 2017, se realizó un análisis comparativo de la respuesta micro y macrovascular (mediante parámetros estudiados con la técnica de vasodilatación mediada por flujo), entre niños y adolescentes obesos, con sobrepeso (IMC entre el percentil 85 y el 95) y normopeso (IMC < percentil 85) [Zócalo, 2017]. La importancia de este estudio radica en el hecho de que una reactividad vascular alterada se ha demostrado como marcador de disfunción vascular temprana, y se asocia a aterosclerosis. En cuanto a los resultados, los niños obesos presentaron una respuesta vasodilatadora reducida con respecto a los normopeso.

Por último, García-Espinosa y col. estudiaron un rango de parámetros de estructura arterial y hemodinámicos, esta vez en forma de variables estandarizadas mediante scores-z, y su asociación de forma continua mediante análisis de regresión lineal múltiple (RLM) con scores z para el IMC de una población de niños y adolescentes. El artículo evidenció asociaciones positivas entre varios parámetros arteriales y aumentos del z-IMC (sin necesariamente llegar a la obesidad), más específicamente aumentos de pPA y aPA, con mayor amplificación periférica de la onda de pulso (evidenciada mediante asociaciones positivas con el índice de aumento aórtico -Alx- y la presión de aumento central -AP-), y menores valores de índice de viabilidad subendocárdico (SEVR), siendo éste un indicador de la relación perfusión/demanda de oxígeno miocárdica asociado en adultos con un riesgo CV aumentado [Scandale, 2018; Marčun-Varda, 2017]. Esto permitió ampliar nuestro conocimiento acerca del IMC como parámetro antropométrico (posible) determinante en la salud arterial, no sólo como factor dicotomizador (es decir, definiendo la presencia de obesidad) sino también como una variable continua cuyos incrementos se asocian de forma positiva a cambios deletéreos arteriales en la propia niñez [García-Espinosa, 2018].

Teniendo esto en mente es que en el presente trabajo a la hora de ajustar nuestras asociaciones entre características de crecimiento y variables de estructura y función arterial, se decidió trabajar con la variable z-IMC como variable continua, en lugar de ajustar por la presencia o no de sobrepeso y/u obesidad, como han realizado otros autores.

5.5. Factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes, y sistema arterial

Existen otras condiciones que, de estar presentes, se asocian (con causalidad comprobada para algunos parámetros) con alteraciones vasculares y cardíacas tanto en la niñez como en la adultez. Genovesi y col. describen a los FRCV en la niñez y adolescencia dentro de tres grupos: (1) En primer lugar factores genéticos, heredables y no modificables. En la identificación de estos factores de riesgo es fundamental la historia familiar, específicamente conocer acerca de la exposición (del familiar) a FRCV y la presencia de enfermedad CV previas en los familiares de primer grado. (2) En segundo lugar, factores genéticos modificables o alterables en los primeros meses de vida, que corresponden a modificaciones epigenéticas en el ambiente intrauterino y perinatal. La exposición a un ambiente desfavorable (por ejemplo, a nivel intrauterino una escasa llegada de nutrientes, y luego del nacimiento la exposición al tabaco) se ha asociado a características CV desfavorables en los niños. (3) En tercer lugar, los factores relacionados con el ambiente en su totalidad. Si bien estos factores se relacionan con la predisposición genética adquirida o heredable, la modificación ambiental tiene un marcado efecto sobre el sistema CV en estos niños. La nutrición, la actividad física, así como también factores intrauterinos están comprendidos dentro de este grupo [Genovesi, 2019].

Mencionando algunos FRCV conocidos en la infancia destacamos a la dislipemia. Niveles aumentados de lípidos en sangre (dislipemia) se han asociado a características nutricionales a nivel de consumo de determinados alimentos ricos en grasas, así como al estado nutricional evaluable mediante antropometría. Furtado y col. describieron una mayor prevalencia de alteraciones en el lipidograma asociadas a la obesidad y el sobrepeso con respecto a un peso normal. En la población general, hallaron además que alteraciones en parámetros antropométricos como la circunferencia de la cintura y el índice cintura-cadera explican en parte las variaciones de ciertos parámetros del lipidograma [Furtado, 2018]. Adicionalmente, la dislipemia infantil estaría asociada con marcadores arteriales de aterosclerosis temprana, como valores de IMT aumentados [Ianuzzi, 2004; Pires, 2016], así como modificaciones deletéreas de la geometría ventricular izquierda. Ambos, como ya fue descrito, se asocian con enfermedad y muerte CV en la adultez. La dislipemia infantil se asocia además a disfunción endotelial, considerado como el inicio de la enfermedad aterosclerótica [Pires, 2016]. La combinación de dislipemia, inflamación y disfunción endotelial tiene un correlato fisiopatológico directo con la acumulación grasa a nivel arterial [Rajendran, 2013].

Otro FRCV, modificable y con creciente investigación sobre el sistema CV del niño y del adulto es el sedentarismo. El sedentarismo adulto, conocido FRCV determinado en el estudio Framingham [Dawber, 1961], se ha asociado a mortalidad y enfermedad CV de forma extensa. La actividad física reduce la morbilidad y mortalidad CV en adultos sanos y con enfermedades CV previas. En niños, si bien no existe evidencia de que el sedentarismo se asocie a

enfermedades CV en la propia infancia (en parte por la baja prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en este grupo etario), si existen evidencias acerca del beneficio que la actividad física tiene sobre la obesidad y los niveles de lípidos en sangre en niños que, como se ha mencionado, se asocia con alteraciones CV en el presente y en el futuro. Por ejemplo, en adultos jóvenes se ha demostrado la asociación entre la baja actividad física “Sitting time” y la rigidez arterial local carotídea [Urbina, 2013; Ayer, 2009].

Los niveles de pPA en niños también se asocian con un sistema CV alterado en la propia niñez y en el futuro. Existe evidencia acerca de que los valores de pPA en la niñez exacerban los efectos de la edad en la progresión de las enfermedades CV, siendo la HTA en la niñez y/o adolescencia el principal factor de riesgo para la HTA en la adultez [Berenson, 1998; Cheng, 2008; Flynn, 2018]. Estos valores alterados tienen consecuencias tanto a temprano y largo plazo, aumentando el riesgo CV en el adulto [Tracy, 1995; Li, 2004; Li, 2018; Raitakari, 2003].

Trabajos publicados por nuestro grupo hallaron asociaciones entre la obesidad infantil y valores aumentados de pPA, así como alteraciones en otros parámetros vasculares (rigidez arterial, IMT, aPA) alterados en niños con HTA o cifras hipertensivas durante la evaluación arterial [Castro, 2016; García Espinosa, 2015; García Espinosa, 2018,]. Urbina y col. describen a la pre-HTA como asociada a mayor IMT carotídeo, mayor rigidez arterial regional, mayor masa ventricular izquierda y a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo [Urbina, 2011].

5.6. Sub-áreas temáticas del trabajo

Teniendo en cuenta la evidencia existente sobre la asociación entre patrones de crecimiento en la niñez y/o adolescencia y el estado estructural y/o funcional del sistema CV en diferentes períodos de la vida, y la importancia de la antropometría al nacer y/o al momento del estudio CV sobre el funcionamiento CV, consideramos cinco aspectos a evaluar en el presente trabajo (asociados con interrogantes específicas).

En primer lugar, investigar sobre la existencia de asociaciones entre diferentes características CV (hemodinámicas, funcionales y estructurales) y cambios antropométricos durante la infancia temprana, la niñez y la adolescencia, y el estudio de la independencia de estas asociaciones con la antropometría al nacimiento.

En segundo lugar, investigar sobre la independencia de estas asociaciones, con el estado antropométrico-nutricional actual, es decir al momento de la evaluación CV en niños y adolescentes.

En tercer lugar, indagar sobre el período de tiempo crítico de crecimiento que se asociaría con características detrimentales del sistema CV. Como fue descrito anteriormente, no existe hasta la fecha un consenso acerca de esto. En otras palabras, si bien se ha mencionado que

tasas elevadas de cambios corporales durante el crecimiento se asocian a un "peor" estado CV, resta identificar si esto se mantiene por igual para cualquier período de crecimiento considerado (ejemplo, infancia temprana, adolescencia), o si por el contrario, las asociaciones entre los cambios corporales y el estado CV dependen del intervalo de tiempo considerado.

En cuarto lugar, investigar el valor real que los cambios durante diferentes etapas del crecimiento, podría tener sobre las características CV en niños y adolescentes, y la independencia de estas asociaciones con la presencia (exposición) de otros FRCV. Es decir, el impacto (asociación) real del crecimiento como factor de riesgo independientemente de otras condiciones concomitantes.

Por último, investigar sobre la asociación entre parámetros CV y el crecimiento dependiendo de: a) el tipo de arteria estudiada (es decir, elástica, transicional o muscular); b) el sitio de evaluación de las características hemodinámicas a estudiar (localización periférica vs. central) y c) la función de las arterias afectadas (de resistencia vs. de conductancia). Al respecto, recientemente, nuestro grupo de trabajo demostró variaciones positivas en valores estandarizados (scores-z) de IMC en niños y adolescentes asociadas a mayores valores de pPA y aPA, diámetros arteriales carotídeos y femorales aumentados, mayores valores de IMT carotídeo y mayor rigidez arterial [García-Espinosa, 2018]. Sumado a esto, hallamos un “orden jerárquico” entre las variables hemodinámicas y arteriales asociadas al z-IMC. La pPA mostró niveles de asociación mayores con el z-BMI, en comparación con los niveles de aPA. Por otra parte, los diámetros arteriales se asociaron con el z-BMI sin encontrar diferencias entre arterias elásticas y musculares [García-Espinosa, 2018]. Esto último nos obliga a abordar la evaluación del sistema arterial desde un abordaje multiparamétrico, evitando las generalizaciones en cuanto a la extrapolación de los resultados de un segmento arterial o un parámetro determinado, a otros territorios o parámetros [García-Espinosa, 2018].

6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6.1. Hipótesis

Existe asociación estadísticamente significativa entre (1) la variación (diferencias o deltas) de parámetros antropométricos estandarizados (score z del peso para la talla [z-PT], score z del IMC [z-IMC]) en los 0 y 2 años de vida (crecimiento temprano), entre los 0 y los 6 años (crecimiento intermedio), entre los 6 y 18 años (crecimiento tardío) y entre los 0 y los 18 años (crecimiento global) y (2) características arteriales estructurales y hemodinámicas evaluadas a los 6 y 18 años de edad.

Estas asociaciones son independientes de las características antropométricas al nacer (evaluado mediante z-PT) y en el momento de evaluar el estado CV (evaluado mediante el z-IMC al momento del estudio).

A su vez, la magnitud del crecimiento en estas etapas explicará variaciones CV a los 6 y 18 años, con un poder explicatorio mayor que la presencia de FRCVs clásicos, como el diagnóstico de HTA, la presencia de pPAS elevada, el tabaquismo y el sedentarismo.

6.2. Objetivo general

- Contribuir al conocimiento relacionado con los niveles de asociación entre los cambios antropométricos (nutricionales) durante el crecimiento y el estado del sistema CV humano en la niñez y adolescencia.

6.3. Objetivos específicos

- Evaluar y comparar la fuerza de asociación entre características hemodinámicas y arteriales estructurales y funcionales evaluadas a los 6 y 18 años de vida, y: a) variables antropométricas en periodos específicos del crecimiento (al nacimiento, 6 años, 18 años) y b) variaciones en estos parámetros, evaluando el crecimiento temprano (0-2 años), intermedio (0-6 años), tardío (6-18 años) y global (0-18 años).
- Determinar si dichas asociaciones son independientes de valores antropométricos al nacimiento y/o al momento de la evaluación arterial (6 y 18 años).
- Analizar la magnitud del crecimiento en cuanto a su capacidad explicatoria de las características arteriales a los 6 y 18 años, antes y después de independizarnos de la antropometría al nacimiento y al momento de la evaluación, y/o de la presencia de FRCV al momento de la evaluación arterial.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Población de estudio

La información clínica, nutricional, antropométrica y CV de los individuos incluidos en el presente trabajo provino de bases de datos construidas en el marco de dos proyectos en los cuales CUIiDARTE participó de forma activa entre los años 2015 y 2019.

Proyecto I: “*Estudio Longitudinal del Bienestar en Uruguay*” (ELBU; “Cohorte Adolescente”)

El proyecto ELBU comenzó en el año 2004, liderado por el Instituto de Economía (IECON, U.R.) y en acuerdo con la Administración Nacional de Educación Pública (ANEP). Se propuso conocer el bienestar, las trayectorias y la evolución del entorno de los niños a lo largo de su crecimiento. Para esto, se recogió información acerca de la salud, la nutrición y el desarrollo socioemocional y socioeconómico (entre otros aspectos), con un enfoque multidimensional. El diseño del proyecto cuenta (aún sigue en curso) con “olas” de medición en las que se realizan diferentes evaluaciones (en forma de encuestas, evaluación antropométrica, etc.) partiendo de una muestra representativa de 3.000 niños uruguayos que concurrían a primer año del ciclo escolar en el sistema público de educación en 2004. Información detallada de la información recabada puede encontrarse en: <http://fcea.edu.uy/estudio-del-bienestar-multidimensional-en-uruguay/108-departamentos/departamento-de-economia/proyectosiecon/estudio-longitudinal-de-bienestar-en-uruguay.html>

La primera ola, en 2004, contó con financiamiento de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la U.R., con apoyo de UNICEF y del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). Se realizaron medidas antropométricas y encuestas socioeconómicas en los hogares de los niños. En el 2005, con financiamiento del PNUD, se realizó un segundo relevamiento de medidas antropométricas a los mismos niños del año 2004 en las respectivas escuelas, con el objetivo de analizar la evolución a corto plazo de su situación nutricional, seguido en el año 2006 de la encuesta en los hogares “*El peso de las preferencias adaptativas de los criterios normativos para el diseño de políticas sociales destinadas a sectores marginales*”. La tercera ola se llevó a cabo en el año 2009, con un relevamiento nutricional y antropométrico de los niños estudiados. En el 2014, con el financiamiento de la CSIC y el apoyo de UNICEF y PNUD, se entrevistaron a los individuos participantes de las demás olas, con una edad en ese momento de entre 17 y 20 años. Además de una encuesta nutricional, socioeconómica y sociocultural, esta última ola contó con la colaboración del grupo CUIiDARTE, que se encargó de la evaluación arterial no-invasiva y antropométrica de

los encuestados. En total, se obtuvo información del sistema vascular de 340 adolescentes de entre 17 y 21 años.

Proyecto II: *“Patrón de crecimiento, estado nutricional y calidad de alimentación en la primera infancia: análisis de su impacto sobre la estructura y función vascular y el riesgo cardiovascular relativo en niños uruguayos”* ("Cohorte Infantil")

El proyecto se presentó en el año 2015 en la convocatoria del Fondo Sectorial de Investigación en Primera Infancia (FSPI), convocado por la Dirección del programa político Uruguay Crece Contigo, resultando uno de los seleccionados. El financiamiento fue llevado a cabo por la ANII.

Contó, como instituciones investigadoras a la U.R., con participantes del núcleo CUiiDARTE y de la Clínica Pediátrica C del CHPR y del Servicio de Cardiología Pediátrica del CHPR. Dado que el proyecto implicaba evaluaciones en una muestra de niños, a las que también buscaban evaluar los responsables de otro proyecto financiado en la misma convocatoria (FSPI_X_2015_I_108509; Responsable científico: Dr. María I. Bove Pérez), se definió el trabajo conjunto para incrementar la eficiencia y calidad de la información recolectada. Entre los temas a investigar en el proyecto presentado por CUiiDARTE, se encontraba la necesidad de estudios que relacionaran la calidad de la alimentación y/o los patrones de crecimiento con el estado del sistema CV en la propia infancia.

Se definió una muestra de 773 niños en total (51,6% de sexo femenino). Se realizaron medidas antropométricas por técnicos capacitados para este fin, y se realizó una entrevista estructurada sobre el comportamiento alimentario y la actividad física del niño, así como el nivel de exposición a FRCV [\[Anexo 3\]](#).

Para ambos proyectos, el protocolo de evaluación utilizado para la evaluación CV no-invasiva fue idéntico. El protocolo de los estudios CV no-invasivos realizados en niños y adolescentes por parte del equipo de CUiiDARTE fue aprobado por el Comité de Bioética del CHPR. Previo a la realización del estudio CV, se obtuvieron los consentimientos informados del niño o adolescente y tutor legal del individuo (de ser necesario) [\[Anexo 4\]](#).

Si bien será mencionada en el apartado Resultados, la información clínica, antropométrica, y proveniente de los estudios CV no invasivos se presenta (a continuación) en la [Tabla I](#).

Sistema arterial de niños y adolescentes: asociación con cambios corporales durante el crecimiento

Tabla 1: Parámetros Clínicos, Antropométricos, Hemodinámicos y Arteriales en Niños y Adolescentes

	Cohorte Infantil (n=632)							Cohorte Adolescente (n=340)						
	Media	DE	Min.	p25	p50	p75	Max.	Media	DE	Min.	p25	p50	p75	Max.
Características Clínicas y antropométricas														
Edad (años)	6.02	0.3	5.07	5.80	6.04	6.26	6.66	18.2	0.50	17.0	17.8	18.2	18.5	20.7
n (% sexo femenino)	632 (49.5)							340 (53.2)						
Peso (kg)	22.31	4.67	14.00	19.20	21.25	24.35	46.50	64.4	14.2	40.2	55.0	61.9	70.0	120.0
Altura (m)	1.14	0.05	0.99	1.10	1.14	1.17	1.33	1.66	0.09	1.32	1.60	1.66	1.73	1.94
IMC (Kg/m ²)	17.03	2.48	12.10	15.37	16.43	18.06	27.15	23.17	4.47	15.1	20.2	22.4	24.7	48.2
z-IMC (DE)	0.96	1.47	-2.60	0.06	0.66	1.62	7.37	0.36	1.16	-3.4	-0.4	0.4	1.0	4.8
z-Peso para la talla (DE)	0.45	1.30	-2.39	-0.45	0.32	1.18	6.15	-	-	-	-	-	-	-
z-Talla para la edad (DE)	-0.33	1.04	-3.43	-1.05	-0.34	0.29	3.55	-0.41	0.88	-4.73	-0.90	-0.33	0.13	2.39
Obesidad (n, %)	108 (17.1)							26 (7.4)						
Dislipemia (n, %)	1 (0.2)							18 (5.3)						
Diabetes (n, %)	1 (0.2)							0.00						
Hipertensión (n, %)	27 (4.3)							18 (5.3)						
Historia Familiar CV (n, %)	0							13 (3.9)						
Fumadores (n, %)	0							35 (10.4)						
z-Peso para la Talla al nacer (DE)	0.02	0.95	-5.24	-0.56	0.06	0.68	2.95	-0.18	1.24	-5.19	-0.89	-0.07	0.57	2.87
z-Peso para la edad al nacer (DE)	-0.27	1.13	-4.91	-1.00	-0.08	0.46	4.75	-0.35	1.52	-5.75	-1.15	-0.08	0.46	4.82
z-IMC al nacer (DE)	0.27	1.06	-3.59	-0.38	0.36	0.93	3.65	-0.01	1.72	-6.31	-1.00	0.10	0.96	5.56
z-Peso para la Talla 24 m. (DE)	0.59	1.26	-3.86	-0.20	0.50	1.29	4.76	-	-	-	-	-	-	-
z-Peso para la edad 24 m. (DE)	0.38	1.14	-2.83	-0.44	0.32	1.08	4.54	-	-	-	-	-	-	-
z-Talla 24 m. (DE)	-0.15	1.11	-4.12	-0.92	-0.19	0.60	3.30	-	-	-	-	-	-	-
z-IMC 24 m. (DE)	0.66	1.29	-4.07	-0.15	0.58	1.40	5.42	-	-	-	-	-	-	-
Primera ola de medición: Medidas antropométricas														
Edad (años)	-	-	-	-	-	-	-	6.7	0.5	5.42	6.32	6.68	6.92	8.98
z-Peso para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.39	1.01	-1.93	-0.27	0.40	1.06	3.56
z-Talla para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-0.13	0.93	-3.19	-0.72	-0.18	0.53	2.10
z-IMC (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.65	0.99	-1.81	-0.08	0.61	1.27	4.63
Segunda ola de medición: Medidas antropométricas														
Edad (años)	-	-	-	-	-	-	-	8.1	0.4	6.82	7.77	8.13	8.38	10.27
z-Peso para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.44	1.14	-2.40	-0.36	0.38	1.24	4.05
z-Talla para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-0.10	0.98	-4.53	-0.69	-0.17	0.51	2.07
z-IMC (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.66	1.16	-3.12	-0.17	0.63	1.36	4.99
Tercera ola de medición: Medidas antropométricas														
Edad (años)	-	-	-	-	-	-	-	12.2	0.5	10.74	11.83	12.18	12.46	14.80
z-Peso para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
z-Talla para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-0.03	1.12	-3.46	-0.87	-0.05	0.71	2.98
z-IMC (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.47	1.14	-3.17	-0.37	0.49	1.23	3.12
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos , parámetros derivados de la onda de pulso														
Frecuencia cardíaca	91	11	66	84	90	99	134	69	12	43	61	70	76	132
PAS(mmHg)	100	8	80	94	100	105	126	120	11	90	113	120	127	156
PAD (mmHg)	59	7	50	54	58	62	86	64	7	48	60	64	68	100
PP (mmHg)	41	7	24	36	40	46	77	56	11	21	48	57	63	90
PAM (mmHg)	72	7	31	68	73	77	96	83	7	65	78	82	87	118
aPAS (mmHg)	83	6	64	78	83	87	100	102	9	83	96	102	107	135
aPAD (mmHg)	60	6	46	56	60	64	77	65	7	45	61	64	69	85
aPP (mmHg)	22	4	7	19	22	25	43	37	8	18	31	36	43	61
Gasto Cardíaco(litros/minuto)	4.4	0.3	3.2	4.1	4.4	4.8	5.7	5.4	0.7	3.9	4.9	5.4	5.9	7.1
índice Cardíaco (liter/minute/m ²)	4.9	0.6	3.5	4.4	4.9	5.4	5.9	3.2	0.8	1.8	2.9	3.2	3.5	16.0
RVS (s.mmHg/ml)	1.10	0.10	0.86	1.04	1.11	1.19	1.41	1.05	0.15	0.78	0.93	1.04	1.16	1.47
Alx (%)	9.7	9.7	-16	3	10	17	37	-0.7	9.1	-28.0	-6	-1	5	25
Alx@75 (%)	17.0	9.3	-10	11	17	23	43	-3.3	10.0	-34.0	-10	-3	2	27
AP (mmHg)	2	2	-5	1	2	4	9	-1	4	-15	-2	0	2	8
Pf (mmHg)	20	5	7	17	19	23	43	36	10	9	29	35	42	82
Pb (mmHg)	10	4	3	9	10	11	78	14	3	4	12	14	16	26
Parámetros estructurales arteriales														
DSist CCD(mm)	6.04	0.50	4.83	5.70	5.98	6.39	7.41	6.82	0.51	5.20	6.48	6.78	7.11	8.82
DD CCD (mm)	5.38	0.47	4.21	5.03	5.36	5.71	6.91	6.16	0.47	4.53	5.88	6.12	6.46	7.90
IMT CCD (mm)	0.421	0.028	0.370	0.405	0.418	0.431	0.537	0.494	0.039	0.380	0.473	0.490	0.512	0.631
DSist CCI (mm)	5.92	0.46	4.84	5.59	5.91	6.22	7.48	6.75	0.46	5.46	6.41	6.76	7.07	8.18
DD CCI (mm)	5.25	0.43	4.25	4.96	5.24	5.53	6.99	6.11	0.44	4.90	5.76	6.10	6.40	7.56
IMT CCI (mm)	0.420	0.027	0.316	0.405	0.417	0.431	0.567	0.492	0.042	0.343	0.472	0.486	0.508	0.722
DSist FCD(mm)	4.74	0.53	3.44	4.42	4.75	5.05	6.50	7.20	0.99	5.42	6.44	7.02	7.94	9.76
DD FCD (mm)	4.42	0.51	3.13	4.11	4.43	4.72	6.11	6.87	0.93	5.22	6.13	6.72	7.52	9.44
IMT FCD (mm)	0.331	0.032	0.282	0.313	0.323	0.346	0.411	0.409	0.063	0.320	0.373	0.400	0.448	0.645
DSist FCI (mm)	4.72	0.50	3.51	4.36	4.70	5.01	6.37	7.30	1.02	4.69	6.48	7.20	8.08	10.26
DD FCI (mm)	4.40	0.50	3.29	4.06	4.38	4.71	5.98	6.97	0.98	4.48	6.18	6.91	7.68	9.75
IMT FCI (mm)	0.335	0.026	0.271	0.319	0.331	0.355	0.398	0.393	0.060	0.313	0.355	0.380	0.417	0.585

Tabla I (Continuación)

Rigidez arterial local														
ME CCD (mmHg)	187	45	71	156	188	216	304	360	89	181	292	352	416	643
ME CCI (mmHg)	179	46	54	146	175	205	314	358	88	186	300	351	397	670
ME FCD (mmHg)	618	267	237	417	564	724	1555	1317	530	533	944	1213	1565	3411
ME FCI (mmHg)	592	219	219	427	546	711	1561	1349	535	529	962	1295	1639	3497
Rigidez arterial regional														
VOPcf (m/s)	4.81	0.76	2.88	4.28	4.75	5.25	7.72	6.10	0.75	4.02	5.61	6.04	6.57	8.20
DE: Desvío estándar. Min y Max: Valores Mínimo y Máximo respectivamente. z: z-score. P25, p50 y p75: percentiles 25, 50 y 75 respectivamente. IMC: índice de Masa Corporal. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. DSist, DD: Diámetros sistólico y diastólico. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral														

7.2. Evaluación antropométrica

Se obtuvo información antropométrica, correspondiente al peso y talla corporal, en diferentes períodos del crecimiento para todos los integrantes de ambas cohortes.

Con respecto a la “Cohorte Adolescente”, se obtuvo información de peso y talla de los participantes al nacimiento y a los 6, 8, 12 y 18 años de edad (en promedio; información correspondiente con las edades en las diferentes olas de medición del proyecto) [Tabla I]. En cuanto a la “Cohorte Infantil”, se recabaron los datos antropométricos reportados en el Carnet de Salud del Niño. Este documento posee información acerca de la gestación, el nacimiento, la historia médica, el neurodesarrollo y de parámetros antropométricos y nutricionales del niño. En nuestro país es de carácter obligatorio registrar en cada consulta pediátrica el peso y la talla del niño [Anexo 5]. Debido a la frecuencia del control obligatorio del niño sano dictaminado por el Ministerio de Salud Pública, este documento nos permite contar con información de peso y talla del niño al nacimiento y a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses de vida [Tabla I].

Al momento de la evaluación CV no invasiva, el peso y la talla corporal fueron evaluados con el sujeto sin calzado, con vestimenta liviana, respetando el pudor. La altura se midió con el sujeto en bipedestación, con el plano horizontal de Frankfurt perpendicular con respecto al eje vertical de apoyo, utilizando un estadiómetro portátil, con un error de $\pm 0,1$ cm. El peso corporal se midió con una balanza electrónica (modelo 841/843, Seca Inc, Hamburgo, Alemania; modelo HBF-514C, Omron Inc, Chicago Illinois, USA), con un error de $\pm 0,1$ kg. Se realizaron, para cada parámetro, dos medidas. En caso de diferir en más de 0,5 cm o kg se realizó una tercera medición, utilizando como medida final la mediana de las tres mediciones.

7.2.1. Estandarización de variables antropométricas

El IMC al momento de la medición y en las diferentes etapas del desarrollo se calculó con la ecuación $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$.

Utilizando los softwares libres de Anthro y Anthro Plus de la OMS (Anthro versión 3.2.2; Anthro Plus versión 1.0.4) [Anexo 6], se calcularon las variables estandarizadas (en forma de scores z) z-IMC, z-Peso para la edad (z-P), z-Talla para la edad (z-T) y z-Peso para la Talla (z-PT) hasta los dos años de edad. Los cambios en estas variables entre períodos de tiempo denominados “deltas” (Δ), más precisamente de z-PT entre el nacimiento y los 24 meses de edad y de z-IMC entre el nacimiento y los 6 años (en la Cohorte Infantil), así como de z-IMC entre el nacimiento y los 6 años, entre el nacimiento y los 18 años, y entre los 6 y 18 años (en la Cohorte Adolescente) se calcularon como la diferencia entre el último valor (por ejemplo a los 6 años) y el primer valor obtenido (por ejemplo al nacimiento).

7.3. Evaluación clínica

Previo a la realización de la evaluación CV, se realizó a cada sujeto una entrevista clínica, con el fin de evaluar la exposición actual y previa a FRCV. En el caso de los sujetos de la Cohorte Infantil, la información fue provista por el tutor legal del niño. Ninguno de los sujetos estudiados poseía enfermedades crónicas o infecciosas al momento del estudio. Adicionalmente, ninguno de los sujetos estaba bajo tratamiento médico por afecciones CVs.

Se consideró que un niño o adolescente presentaba HTA, dislipemia o diabetes si contaban con un diagnóstico previo realizado por su médico tratante. Los individuos menores de 16 años de edad que presentaron durante el estudio niveles de pPA (braquiales) por encima del percentil 95 (para la edad y el sexo) fueron considerados con "cifras hipertensivas", acorde a las recomendaciones de las guías vigentes [Lurbe, 2016]. En individuos mayores de 16 años, aquellos con cifras de pPAS y/o pPAD (braquiales) durante el estudio mayores a 140 mmHg y/o 80 mmHg, respectivamente, fueron considerados con "cifras hipertensivas" [Lurbe, 2016]. La variable “fumador” se definió por el consumo de tabaco (ejemplo, fumar un cigarrillo) al menos una vez al mes durante el último mes previo a la evaluación. Se interrogó la presencia de enfermedad CV en familiares de primer grado (<55 años en familiares masculinos, < 65 años en familiares femeninos).

7.4. Evaluación cardiovascular: estudios arteriales no-invasivos

Todos los estudios arteriales fueron realizados según un protocolo establecido. Se llevaron a cabo en los centros educativos (Cohorte Infantil), y en laboratorios del centro CUIiDARTE (Cohorte Adolescente), en un ambiente calmo, con temperatura ambiente controlada de entre 20-25°C. Los estudios fueron realizados por investigadores del núcleo CUIiDARTE.

Los sujetos en estudio no habían consumido bebidas estimulantes (yerba mate, té, café, bebidas cola) en las 4 horas previas al estudio, ni habían realizado ejercicio físico extenuante en las 24

horas previas. El estudio comenzó luego de un período de al menos 10 minutos de quietud en posición supina, para garantizar condiciones hemodinámicas estables.

El protocolo de evaluación arterial incluyó, mediante empleo de oscilometría, pletismografía, tonometría de aplanamiento y ultrasonido, la evaluación de:

- 1) Presión arterial periférica (pPA) braquial, presión arterial central aórtica (aPA), y parámetros derivados de la onda de pulso aórtica (PDOP).
- 2) Diámetros arteriales y espesor intima-media (IMT) carotídeos y femorales.
- 3) Rigidez arterial local y regional.

7.4.1 Presión arterial periférica braquial, presión aórtica central y parámetros derivados de la onda de pulso aórtica

La frecuencia cardíaca, pPAS y pPAD fueron medidas a intervalos regulares de ~5 minutos (técnica oscilométrica; Hem-4030, OmronInc, Illinois, EEUU). Se calcularon la presión de pulso periférica ($pPP = pPAS - pPAD$) y la presión arterial media periférica ($pPAM = pPAD + pPP/3$).

La técnica utilizada para la medición de la aPA fue la tonometría de aplanamiento (TA). La TA es una técnica operador-dependiente, que implica la utilización de un tonómetro de aplanamiento: sensor de presión direccional que mide la presión de manera perpendicular a una superficie plana o que se puede aplanar, por ejemplo, la superficie arterial abordable desde la piel) [Zócalo, 2014]. La TA, permite obtener una excelente estimación de la forma de onda de presión intra-arterial. La onda de presión obtenida es luego calibrada por el software del equipo de TA, a partir de introducir los valores de pPAD y pPAM, obtenidos previamente a nivel braquial por esfigmomanometría u oscilometría convencional.

Situando el tonómetro (Sphygmocor-CvMS, Atcor-Medical, Sidney, Australia) sobre la arteria radial, obtenemos por este método la onda de presión arterial radial, y posteriormente el software (aplicando una función de transferencia generalizada) permite obtener la onda de presión central aórtica, y así los valores de aPAS, aPAD, aPAM y aPP. Se consideraron como válidos los registros con un índice de operador (brindado por el software) $>85/100$ (SphygmocorCcMS v.9). A su vez, fueron obtenidos varios parámetros derivados de la onda de pulso (PDOP). Los PDOP, como su nombre lo indica son derivados del análisis automatizado (en el dominio temporal) de la onda de pulso arterial, y describen el estado funcional del sistema arterial, así como permiten caracterizar componentes de la poscarga ventricular [Zócalo, 2014]. Los PDOP fueron calculados utilizando el método del análisis de la onda de pulso en el dominio temporal (pulse wave analysis, PWA). Este método permite, mediante un análisis de la onda de pulso central, obtener los siguientes parámetros:

- **Presión de aumento (AP):** es el valor neto en mmHg de la contribución de la onda de presión reflejada (es decir la generada por el “rebote” de la onda incidente en la periferia) a la onda de presión medida. Se calcula como $P2 - P1$, siendo $P1$ y $P2$ los dos picos identificables en la onda de presión aórtica, en orden de aparición [Figura 1].
- **Índice de aumento (Alx):** corresponde al valor relativo (en %) de la contribución de la onda reflejada a la onda aórtica de presión obtenida. Se calcula como el cociente entre la AP y la $aPP \times 100$. Debido a que la taquicardia modifica el tiempo de arribo de la onda reflejada a la onda de presión central, se calcula además el Alx ajustado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos/minuto ($Aix@75$) [Figura 1].
- **Amplitud de onda Incidente (Pf) y Reflejada (Pb):** el software nos permite realizar una descomposición de la onda de presión aórtica central, obteniendo los valores de amplitud de las ondas (componentes) de presión aórtica incidente y reflejada (Pulse Forward [Pf] y Pulse Backward [Pb]) [Figura 1].

Mayores niveles de Alx y de Pb indican una reflexión (rebote) periférica aumentada, o un arribo precoz de las ondas reflejadas debido a una velocidad de propagación (rigidez) arterial aumentada.

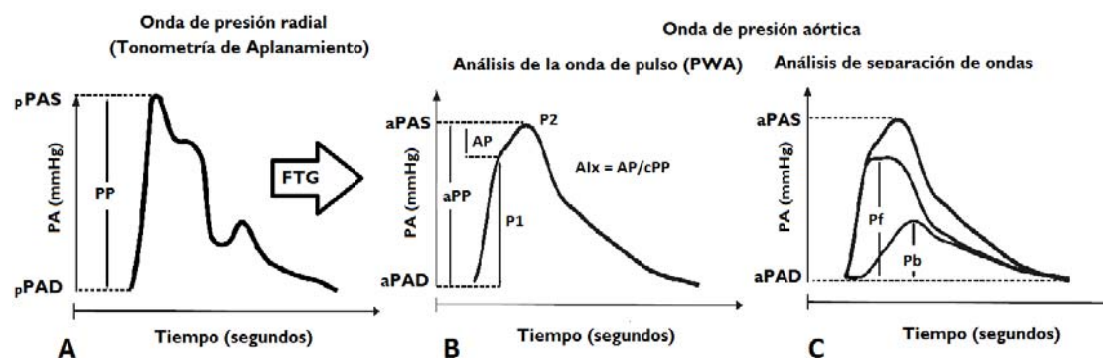


Figura 1. A) Onda de pulso radial obtenida mediante la técnica de Tonometría de Aplanamiento (Equipo SphygmoCor). La onda obtenida (a nivel de la arteria radial) permite mediante una función de transferencia propia del Software, obtener una onda de presión aórtica central (B), a la cual se le realiza un análisis de la onda de pulso, calculando luego parámetros de onda de pulso aórticos. El análisis de separación de ondas (C) permite obtener la amplitud y morfología de los componentes incidente y reflejado de la onda de pulso aórtica. pPAS: Presión arterial sistólica periférica; pPAD: Presión arterial diastólica periférica; AP: presión de aumento aórtica; P1 y P2 primer y segundo picos de la onda aórtica, respectivamente; aPAS, aPAD y aPP: Presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica y de pulso respectivamente; Pf y Pb: ondas incidente y reflejada, componentes de la onda de presión aórtica central. Figura obtenida de [Castro, 2019].

Los parámetros, resistencia vascular sistémica (RVS), gasto cardíaco (GC) e índice cardíaco (IC; GC relativo a la superficie corporal del sujeto), fueron obtenidos mediante el análisis de las ondas de presión braquial obtenidas por el método oscilométrico/pletismográfico. Fueron

luego analizadas y transformadas a ondas de presión central mediante una función de transferencia generalizada propia del software (Mobil-O-Graph, I.E.M.-GmbH, Stolberg, Alemania). Se tomaron en consideración únicamente registros con un índice de calidad ≤ 2 (siendo 1 la calidad máxima, 2 la calidad intermedia, 3 la calidad mínima) y cuyas morfología de ondas se consideren adecuadas (inspección visual) por los operadores. Los valores obtenidos fueron el promedio de al menos seis mediciones obtenidas a lo largo del estudio arterial no invasivo.

7.4.2 Diámetros arteriales y Espesor Íntima Media carotideos y femorales

La evaluación ecográfica de las arterias carótida común y femoral común, a izquierda y derecha (ambos hemicuerpos) se llevó a cabo utilizando la técnica de ultrasonido en modo B (6-13 MHz, M-Turbo, Sonosite Inc, Bothell, WA, EEUU). En primer lugar, se visualizaron las arterias en cortes longitudinales y transversales, en busca de placas de ateroma. Posteriormente, se obtuvieron secuencias de imágenes (videos) de entre 15 y 30 segundos de duración, las que fueron almacenadas para su posterior análisis "off-line". Para la evaluación de las arterias carótidas comunes, se obtuvieron imágenes a un centímetro (proximal) de la bifurcación carotidea. En el caso de las femorales, se midió en el penúltimo centímetro proximal a la bifurcación femoral [Figura 2]. Todos los registros fueron obtenidos por operadores de CUIiDARTE (incluyendo al aspirante), entrenados en su realización.

Para el cálculo de los diámetros arteriales se utilizó el software Hemodyn (Módulo 2, Hemodyn 4-M, Buenos Aires, Argentina), que permite obtener, mediante la detección automática de bordes arteriales, las ondas de diámetro arterial latido-a-latido, y a partir de ellas cuantificar el diámetro arterial máximo sistólico y mínimo diastólico (de fin de diástole). El software detecta también las interfaces luz-íntima y media-adventicia, lo cual permite medir de forma directa los valores de IMT (espesor sumado de la capa íntima y media) en las diferentes fases del ciclo cardíaco durante todo el registro. La utilización de software automático minimiza la variabilidad intra e inter-observador [Figura 2]. Para el análisis del IMT, se tomaron en cuenta los valores correspondientes con la arteria en su diámetro diastólico mínimo [Figura 2]. Los valores de diámetros sistólicos máximos, diastólicos mínimos y de IMT, fueron los promedios de al menos 6 determinaciones.

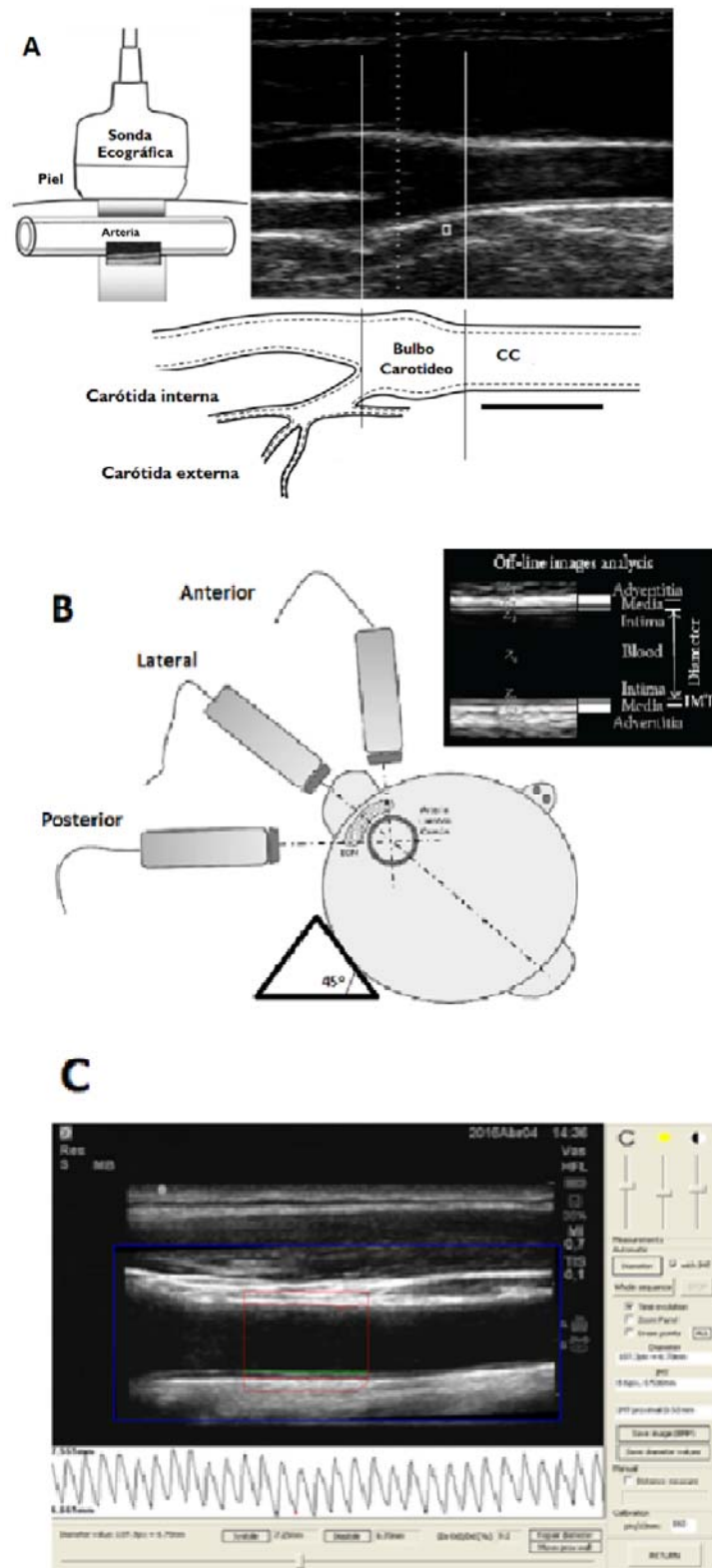


Figura 2. Enfoque metodológico para la evaluación de diámetros y espesor arteriales. A) metodología aplicada, visualización ecográfica longitudinal del sitio de medición carotideo. B) Aplicación de la sonda sobre la superficie corporal, análisis off-line de bioimpedancia para la identificación del Espesor íntima Media. C) Software Hemodyn, identificación de espesor arterial y medida de diámetros sistólico y diastólico. CC: carótida común; Z: Impedancia; IMT: espesor íntima-media arterial. Figura obtenida de [Castro, 2019].

7.4.3 Rigidez arterial local y regional

La rigidez arterial, definida como la resistencia arterial a deformarse ante los cambios en presión/flujo en cada ciclo cardíaco, puede evaluarse mediante enfoques global, regional y local [Bia, 2014]. En la presente tesis se evaluó la rigidez local y regional.

- **Rigidez arterial local:** se evaluó mediante el Módulo Elástico de Young o presión-deformación arterial (ME).

Este parámetro se calcula como: $ME = ((PAS - PAD) / ((DSist - DD) / DD))$, siendo DD y DSist el diámetro arterial diastólico mínimo y sistólico máximo, respectivamente, de la arteria en estudio. Los Valores de PAS y PAD (presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente), fueron los de presión aórtica central (aPAS y aPAD) para el cálculo del ME carotideo, y de presión periférica braquial (pPAS y pPAD) para el cálculo del ME femoral. Esta técnica nos permite evaluar la rigidez de un sitio ("anillo") arterial determinado [Bia, 2014].

- **Rigidez arterial regional:** la rigidez arterial aórtica regional, lo que es decir, de un trayecto arterial de varias decenas o centenas de centímetros, fue estimada mediante la obtención de la velocidad de onda de pulso carótido-femoral (VOPcf; expresada en metros por segundo).

Este parámetro nos permite estimar la rigidez de la aorta tóraco-abdominal. La VOPcf se calcula mediante la obtención secuencial de ondas de pulso (empleando TA; Sphygmocor-CvMS, Atcor-Medical, Sidney, Australia) obtenidas en dos sitios arteriales separados una distancia conocida (Δx). En el caso de la VOPcf, se registra la onda carotídea (al ser más accesible desde la piel que la aorta) y la onda femoral. Los pies de las ondas fueron detectados mediante el algoritmo de intersección de tangentes. La onda R del electrocardiograma en la derivación DI (medida simultáneamente a cada registro tonométrico) se utilizó como referencia para la cuantificación del retardo temporal entre las ondas (Δt). El cociente entre la distancia entre sitios de medición (Δx ; expresado en metros) y el tiempo de tránsito (Δt ; expresado en segundos) permite calcular la VOPcf [Bia, 2014] [Figura 3]. Una vez obtenida, la VOPcf se multiplica por un factor de corrección de 0,8 con el objetivo de alcanzar el valor "real" de VOPcf que se ha estudiado como más preciso y con mayor fidelidad con respecto a estudios invasivos [Bossuyt, 2013; von Bortlen, 2012]. El valor de cada sujeto fue el promedio de tres medidas consecutivas con una diferencia entre ellas menor a 0,5 m/s.

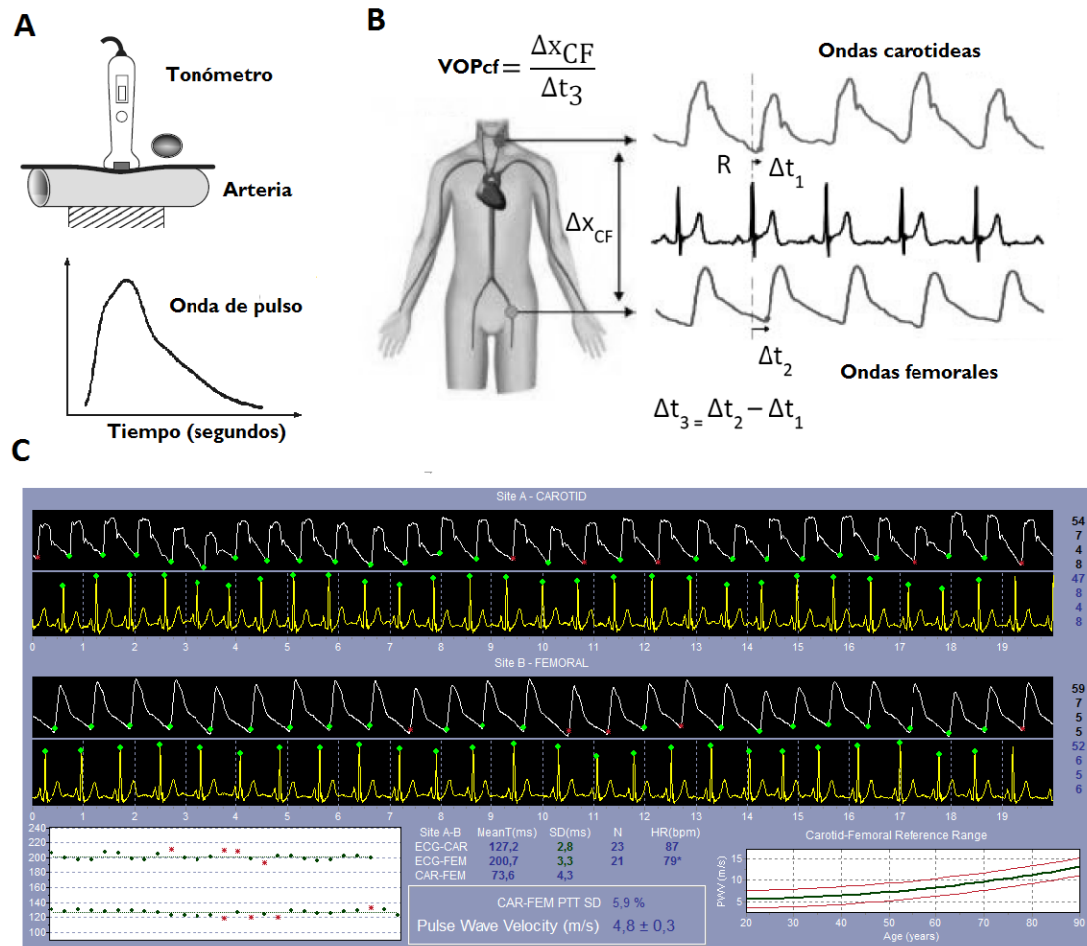


Figura 3. Metodología para la evaluación de la rigidez arterial regional, mediante la medida de la velocidad de onda de pulso carotido-femoral (VOPcf). A) El tonómetro de aplanamiento se ubica sobre la piel cercana a la arteria, colocándose de forma perpendicular al eje mayor de la misma, como forma de obtener su máximo aplanamiento posible (sin cortar su flujo). B) Metodología de cálculo mediante el cálculo del tiempo de tránsito de la onda y la medición de la distancia entre los sitios de medición. C) Software SphygmoCor, con superposición de registros secuenciales carotídeo (arriba) y femoral (abajo). VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral; Δx : distancia; Δt : tiempo. Figura obtenida de [Castro, 2019].

7.5. Análisis de datos y estadística aplicada

En primer lugar se realizó la estandarización de las variables CV, de forma de expresarlas (y utilizarlas para el análisis) en forma de scores z (z-CV; valores adimensionales). Con este fin, se seleccionaron los individuos en cada cohorte que no presentaban exposición a FRCV (HTA diagnosticada previamente, cifras hipertensivas durante el estudio, dislipemia, tabaquismo (ser considerado fumador), presencia de diabetes mellitus, obesos e individuos con historia familiar CV). Para estas sub-muestras de cada cohorte, denominados "subgrupos referencia" (n=400 de la Cohorte Infantil, n=153 de la Cohorte adolescente) [Tabla Suplementaria I], se calcularon

los valores medios (VM) y desviación estándar (DE) para cada una de las variables CV obtenidas. Luego, el score z de cada variable para cada individuo (de cada cohorte) fue calculado utilizando la ecuación:

$$z = \frac{X - VM}{DE}$$

Siendo z el score z, X el valor individual (del sujeto) observado de la variable CV, y VM y DE los valores medios y la desviación estándar de la población de referencia para la variable CV en cuestión, para cada una de las cohortes.

En segundo lugar, se obtuvieron los coeficientes de Pearson (R) para cuantificar la magnitud de las asociaciones entre los scores z de las variables CV (z-CV) y las variables antropométricas: 1) al nacimiento: z-PT (para ambas cohortes); 2) al momento del estudio CV: z-IMC actual (a los 6 y 18 años - en promedio - para las cohortes Infantil y Adolescente, respectivamente); 3) relacionadas con el crecimiento: a) temprano (deltas): Δz -PT 0-2 años en la cohorte infantil; b) intermedio: Δz -IMC 0-6 años en ambas cohortes; c) tardío: Δz -IMC 6-18 años en la cohorte adolescente y d) global: Δz -IMC 0-18 años en la cohorte adolescente.

Tercero, se realizaron comparaciones estadísticas entre las asociaciones obtenidas, utilizando el test de William (o variantes del mismo). Se realizaron correcciones estadísticas, al trabajar con variables dependientes (de la misma cohorte) y superpuestas o solapadas (las correlaciones tienen una variable en común). Por ejemplo, al comparar las correlaciones Δz -IMC 0-6 y z-PAS vs. z-IMC actual y z-pPAS en la cohorte Infantil [Tabla 2 y 3]. Para las comparaciones entre cohortes, se realizó el mismo test teniendo en cuenta a las variables como independientes y no superpuestas (ejemplo, al comparar las asociación entre Δz -IMC 0-6 y z-pPAS, de ambas cohortes) [Tabla 4] [Diedenhofen, 2015].

Cuarto, se analizaron las asociaciones entre los z-CV y los cambios antropométricos durante el crecimiento luego de realizar ajustes estadísticos (correlaciones parciales) para: a) el z-PT al nacimiento; b) el z-PT al nacimiento y el z-IMC actual; c) el z-PT al nacimiento y el Δz -IMC 6-18 [Tablas 5-8]. Luego, se realizaron modelos de RLM que nos permitieron analizar la asociación entre las variables CV estandarizadas (variables dependientes) y: 1) cambios antropométricos en diferentes etapas (Δz -PT 0-2, Δz -IMC 0-6, Δz -IMC 6-18 y Δz -IMC 0-18); 2) z-PT al nacer; 3) z-IMC actual y 4) interacciones entre cambios antropométricos y z-PT al nacer o z-IMC actual (ejemplo, Δz -IMC 0-6 * z-PT al nacer). En otras palabras, teniendo en cuenta que la asociación entre el crecimiento postnatal y las propiedades CV podría ser modificado por la antropometría al nacimiento y/o al momento de la evaluación CV, la interacción entre estas variables fue añadido a los modelos de RLM como variables continuas [Tablas suplementarias S3-12].

Por último, utilizando modelos de RLM (método de entrada: *enter* [adelante]), se analizaron las asociaciones entre variables CV estandarizadas a los 6 y 18 años (variables dependientes), y variables antropométricas y FRCV (variables dependientes). En la cohorte infantil se incluyeron el diagnóstico de HTA, la presencia de cifras hipertensivas durante el estudio, el sexo, y el z-PT al nacer. En la cohorte adolescente se incluyeron además el tabaquismo y la presencia de dislipemia y diabetes [Tablas 8 y 9, Tablas Suplementarias SI3 Y SI4].

Se utilizó para el análisis estadístico los softwares MedCalc Statistical Software (v18.5 MedCalc Inc., Ostend, Bélgica); CocorStatisticalPackage (<http://comparingcorrelations.org/>) e IBM-SPSS Software (v.20, IBM-SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU). En todos los análisis, se consideró un $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

8. RESULTADOS

8.1. Características de las cohortes estudiadas

En la **Tabla 1**, se muestran las principales características de las cohortes estudiadas. En ambas, la distribución por sexos fue casi en partes iguales y se incluyeron sujetos con IMC y/o z-IMC que al momento del nacer y/o al momento del estudio CV, presentaban valores menores y mayores de lo considerado normal (z-IMC entre -1 y +1).

8.2. Sistema arterial a los 6 y 18 años: análisis comparativo de la asociación con antropometría actual, al nacer, y con sus cambios durante el crecimiento temprano, intermedio, tardío y global

En la **Tabla 2**, se muestran para la cohorte infantil, las asociaciones entre los z-CV a los 6 años y (1) la antropometría al nacer (z-PT al nacer), (2) al momento del estudio CV (z-IMC a los 6 años) y (3) los cambios corporales durante el crecimiento (Δ z-PT 0-2 años, Δ z-IMC 0-6 años).

Los resultados muestran que ambas variables (Δ z-PT 0-2 y Δ z-IMC 0-6) se asociaron con parámetros arteriales estructurales y hemodinámicos. Se encontraron asociaciones positivas significativas entre z-pPAS, z-pPAM, z-aPAS y los cambios antropométricos descritos ($p < 0,05$). Por otro lado, se hallaron asociaciones negativas con z-AP, z-AIx y z-AIx@75. Valores de z-Pf se vieron en el umbral de la significancia en el nivel de asociación positiva con Δ z-IMC 0-6 años y z-PT 0-2 años ($p = 0,053$ y $p = 0,09$). En cuanto a las variables estructurales, las asociaciones y su significancia estadística mostraron diferencias dependiendo del parámetro considerado. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los parámetros que evalúan rigidez arterial y los cambios antropométricos entre 0-2 años y 0-6 años [**Tabla 2**].

A diferencia del z-PT al nacer, el z-IMC al momento del estudio, mostró en niños de 6 años asociaciones con parámetros hemodinámicos y estructurales. De hecho, mientras que z-PT al nacer no se asoció con ninguna variable hemodinámica, el z-IMC actual se asoció con casi todas ellas (presiones periféricas, centrales y parámetros derivados de la onda de pulso).

En comparación con el Δ z-PT 0-2 años y el Δ z-IMC 0-6 años, los niveles de z-IMC actual (a los 6 años), se asociaron con mayor fuerza (mayores coeficientes R) con los scores z-CV. Por ejemplo, los coeficientes R para la asociación entre z-pPAS y Δ z-PT 0-2 años, Δ z-IMC 0-6 años y z-IMC actual fueron de 0,16, 0,20 y 0,32, respectivamente ($p < 0,05$). La fuerza de asociación entre parámetros arteriales a los 6 años y el Δ z-PT 0-2 años y Δ z-IMC 0-6 años no mostraron diferencias (Test de William), con las excepciones del score z para diámetros sistólico y

diastólico carotideo a derecha (z-DSist CCD y z-DD CCD) y z-IMT CCD, que mostraron mayores niveles de asociación con los cambios en z-IMC entre los 0 y 6 años ($p=0,026$, $0,002$ y $<0,01$ respectivamente).

En la **Tabla 3** se muestra para la cohorte adolescente, las asociaciones entre los z-CV a los 18 años y: (1) antropometría al nacer (z-PT al nacer), (2) al momento del estudio CV (z-IMC a los 18 años) y (3) los cambios corporales durante el crecimiento (Δ z-IMC 0-6 años, Δ z-IMC 0-18 años y Δ z-IMC6-18 años).

En adolescentes, los z-CV mostraron varias asociaciones con el z-IMC actual (es decir a los 18 años) y algunas con los Δ z-IMC 0-18, mientras que no existieron asociaciones con los cambios antropométricos en etapas más tempranas de la vida (es decir Δ z-IMC 0-6 años) y el z-PT al nacer) [**Tabla 3**]. Al considerar las asociaciones estadísticamente significativas entre Δ z-IMC 0-18 años y parámetros arteriales (z-pPAS, z-pPP, z-DSist CCD, z-DD CCD y z-IMT CCD) o z-PT al nacer y parámetros arteriales (z-ME CCD y z-ME CCI) y compararlas con los niveles de asociación entre z-IMC y las variables cardiovasculares (empleando Test de William), se encontró que las mayores asociaciones se dieron con el valor de z-IMC al momento del estudio (18 años) [**Tabla 3**].

Del análisis conjunto de ambas cohortes surge que la fuerza de asociación entre los z-CV y el z-IMC actual (a los 6 y 18 años) fue siempre mayor que la existente con cualquier cambio corporal entre el nacimiento y el momento del estudio (0-2, 0-6 y 6-18 años) [**Tablas 2 y 3**].

La **Tabla 4** muestra el análisis comparativo de resultados obtenidos para ambas cohortes. Como fue mencionado, las propiedades arteriales a los 6 años se asociaron con cambios antropométricos en los períodos 0-2 y 0-6 años, mientras que las propiedades arteriales a los 18 años casi no mostraron asociaciones con los cambios antropométricos analizados (en los períodos 0-6, 0-18 y 6-18 años) [**Tabla 4**]. Al comparar estadísticamente las cohortes, se observa que para el mismo cambio corporal (Δ z-IMC 0-6 años), se encontraron asociaciones con casi todos los z-CV a los 6 años, pero no al analizar los adolescentes de 18 años de edad.

En resumen, a medida que aumenta la edad del sujeto, decrecen las asociaciones entre los scores z-CV y los cambios antropométricos previos (por ejemplo, durante la niñez) [**Tabla 4**].

Tabla 2. Análisis comparativo de los niveles de asociación (Test de William) entre características arteriales (scores-z) y características antropométricas al nacimiento, a los 6 años y/o cambios antropométricos en los periodos 0-2 años y 0-6 años. Cohorte Infantil (n=632)

	Correlaciones de orden cero								Test de William (Comparación entre correlaciones)				
	Δ z-PT (0-2 a.)		Δ z-IMC (0-6 a.)		z-PT (al nacer)		z-IMC(6 a.)		I-2	I-3	I-4	2-3	2-4
	R	p	R	p	R	p	R	p	p	p	p	p	p
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso													
z-PAS	0.16	0.026	0.20	0.003	0.08	0.228	0.32	<0.001	0.408	0.469	0.019	0.245	0.009
z-PAD	0.13	0.064	0.16	0.019	0.05	0.437	0.22	<0.001	0.538	0.476	0.182	0.299	0.174
z-PP	0.05	0.474	0.06	0.389	0.03	0.613	0.13	0.034	0.839	0.883	0.236	0.805	0.110
z-PAM	0.16	0.027	0.19	0.005	0.07	0.304	0.28	<0.001	0.514	0.425	0.062	0.243	0.038
z-aPAS	0.18	0.008	0.20	0.003	0.05	0.391	0.29	<0.001	0.663	0.253	0.079	0.138	0.042
z-aPAD	0.14	0.040	0.16	0.017	0.04	0.501	0.23	<0.001	0.665	0.355	0.150	0.237	0.091
z-aPP	0.06	0.396	0.07	0.312	0.04	0.579	0.10	0.106	0.831	0.831	0.549	0.726	0.534
z-Alx	-0.16	0.017	-0.17	0.009	0.11	0.078	-0.16	0.009	0.828	0.008	0.964	0.005	0.762
z-Alx@75	-0.16	0.020	-0.16	0.014	0.03	0.648	-0.23	<0.001	0.949	0.073	0.291	0.063	0.106
z-AP	-0.15	0.027	-0.14	0.030	0.12	0.054	-0.11	0.064	0.829	0.009	0.576	0.008	0.502
z-Pf	0.11	0.092	0.13	0.053	-0.02	0.791	0.17	0.006	0.667	0.208	0.427	0.143	0.395
z-Pb	0.01	0.938	0.00	0.949	0.04	0.494	0.03	0.609	0.850	0.709	0.701	0.634	0.427
Parámetros estructurales arteriales													
z-DSist CCD	0.08	0.455	0.24	0.016	0.03	0.785	0.29	0.001	0.026	0.758	0.036	0.168	0.430
z-DD CCD	0.07	0.506	0.22	0.024	0.03	0.744	0.29	0.002	0.002	0.820	0.033	0.225	0.311
z-IMT CCD	-0.29	0.004	0.28	0.005	-0.05	0.631	0.29	<0.001	<0.001	0.018	<0.001	0.001	0.833
z-DSist CCI	0.12	0.092	0.15	0.027	0.13	0.039	0.19	0.037	0.532	0.911	0.476	0.923	0.545
z-DD CCI	0.09	0.206	0.14	0.035	0.16	0.012	0.29	<0.001	0.298	0.469	0.003	0.812	<0.001
z-IMT CCI	0.11	0.115	0.14	0.043	0.07	0.178	0.18	0.004	0.695	0.735	0.312	0.513	0.390
z-DSist FCD	0.32	0.003	0.36	<0.001	-0.16	0.118	0.36	<0.001	0.807	0.004	0.708	0.001	0.952
z-DD FCD	0.34	0.001	0.35	<0.001	-0.18	0.077	0.33	<0.001	0.827	0.002	0.890	0.001	0.765
z-IMT FCD	-0.23	0.338	-0.25	0.296	0.14	0.552	-0.40	0.065	0.674	0.335	0.470	0.294	0.323
z-DSist FCI	0.11	0.123	0.14	0.034	0.09	0.194	0.29	<0.001	0.767	0.838	0.086	0.610	<0.001
z-DD FCI	0.09	0.198	0.12	0.071	0.08	0.208	0.26	<0.001	0.690	0.948	0.014	0.730	0.002
z-IMT FCI	0.08	0.617	0.17	0.250	-0.12	0.379	-0.01	0.919	0.101	0.372	0.542	0.173	0.001
Rigidez arterial local													
z-ME CCD	0.05	0.620	0.12	0.226	-0.02	0.822	0.13	0.162	0.205	0.650	0.463	0.028	0.864
z-ME CCI	-0.03	0.746	0.06	0.405	0.11	0.161	0.12	0.080	0.242	0.280	0.057	0.697	0.213
z-ME FCD	0.15	0.179	0.07	0.493	-0.08	0.422	0.00	0.981	0.103	0.177	0.189	0.353	0.343
z-ME FCI	-0.04	0.596	-0.06	0.407	0.04	0.579	-0.01	0.863	0.115	0.993	0.703	0.360	0.287
Rigidez arterial regional													
z-VOPcf	0.00	0.991	-0.03	0.775	-0.02	0.790	0.00	1.00	0.649	0.876	0.989	0.959	0.610

z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el periodo analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Análisis estadístico: correlaciones de orden cero y test de William para la comparación entre las correlaciones.

Tabla 3. Análisis comparativo de los niveles de asociación (Test de William) entre características arteriales (scores-z) y características antropométricas al nacimiento, a los 18 años y/o cambios antropométricos en los periodos 0-6 años , 6-18 años y 0-18 años. Cohorte Adolescente (n=340)

	Correlaciones de orden cero										Test de William (Comparación entre correlaciones)									
	Δ z-IMC (0-6 a.)		Δ z-IMC (0-18 a.)		Δ z-IMC (6-18 a.)		z-PT (al nacer)		z-IMC (18 a.)		I-2	I-3	I-4	I-5	2-3	2-4	2-5	3-4	3-5	
	R	ρ	R	ρ	R	ρ	R	ρ	R	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos , parámetros derivados de la onda de pulso																				
z-PAS	0.08	0.234	0.14	0.021	0.09	0.172	0.01	0.931	0.25	<0.001	0.411	0.905	0.488	0.010	0.421	0.203	0.040	0.458	0.009	
z-PAD	-0.02	0.757	0.02	0.798	0.07	0.286	0.03	0.581	0.17	0.002	0.623	0.283	0.609	0.004	0.424	0.922	0.006	0.711	0.107	
z-PP	0.10	0.111	0.14	0.016	0.04	0.478	-0.02	0.715	0.15	0.007	0.541	0.473	0.002	0.460	0.108	0.118	0.854	0.579	0.077	
z-PAM	0.02	0.732	0.08	0.206	0.09	0.162	0.03	0.660	0.24	<0.001	0.438	0.403	0.954	0.001	0.873	0.283	0.003	0.577	0.014	
z-aPAS	0.02	0.765	0.07	0.226	0.05	0.461	0.10	0.081	0.27	<0.001	0.464	0.721	0.421	<0.001	0.749	0.775	<0.001	0.641	0.000	
z-aPAD	0.002	0.977	0.03	0.613	-0.01	0.818	0.09	0.135	0.14	0.011	0.692	0.886	0.396	0.038	0.523	0.568	0.050	0.353	0.016	
z-aPP	0.02	0.773	0.05	0.394	0.06	0.301	0.04	0.504	0.18	0.001	0.663	0.634	0.844	0.017	0.873	0.924	0.020	0.853	0.053	
z-AIx	0.02	0.744	0.02	0.682	0.03	0.602	-0.01	0.931	-0.02	0.774	0.944	0.906	0.495	0.008	0.874	0.772	0.471	0.714	0.428	
z-AIx@75	-0.05	0.416	0.004	0.948	0.09	0.159	0.07	0.265	0.01	0.918	0.451	0.287	0.266	0.110	0.172	0.523	0.970	0.853	0.204	
z-AP	0.02	0.735	0.02	0.741	0.02	0.744	0.0003	0.996	-0.02	0.693	1.000	0.987	0.850	<0.001	0.992	0.849	0.470	0.398	0.526	
z-Pf	0.06	0.397	0.06	0.308	0.02	0.707	-0.02	0.755	0.11	0.047	0.967	0.643	0.459	0.432	0.535	0.449	0.376	0.719	0.161	
z-Pb	0.11	0.096	0.06	0.309	-0.08	0.211	0.05	0.402	0.06	0.289	0.519	0.028	0.578	0.484	0.030	0.925	0.990	0.243	0.030	
Parámetros estructurales arteriales																				
z-DSist CCD	0.09	0.146	0.15	0.015	0.10	0.123	-0.02	0.692	0.26	<0.001	0.437	0.905	0.273	0.012	0.423	0.098	0.041	0.269	0.009	
z-DD CCD	0.08	0.208	0.14	0.021	0.09	0.129	-0.003	0.962	0.26	<0.001	0.413	0.905	0.291	0.006	0.424	0.164	0.026	0.392	0.006	
z-IMT CCD	0.04	0.501	0.03	0.604	0.12	0.060	0.002	0.967	0.12	0.032	0.900	0.341	0.716	0.238	0.153	0.787	0.104	0.277	0.949	
z-DSist CCI	0.11	0.077	0.13	0.034	0.10	0.100	-0.01	0.883	0.25	<0.001	0.811	0.905	0.248	0.034	0.632	0.174	0.026	0.312	0.015	
z-DD CCI	0.10	0.121	0.12	0.054	0.09	0.136	0.03	0.597	0.28	<0.001	0.822	0.905	0.513	0.007	0.632	0.382	0.003	0.581	0.002	
z-IMT CCI	0.12	0.069	0.06	0.283	0.09	0.150	-0.01	0.868	0.13	0.020	0.440	0.721	0.212	0.860	0.634	0.772	0.205	0.359	0.524	
z-DSist FCD	0.12	0.233	0.08	0.418	0.18	0.057	0.02	0.840	0.34	<0.001	0.708	0.647	0.537	0.036	0.309	0.712	0.002	0.345	0.133	
z-DD FCD	0.11	0.281	0.08	0.437	0.18	0.069	0.01	0.957	0.32	<0.001	0.755	0.593	0.522	0.046	0.309	0.667	0.004	0.316	0.140	
z-IMT FCD	0.15	0.496	0.17	0.390	0.19	0.363	-0.16	0.423	0.27	0.149	0.936	0.886	0.380	0.607	0.924	0.343	0.582	0.339	0.697	
z-DSist FCI	0.11	0.292	0.11	0.244	0.11	0.273	-0.02	0.870	0.26	0.003	0.986	0.988	0.440	0.148	0.960	0.422	0.077	0.446	0.120	
z-DD FCI	0.09	0.407	0.10	0.307	0.10	0.322	0.01	0.951	0.26	0.003	0.943	0.940	0.607	0.100	0.984	0.578	0.059	0.597	0.097	
z-IMT FCI	0.01	0.967	-0.15	0.445	-0.26	0.190	0.27	0.162	0.33	0.068	0.160	0.328	0.437	0.151	0.589	0.215	0.005	0.136	0.002	

Tabla 3 (Continuación)

Rigidez arterial local																			
z-ME CCD	-0.05	0.485	0.02	0.788	0.06	0.317	0.12	0.043	0.21	<0.001	0.360	0.196	0.102	<0.001	0.528	0.327	0.003	0.581	0.016
z-ME CCI	0.02	0.787	0.06	0.296	0.06	0.345	0.13	0.029	0.31	<0.001	0.551	0.639	0.288	<0.001	0.954	0.498	0.003	0.520	<0.001
z-ME FCD	-0.03	0.793	0.02	0.821	-0.10	0.308	-0.09	0.364	-0.07	0.443	0.648	0.601	0.725	0.721	0.230	0.503	0.306	0.953	0.764
z-ME FCI	-0.14	0.175	-0.05	0.630	-0.09	0.351	0.12	0.223	0.09	0.309	0.408	0.706	0.118	0.032	0.689	0.298	0.109	0.222	0.070
Rigidez arterial regional																			
			0.01	0.802	-0.03	0.621	0.03	0.632	0.03	0.599	0.944	0.633	0.862	0.770	0.523	0.845	0.716	0.579	0.337

z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ: delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de p < 0.05 se consideró como estadísticamente significativo. Análisis estadístico: correlaciones de orden cero y test de William para la comparación entre las correlaciones.

Tabla 4. Análisis comparativo de las asociaciones entre parámetros CV y antropométricos: Cohorte Infantil vs Cohorte Adolescente

	Correlaciones de orden cero										Test de William (Comparación entre					
	Cohorte Infantil (632)					Cohorte Adolescente (n=340)					1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2 vs 5
	Δ z-PT (0-2 a.)		Δ z-IMC (0-6 a.)		Δ z-IMC (0-6 a.)	Δ z-IMC (0-18 a.)		Δ z-IMC (6-18 y.)								
	[1]		[2]			[3]		[4]		[5]						
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	p	p	p	p	p	
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos , parámetros derivados de la onda de pulso																
z-PAS	0.16	0.026	0.20	0.003	0.08	0.234	0.14	0.021	0.09	0.172	0.320	0.802	0.384	0.613	0.449	0.169
z-PAD	0.13	0.064	0.16	0.019	-0.02	0.757	0.02	0.798	0.07	0.286	0.065	0.175	0.458	0.708	0.084	0.264
z-PP	0.05	0.474	0.06	0.389	0.10	0.111	0.14	0.016	0.04	0.478	0.538	0.266	0.624	0.902	0.322	0.806
z-PAM	0.16	0.027	0.19	0.005	0.02	0.732	0.08	0.206	0.09	0.162	0.083	0.320	0.383	0.705	0.170	0.211
z-aPAS	0.18	0.008	0.20	0.003	0.02	0.765	0.07	0.226	0.05	0.461	0.047	0.159	0.097	0.794	0.095	0.055
z-aPAD	0.14	0.040	0.16	0.017	0.002	0.977	0.03	0.613	-0.01	0.818	0.080	0.163	0.058	0.797	0.098	0.031
z-aPP	0.06	0.396	0.07	0.312	0.02	0.773	0.05	0.394	0.06	0.301	0.614	0.900	0.930	0.899	0.801	0.899
z-Alx	-0.16	0.017	-0.17	0.009	0.02	0.744	0.02	0.682	0.03	0.602	0.023	0.023	0.016	0.897	0.016	0.011
z-Alx@75	-0.16	0.020	-0.16	0.014	-0.05	0.416	0.004	0.948	0.09	0.159	0.169	0.041	0.002	0.962	0.041	0.002
z-AP	-0.15	0.027	-0.14	0.030	0.02	0.735	0.02	0.741	0.02	0.744	0.035	0.032	0.032	0.898	0.043	0.043
z-Pf	0.11	0.092	0.13	0.053	0.06	0.397	0.06	0.308	0.02	0.707	0.534	0.534	0.263	0.802	0.383	0.063
z-Pb	0.01	0.938	-0.004	0.949	0.11	0.096	0.06	0.309	-0.08	0.211	0.215	0.537	0.266	0.883	0.429	0.347
Parámetros estructurales arteriales																
z-DSist	0.08	0.455	0.24	0.016	0.09	0.146	0.15	0.015	0.10	0.123	0.924	0.503	0.248	0.121	0.377	0.173
z-DD CCD	0.07	0.506	0.22	0.024	0.08	0.208	0.14	0.021	0.09	0.129	0.924	0.404	0.849	0.148	0.435	0.208
z-IMT CCD	-0.29	0.004	0.28	0.005	0.04	0.501	0.03	0.604	0.12	0.060	0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.015	0.115
z-DSist CCI	0.12	0.092	0.15	0.027	0.11	0.077	0.13	0.034	0.10	0.100	0.900	0.900	0.803	0.706	0.801	0.530
z-DD CCI	0.09	0.206	0.14	0.035	0.10	0.121	0.12	0.054	0.09	0.136	0.901	0.708	0.940	0.531	0.802	0.531
z-IMT CCI	0.11	0.115	0.14	0.043	0.12	0.069	0.06	0.283	0.09	0.150	0.900	0.535	0.803	0.708	0.318	0.531
z-DSist	0.32	0.003	0.36	<0.001	0.12	0.233	0.08	0.418	0.18	0.057	0.100	0.050	0.244	0.725	0.021	0.129
z-DD FCD	0.34	0.001	0.35	0.001	0.11	0.281	0.08	0.437	0.18	0.069	0.058	0.033	0.180	0.930	0.026	0.153
z-IMT FCD	-0.23	0.338	-0.25	0.296	0.15	0.496	0.17	0.390	0.19	0.363	0.173	0.151	0.131	0.942	0.131	0.113
z-DSist FCI	0.11	0.123	0.14	0.034	0.11	0.292	0.11	0.244	0.11	0.273	0.992	0.977	0.992	0.773	0.773	0.773
z-DD FCI	0.09	0.198	0.12	0.071	0.09	0.407	0.10	0.307	0.10	0.322	0.970	0.924	0.924	0.774	0.848	0.848
z-IMT FCI	0.08	0.617	0.17	0.250	0.01	0.967	-0.15	0.445	-0.26	0.190	0.751	0.296	0.118	0.679	0.145	0.048
Rigidez arterial local																
z-ME CCD	0.05	0.620	0.12	0.226	-0.05	0.485	0.02	0.788	0.06	0.317	0.355	0.781	0.926	0.515	0.353	0.576
z-ME CCI	-0.03	0.746	0.06	0.405	0.02	0.787	0.06	0.296	0.06	0.345	0.570	0.306	0.306	0.306	0.991	0.955
z-ME FCD	0.15	0.179	0.07	0.493	-0.03	0.793	0.02	0.821	-0.10	0.308	0.160	0.309	0.051	0.530	0.698	0.186
z-ME FCI	-0.04	0.596	-0.06	0.407	-0.14	0.175	-0.05	0.630	-0.09	0.351	0.343	0.925	0.637	0.851	0.925	0.777
Rigidez arterial regional																
z-VOPcf	-0.001	0.991	-0.03	0.775	0.01	0.912	0.01	0.802	-0.03	0.621	0.908	0.9082	0.761	0.761	0.753	0.95

z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Análisis estadístico: correlaciones de orden cero y test de William para la comparación entre las correlaciones.

8.3. Estructura y función arterial a los 6 años: asociaciones independientes con el Δz -score entre los 0 y los 2 años de edad

La **Tabla 5** muestra las asociaciones (correlaciones parciales) entre las características hemodinámicas y estructurales arteriales a los 6 años y el Δz -PT 0-2 años, antes y luego de ajustar (controlar) por: (a) z-PT al nacer y (b) z-PT al nacer y z-IMC a los 6 años.

Los resultados muestran que diversas variables se mantuvieron significativas al ajustar sólo por z-PT al nacer [**Tabla 5**]. Sin embargo, luego de agregar al ajuste el z-IMC al momento del estudio (6 años), se mantuvieron significativas únicamente las asociaciones con la z-aPAS ($R=0,14$, $p=0.041$; pero no z-pPAS, con un $p=0.103$) [**Tabla 5**]. Así, la asociación entre Δz -PT 0-2 y z-aPAS, aun siendo “débil”, es independiente del tamaño al nacer y al momento de la evaluación CV. Los PDOP, z-Aix@75 ($p=0.09$) y Pf ($p=0.052$) también mostraron asociaciones significativas luego del ajuste por el tamaño corporal al nacimiento. Como se mencionó anteriormente, asociaciones positivas significativas fueron halladas entre el Δz -PT 0-2 años y parámetros estructurales arteriales. Independientemente del z-PT al nacer, valores de Δz -PT 0-2 años se asociaron positivamente con el z-IMT carotideo (a derecha e izquierda) y z-diámetros arteriales (carotideos y femorales a izquierda). En consecuencia, cuanto mayor es el cambio corporal en los primeros 2 años de vida, mayores serán los diámetros y el espesor arterial a los 6 años [**Tabla 5**]. Las asociaciones entre el Δz -PT 0-2 años y los z-IMT se mantuvieron significativas aún luego de ajustar por z-PT al nacer y z-IMC actual. Por tanto, con independencia del estado nutricional al nacer y al momento del estudio, los valores de z-IMT a los 6 años se ven influenciados por el crecimiento corporal en los primeros 2 años de vida.

Los resultados no evidenciaron asociaciones significativas entre el Δz -PT 0-2 años y los valores de rigidez arterial (regional o local), tanto antes (correlaciones de orden cero), como después (correlaciones parciales) de ajustar por las variables z-PT al nacer y z-IMC actual [**Tabla 5**].

Tabla 5. Correlaciones de orden cero y parciales entre parámetros arteriales (scores-z) y cambios en la variable z-score peso para la talla en el período 0-2 años. Cohorte Infantil (n=632)

Δ z-PT (0-2 a.)						
	Correlaciones de orden cero		Correlación parcial ¹		Correlación Parcial ²	
	R	p	R	p	R	p
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de						
z-PAS	0.16	0.026	0.26	<0.001	0.11	0.103
z-PAD	0.13	0.064	0.21	0.003	0.10	0.136
z-PP	0.05	0.474	0.09	0.197	0.02	0.756
z-PAM	0.16	0.027	0.25	<0.001	0.12	0.082
z-aPAS	0.18	0.008	0.27	<0.001	0.14	0.041
z-aPAD	0.14	0.040	0.21	0.002	0.10	0.136
z-aPP	0.06	0.396	0.10	0.135	0.06	0.379
z-Alx	-0.16	0.017	-0.12	0.085	-0.02	0.797
z-Alx@75	-0.16	0.020	-0.18	0.009	-0.06	0.419
z-AP	-0.15	0.027	-0.09	0.167	-0.02	0.762
z-Pf	0.11	0.092	0.13	0.052	0.04	0.528
z-Pb	0.01	0.938	0.04	0.545	0.03	0.619
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist	0.08	0.455	0.12	0.250	-0.06	0.595
z-DD CCD	0.07	0.506	0.11	0.277	-0.06	0.569
z-IMT CCD	-0.29	0.004	0.34	0.001	0.27	0.008
z-DSist CCI	0.12	0.092	0.26	<0.001	0.13	0.058
z-DD CCI	0.09	0.206	0.24	<0.001	0.12	0.088
z-IMT CCI	0.11	0.115	0.20	0.004	0.13	0.048
z-DSist	0.32	0.003	0.28	0.008	0.08	0.472
z-DD FCD	0.34	0.001	0.30	0.005	0.12	0.288
z-IMT FCD	-0.23	0.338	-0.19	0.451	0.07	0.777
z-DSist FCI	0.11	0.123	0.21	0.003	0.07	0.353
z-DD FCI	0.09	0.198	0.18	0.009	0.05	0.453
z-IMT FCI	0.08	0.617	0.00	0.991	-0.01	0.956
Rigidez arterial local						
z-ME CCD	0.05	0.620	0.05	0.644	-0.03	0.750
z-ME CCI	-0.03	0.746	0.05	0.528	-0.01	0.888
z-ME FCD	0.15	0.179	0.12	0.270	0.13	0.223
z-ME FCI	-0.04	0.596	-0.02	0.796	-0.01	0.888
Rigidez arterial regional						
z-VOPcf	0.00	0.991	-0.02	0.827	-0.03	0.766

z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ: delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Correlaciones parciales: (1) controlando para la variables z-score de peso para la talla al nacer; (2) controlando para z-score de peso para la talla al nacer y el z-score para el índice de masa corporal al momento de la evaluación arterial (6 años).

8.4. Estructura y función arterial a los 6 y 18 años: asociaciones independientes con el Δz -IMC (índice de masa corporal) entre 0 y 6 años de edad

La **Tabla 6** muestra las correlaciones entre los z-CV (a los 6 y 18 años) y el Δz -IMC 0-6 años.

En niños, los parámetros z-pPAS, z-pPAD, z-PAM, z-aPAS y z-aPAM correlacionaron de forma positiva con el Δz -IMC 0-6 años. Estas asociaciones se mantuvieron significativas luego de controlar las variables z-PT al nacer, pero mostraron dependencia del z-IMC actual (a los 6 y 18 años). Alx y Alx@75 mostraron asociaciones negativas y significativas tras controlar por z-PT al nacer, siendo estas asociaciones positivas al controlar por z-IMC actual ($R=0,14$, $P=0,0034$; $r=0,19$, $P=0,005$). Los z-IMT carotideos se asociaron con el Δz -IMC 0-6 años, independientemente del z-PT al nacer y el z-IMC actual. Similares resultados se encontraron con el z-IMT femoral a izquierda (z-IMT FCI) y su diámetro diastólico (z-DD FCD).

Los parámetros cardiovasculares a los 18 años no se asociaron con el Δz -IMC 0-6 años (correlaciones de orden cero). Sin embargo, varias correlaciones se hicieron estadísticamente significativas luego de controlar por la variable z-PT al nacer y z-IMC actual (en el mismo modelo). Por lo tanto, los cambios corporales entre los 0 y los 6 años podrían contribuir a explicar las características CV a los 18 años. A diferencia de lo observado a los 6 años, el Δz -IMC no se asocia con características CV a los 18 años, luego de ajustar por variables antropométricas al nacer y/o actuales.

8.5. Estructura y función arterial a los 18 años: asociaciones independientes con el Δz -IMC 0-18 años y 6-18 años

En las **Tablas 7 y 8** se muestran las asociaciones entre los z-CV y el Δz -IMC 0-18 (**Tabla 7**) y Δz -IMC 6-18 años (**Tabla 8**). No se evidenciaron asociaciones independientes entre las propiedades CV a los 18 años y el crecimiento global (0-18) o tardío (6-18), evaluado como cambios en z-IMC en estos períodos; siendo la única excepción el z-pPP (para el Δz -IMC 0-18 años; $p=0,017$) y el z-DSist CCD (para Δz -IMC 6-18 años; $p=0,035$). Por lo tanto, los cambios corporales globales desde el nacimiento o la niñez hasta los 18 años de edad no contribuirían de forma independiente a explicar las variaciones interindividuales en características CV a los 18 años.

Sistema arterial de niños y adolescentes: asociación con cambios corporales durante el crecimiento

Tabla 6. Correlaciones de orden cero y parciales entre parámetros arteriales (scores-z) y cambios en la variable z-score peso para la talla en el periodo 0-6 años.
Cohortes Infantil (n=632) y Adolescente (n=340)
 Δ z-IMC (0-6 a.)

	Cohorte Infantil (n=632)						Cohorte Adolescente (n=340)							
	Correlaciones de		Correlación parcial ¹		Correlación parcial ²		Correlaciones de		Correlación parcial ¹		Correlación parcial ²		Correlación parcial ³	
	R	ρ	R	ρ	R	ρ	R	ρ	R	ρ	R	ρ	R	ρ
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso														
z-PAS	0.20	0.003	0.28	<0.001	-0.04	0.588	0.08	0.234	0.13	0.049	0.02	0.805	0.18	0.008
z-PAD	0.16	0.019	0.22	0.001	0.03	0.621	-0.02	0.757	0.01	0.890	-0.08	0.239	0.04	0.558
z-PP	0.06	0.389	0.09	0.195	-0.11	0.095	0.10	0.111	0.14	0.037	0.08	0.245	0.17	0.013
z-PAM	0.19	0.005	0.26	<0.001	0.00	0.961	0.02	0.732	0.07	0.302	-0.05	0.483	0.11	0.097
z-aPAS	0.20	0.003	0.26	<0.001	-0.04	0.529	0.02	0.765	0.16	0.014	0.05	0.483	0.20	0.003
z-aPAD	0.16	0.017	0.21	0.001	-0.04	0.567	0.00	0.977	0.11	0.083	0.06	0.380	0.12	0.074
z-aPP	0.07	0.312	0.10	0.135	0.03	0.624	0.02	0.773	0.08	0.228	0.00	0.977	0.11	0.088
z-Alx	-0.17	0.009	-0.13	0.045	0.14	0.034	0.02	0.744	0.03	0.676	0.04	0.555	0.04	0.519
z-Alx@75	-0.16	0.014	-0.17	0.009	0.19	0.005	-0.05	0.416	0.00	0.984	0.00	0.976	0.04	0.562
z-AP	-0.14	0.030	-0.09	0.161	0.12	0.056	0.02	0.735	0.04	0.590	0.05	0.439	0.05	0.485
z-Pf	0.13	0.053	0.14	0.036	-0.09	0.173	0.06	0.397	0.07	0.322	0.02	0.820	0.08	0.228
z-Pb	0.00	0.949	0.02	0.747	0.00	0.956	0.11	0.096	0.24	<0.001	0.24	<0.001	0.23	0.001
Parámetros estructurales arteriales														
z-DSist CCD	0.24	0.016	0.29	0.003	0.05	0.639	0.09	0.146	0.12	0.066	0.00	0.968	0.17	0.011
z-DD CCD	0.22	0.024	0.28	0.005	0.02	0.838	0.08	0.208	0.13	0.054	0.01	0.917	0.18	0.008
z-IMT CCD	0.28	0.005	0.29	0.003	0.33	0.001	0.04	0.501	0.07	0.268	0.02	0.763	0.13	0.054
z-DSist CCI	0.15	0.027	0.25	<0.001	-0.02	0.779	0.11	0.077	0.17	0.009	0.06	0.321	0.23	0.001
z-DD CCI	0.14	0.035	0.26	<0.001	0.03	0.623	0.10	0.121	0.20	0.002	0.09	0.189	0.26	<0.001
z-IMT CCI	0.14	0.043	0.20	0.002	0.13	0.044	0.12	0.069	0.17	0.007	0.13	0.048	0.24	<0.001
z-DSist FCD	0.36	<0.001	0.33	0.002	-0.17	0.105	0.12	0.233	0.22	0.032	0.08	0.428	0.32	0.002
z-DD FCD	0.35	0.001	0.31	0.003	-0.18	0.094	0.11	0.281	0.18	0.075	0.05	0.645	0.28	0.007
z-IMT FCD	-0.25	0.296	-0.21	0.397	0.74	<0.001	0.15	0.496	0.04	0.865	-0.10	0.645	0.12	0.607
z-DSist FCI	0.14	0.034	0.22	0.001	-0.15	0.033	0.11	0.292	0.16	0.136	0.04	0.685	0.22	0.039
z-DD FCI	0.12	0.071	0.19	0.004	-0.15	0.032	0.09	0.407	0.15	0.164	0.03	0.769	0.20	0.056
z-IMT FCI	0.17	0.250	0.12	0.413	0.36	0.013	0.01	0.967	0.36	0.073	0.26	0.218	0.30	0.149
Rigidez arterial local														
z-ME CCD	0.12	0.226	0.13	0.203	0.00	0.977	-0.05	0.485	0.08	0.229	-0.01	0.850	0.12	0.080
z-ME CCI	0.06	0.405	0.14	0.073	0.12	0.130	0.02	0.787	0.19	0.003	0.07	0.320	0.24	<0.001
z-ME FCD	0.07	0.493	0.04	0.741	0.06	0.581	-0.03	0.793	-0.15	0.144	-0.14	0.184	-0.21	0.042
z-ME FCI	-0.06	0.407	-0.04	0.524	-0.09	0.214	-0.14	0.175	-0.08	0.436	-0.14	0.205	-0.12	0.241
Rigidez arterial regional														
z-VOPcf	-0.03	0.775	-0.04	0.625	-0.15	0.083	0.01	0.912	0.05	0.475	0.04	0.560	0.04	0.566

z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el periodo analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Correlaciones parciales: (1) controlando para la variables z-score de peso para la talla al nacer; (2) controlando para z-score de peso para la talla al nacer y el z-score para el índice de masa corporal al momento de la evaluación arterial (6 años); (3) controlando para z-score de peso para la talla al nacer y el cambio en z-score para el índice de masa corporal en el periodo 6-18 años.

Tabla 7. Correlaciones de orden cero y parciales entre parámetros arteriales (scores-z) y cambios en la variable z-score índice de masa corporal en el período 0-18 años. Cohorte Adolescente (n=340)

Δ z-IMC (0-18 a.)						
	Correlaciones de orden cero		Correlación parcial ¹		Correlación parcial ²	
	R	p	R	p	R	p
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso						
z-PAS	0.14	0.021	-0.14	0.682	-0.19	0.595
z-PAD	0.02	0.798	-0.03	0.923	0.37	0.291
z-PP	0.14	0.016	-0.13	0.712	-0.73	0.017
z-PAM	0.08	0.206	-0.07	0.836	0.21	0.558
z-aPAS	0.07	0.226	0.27	0.419	0.31	0.388
z-aPAD	0.03	0.613	-0.10	0.777	0.02	0.962
z-aPP	0.05	0.394	0.61	0.045	0.57	0.084
z-Alx	0.02	0.682	-0.06	0.851	0.23	0.527
z-Alx@75	0.00	0.948	-0.13	0.704	0.13	0.720
z-AP	0.02	0.741	-0.08	0.818	0.16	0.668
z-Pf	0.06	0.308	0.05	0.895	0.16	0.660
z-Pb	0.06	0.309	0.15	0.658	0.15	0.679
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist	0.15	0.015	0.07	0.846	0.23	0.517
z-DD CCD	0.14	0.021	0.04	0.902	0.25	0.494
z-IMT CCD	0.03	0.604	0.15	0.667	-0.26	0.468
z-DSist CCI	0.13	0.034	0.11	0.755	0.07	0.844
z-DD CCI	0.12	0.054	0.08	0.820	0.10	0.789
z-IMT CCI	0.06	0.283	-0.05	0.895	0.06	0.878
z-DSist	0.08	0.418	0.01	0.967	0.20	0.575
z-DD FCD	0.08	0.437	-0.08	0.806	0.18	0.615
z-IMT FCD	0.17	0.390	0.31	0.354	-0.16	0.656
z-DSist FCI	0.11	0.244	-0.02	0.948	0.12	0.750
z-DD FCI	0.10	0.307	-0.17	0.622	0.10	0.784
z-IMT FCI	-0.15	0.445	0.08	0.813	0.13	0.731
Rigidez arterial local						
z-ME CCD	0.02	0.788	0.38	0.254	0.33	0.359
z-ME CCI	0.06	0.296	0.37	0.267	0.44	0.208
z-ME FCD	0.02	0.821	-0.31	0.358	-0.37	0.298
z-ME FCI	-0.05	0.630	-0.52	0.105	-0.29	0.409
Rigidez arterial regional						
z-VOPcf	0.01	0.802	-0.29	0.387	0.32	0.367

z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ: delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtico. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de p < 0.05 se consideró como estadísticamente significativo. Correlaciones parciales: (1) controlando para la variables z-score de peso para la talla al nacer; (2) controlando para z-score de peso para la talla al nacer y el z-score para el índice de masa corporal al momento de la evaluación arterial (18 años).

8.6. Propiedades hemodinámicas y arteriales a los 6 y 18 años: impacto jerárquico de las variables antropométricas

Los modelos de regresión múltiple (RLM) permitieron analizar la contribución de los cambios antropométricos relacionados con el crecimiento, considerando y comparando el z-PT al nacer, el z-IMC actual y la interacción entre las variables [Tablas suplementarias S3-S12].

En la cohorte de niños, las variaciones interindividuales en pPA y aPA (z-pPAS, z-pPAD, z-pPP, z-pPAM y las variables análogas a nivel aórtico) fueron únicamente explicadas por el z-IMC actual, mientras que los niveles de z-PDOP fueron explicados por el z-IMC (z-Alx@75, z-Pf, z-Pb), el Δ z-PT 0-2 años (z-Alx, z-AP), el Δ z-IMC 0-6 años (z-Alx) y por la variable de interacción entre Δ z-IMC 0-6 años y el z-IMC actual (z-AP).

Los niveles de score z de las variables CV estructurales fueron explicadas principalmente por el z-IMC actual, mientras que los parámetros de rigidez arterial no mostraron asociaciones con variable antropométricas [Tablas Suplementarias S3-S6].

En la cohorte de adolescentes, el Δ z-IMC 0-6 años mostró capacidad explicatoria de los valores z-CV al interactuar con el z-IMC actual (más precisamente para las variables z-IMT femorales a derecha e izquierda) [Tablas suplementarias S7 y S8]. Adicionalmente, el Δ z-IMC 0-18 años tuvo capacidad explicatoria interactuando con el z-IMC actual, pero para las variables z-aPAD, y los scores z para los diámetros femorales diastólico y sistólico a derecha. También interactuando con el z-PT al nacer para las variables z-aPAD y z-PP) [Tablas suplementarias S9 y S10]. El período de crecimiento representado por Δ z-IMC 6-18 años no mostró capacidad explicatoria para las variables z-CV estudiadas [Tablas suplementarias S11 y S12]. El z-IMC actual siempre fue la variable con mayor capacidad explicatoria. Comparado con el z-IMC actual, los cambios corporales durante el crecimiento intermedio (Δ z-IMC 0-6 años), tardío (Δ z-IMC 6-18 años) o global (Δ z-IMC 0-18 años) prácticamente no explicarían las variaciones en las variables CV estudiadas a los 18 años.

Por lo tanto, y analizando los resultados en conjunto, podemos decir que las variables CV se asociaron mayoritariamente al estado antropométrico al momento del estudio de las mismas (a los 6 y a los 18 años de edad, en promedio). Los cambios en z-IMC durante el crecimiento de los individuos tienen una pequeña influencia sobre las variables CV, la cual se debe mayormente a la interacción entre estas variables de crecimiento (deltas) y el z-IMC actual.

8.7. Función arterial a los 6 y 18 años de edad: Impacto de los cambios corporales vs. factores de riesgo antropométricos y cardiovasculares (FRCV)

Se muestran en las [Tablas 9 y Suplementaria S13](#) los modelos de RLM para las variables z-CV (dependientes) en la cohorte de niños. Los parámetros de z-pPA fueron explicados mayormente por el z-IMC actual, mientras que los parámetros de z-aPA y PDOP se asociaron fundamentalmente con los valores de z-PAS (incluido como factor de riesgo). Los Δ 0-2 años y Δ 0-6 años (de las variables z-PT y z-IMC, respectivamente) contribuyeron poco a explicar las variables hemodinámicas centrales y periféricas a los 6 años de edad, en comparación con otros factores de riesgo (ejemplo, niveles elevados de pPAS o z-IMC) al momento del estudio.

Los resultados en cuanto a las variables explicatorias para las variaciones estructurales fueron heterogéneos. A los 6 años, las variaciones interindividuales en scores z de diámetros sistólicos y diastólicos carotídeos se asociaron con el z-IMC actual y el z-pPAS. Al considerar los scores z de los diámetros femorales y los IMT (carotídeos y femorales), las variables fueron: a) z-IMC actual (para z-IMT CCD y z-diámetros femorales); b) Δ z-IMC 0-6 años (para z-IMT FCD y diámetros femorales); c) Δ z-PT 0-2 años (para z-IMT CCD) y d) z-PT al nacer (para z-IMT CCD). Las variaciones en los parámetros de rigidez arterial no se asociaron con los parámetros de cambios antropométricos [\[Tabla 9\]](#).

En cuanto a la Cohorte Adolescente [\[Tabla 10, Tabla Suplementaria S14\]](#), las variables independientes que se mantuvieron significativas en todos los modelos ($p < 0,05$) fueron z-pPAS y valores actuales de z-IMC [\[Tabla 10\]](#). En consecuencia, a los 18 años ni el z-PT al nacimiento ni los cambios antropométricos a lo largo del crecimiento (temprano, intermedio, tardío o global) explicaron las diferencias interindividuales en las variables CV (con la única excepción de la interacción entre z-IMC actual y Δ z-IMC 0-6 años para el z-IMT CCD) [\[Tabla 10\]](#).

Del análisis de los resultados descritos para ambas cohortes y considerando la exposición a FRCV, podemos afirmar que: 1) el z-IMC actual resultó la variable mayormente asociada a las características CV; 2) cuanto mayor la edad del individuo, las propiedades CV (ejemplo, las variaciones en el z-IMT CCD) se explican en menor magnitud por los cambios corporales durante las etapas más tempranas del crecimiento.

Tabla 8. Correlaciones de orden cero y parciales entre parámetros arteriales (scores-z) y cambios en la variable z-score índice de masa corporal en el período 6-18 años. Cohorte Adolescente (n=340)

Δ z-IMC (6-18 a.)						
	Correlaciones de orden cero		Correlación parcial ¹		Correlación parcial ²	
	R	p	R	p	R	p
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso						
z-PAS	0.09	0.172	-0.29	0.453	-0.24	0.566
z-PAD	0.07	0.286	-0.31	0.419	-0.23	0.591
z-PP	0.04	0.478	0.04	0.918	0.01	0.980
z-PAM	0.09	0.162	-0.35	0.357	-0.27	0.521
z-aPAS	0.05	0.461	-0.22	0.565	-0.65	0.079
z-aPAD	-0.01	0.818	-0.42	0.260	-0.42	0.305
z-aPP	0.06	0.301	0.12	0.749	-0.51	0.193
z-Alx	0.03	0.602	-0.56	0.114	-0.51	0.200
z-Alx@75	0.09	0.159	-0.53	0.142	-0.45	0.264
z-AP	0.02	0.744	-0.56	0.114	-0.49	0.219
z-Pf	0.02	0.707	-0.14	0.725	-0.31	0.453
z-Pb	-0.08	0.211	-0.20	0.598	-0.37	0.364
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist	0.10	0.123	-0.55	0.123	-0.74	0.035
z-DD CCD	0.09	0.129	-0.38	0.308	-0.59	0.120
z-IMT CCD	0.12	0.060	0.20	0.600	-0.14	0.747
z-DSist CCI	0.10	0.100	-0.18	0.651	-0.23	0.583
z-DD CCI	0.09	0.136	-0.10	0.804	-0.11	0.791
z-IMT CCI	0.09	0.150	-0.01	0.975	-0.33	0.418
z-DSist	0.18	0.057	0.14	0.722	0.13	0.754
z-DD FCD	0.18	0.069	0.10	0.795	0.30	0.475
z-IMT FCD	0.19	0.363	0.28	0.473	-0.34	0.415
z-DSist FCI	0.11	0.273	-0.04	0.927	-0.14	0.748
z-DD FCI	0.10	0.322	-0.11	0.776	0.01	0.988
z-IMT FCI	-0.26	0.190	-0.28	0.470	-0.52	0.184
Rigidez arterial local						
z-ME CCD	0.06	0.317	0.26	0.503	-0.20	0.631
z-ME CCI	0.06	0.345	0.13	0.746	-0.21	0.619
z-ME FCD	-0.10	0.308	0.12	0.759	0.66	0.075
z-ME FCI	-0.09	0.351	-0.20	0.604	0.37	0.365

Tabla 8 (Continuación)

Rigidez arterial regional						
z-VOPcf	-0.03	0.621	-0.63	0.068	-0.35	0.390

z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Correlaciones parciales: (1) controlando para la variables z-score de peso para la talla al nacer; (2) controlando para z-score de peso para la talla al nacer y el z-score para el índice de masa corporal al momento de la evaluación arterial (18 años)

Tabla 9. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes), parámetros antropométricos y Factores de Riesgo Cardiovascular (variables independientes). Cohorte Infantil (n=632)

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	-0.069	0.097		0.477		
	z-IMC actual	0.245	0.062	0.276	<0.001	1.00	0.071
z-PAD	Constante	-0.114	0.108		0.296		
	Current z-BMI	0.203	0.069	0.208	0.004	1.00	0.038
z-PP	-	-	-	-	-	-	-
z-PAM	Constante	-0.112	0.107		0.295		
	z-IMC actual	0.247	0.068	0.255	0.000	1.00	0.065
z-aPAS	Constante	0.001	0.054		0.985		
	z-PAS	0.643	0.048	0.707	<0.001	1.00	0.500
z-aPAD	Constante	-0.033	0.068		0.625		
	z-PAS	0.438	0.060	0.477	<0.001	1.00	0.223
z-aPP	Constante	0.045	0.071		0.527		
	z-PAS	0.296	0.063	0.330	<0.001	1.00	0.104
z-Alx	Constante	-0.059	0.072		0.414		
	z-PAS	-0.293	0.064	-0.323	<0.001	1.00	0.099
z-Alx@75	Constante	-0.036	0.073		0.627		
	z-PAS	-0.270	0.066	-0.295	<0.001	1.00	0.082
z-AP	Constante	-0.07	0.07		0.336		
	z-PAS	-0.23	0.06	-0.25	0.000	1.00	0.082
	z-BW for BH at birth	-0.17	0.07	-0.17	0.018	1.00	
z-Pf	Constante	0.069	0.073		0.343		
	z-PAS	0.361	0.065	0.386	<0.001	1.00	0.149
z-Pb	Constante	-0.028	0.077		0.720		
	z-PAS	0.189	0.069	0.201	0.007	1.00	0.035
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	-0.222	0.127		0.084		
	z-IMC actual	0.335	0.089	0.399	0.000		0.173
	z-PAS	-0.205	0.091	-0.238	0.027		
z-DD CCD	Constante	-0.209	0.128		0.107		
	z-IMC actual	0.325	0.090	0.385	0.001	1.05	0.141
	z-PAS	-0.200	0.092	-0.231	0.033	1.05	
z-IMT CCD	Constante	-0.147	0.146		0.317		
	Δ z-PT (0-2 a.)	0.404	0.115	0.513	0.001	1.93	0.117
	z-PT al nacer	0.334	0.159	0.306	0.039	1.93	
z-DSist CCI	Constante	-0.121	0.096		0.207		
	z-IMC actual	0.249	0.061	0.326	0.000	1.00	0.100
z-DD CCI	Constante	-0.071	0.086		0.414		
	z-IMC actual	0.339	0.080	0.467	<0.001	1.22	0.099
	Interacción: Δ z-BMI (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.050	0.023	-0.239	0.032	1.22	
z-IMT CCI	Constante	-0.118	0.123		0.340		
	z-IMC actual	0.180	0.078	0.190	0.024	1.00	0.029

Tabla 9(Continuación)

z-DSist FCD	Constante	-0.077	0.127		0.545		0.169
	Δ z-IMC (0-6 a.)	0.347	0.090	0.411	0.000	1.00	
z-DD FCD	Constante	-0.086	0.127		0.498		0.157
	Δ z-IMC (0-6 a.)	0.347	0.090	0.410	0.000	1.00	
z-IMT FCD	Constante	0.378	0.242		0.144		0.259
	Δ z-IMC (0-6 a.)	-0.751	0.319	-0.562	0.036	1.00	
z-DSist FCI	Constante	-0.161	0.113		0.157		0.034
	z-IMC actual	0.176	0.073	0.202	0.018	1.00	
z-DD FCI	Constante	-0.138	0.112		0.219		0.027
	z-IMC actual	0.159	0.073	0.185	0.030	1.00	
z-IMT FCI	Constante	-0.046	0.175		0.796		0.222
	z-PAS	-0.448	0.147	-0.499	0.005	1.00	
Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constant	0.028	0.108		0.794		0.07
	z-PAS	0.264	0.100	0.29	0.010	1.00	
z-ME CCI	Constant	0.068	0.085		0.429		0.03
	z-PAS	0.160	0.075	0.18	0.034	1.00	
z-ME FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCI	-	-	-	-	-	-	-
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	-	-	-	-	-	-	-

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R2 Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) ($FIV/1 = \text{Tolerancia}$); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el periodo analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Variables introducidas en el modelo (método "forward"): z-IMC actual, z-PT al nacer, Δ PT 0-2 años, Δ z-IMC 0-6 años, Sexo (1: femenino; 0= masculino), interacciones entre parámetros antropométricos de crecimiento y z-PT al nacimiento y z-IMC actual. Sólo se muestran las variables independientes estadísticamente significativas.

Tabla 10. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes), parámetros antropométricos y Factores de Riesgo Cardiovascular (variables independientes). Cohorte Adolescente (n=340)

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos , parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.259	0.08		0.001		
	z-IMC actual	0.210	0.07	0.209	0.002	1.00	0.049
z-PAD	-	-	-	-	-	-	-
z-PP	Constante	0.203	0.08		0.011		
	z-IMC actual	0.164	0.07	0.160	0.017	1.00	0.025
z-PP	Constante	0.201	0.08		0.010		
	z-IMC actual	0.164	0.07	0.165	0.014	1.00	0.027
z-aPAS	Constante	0.024	0.05		0.663		
	z-IMC actual	0.587	0.05	0.653	< 0.001	1.00	0.424
z-aPAD	Constante	0.039	0.07		0.591		
	z-PAS	0.422	0.06	0.426	< 0.001	1.00	0.178
z-aPP	Constante	-0.036	0.06				
	z-PAS	0.259	0.05	0.313	< 0.001	1.04	
	z-IMC actual	0.120	0.05	0.141	0.030	1.04	0.136
z-Alx	Constante	0.077	0.07		0.297		
	z-PAS	-0.126	0.06	-0.138	0.043	1.00	0.019
z-Alx@75	-	-	-	-	-	-	-
z-AP	Constante	0.071	0.07		0.324		
	z-PAS	-0.139	0.06	-0.154	0.024	1.00	0.019
z-Pf	Constante	0.015	0.07		0.829		
	z-PAS	0.270	0.06	0.313	< 0.001	1.00	0.098
z-Pb	Constante	0.070	0.07		0.334		
	z-PAS	0.219	0.06	0.245	< 0.001	1.00	0.060
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	0.080	0.08		0.309		
	z-IMC actual	0.327	0.07	0.311	< 0.001	1.00	0.097
z-DD CCD	Constante	-0.111	0.11		0.313		
	z-IMC actual	0.325	0.07	0.308	< 0.001	1.02	
	Sexo	0.335	0.15	0.143	0.029	1.02	0.118
z-IMT CCD	Constante	0.086	0.084		0.308	1.00	
	Interacción: Δ z-IMC 0-6 a.* z-IMC actual	0.134	0.045	0.200	0.003		0.035
z-DSist CCI	Constante	0.052	0.08		0.493	1.02	
	z-IMC actual	0.255	0.06	0.263	< 0.001	1.02	0.069
z-DD CCI	Constante	-0.113	0.10		0.267		
	z-IMC actual	0.252	0.06	0.267	< 0.001		
	Sexo	0.298	0.14	0.139	0.036	1.00	0.101
z-IMT CCI	Constante	0.129	0.09		0.131		
	z-IMC actual	0.196	0.07	0.182	0.008	1.00	0.033

Tabla 10 (Continuación)

z-DSist FCD	Constante	0.286	0.11		0.013		
	z-IMC actual	0.343	0.10	0.331	0.001	1.03	
	Fumador	-0.609	0.22	-0.275	0.006	1.02	
	z-PAS	-0.222	0.10	-0.223	0.025	1.01	0.239
z-DD FCD	Constante	0.249	0.12		0.035		
	z-IMC actual	0.294	0.10	0.281	0.006	1.03	
	Fumador	-0.669	0.22	-0.299	0.004	1.02	
	z-PAS	-0.201	0.10	-0.200	0.047	1.01	0.184
z-IMT FCD	Constante	0.643	0.23		0.011		
	z-IMC actual	0.594	0.18	0.559	0.004	1.02	
	Sexo	-1.067	0.39	-0.453	0.014	1.02	0.444
z-DSist FCI	Constante	0.140	0.12		0.229		
	z-IMC actual	0.303	0.12	0.278	0.010	1.00	0.066
z-DD FCD	Constante	0.077	0.12		0.513		
	z-IMC actual	0.304	0.12	0.275	0.011	1.00	0.065
z-IMT FCI	Constante	0.175	0.231		0.456		
	Hipertension	5.293	1.083	0.694	0.000	1.002	0.557
	Dislipemia	2.836	1.083	0.372	0.016	1.002	
Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	-0.061	0.07		0.377		
	z-IMC actual	0.213	0.06	0.233	0.001		
	z-PAS	0.149	0.06	0.168	0.012		0.099
z-ME CCI	Constante	-0.267	0.12		0.030		
	z-PAS	0.356	0.11	0.334	0.002	1.00	0.147
z-ME FCD	Constante	-0.267	0.12		0.030		
	z-PAS	0.356	0.11	0.334	0.002	1.00	0.111
z-ME FCI	Constante	-0.403	0.11		0.001		
	z-PAS	0.251	0.10	0.267	0.015	1.00	0.060
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	Constante	-0.055	0.07		0.401		
	z-pSBP	0.224	0.06	0.263	< 0.001	1.00	0.069

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) ($FIV/1 = \text{Tolerancia}$); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Variables introducidas en el modelo (método "forward"): z-IMC actual, z-PT al nacer, Δ z-IMC 0-6 años, Sexo (1: femenino; 0: masculino), Sedentarismo (1: sí; 0: no), Hipertensión (1: sí; 0: no), Dislipemia (1: sí; 0: no), Fumador (1: sí; 0: no). interacciones entre parámetros antropométricos de crecimiento y z-PT al nacimiento y z-IMC actual. Sólo se muestran las variables independientes estadísticamente significativas.

9. DISCUSIÓN

9.1. Aspectos biomédicos

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe la asociación entre cambios corporales relacionados con el crecimiento corporal en diferentes etapas del mismo (crecimiento temprano, intermedio, tardío, y durante toda la infancia, niñez y adolescencia) y las características hemodinámicas (centrales y periféricas) y arteriales (estructurales y funcionales) en la niñez temprana (6 años) e inicio de la adultez (18 años), ajustando estadísticamente dichas asociaciones por características antropométricas al nacimiento y al momento de la evaluación CV, y por la exposición actual a FRCV. Las asociaciones fueron evaluadas considerando tres análisis comparativos: 1) la fuerza de asociación, 2) la independencia de las asociaciones con respecto a otras características nutricionales de los sujetos estudiados y 3) el poder explicatorio de los parámetros antropométricos en relación a FRCV existentes a diferentes edades. Nuestros hallazgos principales fueron:

- En primer lugar, los cambios corporales asociados al crecimiento (en los períodos 0-2 años y 0-6 años) se asociaron con variaciones interindividuales (scores z) de las propiedades CV a los 6 años. Por el contrario, los scores z-CV a los 18 años no se asociaron con los cambios corporales en diferentes etapas del crecimiento (0-6, 6-18, 6-18 años) [Tablas 2 y 3]. Por lo tanto, al aumentar la edad del sujeto, la asociación entre las propiedades CV y los cambios corporales (por ejemplo durante la infancia), decrecería [Tabla 4].
- En segundo lugar, la fuerza de asociación entre los cambios relacionados con el crecimiento y las propiedades CV a los 6 años fue: a) igual o mayor que la observada para la antropometría al nacimiento; b) menor que la obtenida para el z-IMC al momento del estudio (a los 6 años). La mayor parte de las asociaciones entre Δz -PT 0-2 años o Δz -IMC 6 años y las propiedades CV fueron independientes del peso al nacer [Tablas 5 y 6]. Por tanto, podemos describir un “orden jerárquico” entre las variables explicatorias de las variaciones interindividuales CV a los 6 años: z-IMC actual $>$ Δz -PT 0-2 años y Δz -IMC 0-6 años $>$ z-PT al nacer [Tabla 2]. Inversamente, sólo el z-IMC actual mostró ser estadísticamente significativo en las asociaciones con las propiedades CV evaluadas a los 18 años [Tabla 3]. En suma, mientras que el z-IMC actual mostró los mayores niveles de asociación a los 6 y 18 años, los cambios corporales mostraron niveles inferiores de asociación a los 6 y casi no mostraron asociaciones a los 18 años [Tablas 2 y 3].
- Por último, en términos generales, el parámetro z-IMC al momento de la evaluación arterial fue el mayormente asociado y el que mostró la mayor capacidad explicatoria para

las variaciones interindividuales CV observadas a los 6 años. Sin embargo, los niveles de algunos parámetros fueron explicados mayormente por los cambios corporales durante el crecimiento (deltas) en etapas tempranas e intermedias o por la interacción de esto último con el z-IMC actual [Tablas Suplementarias S4 y S6]. Observamos resultados similares al analizar las asociaciones considerando la exposición a FRCV [Tabla 9]. Adicionalmente, el z-IMC actual fue la variable antropométrica con la mayor capacidad para explicar las variaciones CV a los 18 años. Resumiendo, los cambios corporales durante la niñez y/o adolescencia contribuyen a explicar las variaciones arteriales mediante su interacción con el z-IMC actual o el z-PT al nacer [Tablas Suplementarias S8, S10 Y S12]. Entre los factores asociados con el riesgo CV, el z-IMC y los valores z-score de pPAS se mostraron como principales determinantes de los scores z CV [Tabla 10].

La capacidad de los cambios corporales para explicar las variaciones CV se redujo o “desapareció”, a medida que la edad a la cual se realizó la evaluación CV aumentó (de los 6 a los 18 años). Al respecto, consideramos importante analizar dos aspectos: por un lado, que el impacto (la asociación) de los cambios antropométricos sobre las características CV evaluadas a cierta edad podría variar dependiendo del período de cambio o ganancia considerado (por ejemplo período 0-2 años en comparación con período 0-6 años). Por otro lado, la asociación entre las propiedades CV y los cambios antropométricos dentro de cierto período (por ejemplo 0-6 años) podría depender de la edad a la cual se evalúa el sistema CV (en este trabajo se evaluaron niños de 6 años, y adolescentes de 18 años). Existen estudios que sugieren que los patrones de ganancia de peso en la infancia temprana (por ejemplo en los primeros 6 meses de vida) [Belfort, 2007; Ben Shlomo, 2008; Adair, 2009] podrían ser particularmente importantes como determinantes de niveles de los valores de pPA en el futuro, mientras que otros estudios mostraron que la ganancia de peso en la niñez (luego de los 2 años) sería un predictor más importante de los valores de pPA [Jones, 2012; Tilling, 2011]. El tiempo exacto de ganancia de peso asociada con el riesgo CV a mediano y largo plazo es aún un tema en debate, remarcando la necesidad de estudios adicionales con el objetivo de aclarar y explicar los diferentes (y, en ocasiones, opuestos) resultados obtenidos en estudios previos. En el presente trabajo, en términos generales no encontramos diferencias en las fuerzas de asociación al comparar los períodos 0-2 y 0-6 años, si bien algunas características CV evaluadas a los 6 años mostraron una mayor asociación con el crecimiento intermedio (0-6 años). Evelein y col. reportaron en el año 2013 que los aumentos post-natales en valores de PT (peso para la talla) en los primeros 23 meses de vida se asociaban con valores elevados de IMT carotideo en niños, pero no así con mayores niveles de rigidez arterial. Sin embargo, al considerar otros períodos de crecimiento (3-6, 6-9 y 9-12 meses), no se encontraron estas asociaciones [Evelein, 2013]. Skilton y col. (2013) publicaron que la ganancia en términos de

peso corporal y PT en los primeros 18 meses de vida se asocia positivamente con el IMT carotideo evaluado a los 8 años de edad [Skilton, 2013]. Lamentablemente, en este artículo no se analizaron otros períodos de crecimiento. Linhares y col. (2015) encontraron un efecto adverso a largo plazo del crecimiento acelerado en la infancia, siendo éste dependiente del tiempo de mayor “aceleración”. Más específicamente, encontró que los valores de IMT carotideos a los 30 años - en promedio - se asociaba con la ganancia de peso entre los 2 y 4 años de edad, pero no así con el crecimiento en los primeros meses de vida [Linhares, 2015]. Adicionalmente, Vianna y col. (2016) encontraron que la ganancia relativa de peso entre los 2 y los 4 años se asociaba con mayor rigidez arterial regional (evaluada mediante VOPcf) a los 30 años, mientras que el peso al nacer y los cambios antropométricos en los primeros 2 años de vida no se asociaban con la VOPcf [Vianna, 2016]. Pais y col. (2016) evaluaron la VOPcf en niños de entre 8 y 9 años y analizaron la información considerando diferentes trayectorias de crecimiento. Los mayores niveles de rigidez arterial fueron encontrados en los grupos con un crecimiento acelerado durante la niñez, pero con un adecuado crecimiento en la infancia (es decir en los primeros dos años de vida) [Pais, 2016].

La dependencia de la edad al momento de la evaluación CV, cuando se analiza la asociación entre los parámetros antropométricos y las propiedades CV, fue previamente descrita, principalmente al estudiar las asociaciones entre estado CV y antropometría al nacer. Acerca de esto, el peso al nacer se ha asociado con los valores de pPA, y se ha reportado que dicha relación se vuelve progresivamente mayor al aumentar la edad, por lo que el proceso iniciado a nivel intrauterino, se amplificaría con los años [Law, 1993; Huxley, 2000; Law, 1996]. Esto concuerda con las teorías (ambas) que buscan explicar características detrimentales CV relacionadas con el bajo peso al nacer en sí mismo y con un crecimiento acelerado en los primeros años de vida [Kelishadi, 2014]. Incluso ha sido postulado que existe interacción entre la síntesis de colágeno aumentada a nivel vascular, niveles elevados de rigidez arterial y valores elevados de pPP, contribuyendo esto a un mayor fenómeno de amplificación de la onda de pulso mediante un mecanismo de retroalimentación positiva [Martyn, 1997]. En contraste con lo presentado, Lule y col. analizaron información de estudios que midieron la pPA a diferentes edades y no encontraron aumentos en la fuerza de las asociaciones (pPA y peso al nacer) según la pPA fuera medida en edades creciente. De hecho, la relación entre el peso al nacer y los valores futuros de pPA variaron dependiendo de la edad de evaluación; los neonatos mostraban asociaciones positivas, los niños asociaciones negativas, y los adolescentes resultados inconsistentes [Lule, 2018]. Por tanto, existe evidencia de que las asociaciones entre variables hemodinámicas y el peso al nacer puede volverse negativa, positiva, no existir e incluso aumentar con la edad. Esto último podría explicarse, al menos en teoría, por el hecho

de que a medida que el sujeto crece el tiempo de exposición a factores de riesgo ya presentes (y que pueden influenciar el estado del sistema CV), también aumenta [Lule, 2018].

Como fue mencionado, se encontró un orden jerárquico entre las variables explicatorias CV a los 6 años de forma que: $z\text{-IMC actual} > \Delta z\text{-PT 0-2 años}$ y $\Delta z\text{-IMC 0-6 años} > z\text{-PT al nacer}$ [Tabla 2]. Por otro lado, sólo el $z\text{-IMC actual}$ mostró asociaciones significativas con el estado CV a los 18 años [Tabla 3]. El peso al nacer casi no mostró asociaciones estadísticamente significativas con las propiedades CV, independientemente de la edad de evaluación arterial [Tablas 2 y 3], y la mayoría de las asociaciones entre el $\Delta z\text{-PT 0-2 años}$ y $\Delta z\text{-IMC 0-6 años}$ y las características CV a los 6 años fueron independientes del estado antropométrico al nacer [Tablas 5 y 6]. Entonces, la asociación entre los cambios corporales en la infancia y propiedades CV a los 6 años no dependería de haber nacido con un PT bajo, normal o alto. Cuando se consideró el $z\text{-IMC}$ algunas asociaciones no resultaron significativas. En adolescentes, las asociaciones entre los cambios corporales y las variables CV siempre fueron dependientes del $z\text{-IMC}$ al momento del estudio CV [Tablas 6-8].

La dependencia de las asociaciones "cambios corporales- variables CV" de la antropometría al nacer o en el momento del estudio fue previamente evaluada por otros autores, con hallazgos variables. Asociaciones positivas fueron encontradas entre la ganancia de peso adiposo durante la niñez y valores de pPA en el futuro [Ben Shlomo, 2008; Uiterwaal, 1997; Adair 2003; Nishina, 2003; Leunissen, 2012]. No obstante, si el peso al nacer podría modificar las asociaciones entre el crecimiento posnatal y los valores de pPA futuros es aún un tema sin resolver. Belfort y col. (2007) reportaron que niños con BPN que presentaron un crecimiento acelerado en los primeros 6 meses de vida presentaban niveles de pPA mayores a los 3 años, con respecto a niños sin crecimiento acelerado en el período 0-6 meses [Belfort, 2007]. Si este hallazgo puede extrapolarse a otras edades (niños mayores de 3 años) dentro de la niñez, permanece sin ser aclarado. Leunissen y col. en el año 2012 publicó un trabajo en el cual muestra que sin importar el tamaño al nacer, la acumulación de tejido adiposo durante la niñez es un factor de riesgo para desarrollar niveles elevados de pPA en la juventud (promedio de 20 años de edad) [Leunissen, 2012]. En consonancia con esta observación, la revisión de Kelishadi y col. (2014) concluye que el crecimiento temprano, más que el peso al nacer, sería un factor determinante de los valores futuros de pPA [Kelishadi, 2014]. Como evidencia a favor de la independencia entre el IMC actual y las asociaciones "cambios corporales- propiedades CV", Thiering y col. estudiaron 1227 niños (edades ≤ 10 años) y reportaron que las mayores pendientes de ascenso de aumento de peso en la vida de estos niños correspondían con los niveles más elevados de pPAS y pPAD durante su crecimiento [Thiering, 2012]. Contrastando estos resultados, también ha sido reportado que estas asociaciones se explicarían por el valor puntual de IMC elevado, y no por el crecimiento que determina llegar a ese estado nutricional

(es decir, la trayectoria nutricional) [Hof, 2013]. Marinkovic y col. (2017) observaron que tanto el “momento pico” de aumento del peso corporal como el IMC en ese momento se asociaban con la pPAS y pPAD a los 6 años, siendo esto mayormente explicado por el IMC al momento de la evaluación hemodinámica [Marinkovic, 2017].

Nuestros resultados proponen que la asociación entre parámetros antropométricos durante el crecimiento y la pPA depende del IMC actual. Además, aportan información original con respecto a que, a diferencia de lo hallado para la pPA, la asociación entre los cambios antropométricos en el crecimiento temprano (0-2 años) y la aPA a los 6 años, no depende sólo del IMC actual. Esto concuerda con nuestros hallazgos acerca de las asociaciones con parámetros derivados de la onda de pulso aórtica. Estos parámetros son determinantes directos de las diferencias entre la presión aórtica y central, y también mostraron asociaciones con los cambios antropométricos que no se explican en su totalidad por el IMC al momento del estudio. Destacamos aquí que, en comparación con la pPA, la aPA ha mostrado ser un más valioso predictor de riesgo CV, y se encontraría más fuertemente asociada a características arteriales negativas [Peluso, 2017].

Como se mencionó previamente, las asociaciones entre los cambios antropométricos relacionados con el crecimiento y la estructura arterial ya han sido descritas [Evelein, 2013; Skilton, 2013; Skilton, 2014]. Nuestros resultados aportan información adicional, mostrando que a los 6 años de edad, la asociación entre ganancia de peso corporal y espesor parietal arterial es independiente del peso al nacer y del IMC al momento de estudiar las arterias, siendo esto significativo para arterias tanto elásticas (carótidas) como femorales (musculares). A su vez, Evelein y col. en 2013 describieron la interacción entre el peso al nacer y el crecimiento postnatal analizando el impacto de estos parámetros sobre la rigidez arterial (evaluando distensibilidad y módulos elásticos arteriales). Cuanto más pequeños eran los niños al nacer, menor la distensibilidad arterial [Evelein, 2013]. Se desprende de este análisis que el impacto CV del peso al nacer y el crecimiento post natal dependen de las propiedades CV consideradas.

Finalmente, como fue señalado, el z-IMC fue el parámetro antropométrico con la mayor capacidad explicatoria para las variaciones CV observadas a los 18 años. Sin embargo, las variaciones interindividuales en algunos parámetros hemodinámicos y arteriales a los 6 y 18 años se explicaron en buena forma por cambios antropométricos durante el crecimiento y/o su interacción con la antropometría actual (z-IMC) [Tablas Suplementarias S4-S6 en la Cohorte de Niños; Tablas S8, S10 y S12 para la Cohorte Adolescente]. Observamos resultados similares al analizar las asociaciones teniendo en cuenta la presencia de algunos FRCV [Tablas 9 y 10]. En niños, los cambios corporales en el crecimiento permitieron explicar algunas

características arteriales (como el espesor y los diámetros arteriales). En otras palabras, independientemente del peso al nacer, el estado antropométrico actual y la pPA actual, los valores de espesor y diámetros arteriales a los 6 años de edad se explicarían (parcialmente) por el crecimiento en los períodos 0-2 y 0-6 años de vida. Por lo tanto, aunque las propiedades arteriales se asocian con la antropometría actual a los 6 años, conocer el trayecto nutricional y de crecimiento podrá contribuir a un mejor entendimiento de las características CV (alteradas o no) de un niño en particular. Dos niños con un z-IMC similar podrían presentar propiedades CV diferentes asociadas con su historia de crecimiento, por ejemplo, en los primeros 2 y 6 años de vida. Más aún, para variables como el IMT arterial observado en niños, la historia de ganancia de peso podría tener un mayor poder explicatorio que el z-IMC o que algunos factores con conocido impacto negativo sobre el sistema CV (FRCV). En adolescentes, la historia de crecimiento en los primeros años de vida no sería de primer orden al explicar las diferentes propiedades CV (al menos a los 18 años), pero debido a la interacción de las variables de crecimiento con la antropometría actual, podría resultar útil como información complementaria.

9.2. Fortalezas y limitaciones del trabajo

El presente trabajo posee varias fortalezas que creo necesarias destacar. En primer lugar, el diseño del estudio como prospectivo, de cohortes, incluye un gran número de sujetos estudiados, con información de los mismos desde tempranas edades. Mediciones repetidas durante períodos del crecimiento específicos nos han permitido estudiar los perfiles de crecimiento en la niñez temprana (6 años) y al inicio de la vida adulta (18 años). Segundo, utilizamos nuestra propia población de referencia para definir los scores z CV [Tablas Suplementarias S1 y S2]. Tercero, diferentes variables "de confusión" fueron consideradas en los análisis, con el objetivo de aislar lo máximo posible el efecto del crecimiento (que queríamos estudiar) en los modelos estadísticos. En cuarto lugar, la relación entre la ganancia de peso y la pPA adulta es uno de los aspectos más estudiados de la hipótesis "Fetal" de Barker. Sin embargo, la sola medición de la pPA no informa completamente sobre el estado arterial estructural y funcional y sus cambios, asociados por ejemplo con el envejecimiento arterial y el riesgo aumentado de aterosclerosis. Nuestro enfoque incluye un estudio integral en el cual múltiples parámetros CV (presiones centrales, diámetros y espesores arteriales, rigidez arterial regional y local) y diferentes tipos arteriales (elásticas y musculares) fueron evaluados. Quinto, a diferencia de la mayoría de los trabajos publicados en los cuales se estudian sujetos a una edad específica, incluimos aquí la evaluación arterial en niños y en adultos jóvenes. Por último, cabe destacar que hasta ahora los estudios publicados incluyen niños con prematuridad, pequeños para la edad gestacional, obesos y/o niños hipertensos y el

impacto del crecimiento en estas condiciones, sobre el sistema CV. En este trabajo incluimos un gran número de sujetos sanos, niños y adolescentes.

Algunas limitaciones también deben ser consideradas. En primer lugar, no poseemos en nuestra población información sobre biomarcadores séricos. Por lo tanto, datos sobre ciertas condiciones coexistentes (por ejemplo, dislipemia) fueron obtenidos de forma heterogénea, por estudios presentados por los mismos sujetos, diagnósticos previos y autorreportes. En segundo lugar, pueden existir en ambas poblaciones condiciones (por ejemplo, otras variables nutricionales como lo es la composición corporal en términos de masa grasa o magra) que no son consideradas en este trabajo y podrían explicar parte de la variabilidad en ciertos parámetros CV. Tercero, en este trabajo elegimos utilizar los cambios en z-PT y z-IMC entre dos períodos de tiempo como indicadores de crecimiento. Este enfoque implica un método clínico y simple para cuantificar un cambio. Identificamos sin embargo que existen otros métodos (modelos) de evaluación del crecimiento longitudinal que podrían haberse aplicado a ambas cohortes. En cuarto lugar, no realizamos un análisis discriminativo en cuanto al sexo de los individuos. Sin embargo, reconocemos que existe evidencia que indicaría que el impacto del crecimiento podría diferir entre niños de sexo femenino y masculino. Quinto, incluimos aquí individuos nacidos a término y pre-término, perteneciendo la mayoría de ellos a la primer categoría (98 y 92 % en las Cohortes Infantil y Adolescente, respectivamente). Los resultados, en nuestra consideración, deberían asignarse como a una población nacida a término. Finalmente, el análisis comparativo de las asociaciones entre información antropométrica y CV (hemodinámica y/o arterial) medida a los 6 y 18 años se realizó considerando dos cohortes, en vez de una única cohorte prospectiva con un seguimiento de al menos 18 años. Si bien la similitud de los datos obtenidos entre ambas cohortes podría ser considerada una fortaleza del trabajo, es un factor limitante teniendo en cuenta la presencia de información (por ejemplo nutricional) ausente en una de las cohortes (por ejemplo antropometría en los primeros meses de vida), por lo que no todas las asociaciones fueron posible evaluarlas en ambas cohortes.

10. CONCLUSIONES

Los cambios corporales en la infancia (0-2 años) y la niñez (0-6 años) muestran similares niveles de asociación con respecto a variaciones interindividuales CV evaluadas a los 6 años. Los cambios en los periodos 0-6, 6-18 y 0-18 años no se asocian con las características CV evaluadas a los 18 años.

La asociación entre propiedades CV a los 6 años y los cambios corporales asociados al crecimiento mostraron: a) igual o mayor fuerza que la observada para el score z del peso para la talla al nacer, y b) menor fuerza con respecto a lo obtenido considerando el z-IMC a los 6 años. En niños de 6 años las variables capaces de explicar las variaciones CV interindividuales mostraron un “orden jerárquico”. Por otro lado, sólo el z-IMC a los 18 años mostró asociaciones significativas con los scores z arteriales a los 18 años.

El tamaño corporal al nacimiento casi no se asoció con las propiedades CV a los 6 y a los 18 años. Las asociaciones entre el Δ z-PT 0-2 años o Δ z-IMC 0-6 años y las propiedades CV a los 6 años fueron independientes de la antropometría al nacimiento.

Cuando se tomó en cuenta el z-IMC al momento del estudio, algunas asociaciones CV perdieron significancia estadística. En adolescentes, las asociaciones entre los cambios corporales asociados al crecimiento y las propiedades arteriales fueron dependientes del z-IMC a los 18 años (es decir, al momento del estudio)

El z-IMC actual fue la variable antropométrica con la mayor capacidad para explicar las variaciones en las propiedades CV a los 6 años. No obstante, variaciones interindividuales en algunos parámetros hemodinámicos y de estructura arterial fueron mayormente explicadas por cambios antropométricos o su interacción con el z-IMC actual. Observamos resultados similares cuando las asociaciones se analizaron teniendo en cuenta la exposición a varios factores asociados con un mayor riesgo CV.

El z-IMC actual a los 18 años fue la variable explicatoria de los parámetros CV a los 18 años. Los cambios corporales durante la niñez contribuyeron a explicar las variaciones en ciertos parámetros arteriales a los 6 años, tanto por sí mismas como a través de su interacción con el z-IMC actual y el z-PT al nacer.

II. BIBLIOGRAFÍA

- Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension* 2003;41(3):451–456.
- Adair LS, Martorell R, Stein AD y col. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: when does weight gain matter? *Am J. Clin. Nutr.* 2009;89(5):1383–1392.
- Aggoun Y, Bonnet D, Sidi y col. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20(9):2070–2075.
- Ayer J, Charakida M, Deanfield JE y col. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *Eur. Heart. J.* 2015;36(22):1371–1376.
- Ayer JG, Harmer JA, Nakhla y col. HDL-cholesterol, blood pressure, and asymmetric dimethylarginine are significantly associated with arterial wall thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(6):943–949.
- Baird J, Fisher D, Lucas P y col. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ.* 2005;331(7522):929.
- Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Body mass index i barndommen og risikoen for koronarhjertesygdom i voksenlivet--sekundaerpublikation [Childhood body mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood]. *UgeskrLaeger.* 2008;170(33):2434–2437.
- Barker DJ, Martyn CN, Osmond C y col. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ.* 1993;307(6918):1524–1527.
- Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health.* 1992;46(1):8–11.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C y col. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2(8663):577–580.
- Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J y col. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age. *J Pediatr.* 2007;151(6):670–674.
- Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R y col. Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry's Child Growth Study. *Hypertension.* 2008;52(4):638–644.
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W y col. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1650–1656.

- Bia D, Zócalo Y. Rigidez arterial: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014;29(1): 39-59.
- Bossuyt J, Van De Velde S, Azermay M y col. Noninvasive assessment of carotid-femoral pulse wave velocity: the influence of body side and body contours. *J Hypertens*. 2013;31(5):946-951.
- Castro JM, García-Espinosa V, Curcio S y col. Childhood Obesity Associates Haemodynamic and Vascular Changes That Result in Increased Central Aortic Pressure with Augmented Incident and Reflected Wave Components, without Changes in Peripheral Amplification. *Int J Vasc Med*. 2016;2016:3129304.
- Castro JM, García-Espinosa V, Zinoveev A y col. Arterial Structural and Functional Characteristics at End of Early Childhood and Beginning of Adulthood: Impact of Body Size Gain during Early, Intermediate, Late and Global Growth. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(3):33.
- Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008;117(25):3171-3180.
- Chen, Y, Lasaitiene D, Friberg P. The renin-angiotensin system in kidney development. *Acta Physiologica Scandinavica* 2004;181(4):529-535.
- Cheung YF, Wong KY, Lam BC y col. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child*. 2004;89(3):217-221.
- Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin. Perinatol*. 2010;34(3):207-210.
- Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C y col. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll. Cardiol*. 2013;62(15):1309-1319.
- Diedenhofen B, Musch J. Cocor: a comprehensive solution for the statistical comparison of correlations. 2015;10(6):e0131499]. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121945. Published 2015 Apr 2.
- Druet C, Stettler N, Sharp S y col. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *PaediatrPerinatEpidemiol*. 2012;26(1):19-26. doi:10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x
- Embleton ND, Korada M, Wood CL y col. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Child*. 2016;101(11):1026-1031.
- Evain-Brion D. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res*. 1994;42(4-5):207-214.
- Evelein AM, Visseren FL, van der Ent CK y col. Excess early postnatal weight gain leads to thicker and stiffer arteries in young children. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98(2):794-801.

- Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Færch K y col. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS One*. 2011;6(6):e20595.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM y col. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents [published correction appears in *Pediatrics*. 2017 Nov 30;:] [published correction appears in *Pediatrics*. 2018 Sep;142(3):]. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
- Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR y col. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(5):749-756.
- Furtado JM, Almeida SM, Mascarenhas P y col. Anthropometric features as predictors of atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk in a large population of school-aged children. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197922.
- Gamboa-Delgado EM, Rangel-Díaz YA, Gutiérrez-Gómez YY. Association between birth weight and cardiometabolic risk factors in children of Bucaramanga, Colombia. *Nutr Hosp*. 2017;34(5):1105-1111.
- GarcíaEspinosa V, Bia D, Castro J y col. Peripheral and Central Aortic Pressure, Wave-Derived Reflection Parameters, Local and Regional Arterial Stiffness and Structural Parameters in Children and Adolescents: Impact of Body Mass Index Variations. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(3):267-280.
- García Espinosa V, Zócalo Y, Curcio S. La obesidad en niños y adolescentes asocia cambios precoces en estructura y función arteriales. *Rev Urug Cardiol* 2015;30(2):139-147.
- García-Espinosa V, Curcio S, Marotta M y col. Changes in Central Aortic Pressure Levels, Wave Components and Determinants Associated with High Peripheral Blood Pressure States in Childhood: Analysis of Hypertensive Phenotype. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(7):1340-1350.
- Genovesi S, Giussani M, Orlando A y col. Prevention of Cardiovascular Diseases in Children and Adolescents. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(3):191-197.
- Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K y col. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(6):1111-1118.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM y col. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303(6809):1019-1022.

- Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP y col. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the of the 20th century. *Am J Pathol.* 1958;34(2):209–235.
- Holman RL. Atherosclerosis, a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr.* 1961;9:565–569.
- Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R y col. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003;63(6):2113–2122.
- Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure?. *Lancet.* 2002;360(9334):659–665.
- Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 2000;18(7):815–831.
- Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C y col. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2506–2508.
- Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009;122(1 Suppl):S3–S14.
- Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K y col. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104(24):2943–2947.
- Jimenez-Chillaron JC, Patti ME. To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2007;14(1):23–29.
- Jones A, Charakida M, Falaschetti E y col. Adipose and height growth through childhood and blood pressure status in a large prospective cohort study. *Hypertension* 2012;59(5):919–925.
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height [published correction appears in *Pediatr Res* 1996 Jan;39(1):175]. *Pediatr Res.* 1995;38(5):733–739.
- Kelishadi R, Haghdoost AA, Jamshidi F y col. Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatr. Int. Child Health.* 2015;35(2):110–123.
- Knop MR, Geng TT, Gorny AW y col. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. *J Am Heart Assoc.* 2018 Dec 4;7(23):e008870.

- Kröger K, Nettelrodt J, Müntsch C y col. Impact of age, height, and body mass index on arterial diameters in infants and children: a model for predicting femoral artery diameters prior to cardiovascular procedures. *J Endovasc. Ther.* 2004;11(4):419–423.
- Law CM, de Swiet M, Osmond C y col. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ.* 1993;306(6869):24–27.
- Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens.* 1996;14(8):935–941.
- Leon DA, Lithell HO, Vågerö D y col. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 1998;317(7153):241-245.
- Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T y col. Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness. *Horm. Res. Paediatr.* 2012;77(6):394-401.
- Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the bogalusa heart study. *Hypertension* 2004;43(3):541–546.
- Li S, Chen W. Identifying elevated blood pressure and hypertension in children and adolescents. *J ClinHypertens (Greenwich).* 2018;20(3):515–517.
- Linhares S, Gigante DP, de Barros FC y col. Carotid intima-media thickness at age 30, birth weight, accelerated growth during infancy and breastfeeding: a birth cohort study in Southern Brazil. *PLoS One.* 2015;10(1):e0115166.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK y col. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887–1920.
- Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics.* 2017;140(2):e20171603.
- Magnussen CG, Smith KJ. Pediatric Blood Pressure and Adult Preclinical Markers of Cardiovascular Disease. *Clin.Med.Insights.Blood.Disord.* 2016;9:1–8.
- Maguire EM, Pearce SWA, Xiao Q. Foam cell formation: A new target for fighting atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascul. Pharmacol.* 2019;112:54–71.
- Marčun-Varda N, Nikolic S, Močnik M. Subendocardial viability ratio and ejection duration as parameters of early cardiovascular risk in children. *Clin. Nephrol.* 2017;88(13):35–38.

- Marinkovic T, Toemen L, Kruithof CJ y col. Early Infant Growth Velocity Patterns and Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Childhood. *J Pediatr*. 2017;186:57–63.e4.
- Martyn CN, Gale CR, Jespersen S y col. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet*. 1998;352(9123):173–178.
- Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997;350(9082):953–955.
- McMeans JW, Klotz O. Superficial Fatty Streaks of Arteries: an experimental Study. *J Med Res*. 1916;34(1):41–63.
- Mendizábal B, Khoury P, Woo JG y col. Racial Differences in the Influence of Risk Factors in Childhood on Left Ventricular Mass in Young Adulthood. *J Pediatr*. 2020;217:152–157.
- Min JW, Kong KA, Park BH y col. Effect of postnatal catch-up growth on blood pressure in children at 3 years of age. *J Hum Hypertens*. 2007;21(11):868–874.
- Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review [published correction appears in *Obes Rev*. 2005 Aug;6(3):267]. *Obes Rev*. 2005;6(2):143–154.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14(4):353–362.
- Nishina M, Kikuchi T, Yamazaki H y col. Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res*. 2003;26(4):281–288.
- Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2008;97(9):1165–1172.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM y col. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study [published correction appears in *BMJ* 2000 May 6;320(7244):1244]. *BMJ*. 2000;320(7240):967–971.
- Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):904–908.
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD y col. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993;307(6918):1519–1524.
- Ounsted MK, Cockburn JM, Moar VA y col. Factors associated with the blood pressures of children born to women who were hypertensive during pregnancy. *Arch Dis Child*. 1985;60(7):631–635.
- Ozanne SE, Hales CN. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature*. 2004;427(6973):411–412.

- Pais C, Correia-Costa L, Moura C y col. Accelerated growth during childhood is associated with increased arterial stiffness in prepubertal children. *Int J Cardiol.* 2016;204:83–85.
- Pauciuolo P, Iannuzzi A, Sartorio R y col. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(7):1075-9.
- Plagemann A, Roepke K, Harder T y col. Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J Perinat Med.* 2010;38(4):393–400.
- Poore KR, Forhead AJ, Gardner DS y col. The effects of birth weight on basal cardiovascular function in pigs at 3 months of age. *J Physiol.* 2002;539(Pt 3):969–978.
- Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT y col. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* 1999;19(3):753–761.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M y col. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003;290(17):2277–2283.
- Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J y col. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069.
- Reisman, M. Atherosclerosis and pediatrics. 1965 *J. Pediatr.* 66: 1.
- Scandale G, Dimitrov G, Recchia M y col. Arterial stiffness and subendocardial viability ratio in patients with peripheral arterial disease. *J ClinHypertens (Greenwich).* 2018;20(3):478–484.
- Seckl JR, Cleasby M, Nyirenda MJ. Glucocorticoids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and fetal programming. *Kidney Int.* 2000;57(4):1412–1417.
- Seidman DS, Laor A, Gale R y col. Birth weight, current body weight, and blood pressure in late adolescence. *BMJ.* 1991;302(6787):1235–1237.
- Singhal A. The global epidemic of noncommunicable disease: the role of early-life factors. *Nestle NutrInst Workshop Ser.* 2014;78:123–132.
- Skilton MR, Marks GB, Ayer JG y col. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1821–e1828.
- Skilton MR, Sullivan TR, Ayer JG y col. Weight gain in infancy is associated with carotid extra-medial thickness in later childhood. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):370–374.

- Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G y col. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*. 2003;111(1):61–66.
- Suzuki T, Minami J, Ohnishi M y col. Relationship between birth weight and cardiovascular risk factors in Japanese young adults. *Am J Hypertens*. 2000;13(8):907–13.
- Thiering E, Bröske U, Kratzsch J y col. Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. *J Hypertens*. 2012;30(6):1114–1121. doi:10.1097/HJH.0b013e328352d699
- Tilling K, Davies N, Windmeijer F y col. Is infant weight associated with childhood blood pressure? Analysis of the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) cohort. *Int J Epidemiol*. 2011;40(5):1227–1237. doi:10.1093/ije/dyr119
- Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA y col. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 1995;116(2):163–179.
- Uiterwaal CS, Anthony S, Launer LJ y col. Birth weight, growth, and blood pressure: an annual follow-up study of children aged 5 through 21 years. *Hypertension*. 1997;30(2):267–71.
- Urbina EM, Khoury PR, McCoy C y col. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(5):332–342.
- Urbina EM. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(7):1061–1070.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P y col. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–448.
- Vianna CA, Horta BL, Gigante DP y col. Pulse Wave Velocity at Early Adulthood: Breastfeeding and Nutrition during Pregnancy and Childhood. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152501.
- Weng SF, Redsell SA, Swift JA y col. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1019–1026.
- Whincup PH, Cook DG, Shaper AG. Early influences on blood pressure: a study of children aged 5–7 years. *BMJ*. 1989;299(6699):587–591.
- Widdowson EM, McCance RA. A review: new thoughts on growth. *Pediatr Res*. 1975;9(3):154–156.

- Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev.* 2016; 37(5):193–202.
- World Health Organization. Population-based approaches to childhood obesity prevention. (2012). <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/approaches/en/>
- Yang H, Huynh QL, Venn AJ y col. Associations of childhood and adult obesity with left ventricular structure and function. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(4):560–568.
- Yoon JM. Dyslipidemia in children and adolescents: when and how to diagnose and treat?. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2014;17(2):85–92.
- Zócalo Y, Curcio S, García-Espinosa V y col. Comparative Analysis of Arterial Parameters Variations Associated with Inter-Individual Variations in Peripheral and Aortic Blood Pressure: Cross-Sectional Study in Healthy Subjects Aged 2-84 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017;24(4):437–451.
- Zócalo Y, Ungerfeld R, Pérez-Clariget R y col. Maternal nutritional restriction during gestation impacts differently on offspring muscular and elastic arteries and is associated with increased carotid resistance and ventricular afterload in maturity. *J Dev Orig Health Dis.* 2020;11(1):7–17.
- Zócalo Y, Bia D. Presión aórtica central y parámetros clínicos derivados de la onda del pulso: evaluación no invasiva en la práctica clínica Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014;29(2): 215-230.

12. TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla Suplementaria S1: Parámetros Clínicos, Antropométricos, Hemodinámicos y Arteriales en Niños y Adolescentes (Poblaciones

	Cohorte Infantil (n=400)							Cohorte Adolescente (n=153)						
	Media	DE	Min.	p25	p50	p75	Max.	Media	DE	Min.	p25	p50	p75	Max.
Características Clínicas y antropométricas														
Edad (años)	6.0	0.3	5.2	5.8	6.0	6.2	6.6	18.1	0.4	17.0	17.8	18.1	18.4	19.7
n (% sexo femenino)	400 (46)							153 (51)						
Peso (kg)	20.8	2.6	15.5	19.0	20.6	22.6	32.4	59.7	8.6	42.2	54.1	59.5	65.0	82.7
Altura (m)	1.13	0.05	1.01	1.10	1.13	1.16	1.29	1.66	0.09	1.47	1.61	1.66	1.72	1.90
IMC (Kg/m ²)	16.17	1.28	12.27	15.25	16.11	16.96	22.15	21.42	2.10	16.50	19.90	21.60	23.10	24.90
z-IMC (DE)	0.51	0.79	-2.82	-0.01	0.55	1.06	2.92	-0.08	0.76	-2.06	-0.51	0.08	0.54	1.51
z-Peso para la talla (DE)	0.07	0.82	-2.08	-0.54	0.09	0.66	2.43	-	-	-	-	-	-	-
z-Talla para la edad (DE)	-0.46	0.91	-3.09	-1.11	-0.47	0.10	2.57	-0.41	0.87	-3.55	-0.91	-0.38	0.13	1.84
Obesidad (n, %)	0 (0)							0 (0)						
Dislipemia (n, %)	0 (0)							0 (0)						
Diabetes (n, %)	0 (0)							0 (0)						
Hipertensión (n, %)	0 (0)							0 (0)						
Historia Familiar CV (n, %)	0 (0)							0 (0)						
Fumadores (n, %)	0 (0)							0 (0)						
z-Peso para la Talla al nacer (DE)	0.08	0.82	-1.85	-0.54	0.07	0.68	2.95	0.09	0.95	-1.90	-0.73	0.04	0.63	2.87
z-Peso para la edad al nacer (DE)	-0.23	1.05	-4.91	-0.88	-0.08	0.46	2.70	-0.14	1.51	-5.45	-0.62	-0.08	0.59	4.82
z-IMC al nacer (DE)	0.33	0.99	-2.20	-0.33	0.41	0.93	3.65	0.24	1.50	-3.39	-0.73	0.16	1.01	5.56
z-Peso para la Talla 24 m. (DE)	0.40	1.08	-3.86	-0.23	0.34	1.05	4.59	-	-	-	-	-	-	-
z-Peso para la edad 24 m. (DE)	0.20	0.94	-2.83	-0.48	0.20	0.79	3.52	-	-	-	-	-	-	-
z-Talla 24 m. (DE)	-0.22	1.06	-4.12	-0.95	-0.27	0.52	2.55	-	-	-	-	-	-	-
z-IMC 24 m. (DE)	0.48	1.13	-4.07	-0.21	0.41	1.17	4.72	-	-	-	-	-	-	-
Primera ola de medición: Medidas antropométricas														
Edad (años)	-	-	-	-	-	-	-	6.6	0.4	5.4	6.3	6.6	6.9	8.2
z-Peso para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.29	0.90	-1.85	-0.25	0.35	0.87	2.70
z-Talla para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-0.10	0.92	-2.10	-0.71	-0.13	0.58	2.10
z-IMC (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.50	0.85	-1.79	-0.17	0.59	1.13	2.78
Segunda ola de medición: Medidas antropométricas														
Edad (años)	-	-	-	-	-	-	-	8.1	0.4	6.8	7.7	8.1	8.3	9.2
z-Peso para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.32	1.02	-1.79	-0.41	0.39	1.03	2.71
z-Talla para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-0.03	1.02	-4.53	-0.60	-0.13	0.70	2.07
z-IMC (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.45	1.01	-2.37	-0.24	0.55	1.18	2.48
Tercera ola de medición: Medidas antropométricas														
Edad (años)	-	-	-	-	-	-	-	12.1	0.4	10.9	11.8	12.1	12.4	13.7
z-Peso para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
z-Talla para la edad (DE)	-	-	-	-	-	-	-	-0.05	1.09	-2.37	-0.94	-0.07	0.74	2.61
z-IMC (DE)	-	-	-	-	-	-	-	0.25	1.06	-3.17	-0.44	0.39	1.03	2.67
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso														
Frecuencia cardíaca	90	11	66	83	89	98	128	69	11	43	61	70	76	111
PAS(mmHg)	99	7	80	93	98	103	120	117	10	94	111	118	123	139
PAD (mmHg)	58	6	45	54	58	62	74	55	10	33	48	55	61	81
PP (mmHg)	40	7	26	36	40	45	60	63	6	48	59	63	67	79
PAM (mmHg)	72	6	57	67	71	75	86	81	6	65	77	81	85	96
aPAS (mmHg)	82	6	64	78	82	86	100	101	8	83	95	101	106	126
aPAD (mmHg)	60	6	46	56	60	64	75	64	6	47	60	63	68	82
aPP (mmHg)	22	5	7	19	21	25	43	37	9	18	31	36	43	61
Gasto Cardíaco(litros/minuto)	4.5	1.2	3.7	4	4.4	4.7	5.3	5.4	0.7	3.9	4.9	5.5	5.9	7.1
índice Cardíaco (liter/minute/m ²)	4.8	0.3	4.2	4.3	4.9	5.2	5.4	3.3	0.4	2.3	3.0	3.3	3.6	4.3
RVS (s.mmHg/ml)	1.10	0.07	0.92	1.04	1.09	1.14	1.24	1.025	0.145	0.780	0.910	1.015	1.130	1.398
Alx (%)	10	10	-16	4	11	17	37	-1	9	-28	-7	-1	5	25
Alx@75 (%)	17	10	-10	11	17	24	43	-4	10	-34	-10	-4	2	27
AP (mmHg)	2	2	-5	1	2	4	9	-1	4	-14	-2	0	1	8
Pf (mmHg)	20	5	7	17	19	23	43	35	10	9	29	34	42	82
Pb (mmHg)	10	5	3	9	10	11	78	14	3	6	12	14	16	26

Tabla SI (Continuación)

Parámetros estructurales														
DSist CCD(mm)	6.04	0.57	4.83	5.63	5.98	6.45	7.41	6.78	0.45	5.69	6.48	6.77	7.08	7.78
DD CCD (mm)	5.40	0.53	4.21	5.02	5.35	5.82	6.91	6.14	0.42	5.23	5.87	6.11	6.39	7.12
IMT CCD (mm)	0.422	0.026	0.370	0.409	0.420	0.431	0.496	0.492	0.034	0.400	0.473	0.489	0.511	0.618
DSist CCI (mm)	5.87	0.48	4.84	5.54	5.84	6.19	7.48	6.73	0.43	5.46	6.42	6.75	6.96	8.18
DD CCI (mm)	5.21	0.44	4.25	4.91	5.18	5.48	6.99	6.08	0.42	4.90	5.82	6.09	6.33	7.56
IMT CCI (mm)	0.419	0.026	0.356	0.404	0.415	0.430	0.567	0.490	0.037	0.396	0.471	0.487	0.506	0.627
DSist FCD(mm)	4.75	0.48	3.49	4.40	4.74	5.00	6.50	7.22	1.01	5.48	6.40	6.94	8.03	9.76
DD FCD (mm)	4.43	0.47	3.39	4.11	4.42	4.69	6.11	6.89	0.96	5.29	6.12	6.56	7.64	9.44
IMT FCD (mm)	0.330	0.029	0.285	0.313	0.323	0.334	0.411	0.397	0.082	0.320	0.369	0.374	0.386	0.645
DSist FCI (mm)	4.74	0.48	3.74	4.37	4.70	5.06	6.35	7.32	1.05	5.46	6.41	7.13	8.24	9.96
DD FCI (mm)	4.43	0.49	3.41	4.09	4.41	4.76	5.98	7.01	1.01	5.28	6.16	6.75	7.82	9.63
IMT FCI (mm)	0.335	0.027	0.271	0.318	0.331	0.352	0.398	0.376	0.058	0.319	0.340	0.367	0.375	0.548
Rigidez arterial local														
ME CCD (mmHg)	186.3	46.7	71.4	151.8	188.8	216.5	304.0	358.1	88.2	205.9	287.9	350.9	414.4	641.5
ME CCI (mmHg)	178.3	49.4	54.1	142.8	172.6	202.9	313.8	353.3	87.7	201.3	286.7	349.3	395.0	670.3
ME FCD (mmHg)	637.8	297.7	276.6	416.1	574.8	724.9	1554.8	1319.9	466.9	665.1	951.7	1226.8	1632.0	2490.3
ME FCI (mmHg)	596.1	229.8	218.9	419.4	544.6	727.1	1561.3	1427.3	509.6	623.2	1036.8	1384.8	1696.0	3496.5
Rigidez arterial regional														
VOPcf (m/s)	4.8	0.7	2.9	4.4	4.7	5.2	7.7	6.3	0.8	4.4	5.8	6.2	6.8	8.1

DE: Desvío estándar. Min y Max: Valores Mínimo y Máximo respectivamente. z: z-score. P25, p50 y p75: percentiles 25, 50 y 75 respectivamente. IMC: índice de Masa Corporal. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. DSist, DD: Diámetros sistólico y diastólico. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral

Tabla Suplementaria S2: z-scores de parámetros Hemodinámicos y Arteriales en Niños y Adolescentes

	Cohorte Infantil (n=632)							Cohorte Adolescente (n=340)						
	Media	DE	Min.	p25	p50	p75	Max.	Media	DE	Min.	p25	p50	p75	Max.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso														
z-Frecuencia cardíaca	0.090	1.04	-2.30	-0.57	-0.05	0.79	4.07	0.015	1.09	-2.46	-0.77	0.00	0.65	3.21
z-PAS	0.149	1.15	-2.96	-0.65	0.13	0.90	3.84	0.339	1.15	-3.14	-0.41	0.23	1.04	4.07
z-PAD	0.070	1.21	-8.98	-0.65	0.03	0.71	4.79	0.214	1.17	-2.56	-0.52	0.11	0.89	6.73
z-PP	0.110	1.10	-2.63	-0.63	0.08	0.80	5.73	0.210	1.10	-3.48	-0.42	0.19	0.93	3.80
z-PAM	0.112	1.22	-7.68	-0.74	0.17	0.86	4.51	0.312	1.18	-2.75	-0.50	0.19	1.05	6.41
z-aPAS	0.093	1.05	-2.79	-0.58	0.10	0.79	2.94	0.204	1.03	-2.48	-0.50	0.21	0.85	3.94
z-aPAD	0.047	1.04	-2.41	-0.69	0.00	0.67	2.95	0.168	1.11	-2.78	-0.62	0.06	0.90	3.29
z-aPP	0.051	0.95	-3.39	-0.53	-0.08	0.71	4.56	0.080	0.95	-2.49	-0.57	0.06	0.64	4.12
z-Gasto Cardíaco	-0.055	1.06	-2.99	-0.82	0.12	0.88	2.46	-0.039	1.00	-2.43	-0.70	0.04	0.74	2.34
z-Índice Cardíaco	-0.106	1.89	-3.19	-0.87	-0.31	0.67	3.18	-0.119	2.29	-3.92	-0.94	-0.20	0.56	3.47
z-RVS	0.106	1.18	-1.99	-0.84	0.13	0.81	3.70	0.157	1.10	-1.88	-0.67	0.11	0.87	3.70
z-Alx	-0.087	1.00	-2.82	-0.76	-0.10	0.54	2.98	0.068	1.00	-2.89	-0.49	0.09	0.71	3.10
z-Alx@75	-0.034	0.96	-2.69	-0.65	-0.03	0.57	2.53	0.060	1.00	-2.87	-0.57	0.07	0.63	2.86
z-AP	-0.085	1.01	-2.94	-0.77	0.09	0.57	2.98	0.060	1.00	-3.97	-0.39	0.19	0.77	2.78
z-Pf	0.078	0.96	-2.92	-0.63	-0.05	0.62	5.03	0.074	1.00	-2.65	-0.51	0.02	0.62	4.46
z-Pb	-0.002	0.91	-3.11	-0.45	-0.07	0.20	9.16	0.143	1.05	-2.93	-0.55	0.07	0.69	4.11
Parámetros estructurales arteriales														
z-DSist CCD	0.042	0.90	-1.82	-0.53	-0.01	0.71	2.64	0.093	1.16	-3.41	-0.59	0.02	0.80	5.25
z-DD CCD	0.032	0.91	-2.10	-0.49	-0.10	0.66	2.71	0.079	1.15	-3.71	-0.62	-0.03	0.80	4.83
z-IMT CCD	0.015	1.03	-1.67	-0.62	-0.14	0.36	4.63	0.072	1.16	-3.04	-0.55	-0.06	0.65	4.06
z-DSist CCI	0.121	0.98	-2.41	-0.53	0.15	0.73	3.28	0.096	1.08	-2.93	-0.65	0.10	0.90	3.57
z-DD CCI	0.117	0.99	-2.11	-0.55	0.10	0.76	3.67	0.089	1.07	-2.82	-0.61	0.11	0.83	3.72
z-IMT CCI	0.039	1.01	-3.73	-0.53	-0.08	0.48	5.56	0.084	1.16	-3.90	-0.56	-0.06	0.56	3.60
z-DSist FCD	0.016	1.09	-2.87	-0.54	-0.09	0.59	3.58	0.066	1.07	-2.01	-0.65	0.03	0.73	3.38
z-DD FCD	-0.006	1.09	-2.76	-0.68	-0.06	0.65	3.31	0.055	1.09	-2.10	-0.76	-0.03	0.66	3.34
z-IMT FCD	0.035	1.03	-1.53	-0.54	-0.23	0.50	2.73	0.310	1.10	-1.49	-0.37	0.00	0.89	3.07
z-DSist FCI	-0.024	1.05	-2.48	-0.79	-0.07	0.65	3.05	0.097	1.25	-3.97	-0.72	-0.03	0.84	4.21
z-DD FCI	-0.027	1.04	-2.36	-0.79	-0.06	0.68	2.87	0.059	1.25	-3.97	-0.81	-0.09	0.81	4.09
z-IMT FCI	0.011	0.95	-2.24	-0.69	-0.11	0.74	2.27	0.523	1.49	-2.15	-0.43	0.21	0.85	5.47
Rigidez arterial local														
z-ME CCD	0.027	0.97	-2.50	-0.65	0.05	0.72	2.56	0.054	1.02	-2.10	-0.68	-0.07	0.69	3.93
z-ME CCI	0.032	0.93	-2.64	-0.61	-0.06	0.54	2.71	0.081	1.00	-2.05	-0.63	-0.06	0.59	4.04
z-ME FCD	-0.066	0.89	-1.42	-0.73	-0.24	0.28	2.99	-0.015	1.12	-1.77	-0.84	-0.23	0.60	3.95
z-ME FCI	-0.017	0.95	-1.69	-0.77	-0.22	0.55	4.09	-0.152	1.10	-2.34	-0.89	-0.28	0.42	4.98
Rigidez arterial regional														
z-VOPcf	0.015	1.07	-2.66	-0.72	-0.10	0.59	3.65	0.055	1.00	-2.66	-0.60	-0.02	0.71	2.86

DE: Desvío estándar. Min y Max: Valores Mínimo y Máximo respectivamente. z: z-score. P25, p50 y p75: percentiles 25, 50 y 75 respectivamente. IMC: índice de Masa Corporal. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. DSist, DD: Diámetros sistólico y diastólico. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral

Tabla Suplementaria S3. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos. Cohorte Infantil (n=632) [Método de Ingreso de variables "Enter"]

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	-0.02	0.11		0.835		0.08
	Δz -PT (0-2 a.)	0.12	0.09	0.17	0.166	3.14	
	z-PT al nacer	0.12	0.12	0.11	0.302	2.69	
	z-IMC actual	0.20	0.08	0.22	0.010	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.03	0.05	0.503	1.14	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.00	0.04	-0.01	0.934	1.63	
z-PAD	Constante	-0.11	0.12		0.339		0.03
	Δz -PT (0-2 a.)	0.14	0.10	0.18	0.141	3.13	
	z-PT al nacer	0.14	0.13	0.12	0.269	2.70	
	z-IMC actual	0.14	0.08	0.14	0.095	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.04	0.01	0.869	1.14	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.04	-0.02	0.819	1.63	
z-PP	Constante	0.09	0.11		0.429		-0.01
	Δz -PT (0-2 a.)	0.01	0.09	0.02	0.896	3.14	
	z-PT al nacer	0.00	0.12	0.00	0.981	2.69	
	z-IMC actual	0.09	0.08	0.11	0.232	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.04	0.03	0.669	1.14	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.00	0.04	0.00	0.983	1.63	
z-PAM	Constante	-0.09	0.12		0.422		0.06
	Δz -PT (0-2 a.)	0.16	0.10	0.20	0.104	3.14	
	z-PT al nacer	0.16	0.13	0.14	0.219	2.69	
	z-IMC actual	0.18	0.08	0.19	0.030	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.04	0.02	0.730	1.14	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.04	-0.01	0.863	1.63	
z-aPAS	Constante	-0.12	0.09		0.203		0.08
	Δz -PT (0-2 a.)	0.11	0.08	0.17	0.147	3.30	
	z-PT al nacer	0.06	0.09	0.07	0.519	2.54	
	z-IMC actual	0.21	0.07	0.26	0.002	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.03	-0.03	0.701	1.12	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.02	0.03	-0.05	0.561	1.65	
z-aPAD	Constante	-0.14	0.09		0.124		0.05
	Δz -PT (0-2 a.)	0.12	0.08	0.19	0.117	3.30	
	z-PT al nacer	0.07	0.10	0.07	0.487	2.54	
	z-IMC actual	0.17	0.07	0.21	0.012	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.03	-0.07	0.316	1.12	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.03	-0.10	0.241	1.65	
z-aPP	Constante	0.03	0.09		0.755		0.02
	Δz -PT (0-2 a.)	0.01	0.08	0.02	0.900	3.30	
	z-PT al nacer	0.03	0.09	0.03	0.771	2.54	
	z-IMC actual	0.04	0.07	0.05	0.523	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.03	0.03	0.07	0.300	1.12	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.02	0.03	0.05	0.535	1.65	
z-Alx	Constante	-0.10	0.09		0.281		0.01
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.09	0.08	-0.15	0.228	3.30	
	z-PT al nacer	0.04	0.10	0.05	0.654	2.54	
	z-IMC actual	-0.07	0.07	-0.09	0.276	1.59	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.03	0.05	0.484	1.12	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.03	0.03	0.07	0.416	1.65	

Sistema arterial de niños y adolescentes: asociación con cambios corporales durante el crecimiento

z-Alx@75	Constante	0.05	0.10		0.642	0.03
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.09	0.08	-0.14	0.271	3.28
	z-PT al nacer	-0.02	0.10	-0.02	0.871	2.48
	z-IMC actual	-0.13	0.07	-0.16	0.063	1.57
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.03	0.03	0.643	1.13
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.01	0.03	0.02	0.784	1.68
z-AP	Constante	-0.15	0.09		0.118	0.01
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.09	0.08	-0.15	0.229	3.30
	z-PT al nacer	0.05	0.10	0.06	0.578	2.54
	z-IMC actual	-0.05	0.07	-0.06	0.497	1.59
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.03	0.04	0.617	1.12
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.03	0.03	0.09	0.310	1.65
z-Pf	Constante	0.04	0.10		0.695	0.00
	Δz -PT (0-2 a.)	0.05	0.08	0.08	0.519	3.25
	z-PT al nacer	-0.01	0.10	-0.01	0.934	2.57
	z-IMC actual	0.10	0.07	0.12	0.154	1.60
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.03	-0.01	0.870	1.12
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.02	0.847	1.62
z-Pb	Constante	-0.01	0.09		0.937	-0.02
	Δz -PT (0-2 a.)	0.00	0.08	-0.01	0.966	3.25
	z-PT al nacer	0.00	0.09	0.00	0.988	2.57
	z-IMC actual	0.03	0.07	0.04	0.644	1.60
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.03	0.06	0.387	1.12
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.02	0.824	1.62
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist CCD	Constante	-0.05	0.13		0.682	0.12
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.04	0.11	-0.07	0.706	3.44
	z-PT al nacer	-0.20	0.13	-0.24	0.143	2.93
	z-IMC actual	0.36	0.09	0.44	<0.001	1.45
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.05	0.04	0.14	0.183	1.15
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.08	0.06	-0.18	0.166	1.80
z-DD CCD	Constante	-0.06	0.13		0.633	0.12
	Δz -PT (0-2 a.)	0.01	0.11	0.01	0.937	3.44
	z-PT al nacer	-0.15	0.13	-0.19	0.257	2.93
	z-IMC actual	0.35	0.10	0.43	<0.001	1.45
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.05	0.04	0.13	0.215	1.15
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.12	0.06	-0.26	0.050	1.80
z-IMT CCD	Constante	-0.35	0.16		0.030	0.13
	Δz -PT (0-2 a.)	0.42	0.14	0.54	0.003	3.44
	z-PT al nacer	0.34	0.16	0.35	0.037	2.93
	z-IMC actual	0.08	0.11	0.08	0.486	1.45
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	-0.08	0.05	-0.16	0.114	1.15
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.00	0.07	0.00	0.984	1.80
z-DSist CCI	Constante	-0.03	0.09		0.751	0.08
	Δz -PT (0-2 a.)	0.15	0.07	0.26	0.040	3.55
	z-PT al nacer	0.17	0.09	0.22	0.051	2.77
	z-IMC actual	0.13	0.06	0.18	0.043	1.77
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	0.03	0.663	1.25
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.02	0.03	-0.07	0.481	2.39
z-DD CCI	Constante	-0.03	0.09		0.732	0.09
	Δz -PT (0-2 a.)	0.14	0.07	3.55	0.055	3.55
	z-PT al nacer	0.19	0.09	2.77	0.033	2.77
	z-IMC actual	0.14	0.06	1.77	0.034	1.77
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	1.25	0.544	1.25
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.02	0.03	2.39	0.497	2.39
z-IMT CCI	Constante	-0.15	0.10		0.146	0.04
	Δz -PT (0-2 a.)	0.16	0.08	0.24	0.057	3.55
	z-PT al nacer	0.18	0.10	0.20	0.073	2.77
	z-IMC actual	0.10	0.07	0.13	0.159	1.77
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.03	-0.03	0.684	1.25
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.02	0.03	-0.07	0.521	2.39
z-DSist FCD	Constante	-0.09	0.15		0.561	0.16
	Δz -PT (0-2 a.)	0.15	0.13	0.20	0.273	3.27
	z-PT al nacer	-0.13	0.17	-0.14	0.438	3.25
	z-IMC actual	0.34	0.11	0.38	0.002	1.46
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.05	0.03	0.789	1.08

Tabla S3 (Continuación)

z-DSist FCD	Constante	-0.09	0.15		0.561		0.16
	Δz -PT (0-2 a.)	0.15	0.13	0.20	0.273	3.27	
	z-PT al nacer	-0.13	0.17	-0.14	0.438	3.25	
	z-IMC actual	0.34	0.11	0.38	0.002	1.46	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.05	0.03	0.789	1.08	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.07	-0.06	0.625	1.49	
z-DD FCD	Constante	-0.09	0.15		0.572		0.16
	Δz -PT (0-2 a.)	0.19	0.13	0.25	0.160	0.25	
	z-PT al nacer	-0.12	0.17	-0.13	0.464	-0.13	
	z-IMC actual	0.32	0.11	0.35	0.005	0.35	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.05	0.03	0.790	0.03	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.06	0.07	-0.10	0.415	-0.10	
z-IMT FCD	Constante	0.33	0.30		0.293		0.17
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.05	0.47	-0.06	0.918	6.85	
	z-PT al nacer	0.35	0.42	0.49	0.411	7.35	
	z-IMC actual	-0.75	0.31	-0.73	0.032	2.00	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.13	0.02	0.947	1.53	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.06	0.30	0.06	0.842	1.77	
z-DSist FCI	Constante	-0.12	0.10		0.229		0.07
	Δz -PT (0-2 a.)	0.10	0.08	0.16	0.223	3.64	
	z-PT al nacer	0.11	0.10	0.13	0.265	2.97	
	z-IMC actual	0.19	0.07	0.23	0.012	1.87	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.03	0.04	0.596	1.24	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.04	0.703	2.41	
z-DD FCI	Constante	-0.10	0.10		0.308		0.06
	Δz -PT (0-2 a.)	0.10	0.08	0.15	0.251	3.64	
	z-PT al nacer	0.10	0.10	0.11	0.336	2.97	
	z-IMC actual	0.18	0.07	0.22	0.018	1.87	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.03	0.03	0.682	1.24	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.02	0.03	-0.07	0.518	2.41	
z-IMT FCI	Constante	0.19	0.20		0.355		-0.09
	Δz -PT (0-2 a.)	0.09	0.19	0.13	0.649	3.36	
	z-PT al nacer	0.05	0.20	0.07	0.811	3.06	
	z-IMC actual	-0.18	0.19	-0.19	0.364	1.84	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.09	0.05	0.781	1.20	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.02	0.10	0.03	0.852	1.32	
Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	0.06	0.16		0.703		-0.04
	Δz -PT (0-2 a.)	0.08	0.13	0.12	0.564	3.37	
	z-PT al nacer	-0.01	0.16	-0.02	0.925	2.77	
	z-IMC actual	0.05	0.11	0.06	0.642	1.42	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.03	0.05	0.07	0.568	1.13	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.07	0.07	-0.15	0.322	1.85	
z-ME CCI	Constante	-0.03	0.11		0.790		-0.01
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.01	0.09	-0.01	0.946	3.20	
	z-PT al nacer	0.09	0.11	0.11	0.412	2.60	
	z-IMC actual	0.06	0.08	0.08	0.426	1.48	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.03	0.07	0.421	1.07	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	0.02	0.04	0.05	0.644	1.84	
z-ME FCD	Constante	0.02	0.15		0.886		-0.03
	Δz -PT (0-2 a.)	0.15	0.13	0.23	0.251	3.27	
	z-PT al nacer	0.01	0.17	0.02	0.938	3.25	
	z-IMC actual	-0.02	0.11	-0.03	0.846	1.46	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.05	-0.01	0.939	1.08	
	Interacción: Δz -PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.07	0.08	-0.13	0.345	1.49	

Tabla S3 (Continuación)

z-ME FCI	Constante	0.01	0.10		0.957	-0.01
	Δ z-PT (0-2 a.)	0.04	0.08	0.07	0.611	3.65
	z-PT al nacer	0.00	0.10	0.00	1.000	2.97
	z-IMC actual	0.04	0.07	0.06	0.559	1.87
	Interacción: Δ z-PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.03	0.671	1.25
	Interacción: Δ z-PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.05	0.03	-0.19	0.088	2.41
Rigidez arterial regional						
z-VOPcf (m/s)	Constante	0.15	0.14		0.291	-0.02
	Δ z-PT (0-2 a.)	-0.02	0.11	-0.02	0.878	3.22
	z-PT al nacer	-0.14	0.15	-0.15	0.349	2.93
	z-IMC actual	0.01	0.10	0.01	0.943	1.62
	Interacción: Δ z-PT (0-2 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.04	0.05	0.653	1.25
	Interacción: Δ z-PT (0-2 a.) * z-IMC actual	-0.05	0.04	-0.14	0.250	1.69

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) (FIV/1=Tolerancia); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo

Tabla Suplementaria S4. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos. Cohorte Infantil (n=632)

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos , parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	-0.049	0.09		0.609		0.080
	z-IMC actual	0.262	0.06	0.290	< 0.001	1.00	
z-PAD	Constante	-0.119	0.10		0.258		0.046
	z-IMC actual	0.209	0.07	0.215	0.002	1.00	
z-PP	-	-	-	-	-	-	-
z-PAM	Constante	-0.108	0.10		0.300		0.066
	z-IMC actual	0.259	0.07	0.266	< 0.001	1.00	
z-aPAS	Constante	-0.120	0.08		0.144		0.088
	z-IMC actual	0.246	0.05	0.303	< 0.001	1.00	
z-aPAD	Constante	-0.127	0.08		0.131		0.055
	z-IMC actual	0.198	0.05	0.243	< 0.001	1.00	
z-aPP	-	-	-	-	-	-	-
z-Alx	Constante	-0.155	0.07		0.024		0.021
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.103	0.04	-0.160	0.017	1.00	
z-Alx@75	Constante	0.055	0.09		0.524		0.035
	z-IMC actual	-0.161	0.06	-0.199	0.004	1.00	
z-AP	Constante	-0.160	0.07		0.020		0.018
	Δz -PT (0-2 a.)	-0.096	0.04	-0.148	0.027	1.00	
z-Pf	Constante	0.026	0.08		0.763		0.015
	z-IMC actual	0.115	0.05	0.141	0.038	1.00	
z-Pb	Constante	-0.167	0.12		0.154		0.109
	z-IMC actual	0.280	0.08	0.345	0.001	1.00	
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	-0.167	0.12		0.154		0.109
	z-IMC actual	0.280	0.08	0.345	0.001	1.00	
z-DD CCD	Constante	-0.165	0.12		0.164		0.103
	z-IMC actual	0.275	0.08	0.335	0.001	1.00	
z-IMT CCD	Constante	-0.190	0.13		0.141		0.129
	Δz -PT (0-2 a.)	0.418	0.11	0.542	< 0.001	2.01	
	z-PT al nacer	0.343	0.13	0.352	0.011	2.01	
z-DSist CCI	Constante	-0.024	0.08		0.777		0.070
	z-IMC actual	0.198	0.05	0.272	< 0.001	1.00	
z-DD CCI	Constante	-0.027	0.08		0.753		0.074
	Current z-BMI	0.206	0.05	0.279	< 0.001	1.00	
z-IMT CCI	Constante	-0.117	0.09		0.211		0.041
	z-IMC actual	0.171	0.05	0.213	0.002	1.00	
z-DSist FCD	Constante	-0.130	0.13		0.315		0.185
	Δz -PT (0-2 a.)	0.204	0.07	0.275	0.006	1.02	
	z-IMC actual	0.296	0.09	0.323	0.001	1.02	
z-DD FCD	Constante	-0.127	0.13		0.324		0.183
	Δz -PT (0-2 a.)	0.225	0.07	0.304	0.003	1.02	
	z-IMC actual	0.268	0.09	0.292	0.004	1.02	
z-IMT FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-DSist FCI	Constante	-0.127	0.09		0.172		0.080
	z-IMC actual	0.234	0.05	0.291	< 0.001	1.00	
z-DD FCI	Constante	-0.104	0.09		0.259		0.064
	z-IMC actual	0.207	0.05	0.262	< 0.001	1.00	
z-IMT FCI	-	-	-	-	-	-	-

Tabla S4 (Continuación)

Rigidez arterial local							
z-ME CCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME CCI	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCI	-	-	-	-	-	-	-
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	-	-	-	-	-	-	-

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R2 Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) ($FIV/1 = \text{Tolerancia}$); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Variables introducidas en el modelo (método "forward"): z-IMC actual; Δ z-PT 0-2 años; z-PT al nacer; Interacción (producto) entre z-PT 0-2 y el z-IMC actual. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Sólo se muestran las variables independientes estadísticamente significativas.

Tabla Suplementaria S5. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos. Cohorte Infantil (n=632) [Método de Ingreso de variables "Enter"]							
Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	-0.01	0.10		0.947		0.08
	Δz -PT (0-6 a.)	0.00	0.20	0.00	0.997	15.4	
	z-PT al nacer	0.00	0.19	0.00	0.985	7.6	
	z-IMC actual	0.12	0.20	0.14	0.538	11.7	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.08	0.04	0.16	0.042	1.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.05	0.03	0.16	0.120	2.4	
z-PAD	Constante	-0.05	0.12		0.703		0.03
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.08	0.23	-0.09	0.732	15.5	
	z-PT al nacer	-0.04	0.21	-0.04	0.848	7.6	
	z-IMC actual	0.17	0.23	0.18	0.441	11.7	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.04	0.04	0.07	0.359	1.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.04	0.03	0.12	0.246	2.4	
z-PP	Constante	0.04	0.11		0.751		0.00
	Δz -PT (0-6 a.)	0.08	0.22	0.11	0.699	15.4	
	z-PT al nacer	0.04	0.20	0.04	0.846	7.6	
	z-IMC actual	-0.02	0.21	-0.02	0.930	11.7	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.04	0.04	0.09	0.286	1.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.01	0.03	0.03	0.747	2.4	
z-PAM	Constante	-0.03	0.12		0.765		0.06
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.07	0.22	-0.08	0.759	15.4	
	z-PT al nacer	-0.04	0.21	-0.04	0.844	7.6	
	z-IMC actual	0.18	0.22	0.19	0.403	11.7	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.06	0.04	0.11	0.148	1.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.05	0.03	0.16	0.138	2.4	
z-aPAS	Constante	-0.05	0.09		0.575		0.07
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.08	0.18	-0.11	0.669	15.9	
	z-PT al nacer	-0.02	0.17	-0.02	0.904	7.7	
	z-IMC actual	0.17	0.18	0.21	0.332	11.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.03	0.03	0.06	0.412	1.2	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.05	0.03	0.19	0.057	2.4	
z-aPAD	Constante	-0.11	0.09		0.240		0.06
	Δz -PT (0-6 a.)	0.00	0.18	0.00	0.993	15.9	
	z-PT al nacer	0.05	0.17	0.05	0.766	7.7	
	z-IMC actual	0.14	0.18	0.17	0.445	11.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.02	0.03	-0.04	0.591	1.2	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.02	0.03	0.09	0.398	2.4	
z-aPP	Constante	0.08	0.09		0.424		0.00
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.12	0.18	-0.18	0.502	15.9	
	z-PT al nacer	-0.11	0.16	-0.12	0.502	7.7	
	z-IMC actual	0.08	0.18	0.10	0.642	11.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.05	0.03	0.13	0.076	1.2	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.04	0.03	0.13	0.193	2.4	
z-Alx	Constante	-0.10	0.10		0.294		0.03
	Δz -PT (0-6 a.)	0.31	0.18	0.44	0.092	15.9	
	z-PT al nacer	0.38	0.17	0.41	0.023	7.7	
	z-IMC actual	-0.34	0.18	-0.41	0.062	11.4	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.05	0.03	-0.11	0.133	1.2	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.03	-0.11	0.278	2.4	

Tabla S5 (Continuación)

z-Alx@75	Constante	0.02	0.10		0.871	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.25	0.18	0.36	0.169	15.7
	z-PT al nacer	0.25	0.16	0.28	0.130	7.6
	z-IMC actual	-0.36	0.18	-0.44	0.046	10.9
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.03	-0.08	0.261	1.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.02	0.03	-0.06	0.598	2.6
z-AP	Constante	-0.12	0.09		0.205	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.31	0.18	0.45	0.087	15.9
	z-PT al nacer	0.38	0.17	0.41	0.023	7.7
	z-IMC actual	-0.30	0.18	-0.36	0.098	11.4
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.03	-0.10	0.162	1.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.03	-0.13	0.197	2.4
z-Pf	Constante	0.07	0.09		0.493	
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.14	0.18	-0.20	0.445	15.8
	z-PT al nacer	-0.17	0.17	-0.19	0.312	7.8
	z-IMC actual	0.19	0.18	0.23	0.291	11.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.04	0.03	0.09	0.196	1.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.02	0.03	0.08	0.429	2.4
z-Pb	Constante	-0.02	0.09		0.831	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.28	0.18	0.42	0.115	15.8
	z-PT al nacer	0.27	0.16	0.31	0.093	7.8
	z-IMC actual	-0.28	0.18	-0.35	0.117	11.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.03	0.03	0.08	0.279	1.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	-0.01	0.957	2.4
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist CCD	Constante	-0.14	0.13		0.265	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.35	0.27	0.48	0.201	15.3
	z-PT al nacer	0.14	0.24	0.18	0.543	9.2
	z-IMC actual	0.08	0.25	0.10	0.740	10.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.08	0.05	0.17	0.121	1.3
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.08	0.04	-0.29	0.043	2.2
z-DD CCD	Constante	-0.12	0.13		0.336	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.24	0.28	0.32	0.386	15.3
	z-PT al nacer	0.05	0.24	0.06	0.828	9.2
	z-IMC actual	0.19	0.26	0.22	0.470	10.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.08	0.05	0.17	0.125	1.3
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.08	0.04	-0.29	0.042	2.2
z-IMT CCD	Constante	-0.31	0.15		0.041	
	Δz -PT (0-6 a.)	1.04	0.32	1.19	0.002	15.3
	z-PT al nacer	0.71	0.28	0.72	0.013	9.2
	z-IMC actual	-0.51	0.30	-0.52	0.092	10.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.07	0.06	-0.11	0.295	1.3
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.10	0.05	-0.30	0.034	2.2
z-DSist CCI	Constante	-0.09	0.09		0.345	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.01	0.18	0.01	0.961	17.2
	z-PT al nacer	0.04	0.17	0.05	0.824	10.3
	z-IMC actual	0.29	0.18	0.40	0.105	14.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.03	-0.01	0.868	1.6
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.03	-0.17	0.158	3.5
z-DD CCI	Constante	-0.09	0.09		0.311	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.06	0.18	0.09	0.736	17.2
	z-PT al nacer	0.11	0.17	0.14	0.514	10.3
	z-IMC actual	0.24	0.18	0.34	0.173	14.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.03	-0.02	0.833	1.6
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.03	-0.17	0.158	3.5
z-IMT CCI	Constante	-0.15	0.10		0.144	
	Δz -PT (0-6 a.)	0.27	0.20	0.38	0.164	17.2
	z-PT al nacer	0.25	0.19	0.28	0.184	10.3
	z-IMC actual	-0.05	0.20	-0.06	0.799	14.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.03	-0.03	0.701	1.6
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.06	0.647	3.5

Tabla S5 (Continuación)

z-DSist FCD	Constante	-0.01	0.16		0.929	0.12
	Δz -PT (0-6 a.)	0.10	0.32	0.11	0.764	14.2
	z-PT al nacer	-0.28	0.29	-0.28	0.339	8.4
	z-IMC actual	0.35	0.30	0.35	0.244	9.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.08	0.08	0.13	0.299	1.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.05	0.05	-0.17	0.236	2.1
z-DD FCD	Constante	-0.01	0.16		0.939	0.13
	Δz -PT (0-6 a.)	0.19	0.32	0.22	0.550	14.2
	z-PT al nacer	-0.22	0.29	-0.22	0.443	8.4
	z-IMC actual	0.28	0.30	0.28	0.349	9.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.08	0.07	0.14	0.263	1.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.07	0.05	-0.23	0.114	2.1
z-IMT FCD	Constante	0.13	0.32		0.696	0.31
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.89	0.89	-0.75	0.335	14.6
	z-PT al nacer	-0.03	0.73	-0.04	0.964	19.2
	z-IMC actual	-0.33	0.69	-0.29	0.644	10.0
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.28	0.26	-0.30	0.313	2.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.77	0.45	0.50	0.109	2.2
z-DSist FCI	Constante	-0.02	0.10		0.855	0.10
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.58	0.20	-0.81	0.004	17.6
	z-PT al nacer	-0.52	0.19	-0.58	0.006	10.3
	z-IMC actual	0.73	0.20	0.91	<0.001	14.0
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.07	0.03	0.18	0.029	1.6
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	0.02	0.860	3.3
z-DD FCI	Constante	-0.01	0.10		0.921	0.09
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.57	0.19	-0.81	0.003	17.6
	z-PT al nacer	-0.51	0.19	-0.58	0.006	10.3
	z-IMC actual	0.74	0.19	0.94	<0.001	14.0
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.06	0.03	0.17	0.038	1.6
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.03	0.815	3.3
z-IMT FCI	Constante	0.04	0.21		0.867	0.07
	Δz -PT (0-6 a.)	0.67	0.51	0.78	0.200	16.5
	z-PT al nacer	0.47	0.46	0.54	0.320	13.1
	z-IMC actual	-0.68	0.50	-0.66	0.180	10.8
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.13	-0.04	0.804	1.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.12	-0.06	0.759	1.6
Rigidez arterial local						
z-ME CCD	Constante	0.06	0.15		0.677	-0.03
	Δz -PT (0-6 a.)	0.15	0.32	0.19	0.647	15.0
	z-PT al nacer	-0.03	0.28	-0.04	0.905	8.5
	z-IMC actual	-0.01	0.29	-0.02	0.960	10.3
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.06	0.06	0.11	0.322	1.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.05	-0.12	0.460	2.3
z-ME CCI	Constante	0.00	0.11		0.979	-0.01
	Δz -PT (0-6 a.)	0.08	0.21	0.12	0.705	15.7
	z-PT al nacer	0.10	0.20	0.12	0.600	9.1
	z-IMC actual	-0.01	0.21	-0.01	0.977	11.9
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.04	0.05	0.576	1.3
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	-0.02	0.903	2.8
z-ME FCD	Constante	0.03	0.15		0.845	-0.02
	Δz -PT (0-6 a.)	0.43	0.30	0.57	0.163	14.2
	z-PT al nacer	0.21	0.27	0.24	0.440	8.4
	z-IMC actual	-0.31	0.28	-0.36	0.273	9.2
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.05	0.07	0.09	0.502	1.5
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.04	-0.15	0.334	2.1
z-ME FCI	Constante	0.04	0.09		0.665	0.02
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.28	0.18	-0.45	0.118	17.6
	z-PT al nacer	-0.28	0.17	-0.36	0.106	10.3
	z-IMC actual	0.41	0.18	0.59	0.022	14.0
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.03	0.03	0.08	0.360	1.6
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.05	0.02	-0.26	0.036	3.3

Tabla S5 (Continuación)

Rigidez arterial regional						
z-VOPcf (m/s)	Constante	0.02	0.14		0.913	-0.01
	Δ z-PT (0-6 a.)	0.01	0.27	0.01	0.971	16.4
	z-PT al nacer	-0.12	0.25	-0.13	0.627	8.4
	z-IMC actual	0.13	0.26	0.16	0.615	12.2
	Interacción: Δ z-PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.04	0.05	0.10	0.397	1.7
	Interacción: Δ z-PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.05	0.04	-0.21	0.175	2.8

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) (FIV/1=Tolerancia); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson.

Tabla Suplementaria S6. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos (variables independientes). Cohorte Infantil (n=632)

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	-0.069	0.09		0.441		0.074
	z-IMC actual	0.247	0.06	0.28	<0.001	1.00	
z-PAD	Constante	-0.076	0.10		0.449		0.037
	z-IMC actual	0.198	0.07	0.20	0.003	1.00	
z-PP	-	-	-	-	-	-	-
z-PAM	Constante	-0.085	0.10		0.386		0.060
	z-IMC actual	0.245	0.06	0.25	<0.001	1.00	
z-aPAS	Constante	-0.073	0.08		0.368		0.070
	z-IMC actual	0.225	0.05	0.27	<0.001	1.00	
z-aPAD	Constante	-0.080	0.08		0.318		0.052
	z-IMC actual	0.187	0.05	0.23	<0.001	1.00	
z-aPP	-	-	-	-	-	-	-
z-Alx	Constante	0.000	0.07		1.000		0.022
	Δ z-IMC (0-6 a.)	-0.115	0.05	-0.16	0.01	1.00	
z-Alx@75	Constante	0.096	0.08		0.241		0.035
	z-IMC actual	-0.163	0.05	-0.20	0.003	1.00	
z-AP	Constante	0.007	0.07		0.919		0.016
	Interacción: Δ z-IMC (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.038	0.02	-0.14	0.031	1.00	
z-Pf	Constante	-0.008	0.08		0.923		0.014
	z-IMC actual	0.112	0.05	0.14	0.040	1.00	
z-Pb	-	-	-	-	-	-	-
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	-0.181	0.11		0.105		0.088
	z-IMC actual	0.258	0.08	0.31	0.002	1.00	
z-DD CCD	Constante	-0.177	0.11		0.118		0.083
	z-IMC actual	0.254	0.08	0.30	0.002	1.00	
z-IMT CCD	Constante	-0.101	0.12		0.389		0.086
	z-IMC actual	0.257	0.08	0.29	0.003	1.00	
z-DSist CCI	Constante	-0.056	0.08		0.483		0.080
	z-IMC actual	0.206	0.05	0.28	<0.001	1.00	
z-DD CCI	Constante	-0.076	0.08		0.345		0.093
	z-IMC actual	0.336	0.08	0.46	<0.001	2.62	
	Interacción: Δ z-IMC (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.047	0.02	-0.22	0.036	2.62	
z-IMT CCI	Constante	-0.092	0.09		0.295		0.041
	z-IMC actual	0.167	0.05	0.21	0.001	1.00	
z-DSist FCD	Constante	-0.072	0.12		0.539		0.131
	Δ z-IMC (0-6 a.)	0.312	0.09	0.36	<0.001	1.00	
z-DD FCD	Constante	-0.076	0.12		0.513		0.119
	Δ z-IMC (0-6 a.)	0.308	0.09	0.36	<0.001	1.00	
z-IMT FCD	Constante	0.245	0.22		0.274		0.223
	Δ z-IMC (0-6 a.)	-0.564	0.26	-0.47	0.041	1.00	
z-DSist FCI	Constante	-0.172	0.09		0.055		0.073
	z-IMC actual	0.224	0.05	0.28	<0.001	1.00	
z-DD FCI	Constante	-0.152	0.09		0.084		0.063
	z-IMC actual	0.204	0.05	0.26	<0.001	1.00	
z-IMT FCI	-	-	-	-	-	-	-

Tabla S6 (Continuación)

Rigidez arterial local							
z-ME CCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME CCI	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCI	-	-	-	-	-	-	-
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	-	-	-	-	-	-	-

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) (FIV/1=Tolerancia); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Variables introducidas en el modelo (método "forward"): z-IMC actual; Δ z-IMC 0-6 años; z-PT al nacer; Interacción (producto) entre z-IMC 0-6 y el z-IMC actual. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Sólo se muestran las variables independientes estadísticamente significativas.

Tabla Suplementaria S7. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos (variables independientes). Cohorte Adolescente (n=340) [Método de Ingreso de variables "Enter"]

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.21	0.10		0.040		0.033
	Δz -PT (0-6 a.)	0.11	0.09	0.16	0.225	3.89	
	z-PT al nacer	0.09	0.08	0.14	0.274	3.71	
	z-IMC actual	0.13	0.08	0.13	0.120	1.61	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	0.05	0.526	1.57	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.02	0.04	0.05	0.572	1.65	
z-PAD	Constante	0.11	0.10		0.294		-0.004
	Δz -PT (0-6 a.)	0.04	0.09	0.05	0.683	3.91	
	z-PT al nacer	0.06	0.09	0.10	0.462	3.73	
	z-IMC actual	0.10	0.09	0.10	0.242	1.60	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	0.02	0.834	1.57	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.04	-0.07	0.423	1.65	
z-PP	Constante	0.15	0.10		0.151		0.018
	Δz -PT (0-6 a.)	0.09	0.09	0.13	0.326	3.91	
	z-PT al nacer	0.05	0.09	0.08	0.536	3.73	
	z-IMC actual	0.07	0.09	0.07	0.412	1.60	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	0.04	0.600	1.57	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.05	0.04	0.11	0.218	1.65	
z-PAM	Constante	0.17	0.10		0.083		0.037
	Δz -PT (0-6 a.)	0.08	0.09	0.12	0.377	3.91	
	z-PT al nacer	0.09	0.08	0.14	0.288	3.73	
	z-IMC actual	0.13	0.08	0.13	0.119	1.60	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	0.04	0.656	1.57	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.04	-0.02	0.778	1.65	
z-aPAS	Constante	0.10	0.09		0.290		0.027
	Δz -PT (0-6 a.)	0.10	0.08	0.16	0.218	3.99	
	z-PT al nacer	0.13	0.08	0.21	0.099	3.80	
	z-IMC actual	0.12	0.08	0.13	0.120	1.68	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.03	0.692	1.55	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.04	-0.02	0.856	1.67	
z-aPAD	Constante	0.14	0.10		0.158		0.015
	Δz -PT (0-6 a.)	0.14	0.09	0.21	0.119	3.99	
	z-PT al nacer	0.12	0.08	0.18	0.161	3.80	
	z-IMC actual	-0.05	0.09	-0.05	0.567	1.68	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.03	0.02	0.16	0.062	1.55	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.01	0.04	0.02	0.840	1.67	
z-aPP	Constante	-0.02	0.09		0.853		0.027
	Δz -PT (0-6 a.)	0.00	0.08	-0.01	0.950	3.99	
	z-PT al nacer	0.04	0.07	0.08	0.554	3.80	
	z-IMC actual	0.18	0.07	0.20	0.018	1.68	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.01	-0.18	0.030	1.55	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.02	0.775	1.67	
z-Alx	Constante	0.00	0.10		0.986		0.006
	Δz -PT (0-6 a.)	0.01	0.09	0.01	0.939	4.08	
	z-PT al nacer	0.04	0.08	0.07	0.614	3.90	
	z-IMC actual	-0.04	0.08	-0.04	0.661	1.69	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.08	0.364	1.56	
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.04	0.00	0.968	1.69	

Tabla S7 (Continuación)

z-Alx@75	Constante	0.02	0.09		0.862	0.015
	Δz -PT (0-6 a.)	-0.06	0.08	-0.09	0.505	4.08
	z-PT al nacer	0.03	0.08	0.05	0.684	3.90
	z-IMC actual	-0.01	0.08	-0.01	0.946	1.69
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.07	0.440	1.56
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.01	0.04	0.03	0.707	1.69
z-AP	Constante	-0.03	0.09		0.761	0.009
	Δz -PT (0-6 a.)	0.02	0.09	0.03	0.805	4.07
	z-PT al nacer	0.06	0.08	0.10	0.443	3.90
	z-IMC actual	-0.06	0.08	-0.06	0.475	1.69
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.08	0.371	1.56
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.01	0.04	0.03	0.730	1.69
z-Pf	Constante	0.04	0.09		0.665	0.014
	Δz -PT (0-6 a.)	0.00	0.09	0.00	0.998	4.00
	z-PT al nacer	-0.03	0.08	-0.05	0.717	3.87
	z-IMC actual	0.14	0.08	0.15	0.089	1.64
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.02	0.824	1.52
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.02	0.04	0.06	0.523	1.67
z-Pb	Constante	-0.01	0.10		0.949	0.034
	Δz -PT (0-6 a.)	0.18	0.09	0.29	0.040	4.00
	z-PT al nacer	0.16	0.08	0.28	0.041	3.87
	z-IMC actual	0.00	0.08	0.00	0.969	1.64
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.03	0.767	1.52
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.04	-0.02	0.861	1.67
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist CCD	Constante	0.04	0.10		0.670	0.076
	Δz -PT (0-6 a.)	0.07	0.09	0.09	0.474	3.56
	z-PT al nacer	0.01	0.08	0.02	0.878	3.58
	z-IMC actual	0.29	0.09	0.28	0.001	1.64
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	0.00	0.967	1.29
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.05	-0.01	0.860	1.39
z-DD CCD	Constante	0.00	0.11		0.966	0.084
	Δz -PT (0-6 a.)	0.06	0.09	0.09	0.482	3.56
	z-PT al nacer	0.03	0.08	0.05	0.711	3.58
	z-IMC actual	0.30	0.09	0.29	0.001	1.64
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.02	0.795	1.29
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.05	0.00	0.950	1.39
z-IMT CCD	Constante	0.07	0.11		0.527	0.011
	Δz -PT (0-6 a.)	0.00	0.09	0.00	0.976	3.57
	z-PT al nacer	-0.01	0.09	-0.02	0.893	3.59
	z-IMC actual	0.04	0.09	0.04	0.617	1.64
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.04	0.632	1.29
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.10	0.05	0.16	0.047	1.39
z-DSist CCI	Constante	0.02	0.10		0.855	0.062
	Δz -PT (0-6 a.)	0.03	0.09	0.04	0.737	4.03
	z-PT al nacer	-0.01	0.08	-0.02	0.895	3.89
	z-IMC actual	0.25	0.08	0.26	0.003	1.66
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.02	0.763	1.58
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.01	0.04	0.02	0.850	1.67
z-DD CCI	Constante	0.00	0.09		0.977	0.074
	Δz -PT (0-6 a.)	0.04	0.09	0.06	0.655	4.03
	z-PT al nacer	0.02	0.08	0.04	0.756	3.89
	z-IMC actual	0.25	0.08	0.27	0.002	1.66
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.01	0.883	1.58
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.02	0.04	0.04	0.667	1.67
z-IMT CCI	Constante	0.08	0.11		0.443	0.044
	Δz -PT (0-6 a.)	0.06	0.10	0.09	0.524	4.03
	z-PT al nacer	0.02	0.09	0.03	0.801	3.88
	z-IMC actual	0.10	0.09	0.10	0.263	1.66
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	0.04	0.679	1.58
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.05	0.04	0.11	0.224	1.67

Tabla S7 (Continuación)

z-DSist FCD	Constante	0.02	0.14		0.895	0.084
	Δz -PT (0-6 a.)	0.16	0.14	0.27	0.235	4.69
	z-PT al nacer	0.13	0.13	0.22	0.328	4.62
	z-IMC actual	0.28	0.13	0.27	0.042	1.55
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.03	0.816	1.26
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.08	-0.01	0.930	1.13
z-DD FCD	Constante	-0.01	0.14		0.939	0.049
	Δz -PT (0-6 a.)	0.14	0.14	0.23	0.323	4.69
	z-PT al nacer	0.11	0.13	0.19	0.398	4.62
	z-IMC actual	0.25	0.14	0.23	0.078	1.55
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.04	0.717	1.26
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.08	-0.01	0.919	1.13
z-IMT FCD	Constante	0.42	0.42		0.331	0.199
	Δz -PT (0-6 a.)	0.18	0.36	0.21	0.610	4.25
	z-PT al nacer	-0.10	0.31	-0.15	0.741	5.27
	z-IMC actual	0.42	0.28	0.37	0.153	1.59
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.10	0.15	0.19	0.507	2.07
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.10	0.16	0.13	0.549	1.25
z-DSist FCI	Constante	0.01	0.15		0.962	0.056
	Δz -PT (0-6 a.)	0.15	0.15	0.22	0.326	4.66
	z-PT al nacer	0.12	0.14	0.19	0.404	4.50
	z-IMC actual	0.23	0.15	0.21	0.125	1.63
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.02	-0.15	0.218	1.30
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.08	0.00	0.996	1.14
z-DD FCI	Constante	-0.05	0.15		0.763	0.048
	Δz -PT (0-6 a.)	0.13	0.15	0.20	0.387	4.66
	z-PT al nacer	0.13	0.14	0.20	0.371	4.50
	z-IMC actual	0.24	0.15	0.21	0.116	1.63
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.02	-0.15	0.215	1.30
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.08	-0.01	0.964	1.14
z-IMT FCI	Constante	-0.03	0.36		0.931	0.314
	Δz -PT (0-6 a.)	0.88	0.32	0.97	0.013	4.00
	z-PT al nacer	0.84	0.33	1.01	0.020	4.97
	z-IMC actual	0.04	0.52	0.02	0.932	2.02
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.07	0.00	0.992	3.60
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.21	0.33	0.18	0.540	2.80
Rigidez arterial local						
z-ME CCD	Constante	-0.11	0.09		0.239	0.076
	Δz -PT (0-6 a.)	0.00	0.08	-0.01	0.951	3.61
	z-PT al nacer	0.09	0.08	0.15	0.220	3.62
	z-IMC actual	0.24	0.08	0.26	0.002	1.67
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.02	-0.18	0.014	1.29
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.01	0.04	0.02	0.794	1.39
z-ME CCI	Constante	-0.04	0.09		0.647	0.094
	Δz -PT (0-6 a.)	0.02	0.08	0.03	0.812	4.09
	z-PT al nacer	0.11	0.08	0.18	0.156	3.93
	z-IMC actual	0.25	0.08	0.27	0.002	1.69
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.02	0.01	-0.09	0.246	1.58
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.01	0.03	0.04	0.675	1.67
z-ME FCD	Constante	-0.07	0.16		0.663	-0.034
	Δz -PT (0-6 a.)	0.01	0.16	0.01	0.968	4.58
	z-PT al nacer	0.02	0.15	0.04	0.875	4.49
	z-IMC actual	-0.15	0.15	-0.14	0.315	1.55
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	0.07	0.553	1.25
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.09	-0.02	0.866	1.13
z-ME FCI	Constante	-0.30	0.15		0.043	0.086
	Δz -PT (0-6 a.)	0.00	0.15	0.00	0.990	4.55
	z-PT al nacer	0.19	0.14	0.31	0.179	4.37
	z-IMC actual	0.08	0.15	0.08	0.568	1.63
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.02	-0.15	0.223	1.29
	Interacción: Δz -PT (0-6 a.) * z-IMC actual	-0.08	0.08	-0.11	0.354	1.14

Tabla S7 (Continuación)

Rigidez arterial regional						
z-VOPcf	Constante	0.01	0.09		0.043	0.027
	Δ z-PT (0-6 a.)	0.03	0.08	0.05	0.990	4.55
	z-PT al nacer	0.02	0.07	0.03	0.179	4.37
	z-IMC actual	0.00	0.08	0.00	0.568	1.63
	Interacción: Δ z-PT (0-6 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.01	0.06	0.223	1.29
	Interacción: Δ z-PT (0-6 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	-0.01	0.354	1.14

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) ($FIV/1 = \text{Tolerancia}$); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson.

Tabla Suplementaria S8. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos. Cohorte Adolescente (n=340)							
Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.26	0.08		<0.001		0.039
	z-IMC actual	0.21	0.07	0.21	0.002	1.00	
z-PAD	-	-	-	-	-	-	-
z-PP	Constante	0.20	0.08		0.011		0.021
	z-IMC actual	0.16	0.07	0.16	0.017	1.00	
z-PAM	Constante	0.20	0.08		0.010		0.023
	z-IMC actual	0.16	0.07	0.17	0.014	1.00	
z-aPAS	Constante	0.17	0.07		0.017		0.033
	z-IMC actual	0.18	0.06	0.19	0.004	1.00	
z-aPAD	-	-	-	-	-	-	-
z-aPP	Constante	0.05	0.07		0.486		0.033
	z-IMC actual	0.17	0.06	0.19	0.004	1.00	
z-Alx	-	-	-	-	-	-	-
z-Alx@75	-	-	-	-	-	-	-
z-AP	-	-	-	-	-	-	-
z-Pf	Constante	0.06	0.07		0.438		0.025
	z-IMC actual	0.15	0.06	0.17	0.013	1.00	
z-Pb	-	-	-	-	-	-	-
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	0.08	0.08		0.331		0.088
	z-IMC actual	0.31	0.07	0.30	<0.001	1.00	
z-DD CCD	Constante	0.05	0.08		0.495		0.098
	z-IMC actual	0.33	0.07	0.32	<0.001	1.00	
z-IMT CCD	Constante	0.09	0.08		0.269		0.026
	Interacción: Δ z-IMC (0-6)	0.11	0.04	0.17	0.010	1.00	
z-DSist CCI	Constante	0.05	0.07		0.523		0.073
	z-IMC actual	0.27	0.06	0.28	<0.001	1.00	
z-DD CCI	Constante	0.03	0.07		0.656		0.088
	z-IMC actual	0.29	0.06	0.30	<0.001	1.00	
z-IMT CCI	Constante	0.13	0.08		0.131		0.031
	z-IMC actual	0.19	0.07	0.18	0.009	1.00	
z-DSist FCD	Constante	0.11	0.10		0.293		0.111
	z-IMC actual	0.36	0.11	0.35	<0.001	1.00	
z-DD FCD	Constante	0.08	0.11		0.480		0.081
	z-IMC actual	0.32	0.11	0.30	0.004	1.00	
z-IMT FCD	Constante	0.37	0.22		0.113		0.233
	z-IMC actual	0.59	0.22	0.52	0.013	1.00	
z-DSist FCI	Constante	0.15	0.11		0.202		0.067
	z-IMC actual	0.31	0.12	0.28	0.009	1.00	
z-DD FCI	Constante	0.09	0.12		0.451		0.065
	z-IMC actual	0.31	0.12	0.28	0.010	1.00	
z-IMT FCI	Constante	0.36	0.31		0.265		0.152
	Interacción: Δ z-IMC (0-6)	0.49	0.22	0.44	0.037	1.00	

Tabla S8 (Continuación)

Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	-0.01	0.07		0.841		0.066
	z-IMC actual	0.24	0.06	0.26	<0.001	1.00	
z-ME CCI	Constante	0.02	0.07		0.781		0.090
	z-IMC actual	0.28	0.06	0.31	<0.001	1.00	
z-ME FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCI	Constante	-0.27	0.11		0.020		0.047
	z-PT al nacer	0.15	0.07	0.24	0.027	1.00	
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	-	-	-	-	-	-	-

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) (FIV/I=Tolerancia); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Variables introducidas en el modelo (método "forward"): z-IMC actual; Δ z-IMC 0-6 años; z-PT al nacer; Interacción (producto) entre z-IMC 0-6 y el z-IMC actual. Un valor de p < 0.05 se consideró como estadísticamente significativo. Sólo se muestran las variables independientes estadísticamente significativas.

Tabla Suplementaria S9. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos (variables independientes). Cohorte Adolescente (n=340) [Método de Ingreso de variables "Enter"]

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.23	0.08		0.005		0.049
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.11	0.14	0.18	0.424	14.01	
	z-PT al nacer	0.09	0.12	0.14	0.448	9.72	
	z-IMC actual	0.11	0.15	0.11	0.455	5.95	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.01	0.06	0.412	1.38	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.03	0.07	0.350	1.54	
z-PAD	Constante	0.16	0.08		0.046		0.034
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.12	0.14	-0.19	0.391	14.01	
	z-PT al nacer	-0.09	0.12	-0.13	0.480	9.73	
	z-IMC actual	0.22	0.15	0.22	0.142	5.95	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.01	0.12	0.107	1.38	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.03	0.08	0.266	1.54	
z-PP	Constante	0.12	0.08		0.123		0.021
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.21	0.14	0.34	0.132	14.02	
	z-PT al nacer	0.16	0.12	0.25	0.177	9.75	
	z-IMC actual	-0.04	0.15	-0.04	0.778	5.95	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.01	-0.03	0.717	1.38	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.01	0.03	0.01	0.844	1.54	
z-PAM	Constante	0.22	0.08		0.007		0.036
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.03	0.14	-0.04	0.848	14.02	
	z-PT al nacer	-0.01	0.12	-0.02	0.921	9.75	
	z-IMC actual	0.20	0.15	0.20	0.176	5.95	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.01	0.10	0.140	1.38	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.04	0.03	0.09	0.236	1.54	
z-aPAS	Constante	0.17	0.07		0.018		0.047
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.13	0.12	-0.23	0.297	14.24	
	z-PT al nacer	-0.06	0.11	-0.10	0.585	9.96	
	z-IMC actual	0.32	0.13	0.35	0.016	6.03	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.01	-0.02	0.822	1.38	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.01	0.03	0.04	0.625	1.54	
z-aPAD	Constante	0.20	0.08		0.009		0.027
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.01	0.13	-0.02	0.920	14.24	
	z-PT al nacer	0.00	0.12	0.00	0.994	9.96	
	z-IMC actual	0.04	0.14	0.04	0.762	6.03	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.04	0.01	0.20	0.006	1.38	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.06	0.03	0.15	0.043	1.54	
z-aPP	Constante	0.01	0.06		0.892		0.056
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.14	0.11	-0.27	0.227	14.24	
	z-PT al nacer	-0.07	0.10	-0.13	0.499	9.96	
	z-IMC actual	0.32	0.12	0.38	0.009	6.03	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.01	-0.21	0.003	1.38	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.02	-0.09	0.212	1.54	
z-Alx	Constante	0.01	0.07		0.844		-0.004
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.16	0.13	0.29	0.214	14.67	
	z-PT al nacer	0.16	0.11	0.27	0.171	10.34	
	z-IMC actual	-0.19	0.14	-0.21	0.168	6.08	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.01	0.01	0.899	1.39	
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.03	0.09	0.244	1.56	

Tabla S9 (Continuación)

z-Alx@75	Constante	-0.02	0.07		0.755	0.022
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.25	0.13	0.46	0.051	14.67
	z-PT al nacer	0.27	0.11	0.46	0.019	10.34
	z-IMC actual	-0.30	0.14	-0.32	0.033	6.08
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.01	0.03	0.676	1.39
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.05	0.03	0.14	0.060	1.56
z-AP	Constante	-0.01	0.07		0.848	0.003
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.19	0.13	0.35	0.135	14.66
	z-PT al nacer	0.19	0.11	0.33	0.091	10.34
	z-IMC actual	-0.23	0.14	-0.25	0.091	6.08
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.01	-0.01	0.929	1.39
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.04	0.03	0.11	0.168	1.56
z-Pf	Constante	0.03	0.07		0.631	0.040
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.21	0.13	-0.38	0.102	14.19
	z-PT al nacer	-0.18	0.11	-0.32	0.106	10.06
	z-IMC actual	0.33	0.13	0.38	0.013	6.00
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.01	-0.07	0.346	1.36
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	0.01	0.868	1.59
z-Pb	Constante	0.07	0.07		0.335	0.0003
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.01	0.13	-0.02	0.935	14.19
	z-PT al nacer	0.04	0.11	0.07	0.736	10.06
	z-IMC actual	0.10	0.14	0.11	0.467	6.00
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.01	-0.08	0.304	1.36
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	0.01	0.921	1.59
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist CCD	Constante	0.05	0.09		0.581	0.065
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.09	0.14	-0.14	0.516	12.86
	z-PT al nacer	-0.12	0.12	-0.17	0.348	9.32
	z-IMC actual	0.39	0.15	0.38	0.011	6.07
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.02	0.03	0.630	1.21
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.02	0.795	1.31
z-DD CCD	Constante	0.02	0.09		0.832	0.067
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.10	0.14	-0.14	0.501	12.86
	z-PT al nacer	-0.10	0.12	-0.15	0.399	9.32
	z-IMC actual	0.40	0.15	0.38	0.009	6.07
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	0.02	0.790	1.21
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.01	0.842	1.31
z-IMT CCD	Constante	-0.03	0.09		0.737	0.002
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.16	0.15	0.24	0.275	12.84
	z-PT al nacer	0.16	0.13	0.24	0.202	9.32
	z-IMC actual	-0.10	0.16	-0.09	0.547	6.06
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.06	0.413	1.21
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.04	0.04	0.07	0.318	1.31
z-DSist CCI	Constante	0.02	0.08		0.787	0.045
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.07	0.13	0.12	0.579	13.95
	z-PT al nacer	0.04	0.11	0.07	0.719	9.55
	z-IMC actual	0.17	0.14	0.18	0.232	6.16
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.01	0.01	0.876	1.46
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	-0.01	0.874	1.58
z-DD CCI	Constante	0.01	0.07		0.916	0.059
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.03	0.13	0.06	0.787	13.95
	z-PT al nacer	0.03	0.11	0.05	0.779	9.55
	z-IMC actual	0.22	0.14	0.24	0.111	6.16
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.01	0.02	0.741	1.46
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	0.00	0.965	1.58
z-IMT CCI	Constante	0.03	0.09		0.691	-0.002
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.10	0.15	0.16	0.500	13.95
	z-PT al nacer	0.09	0.13	0.14	0.466	9.53
	z-IMC actual	0.02	0.16	0.02	0.903	6.11
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.02	0.745	1.46
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	0.01	0.879	1.58

Tabla S9 (Continuación)

z-DSist FCD	Constante	0.10	0.12		0.417	0.056
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.10	0.24	-0.18	0.671	19.43
	z-PT al nacer	-0.09	0.21	-0.15	0.674	13.67
	z-IMC actual	0.42	0.26	0.41	0.107	6.91
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.02	0.885	1.22
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.10	0.05	-0.23	0.030	1.17
z-DD FCD	Constante	0.07	0.12		0.570	0.043
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.12	0.24	-0.21	0.626	19.43
	z-PT al nacer	-0.10	0.21	-0.17	0.627	13.67
	z-IMC actual	0.40	0.26	0.39	0.124	6.91
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.02	-0.04	0.708	1.22
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.11	0.05	-0.23	0.028	1.17
z-IMT FCD	Constante	0.31	0.28		0.273	-0.017
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.13	0.49	-0.19	0.802	14.07
	z-PT al nacer	-0.21	0.36	-0.31	0.566	6.99
	z-IMC actual	0.53	0.57	0.52	0.369	8.04
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.11	0.12	0.26	0.373	2.05
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.02	0.13	0.06	0.851	2.50
z-DSist FCI	Constante	0.07	0.14		0.604	0.039
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.02	0.26	-0.03	0.944	19.24
	z-PT al nacer	-0.03	0.23	-0.04	0.904	13.11
	z-IMC actual	0.33	0.28	0.29	0.248	6.83
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.02	0.02	-0.11	0.303	1.28
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.10	0.05	-0.20	0.064	1.18
z-DD FCI	Constante	0.02	0.14		0.865	0.047
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.04	0.26	-0.07	0.868	19.24
	z-PT al nacer	-0.03	0.23	-0.05	0.895	13.11
	z-IMC actual	0.37	0.29	0.32	0.198	6.83
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.02	-0.13	0.231	1.28
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.11	0.05	-0.20	0.051	1.18
z-IMT FCI	Constante	0.50	0.33		0.144	0.069
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.52	0.78	0.67	0.512	28.18
	z-PT al nacer	0.34	0.62	0.44	0.585	17.65
	z-IMC actual	0.59	0.94	0.33	0.542	7.69
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.07	0.07	0.37	0.324	3.74
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.31	0.18	-0.51	0.107	2.60
Rigidez arterial local						
z-ME CCD	Constante	-0.03	0.08		0.662	0.061
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.16	0.12	-0.28	0.195	12.92
	z-PT al nacer	-0.05	0.11	-0.09	0.615	9.39
	z-IMC actual	0.38	0.14	0.42	0.005	5.98
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.03	0.01	-0.14	0.029	1.21
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.03	-0.07	0.318	1.29
z-ME CCI	Constante	0.00	0.07		0.967	0.111
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.24	0.12	-0.45	0.039	14.04
	z-PT al nacer	-0.12	0.10	-0.21	0.250	9.64
	z-IMC actual	0.52	0.13	0.58	<0.001	6.09
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.02	0.01	-0.10	0.143	1.47
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.03	-0.02	0.792	1.57
z-ME FCD	Constante	-0.04	0.13		0.777	-0.033
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.08	0.26	-0.13	0.764	19.15
	z-PT al nacer	-0.10	0.22	-0.17	0.645	13.27
	z-IMC actual	-0.02	0.28	-0.02	0.949	6.94
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.02	-0.01	0.895	1.22
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.02	0.05	-0.05	0.655	1.17
z-ME FCI	Constante	-0.23	0.13		0.086	0.041
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.40	0.25	-0.67	0.116	18.98
	z-PT al nacer	-0.21	0.22	-0.33	0.334	12.75
	z-IMC actual	0.57	0.27	0.53	0.039	6.85
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.02	-0.21	0.061	1.28
	Interacción: Δz -PT (0-18 a.) * z-IMC actual	-0.04	0.05	-0.09	0.401	1.19

Tabla S9 (Continuación)

Rigidez arterial regional						
z-VOPcf	Constante	0.04	0.07		0.615	-0.016
	Δ z-IMC (0-18 a.)	0.02	0.13	0.03	0.904	14.03
	z-PT al nacer	0.02	0.11	0.03	0.863	9.69
	z-IMC actual	0.01	0.14	0.02	0.918	6.12
	Interacción: Δ z-PT (0-18 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.01	0.04	0.602	1.38
	Interacción: Δ z-PT (0-18 a.) * z-IMC actual	0.00	0.03	0.01	0.883	1.55

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) (FIV/1=Tolerancia); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el periodo analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson.

Tabla Suplementaria S10. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos. Cohorte Adolescente (n=340)							
Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.236	0.07		0.001		0.056
	z-IMC actual	0.245	0.06	0.244	<0.001	1.00	
z-PAD	Constante	0.127	0.07		0.084		0.015
	z-IMC actual	0.138	0.06	0.135	0.026	1.00	
z-PP	Constante	0.163	0.07		0.021		0.025
	z-IMC actual	0.168	0.06	0.169	0.005	1.00	
z-PAM	Constante	0.202	0.07		0.005		0.040
	z-IMC actual	0.213	0.06	0.208	0.001	1.00	
z-aPAS	Constante	0.172	0.06		0.006		0.051
	z-IMC actual	0.212	0.05	0.234	<0.001	1.00	
z-aPAD	Constante	0.211	0.07		0.004		0.037
	Interacción: Δz -IMC (0-18 a.) * z-PT	0.040	0.01	0.208	0.001	1.17	
	Interacción: Δz -BMI (0-18 y.o.) * z-IMC actual	0.063	0.02	0.164	0.011	1.17	
z-aPP	Constante	-0.004	0.06		0.945		0.047
	z-IMC actual	0.157	0.05	0.188	0.002	1.00	
	Interacción: Δz -IMC (0-18 a.) * z-PT	-0.021	0.01	-0.131	0.028	1.00	
z-Alx	-	-	-	-	-	-	-
z-Alx@75	-	-	-	-	-	-	-
z-AP	-	-	-	-	-	-	-
z-Pf	Constante	0.039	0.06		0.542		0.020
	z-IMC actual	0.135	0.05	0.155	0.013	1.00	
z-Pb	-	-	-	-	-	-	-
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	0.011	0.07		0.876		0.074
	z-IMC actual	0.291	0.06	0.278	<0.001	1.00	
z-DD CCD	Constante	-0.009	0.07		0.905		0.078
	z-IMC actual	0.297	0.06	0.285	<0.001	1.00	
z-IMT CCD	-	-	-	-	-	-	-
z-DSist CCI	Constante	0.020	0.07		0.765		0.058
	z-IMC actual	0.230	0.06	0.247	<0.001	1.00	
z-DD CCI	Constante	0.003	0.07		0.967		0.072
	z-IMC actual	0.252	0.05	0.275	<0.001	1.00	
z-IMT CCI	-	-	-	-	-	-	-
z-DSist FCD	Constante	0.097	0.11		0.371		0.082
	z-IMC actual	0.316	0.10	0.309	0.002	1.12	
	Interacción: Δz -BMI (0-18 y.o.) * z-IMC actual	-0.102	0.05	-0.223	0.027	1.12	
z-DD FCD	Constante	0.077	0.11		0.482		0.068
	z-IMC actual	0.284	0.10	0.276	0.007	1.12	
	Interacción: Δz -BMI (0-18 y.o.) * z-IMC actual	-0.103	0.05	-0.224	0.027	1.12	
z-IMT FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-DSist FCI	Constante	0.032	0.11		0.779		0.035
	z-IMC actual	0.240	0.11	0.211	0.030	1.00	
z-DD FCI	Constante	-0.013	0.12		0.909		0.039
	z-IMC actual	0.250	0.11	0.218	0.025	1.00	
z-Left CFA IMT	-	-	-	-	-	-	-

Tabla S10 (Continuación)

Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	-0.005	0.06		0.943		0.042
	z-IMC actual	0.197	0.06	0.213	<0.001	1.00	
z-ME CCI	Constante	0.015	0.06	0.807	0.807		0.108
	Δ z-IMC (0-18 a.)	-0.089	0.04	-0.164	0.020	1.45	
	z-IMC actual	0.356	0.06	0.401	<0.001	1.45	
z-ME FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCI	-	-	-	-	-	-	-
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	-	-	-	-	-	-	-

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) (FIV/I=Tolerancia); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Variables introducidas en el modelo (método "forward"): z-IMC actual; Δ z-IMC 0-18 años; z-PT al nacer; Interacción (producto) entre z-IMC 0-18 y el z-IMC actual. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Sólo se muestran las variables independientes estadísticamente significativas.

Tabla Suplementaria S11. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos. Cohorte Adolescente (n=340) [Método de Ingreso de variables "Enter"]

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.26	0.11		0.016		0.03
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.04	0.10	-0.03	0.713	1.78	
	z-PT al nacer	0.02	0.05	0.03	0.671	1.17	
	z-IMC actual	0.23	0.08	0.23	0.007	1.56	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.05	0.03	0.710	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.06	-0.03	0.645	1.21	
z-PAD	Constante	0.03	0.11		0.770		0.00
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.09	0.10	-0.08	0.368	1.78	
	z-PT al nacer	0.06	0.05	0.10	0.186	1.17	
	z-IMC actual	0.14	0.08	0.14	0.107	1.56	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.05	0.05	0.07	0.328	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.07	0.06	0.08	0.262	1.21	
z-PP	Constante	0.26	0.11		0.018		0.01
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.03	0.11	0.02	0.804	1.78	
	z-PT al nacer	-0.03	0.05	-0.04	0.592	1.17	
	z-IMC actual	0.15	0.09	0.15	0.079	1.56	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.02	0.05	-0.02	0.737	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.08	0.06	-0.10	0.196	1.21	
z-PAM	Constante	0.15	0.10		0.158		0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.08	0.10	-0.07	0.429	1.78	
	z-PT al nacer	0.05	0.05	0.08	0.258	1.17	
	z-IMC actual	0.20	0.08	0.20	0.015	1.56	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.04	0.05	0.06	0.404	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.06	0.04	0.599	1.21	
z-aPAS	Constante	0.07	0.10		0.475		0.04
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.18	0.10	-0.16	0.067	1.72	
	z-PT al nacer	0.03	0.04	0.06	0.440	1.18	
	z-IMC actual	0.26	0.08	0.28	<0.001	1.57	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.05	0.01	0.882	1.15	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.06	0.04	0.573	1.22	
z-aPAD	Constante	0.02	0.10		0.822		0.01
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.20	0.10	-0.17	0.059	1.72	
	z-PT al nacer	0.07	0.05	0.11	0.132	1.18	
	z-IMC actual	0.14	0.08	0.14	0.106	1.57	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.06	0.05	0.09	0.212	1.15	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.10	0.07	0.11	0.127	1.22	
z-aPP	Constante	0.04	0.09		0.675		0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.04	0.09	-0.04	0.666	1.72	
	z-PT al nacer	-0.02	0.04	-0.04	0.617	1.18	
	z-IMC actual	0.18	0.07	0.21	0.014	1.57	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.04	-0.07	0.306	1.15	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.06	-0.04	0.553	1.22	
z-Alx	Constante	0.05	0.10		0.586		-0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.05	0.10	0.05	0.599	1.72	
	z-PT al nacer	0.02	0.04	0.04	0.579	1.17	
	z-IMC actual	-0.05	0.08	-0.06	0.503	1.55	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.05	0.03	0.687	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.02	0.06	0.03	0.708	1.22	

Tabla SI I (Continuación)

z-Alx@75	Constante	0.07	0.10		0.456		0.00
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.15	0.10	0.14	0.120	1.72	
	z-PT al nacer	0.07	0.04	0.12	0.106	1.17	
	z-IMC actual	-0.08	0.08	-0.09	0.272	1.55	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.01	0.05	0.02	0.829	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.04	0.06	0.04	0.560	1.22	
z-AP	Constante	0.02	0.10		0.826		-0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.03	0.10	0.03	0.746	1.72	
	z-PT al nacer	0.02	0.04	0.04	0.623	1.17	
	z-IMC actual	-0.05	0.08	-0.05	0.568	1.56	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.01	0.05	-0.01	0.872	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.06	0.04	0.638	1.22	
z-Pf	Constante	-0.01	0.10		0.938		0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.11	0.10	-0.10	0.286	1.80	
	z-PT al nacer	-0.04	0.04	-0.08	0.313	1.18	
	z-IMC actual	0.21	0.08	0.23	0.007	1.54	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.05	0.00	0.986	1.16	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.06	0.04	0.608	1.25	
z-Pb	Constante	-0.03	0.10		0.773		0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.23	0.10	-0.22	0.020	1.80	
	z-PT al nacer	0.00	0.04	0.00	0.978	1.18	
	z-IMC actual	0.19	0.08	0.21	0.014	1.54	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.05	-0.06	0.434	1.16	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.05	0.06	0.06	0.405	1.25	
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	0.07	0.10		0.501		0.09
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.08	0.10	-0.06	0.455	1.78	
	z-PT al nacer	-0.06	0.05	-0.09	0.239	1.25	
	z-IMC actual	0.36	0.08	0.35	<0.001	1.57	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.05	-0.05	0.480	1.20	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.07	0.06	-0.08	0.241	1.22	
z-DD CCD	Constante	0.03	0.10		0.748		0.10
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.09	0.11	-0.08	0.383	1.78	
	z-PT al nacer	-0.05	0.05	-0.07	0.347	1.25	
	z-IMC actual	0.38	0.08	0.36	<0.001	1.57	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.05	-0.05	0.480	1.20	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.06	0.06	-0.07	0.348	1.22	
z-IMT CCD	Constante	0.13	0.11		0.253		0.00
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.02	0.11	0.01	0.886	1.79	
	z-PT al nacer	-0.05	0.05	-0.07	0.335	1.25	
	z-IMC actual	0.11	0.09	0.11	0.200	1.58	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.07	0.05	-0.10	0.186	1.20	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.01	0.07	0.01	0.879	1.22	
z-DSist CCI	Constante	0.11	0.10		0.269		0.07
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.03	0.10	0.03	0.770	1.78	
	z-PT al nacer	-0.05	0.04	-0.08	0.272	1.16	
	z-IMC actual	0.26	0.08	0.27	0.001	1.56	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.00	0.05	0.00	0.969	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.10	0.06	-0.12	0.104	1.21	
z-DD CCI	Constante	0.03	0.10		0.748		0.09
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.09	0.11	-0.08	0.383	1.78	
	z-PT al nacer	-0.05	0.05	-0.07	0.347	1.25	
	z-IMC actual	0.38	0.08	0.36	<0.001	1.57	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.04	0.05	-0.05	0.480	1.20	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.06	0.06	-0.07	0.348	1.22	
z-IMT CCI	Constante	0.09	0.11		0.422		0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.07	0.11	-0.05	0.561	1.77	
	z-PT al nacer	-0.06	0.05	-0.08	0.250	1.16	
	z-IMC actual	0.21	0.09	0.20	0.017	1.56	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.09	0.05	-0.12	0.105	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.01	0.07	-0.01	0.894	1.21	

Tabla S11 (Continuación)

z-DSist FCD	Constante	0.16	0.15		0.277		0.11
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.07	0.16	-0.06	0.674	1.72	
	z-PT al nacer	-0.06	0.07	-0.09	0.425	1.36	
	z-IMC actual	0.30	0.15	0.29	0.051	2.04	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.06	0.08	-0.08	0.491	1.38	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.19	0.12	-0.21	0.109	1.58	
z-DD FCD	Constante	0.16	0.15		0.293		0.08
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.02	0.16	-0.02	0.900	1.72	
	z-PT al nacer	-0.05	0.07	-0.09	0.469	1.36	
	z-IMC actual	0.23	0.16	0.21	0.152	2.04	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.05	0.08	-0.07	0.571	1.38	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.22	0.12	-0.23	0.075	1.58	
z-IMT FCD	Constante	0.10	0.39		0.792		0.17
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.48	0.43	-0.39	0.283	3.13	
	z-PT al nacer	-0.17	0.20	-0.25	0.405	2.08	
	z-IMC actual	0.90	0.41	0.80	0.042	3.30	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.05	0.16	-0.09	0.763	2.27	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.10	0.30	0.11	0.737	2.53	
z-DSist FCI	Constante	0.15	0.15		0.335		0.05
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.09	0.17	-0.07	0.595	1.62	
	z-PT al nacer	-0.09	0.08	-0.14	0.262	1.39	
	z-IMC actual	0.29	0.16	0.26	0.076	1.89	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.07	0.09	-0.09	0.454	1.41	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.12	0.13	-0.12	0.364	1.49	
z-DD FCI	Constante	0.11	0.16		0.467		0.05
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.07	0.18	-0.05	0.705	1.62	
	z-PT al nacer	-0.07	0.08	-0.11	0.392	1.39	
	z-IMC actual	0.26	0.16	0.23	0.111	1.89	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.07	0.09	-0.09	0.463	1.41	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.15	0.13	-0.15	0.249	1.49	
z-IMT FCI	Constante	0.18	0.37		0.627		0.38
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.75	0.38	-0.49	0.064	2.13	
	z-PT al nacer	0.05	0.15	0.06	0.734	1.09	
	z-IMC actual	1.11	0.43	0.54	0.020	1.57	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.22	0.22	-0.22	0.345	1.79	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.45	0.32	-0.35	0.176	2.14	
Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	-0.08	0.10		0.410		0.08
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.09	0.09	-0.08	0.345	1.74	
	z-PT al nacer	0.03	0.04	0.05	0.461	1.25	
	z-IMC actual	0.27	0.08	0.30	<0.001	1.59	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	-0.02	0.05	-0.03	0.652	1.20	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.03	0.06	0.04	0.581	1.23	
z-ME CCI	Constante	-0.02	0.09		0.816		0.10
	Δz -IMC (0-18 a.)	-0.11	0.09	-0.10	0.227	1.73	
	z-PT al nacer	0.06	0.04	0.10	0.146	1.16	
	z-IMC actual	0.33	0.08	0.36	<0.001	1.58	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.03	0.05	0.04	0.527	1.14	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.03	0.06	-0.04	0.608	1.22	
z-ME FCD	Constante	0.03	0.17		0.876		0.06
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.14	0.18	0.11	0.442	1.74	
	z-PT al nacer	0.07	0.08	0.11	0.378	1.39	
	z-IMC actual	-0.25	0.17	-0.23	0.148	2.07	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.10	0.09	0.14	0.267	1.41	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.15	0.14	-0.15	0.288	1.62	
z-ME FCI	Constante	-0.19	0.15		0.219		0.02
	Δz -IMC (0-18 a.)	0.03	0.17	0.02	0.860	1.63	
	z-PT al nacer	0.14	0.08	0.23	0.077	1.42	
	z-IMC actual	-0.02	0.16	-0.02	0.885	1.91	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.09	0.04	0.783	1.44	
	Interacción: Δz -PT (6-18 a.) * z-IMC actual	-0.15	0.13	-0.16	0.250	1.52	

Tabla SI I (Continuación)

Rigidez arterial regional						
z-VOPcf	Constante	-0.08	0.09		0.219	0.02
	Δ z-IMC (0-18 a.)	-0.09	0.09	-0.09	0.860	1.63
	z-PT al nacer	0.02	0.04	0.03	0.077	1.42
	z-IMC actual	0.06	0.07	0.07	0.885	1.91
	Interacción: Δ z-PT (6-18 a.) * z-PT al nacer	0.02	0.04	0.03	0.783	1.44
	Interacción: Δ z-PT (6-18 a.) * z-IMC actual	0.10	0.05	0.13	0.250	1.52

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R2 Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) ($FIV/I=Tolerancia$); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson.

Tabla Suplementaria S12. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes) y parámetros antropométricos. Cohorte Adolescente (n=340)							
Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.259	0.08		0.001		0.039
	z-IMC actual	0.210	0.07	0.209	0.002	1.00	
z-PAD	-	-	-	-	-	-	-
z-PP	Constante	0.203	0.08		0.011		0.021
	Current z-BMI	0.164	0.07	0.160	0.017	1.00	
z-PAM	Constante	0.201	0.08		0.010		0.023
	Current z-BMI	0.164	0.07	0.165	0.014	1.00	
z-aPAS	Constante	0.171	0.07		0.017		0.033
	Current z-BMI	0.179	0.06	0.192	0.004	1.00	
z-aPAD	-	-	-	-	-	-	-
z-aPP	Constante	0.046	0.07		0.486		0.033
	Current z-BMI	0.169	0.06	0.193	0.004	1.00	
z-Alx	-	-	-	-	-	-	-
z-Alx@75	-	-	-	-	-	-	-
z-AP	-	-	-	-	-	-	-
z-Pf	Constante	0.056	0.07		0.438		0.025
	Current z-BMI	0.154	0.06	0.173	0.013	1.00	
z-Pb	-	-	-	-	-	-	-
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	0.076	0.08		0.331		0.088
	Current z-BMI	0.314	0.07	0.304	<0.001	1.00	
z-DD CCD	Constante	0.054	0.08		0.495		0.102
	Current z-BMI	0.332	0.07	0.319	<0.001	1.00	
z-IMT CCD	-	-	-	-	-	-	-
z-DSist CCI	Constante	0.048	0.07		0.523		0.073
	Current z-BMI	0.267	0.06	0.277	<0.001	1.00	
z-DD CCI	Constante	0.032	0.07		0.656		0.088
	Current z-BMI	0.286	0.06	0.303	<0.001	1.00	
z-IMT CCI	Constante	0.127	0.08		0.131		0.026
	Current z-BMI	0.186	0.07	0.176	0.009	1.00	
z-DSist FCD	Constante	0.109	0.10		0.293		0.111
	Current z-BMI	0.364	0.11	0.348	<0.001	1.00	
z-DD FCD	Constante	0.076	0.11		0.480		0.081
	Current z-BMI	0.321	0.11	0.302	0.004	1.00	
z-IMT FCD	Constante	0.371	0.22		0.113		0.233
	Current z-BMI	0.586	0.22	0.519	0.013	1.00	
z-DSist FCI	Constante	0.146	0.11		0.202		0.067
	Current z-BMI	0.307	0.12	0.279	0.009	1.00	
z-DD FCI	Constante	0.087	0.12		0.451		0.065
	Current z-BMI	0.308	0.12	0.276	0.010	1.00	
z-IMT FCI	Constante	0.434	0.30		0.165		0.321
	Current z-BMI	0.931	0.37	0.453	0.020	1.04	
	Interacción: Δ z-IMC 6-18 a. * z-IMC actual	-0.684	0.23	-0.524	0.009	1.04	

Tabla S12 (Continuación)

Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	-0.014	0.07		0.841		0.061
	Current z-BMI	0.239	0.06	0.256	<0.001	1.00	
z-ME CCI	Constante	0.019	0.07		0.781		0.090
	Current z-BMI	0.284	0.06	0.307	<0.001	1.00	
z-ME FCD	-	-	-	-	-	-	-
z-ME FCI	Constante	-0.267	0.11		0.020		0.047
	z-PT al nacer	0.148	0.07	0.241	0.027	1.00	
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	-	-	-	-	-	-	-

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R² Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) (FIV/I=Tolerancia); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. Variables introducidas en el modelo (método "forward"): z-IMC actual; Δ z-IMC 6-18 años; z-PT al nacer; Interacción (producto) entre z-IMC 6-18 y el z-IMC actual. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Sólo se muestran las variables independientes estadísticamente significativas.

Sistema arterial de niños y adolescentes: asociación con cambios corporales durante el crecimiento

Tabla Suplementaria S13 . Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes), parámetros antropométricos y Factores de Riesgo Cardiovascular (variables independientes). Cohorte Infantil (n=632) [Método de Ingreso de variables "Enter"]

Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos , parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	-0.20	0.13		0.109		0.09
	z-IMC actual	0.07	0.21	0.08	0.744	11.54	
	z-PT al nacer	0.25	0.20	0.23	0.224	7.34	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.13	0.08	0.18	0.105	2.53	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.12	0.21	0.15	0.566	14.15	
	Sexo	0.15	0.16	0.07	0.335	1.01	
	Hipertension	0.92	0.42	0.15	0.029	1.02	
z-PAD	Constante	-0.23	0.14		0.113		0.03
	z-IMC actual	0.12	0.24	0.12	0.612	11.59	
	z-PT al nacer	0.16	0.23	0.14	0.487	7.33	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.12	0.09	0.15	0.182	2.53	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.02	0.24	0.02	0.941	14.13	
	Sexo	0.19	0.18	0.07	0.298	1.01	
	Hipertension	0.43	0.48	0.07	0.365	1.02	
z-PP	Constante	-0.02	0.13		0.878		-0.01
	z-IMC actual	-0.03	0.22	-0.04	0.887	11.54	
	z-PT al nacer	0.12	0.21	0.12	0.558	7.34	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.04	0.08	0.05	0.676	2.53	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.12	0.22	0.15	0.595	14.15	
	Sexo	0.03	0.16	0.01	0.874	1.01	
	Hipertension	0.68	0.43	0.11	0.122	1.02	
z-PAM	Constante	-0.25	0.14		0.077		0.07
	z-IMC actual	0.12	0.23	0.13	0.595	11.54	
	z-PT al nacer	0.21	0.22	0.18	0.354	7.34	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.15	0.09	0.18	0.104	2.53	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.05	0.23	0.06	0.825	14.15	
	Sexo	0.20	0.17	0.08	0.249	1.01	
	Hipertension	0.68	0.46	0.11	0.142	1.02	
z-aPAS	Constante	-0.07	0.09		0.423		0.49
	z-IMC actual	0.13	0.14	0.17	0.351	11.35	
	z-PT al nacer	-0.09	0.14	-0.09	0.503	7.05	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.02	0.06	-0.02	0.772	2.48	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.07	0.14	-0.10	0.600	13.84	
	Sexo	0.10	0.11	0.05	0.356	1.01	
	Hipertension	-0.03	0.29	-0.01	0.926	1.05	
	z-PAS	0.62	0.05	0.69	<0.001	1.14	
z-aPAD	Constante	-0.10	0.11		0.380		0.22
	z-IMC actual	0.19	0.18	0.23	0.294	11.35	
	z-PT al nacer	-0.08	0.17	-0.08	0.659	7.05	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.01	0.07	0.01	0.889	2.48	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.11	0.18	-0.15	0.554	13.84	
	Sexo	-0.06	0.14	-0.03	0.666	1.01	
	Hipertension	0.58	0.36	0.11	0.112	1.05	
	z-PAS	0.40	0.06	0.43	<0.001	1.14	
z-aPP	Constante	0.04	0.11		0.758		0.10
	z-IMC actual	-0.05	0.19	-0.06	0.796	11.35	
	z-PT al nacer	-0.03	0.18	-0.03	0.883	7.05	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.01	0.07	-0.02	0.888	2.48	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.01	0.19	0.01	0.965	13.84	
	Sexo	0.21	0.14	0.10	0.152	1.01	
	Hipertension	-0.74	0.38	-0.14	0.050	1.05	
	z-PAS	0.32	0.07	0.36	<0.001	1.14	
z-AIx	Constante	-0.09	0.12		0.442		0.11
	z-IMC actual	-0.34	0.19	-0.42	0.077	11.35	
	z-PT al nacer	0.31	0.19	0.32	0.093	7.05	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.06	0.07	-0.09	0.434	2.48	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.32	0.19	0.45	0.088	13.84	
	Sexo	0.02	0.15	0.01	0.864	1.01	
	Hipertension	-0.38	0.38	-0.07	0.316	1.05	
	z-PAS	-0.27	0.07	-0.30	<0.001	1.14	

Tabla S13 (Continuación)

z-Alx@75	Constante	-0.02	0.12		0.861		0.08
	z-IMC actual	-0.28	0.20	-0.34	0.157	10.73	
	z-PT al nacer	0.18	0.19	0.18	0.349	7.01	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.08	0.08	-0.13	0.272	2.48	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.24	0.19	0.34	0.206	13.36	
	Sexo	-0.01	0.15	0.00	0.973	1.01	
	Hipertension	0.49	0.45	0.08	0.277	1.02	
	z-PAS	-0.24	0.07	-0.26	<0.001	1.13	
z-AP	Constante	-0.06	0.10		0.540		0.12
	z-IMC actual	-0.32	0.19	-0.40	0.107	11.67	
	z-PT al nacer	0.31	0.19	0.31	0.104	7.08	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.09	0.08	-0.13	0.262	2.54	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.36	0.19	0.51	0.062	14.37	
	Sexo	-0.64	0.38	-0.12	0.096	1.05	
	Hipertension	-0.19	0.07	-0.21	0.007	1.14	
	z-PAS	-0.02	0.03	-0.08	0.464	2.46	
z-Pf	Constante	0.04	0.12		0.733		0.13
	z-IMC actual	0.08	0.19	0.10	0.673	11.25	
	z-PT al nacer	-0.12	0.19	-0.12	0.530	7.32	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.01	0.08	0.01	0.941	2.49	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.09	0.19	-0.12	0.639	13.78	
	Sexo	0.19	0.15	0.09	0.193	1.02	
	Hipertension	-0.52	0.38	-0.10	0.179	1.05	
	z-PAS	0.37	0.07	0.39	<0.001	1.13	
z-Pb	Constante	-0.05	0.12		0.667		0.04
	z-IMC actual	-0.41	0.21	-0.49	0.050	11.25	
	z-PT al nacer	0.35	0.20	0.35	0.079	7.32	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.02	0.08	-0.02	0.839	2.49	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.38	0.20	0.52	0.060	13.78	
	Sexo	0.07	0.16	0.04	0.634	1.02	
	Hipertension	-0.51	0.41	-0.10	0.208	1.05	
	z-PAS	0.20	0.07	0.22	0.006	1.13	
Parámetros estructurales arteriales							
z-DSist CCD	Constante	-0.28	0.16		0.093		0.11
	z-IMC actual	0.20	0.28	0.24	0.474	9.74	
	z-PT al nacer	0.11	0.27	0.13	0.681	8.60	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.05	0.11	-0.08	0.625	2.68	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.18	0.27	0.25	0.500	12.48	
	Sexo	0.00	0.21	0.00	0.994	1.11	
	Hipertension	0.40	0.44	0.10	0.368	1.14	
	z-PAS	-0.22	0.10	-0.26	0.023	1.14	
z-DD CCD	Constante	-0.26	0.17		0.121		0.09
	z-IMC actual	0.28	0.28	0.33	0.320	9.74	
	z-PT al nacer	0.05	0.27	0.06	0.855	8.60	
	ΔzPT (0-2 a.)	-0.03	0.11	-0.05	0.784	2.68	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.07	0.27	0.10	0.792	12.48	
	Sexo	0.01	0.21	0.01	0.949	1.11	
	Hipertension	0.38	0.45	0.10	0.397	1.14	
	z-PAS	-0.22	0.10	-0.26	0.028	1.14	

Tabla S13 (Continuación)

z-IMT CCD	Constante	-0.11	0.20		0.584		0.17
	z-IMC actual	-0.78	0.33	-0.74	0.022	9.74	
	z-PT al nacer	0.99	0.32	0.91	0.003	8.60	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.38	0.13	0.48	0.005	2.68	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.82	0.33	0.90	0.014	12.48	
	Sexo	-0.12	0.26	-0.05	0.631	1.11	
	Hipertension	-0.92	0.54	-0.19	0.090	1.14	
	z-PAS	0.09	0.12	0.08	0.454	1.14	
z-DSist CCI	Constante	-0.22	0.12		0.078		0.10
	z-IMC actual	0.14	0.20	0.18	0.498	11.12	
	z-PT al nacer	0.25	0.20	0.29	0.211	8.48	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.11	0.08	0.17	0.182	2.61	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.07	0.20	0.10	0.737	13.46	
	Sexo	0.10	0.15	0.05	0.510	1.05	
	Hipertension	-0.18	0.42	-0.04	0.661	1.06	
	z-PAS	-0.07	0.07	-0.09	0.306	1.17	
z-DD CCI	Constante	-0.17	0.10		0.106		0.16
	z-IMC actual	0.13	0.21	0.17	0.541	12.14	
	z-PT al nacer	0.30	0.20	0.35	0.139	8.66	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.10	0.08	0.16	0.223	2.74	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.11	0.20	0.16	0.583	13.80	
	Sexo	-0.14	0.43	-0.03	0.737	1.09	
	Hipertension	-0.09	0.07	-0.11	0.200	1.15	
	z-PAS	-0.01	0.03	-0.04	0.753	3.09	
z-IMT CCI	Constante	-0.18	0.16		0.252		0.05
	z-IMC actual	-0.29	0.26	-0.31	0.261	11.12	
	z-PT al nacer	0.57	0.25	0.54	0.027	8.48	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.22	0.10	0.28	0.036	2.61	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.38	0.25	0.46	0.134	13.46	
	Sexo	0.08	0.20	0.03	0.702	1.05	
	Hipertension	-0.65	0.53	-0.10	0.225	1.06	
	z-PAS	-0.05	0.09	-0.05	0.561	1.17	
z-DSist FCD	Constante	-0.09	0.19		0.640		0.23
	z-IMC actual	0.32	0.33	0.33	0.332	9.71	
	z-PT al nacer	-0.08	0.34	-0.08	0.818	9.86	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.17	0.14	0.22	0.234	3.03	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.01	0.31	-0.01	0.980	12.07	
	Sexo	0.00	0.25	0.00	0.998	1.19	
	Hipertension	-0.44	0.50	-0.10	0.379	1.16	
	z-PAS	0.13	0.12	0.12	0.290	1.18	
z-DD FCD	Constante	-0.10	0.19		0.599		0.15
	z-IMC actual	0.24	0.33	0.25	0.463	9.71	
	z-PT al nacer	-0.02	0.34	-0.02	0.962	9.86	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.21	0.14	0.28	0.142	3.03	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.04	0.31	0.04	0.911	12.07	
	Sexo	0.04	0.25	0.02	0.862	1.19	
	Hipertension	-0.54	0.50	-0.12	0.285	1.16	
	z-PAS	0.13	0.12	0.12	0.289	1.18	
z-IMT FCD	Constante	0.44	0.46		0.377		0.04
	z-IMC actual	-0.68	1.26	-0.60	0.609	16.54	
	z-PT al nacer	0.14	1.38	0.17	0.923	39.02	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.08	0.64	0.08	0.904	6.05	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.64	2.15	-0.48	0.777	35.08	
	Sexo	0.64	1.81	0.30	0.736	9.96	
	Hipertension	-0.30	2.04	-0.11	0.889	7.60	
	z-PAS	-0.16	0.37	-0.17	0.678	2.01	

Tabla S13 (Continuación)

z-DSist FCI	Constante	-0.16	0.14		0.262		0.04
	z-IMC actual	0.55	0.25	0.63	0.027	11.34	
	z-PT al nacer	-0.25	0.24	-0.26	0.305	9.26	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.09	0.10	0.13	0.387	2.99	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.47	0.24	-0.62	0.053	13.97	
	Sexo	0.06	0.19	0.03	0.740	1.08	
	Hipertension	-0.39	0.49	-0.07	0.427	1.06	
	z-PAS	0.07	0.09	0.08	0.404	1.15	
z-DD FCI	Constante	-0.12	0.14		0.395		0.05
	z-IMC actual	0.52	0.24	0.61	0.034	11.34	
	z-PT al nacer	-0.24	0.24	-0.26	0.321	9.26	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.10	0.10	0.14	0.330	2.99	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.47	0.24	-0.63	0.050	13.97	
	Sexo	0.04	0.18	0.02	0.821	1.08	
	Hipertension	-0.49	0.48	-0.09	0.310	1.06	
	z-PAS	0.09	0.08	0.10	0.286	1.15	
z-IMT FCI	Constante	0.13	0.28		0.658		0.18
	z-IMC actual	-0.89	0.80	-0.70	0.277	13.84	
	z-PT al nacer	0.51	0.77	0.51	0.515	21.48	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.31	0.31	0.36	0.333	4.62	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.48	0.67	0.47	0.488	15.86	
	Sexo	0.20	0.41	0.09	0.636	1.33	
	Hipertension	0.48	1.09	0.08	0.664	1.24	
	z-PAS	-0.38	0.17	-0.43	0.037	1.32	
Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	0.13	0.18		0.465		0.05
	z-IMC actual	-0.05	0.30	-0.06	0.865	9.48	
	z-PT al nacer	-0.05	0.29	-0.06	0.853	8.13	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.05	0.12	0.08	0.653	2.63	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	-0.05	0.29	-0.07	0.856	12.27	
	Sexo	0.12	0.23	0.06	0.591	1.09	
	Hipertension	-0.93	0.48	-0.23	0.057	1.16	
	z-PAS	0.32	0.11	0.35	0.005	1.18	
z-ME CCI	Constante	-0.08	0.14		0.558		0.04
	z-IMC actual	-0.05	0.23	-0.06	0.833	10.91	
	z-PT al nacer	0.14	0.22	0.16	0.515	8.16	
	ΔzPT (0-2 a.)	0.01	0.09	0.02	0.869	2.54	
	$\Delta z-IMC$ (0-6 a.)	0.06	0.22	0.08	0.794	13.30	
	Sexo	0.29	0.17	0.14	0.102	1.04	
	Hipertension	-0.85	0.46	-0.16	0.069	1.07	
	z-PAS	0.15	0.08	0.17	0.074	1.17	

Tabla S13 (Continuación)

z-ME FCI	Constante	0.10	0.14		0.486		-0.02
	z-IMC actual	0.24	0.23	0.30	0.316	11.34	
	z-PT al nacer	-0.16	0.23	-0.19	0.479	9.26	
	Δ zPT (0-2 a.)	0.03	0.10	0.04	0.790	2.99	
	Δ z-IMC (0-6 a.)	-0.26	0.23	-0.38	0.249	13.97	
	Sexo	-0.09	0.18	-0.04	0.621	1.08	
	Hipertension	0.10	0.47	0.02	0.833	1.06	
	z-PAS	0.12	0.08	0.13	0.158	1.15	
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	Constante	-0.08	0.16		0.645		0.00
	z-IMC actual	0.06	0.26	0.07	0.831	11.32	
	z-PT al nacer	-0.10	0.25	-0.11	0.678	7.89	
	Δ zPT (0-2 a.)	-0.05	0.10	-0.08	0.600	2.79	
	Δ z-IMC (0-6 a.)	-0.01	0.26	-0.01	0.973	14.85	
	Sexo	0.06	0.20	0.03	0.781	1.05	
	Hipertension	1.57	0.67	0.23	0.022	1.17	
	z-PAS	-0.03	0.10	-0.04	0.722	1.30	

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R2 Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) ($FIV/1 = \text{Tolerancia}$); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla Suplementaria SI 4. Regresiones Lineales Múltiples. Análisis entre variables cardiovasculares (scores-z, variables dependientes), parámetros antropométricos y Factores de Riesgo Cardiovascular (variables independientes). Cohorte Adolescente (n=340) [Método de Ingreso de variables "Enter"]							
Variable Dependiente	Variables Independientes	β	EE	β_e	p	FIV	R ² Ajust.
Presión arterial central (aórtica) y periférica, parámetros hemodinámicos, parámetros derivados de la onda de pulso							
z-PAS	Constante	0.04	0.12		0.767		0.17
	z-IMC actual	0.11	0.08	0.11	0.135	1.51	
	z-PT al nacer	0.10	0.07	0.15	0.179	3.38	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.12	0.08	0.17	0.144	3.71	
	Sexo	0.14	0.15	0.06	0.348	1.09	
	Hipertensión	1.72	0.29	0.37	<0.001	1.04	
	Dislipemia	-0.46	0.31	-0.09	0.138	1.03	
	Fumador	0.04	0.18	0.01	0.831	1.05	
z-PAD	Constante	-0.10	0.13		0.431		0.07
	z-IMC actual	0.05	0.08	0.05	0.508	1.51	
	z-PT al nacer	0.06	0.08	0.09	0.430	3.39	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.03	0.09	0.04	0.723	3.72	
	Sexo	0.17	0.15	0.08	0.271	1.09	
	Hipertensión	1.23	0.31	0.27	<0.001	1.04	
	Dislipemia	-0.05	0.33	-0.01	0.867	1.03	
	Fumador	0.22	0.19	0.08	0.247	1.05	
z-PP	Constante	0.11	0.13		0.397		0.05
	z-IMC actual	0.09	0.08	0.09	0.292	1.52	
	z-PT al nacer	0.06	0.08	0.09	0.440	3.40	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.11	0.09	0.15	0.224	3.72	
	Sexo	0.03	0.16	0.01	0.839	1.09	
	Hipertensión	0.96	0.32	0.20	0.003	1.04	
	Dislipemia	-0.48	0.34	-0.09	0.159	1.03	
	Fumador	-0.13	0.20	-0.04	0.521	1.05	
z-PAM	Constante	-0.04	0.12		0.712		0.15
	z-IMC actual	0.09	0.08	0.09	0.230	1.52	
	z-PT al nacer	0.09	0.07	0.14	0.214	3.40	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.08	0.08	0.12	0.330	3.72	
	Sexo	0.17	0.15	0.08	0.234	1.09	
	Hipertensión	1.67	0.29	0.36	<0.001	1.04	
	Dislipemia	-0.27	0.31	-0.05	0.392	1.03	
	Fumador	0.17	0.18	0.06	0.358	1.05	
z-aPAS	Constante	-0.02	0.09		0.870		0.42
	z-IMC actual	0.03	0.06	0.04	0.558	1.55	
	z-PT al nacer	0.05	0.06	0.09	0.339	3.44	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.05	0.06	0.07	0.468	3.80	
	Sexo	-0.02	0.11	-0.01	0.836	1.09	
	z-PAS	0.54	0.05	0.60	<0.001	1.24	
	Hipertensión	0.33	0.24	0.08	0.167	1.21	
	Dislipemia	-0.19	0.24	-0.04	0.421	1.04	
z-aPAD	Fumador	0.07	0.14	0.03	0.632	1.05	
	Constante	-0.02	0.12		0.893		0.19
	z-IMC actual	-0.12	0.08	-0.11	0.138	1.55	
	z-PT al nacer	0.08	0.08	0.12	0.288	3.66	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.10	0.08	0.15	0.208	3.82	
	Sexo	0.08	0.14	0.03	0.589	1.10	
	z-PAS	0.38	0.07	0.39	<0.001	1.24	
	Hipertensión	0.47	0.31	0.10	0.129	1.21	
z-aPP	Dislipemia	-0.09	0.31	-0.02	0.773	1.04	
	Fumador	0.11	0.18	0.04	0.559	1.05	
	Constante	0.03	0.10		0.760		0.11
	z-IMC actual	0.14	0.07	0.16	0.043	1.55	
	z-PT al nacer	-0.03	0.06	-0.06	0.620	3.44	
	Δ z-IMC 0-6 a.	-0.02	0.07	-0.04	0.732	3.80	
	Sexo	-0.07	0.13	-0.04	0.551	1.09	
	z-PAS	0.27	0.06	0.32	<0.001	1.24	
z-Alx	Hipertensión	-0.08	0.27	-0.02	0.776	1.21	
	Dislipemia	-0.14	0.27	-0.03	0.595	1.04	
	Fumador	-0.03	0.16	-0.01	0.863	1.05	
	Constante	0.08	0.13		0.502		0.00
	z-IMC actual	0.00	0.08	0.00	0.959	1.56	
	z-PT al nacer	0.03	0.08	0.05	0.713	3.52	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.02	0.08	0.03	0.835	3.88	
	Sexo	-0.14	0.15	-0.07	0.348	1.09	
	z-PAS	-0.11	0.07	-0.12	0.107	1.23	
	Hipertensión	-0.19	0.32	-0.04	0.554	1.21	
	Dislipemia	0.26	0.32	0.06	0.412	1.04	
	Fumador	0.33	0.19	0.12	0.079	1.05	

Tabla S14 (Continuación)

z-AIx@75	Constante	0.10	0.12		0.409	-0.01
	z-IMC actual	0.02	0.08	0.02	0.828	1.56
	z-PT al nacer	0.01	0.08	0.02	0.879	3.52
	Δ z-IMC 0-6 a.	-0.05	0.08	-0.08	0.537	3.88
	Sexo	-0.13	0.15	-0.06	0.382	1.09
	z-PAS	-0.04	0.07	-0.05	0.521	1.23
	Hipertensión	-0.05	0.31	-0.01	0.875	1.21
	Dislipemia	0.39	0.31	0.09	0.204	1.04
	Fumador	0.10	0.18	0.04	0.589	1.05
z-AP	Constante	0.07	0.12		0.591	0.01
	z-IMC actual	0.00	0.08	0.00	0.962	1.56
	z-PT al nacer	0.06	0.08	0.10	0.454	3.52
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.04	0.08	0.07	0.610	3.88
	Sexo	-0.14	0.15	-0.07	0.357	1.10
	z-PAS	-0.12	0.07	-0.13	0.087	1.23
	Hipertensión	-0.32	0.31	-0.08	0.302	1.21
	Dislipemia	0.26	0.31	0.06	0.407	1.04
	Fumador	0.31	0.18	0.12	0.087	1.05
z-Pf	Constante	-0.02	0.12		0.837	0.09
	z-IMC actual	0.10	0.07	0.12	0.157	1.51
	z-PT al nacer	-0.04	0.07	-0.07	0.561	3.51
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.01	0.08	0.01	0.931	3.80
	Sexo	0.09	0.14	0.05	0.498	1.08
	z-PAS	0.25	0.06	0.29	<0.001	1.18
	Hipertensión	-0.17	0.31	-0.04	0.579	1.14
	Dislipemia	-0.27	0.28	-0.07	0.336	1.04
	Fumador	-0.11	0.17	-0.04	0.524	1.05
z-Pb	Constante	-0.07	0.12		0.543	0.05
	z-IMC actual	-0.03	0.08	-0.03	0.687	1.51
	z-PT al nacer	0.15	0.07	0.26	0.046	3.51
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.17	0.08	0.27	0.042	3.80
	Sexo	0.02	0.14	0.01	0.893	1.08
	z-PAS	0.20	0.07	0.22	0.003	1.18
	Hipertensión	-0.04	0.33	-0.01	0.906	1.14
	Dislipemia	0.00	0.30	0.00	0.990	1.04
	Fumador	0.13	0.18	0.05	0.453	1.05
Parámetros estructurales arteriales						
z-DSist CCD	Constante	-0.16	0.13		0.216	0.09
	z-IMC actual	0.26	0.08	0.25	0.002	1.50
	z-PT al nacer	0.03	0.08	0.04	0.735	3.22
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.09	0.09	0.13	0.303	3.45
	Sexo	0.30	0.16	0.13	0.059	1.09
	z-PAS	0.03	0.07	0.03	0.668	1.22
	Hipertensión	0.26	0.35	0.05	0.446	1.18
	Dislipemia	0.07	0.34	0.01	0.846	1.04
	Fumador	0.09	0.20	0.03	0.651	1.04
z-DD CCD	Constante	-0.21	0.13		0.106	0.10
	z-IMC actual	0.28	0.08	0.26	0.001	1.50
	z-PT al nacer	0.05	0.08	0.07	0.572	3.22
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.10	0.09	0.14	0.257	3.45
	Sexo	0.36	0.16	0.15	0.023	1.09
	z-PAS	0.00	0.07	0.00	0.996	1.22
	Hipertensión	0.31	0.35	0.06	0.377	1.18
	Dislipemia	0.02	0.34	0.00	0.949	1.04
	Fumador	0.08	0.20	0.03	0.672	1.04
z-IMT CCD	Constante	0.00	0.14		0.978	0.01
	z-IMC actual	0.03	0.09	0.03	0.761	1.66
	z-PT al nacer	-0.01	0.09	-0.02	0.886	3.30
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.01	0.10	0.01	0.919	3.61
	Sexo	0.07	0.17	0.03	0.694	1.09
	z-PAS	0.07	0.08	0.06	0.398	1.22
	Hipertensión	-0.12	0.36	-0.03	0.735	1.18
	Dislipemia	0.47	0.35	0.09	0.186	1.04
	Fumador	0.03	0.21	0.01	0.881	1.05

Tabla S14 (Continuación)

z-DSist CCI	Constante	-0.13	0.13		0.311	0.07
	z-IMC actual	0.23	0.08	0.24	0.004	1.54
	z-PT al nacer	-0.01	0.08	-0.01	0.903	3.48
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.06	0.09	0.09	0.482	3.84
	Sexo	0.31	0.15	0.14	0.042	1.09
	z-PAS	-0.12	0.07	-0.13	0.086	1.22
	Hipertensión	0.37	0.33	0.08	0.263	1.18
	Dislipemia	0.06	0.32	0.01	0.839	1.04
	Fumador	-0.02	0.19	-0.01	0.905	1.05
z-DD CCI	Constante	-0.15	0.12		0.206	0.09
	z-IMC actual	0.23	0.08	0.25	0.003	1.54
	z-PT al nacer	0.03	0.08	0.05	0.692	3.48
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.07	0.08	0.11	0.395	3.84
	Sexo	0.35	0.15	0.16	0.017	1.09
	z-PAS	-0.13	0.07	-0.14	0.053	1.22
	Hipertensión	0.40	0.32	0.09	0.211	1.18
	Dislipemia	-0.11	0.31	-0.02	0.713	1.04
	Fumador	-0.07	0.18	-0.02	0.711	1.05
z-IMT CCI	Constante	-0.04	0.14		0.784	0.01
	z-IMC actual	0.13	0.09	0.12	0.163	1.53
	z-PT al nacer	0.06	0.09	0.08	0.515	3.46
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.11	0.10	0.15	0.254	3.84
	Sexo	0.12	0.17	0.05	0.476	1.09
	z-PAS	0.05	0.08	0.04	0.562	1.22
	Hipertensión	-0.02	0.38	0.00	0.957	1.18
	Dislipemia	0.33	0.37	0.06	0.367	1.04
	Fumador	0.07	0.22	0.02	0.738	1.05
z-DSist FCD	Constante	0.19	0.17		0.278	0.17
	z-IMC actual	0.23	0.13	0.23	0.076	1.60
	z-PT al nacer	0.13	0.12	0.22	0.287	4.44
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.17	0.14	0.28	0.211	4.88
	Sexo	0.04	0.21	0.02	0.867	1.12
	z-PAS	-0.26	0.12	-0.26	0.029	1.39
	Hipertensión	0.10	0.58	0.02	0.865	1.52
	Dislipemia	-0.11	0.50	-0.02	0.825	1.11
	Fumador	-0.59	0.23	-0.27	0.010	1.05
z-DD FCD	Constante	0.13	0.18		0.461	0.14
	z-IMC actual	0.19	0.13	0.19	0.152	1.60
	z-PT al nacer	0.11	0.13	0.19	0.383	4.44
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.13	0.14	0.22	0.338	4.88
	Sexo	0.11	0.22	0.06	0.607	1.12
	z-PAS	-0.25	0.12	-0.24	0.044	1.39
	Hipertensión	0.21	0.60	0.04	0.732	1.52
	Dislipemia	-0.18	0.51	-0.04	0.721	1.11
	Fumador	-0.66	0.23	-0.30	0.006	1.05
z-IMT FCD	Constante	0.66	0.34		0.079	0.37
	z-IMC actual	0.72	0.29	0.68	0.030	2.42
	z-PT al nacer	-0.14	0.25	-0.22	0.590	4.88
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.13	0.29	0.15	0.672	3.71
	Sexo	-1.13	0.45	-0.48	0.028	1.17
	z-PAS	-0.15	0.46	-0.13	0.750	4.86
	Hipertensión	0.50	1.32	0.10	0.713	2.05
	Dislipemia	0.38	1.44	0.07	0.799	2.43
	Fumador	-1.84	1.61	-0.35	0.276	3.03
z-DSist FCI	Constante	0.19	0.19		0.326	0.09
	z-IMC actual	0.21	0.14	0.20	0.145	1.62
	z-PT al nacer	0.10	0.14	0.15	0.480	4.21
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.16	0.15	0.23	0.309	4.71
	Sexo	0.12	0.24	0.06	0.607	1.11
	z-PAS	-0.15	0.13	-0.14	0.253	1.38
	Hipertensión	-0.23	0.64	-0.05	0.722	1.47
	Dislipemia	-1.11	0.64	-0.19	0.087	1.11
	Fumador	-0.44	0.25	-0.19	0.085	1.03
z-DD FCI	Constante	0.12	0.19		0.545	0.19
	z-IMC actual	0.21	0.15	0.19	0.148	1.62
	z-PT al nacer	0.11	0.14	0.17	0.416	4.21
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.13	0.15	0.20	0.383	4.71
	Sexo	0.19	0.24	0.09	0.431	1.11
	z-PAS	-0.18	0.13	-0.17	0.174	1.38
	Hipertensión	-0.05	0.65	-0.01	0.933	1.47
	Dislipemia	-1.33	0.65	-0.22	0.043	1.11
	Fumador	-0.47	0.25	-0.20	0.067	1.03

Tabla S14 (Continuación)

z-IMT FCI	Constante	-0.19	0.50		0.705		0.74
	z-IMC actual	0.42	0.45	0.20	0.376	2.40	
	z-PT al nacer	0.33	0.30	0.39	0.302	6.49	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.38	0.32	0.42	0.255	6.10	
	Sexo	-0.03	0.58	-0.01	0.954	1.68	
	z-PAS	0.38	0.43	0.25	0.395	3.84	
	Hipertensión	2.87	1.84	0.38	0.144	2.87	
	Dislipemia	3.66	1.89	0.48	0.075	3.02	
	Fumador	-0.20	0.44	-0.08	0.648	1.33	
Rigidez arterial local							
z-ME CCD	Constante	-0.12	0.11		0.284		0.08
	z-IMC actual	0.20	0.07	0.22	0.007	1.52	
	z-PT al nacer	0.03	0.07	0.05	0.674	3.25	
	Δ z-IMC 0-6 a.	-0.01	0.08	-0.01	0.943	3.50	
	Sexo	0.15	0.14	0.07	0.278	1.08	
	z-PAS	0.14	0.06	0.15	0.037	1.22	
	Hipertensión	0.11	0.30	0.03	0.704	1.18	
	Dislipemia	-0.27	0.29	-0.06	0.361	1.04	
	Fumador	-0.01	0.17	0.00	0.943	1.04	
z-ME CCI	Constante	-0.06	0.11		0.609		0.13
	z-IMC actual	0.22	0.07	0.24	0.003	1.56	
	z-PT al nacer	0.06	0.07	0.10	0.407	3.51	
	Δ z-IMC 0-6 a.	0.01	0.08	0.01	0.909	3.90	
	Sexo	0.13	0.14	0.06	0.333	1.09	
	z-PAS	0.16	0.06	0.17	0.014	1.22	
	Hipertensión	0.17	0.29	0.04	0.563	1.18	
	Dislipemia	-0.61	0.29	-0.14	0.034	1.04	
	Fumador	-0.16	0.17	-0.06	0.359	1.05	
z-ME FCD	Constante	-0.24	0.19		0.220		0.08
	z-IMC actual	-0.17	0.14	-0.16	0.236	1.56	
	z-PT al nacer	-0.03	0.14	-0.04	0.848	4.36	
	Δ z-IMC 0-6 a.	-0.10	0.15	-0.15	0.501	4.76	
	Sexo	0.16	0.24	0.08	0.501	1.12	
	z-PAS	0.35	0.13	0.33	0.009	1.38	
	Hipertensión	0.24	0.65	0.05	0.712	1.49	
	Dislipemia	-0.17	0.56	-0.03	0.759	1.09	
	Fumador	-0.29	0.25	-0.12	0.261	1.03	
z-ME FCI	Constante	-0.44	0.18		0.018		0.12
	z-IMC actual	0.02	0.14	0.02	0.880	1.62	
	z-PT al nacer	0.10	0.13	0.17	0.435	4.21	
	Δ z-IMC 0-6 a.	-0.11	0.14	-0.17	0.461	4.71	
	Sexo	0.45	0.23	0.22	0.050	1.11	
	z-PAS	0.11	0.12	0.11	0.374	1.38	
	Hipertensión	0.64	0.61	0.13	0.295	1.47	
	Dislipemia	-1.23	0.61	-0.22	0.047	1.11	
	Fumador	-0.24	0.24	-0.10	0.324	1.03	
Rigidez arterial regional							
z-VOPcf	Constante	0.01	0.11		0.957		0.04
	z-IMC actual	-0.03	0.07	-0.04	0.665	1.53	
	z-PT al nacer	0.00	0.07	0.00	0.990	3.39	
	Δ z-IMC 0-6 a.	-0.02	0.08	-0.03	0.821	3.72	
	Sexo	-0.09	0.13	-0.05	0.491	1.10	
	z-PAS	0.24	0.06	0.28	<0.001	1.24	
	Hipertensión	-0.01	0.29	0.00	0.970	1.21	
	Dislipemia	0.27	0.29	0.06	0.343	1.04	
	Fumador	-0.08	0.17	-0.03	0.652	1.05	

β y β_e : coeficientes beta no estandarizado y estandarizado, respectivamente. R2 Ajust: coeficiente de Pearson ajustado. EE: error estándar. Se evaluó la multicolinealidad utilizando el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) ($FIV/1 = \text{Tolerancia}$); valores ≥ 5 se consideraron como indicadores de multicolinealidad. z: score-z. PT: peso para la talla. IMC: índice de Masa Corporal. Δ : delta o cambio en el período analizado. CV: Cardiovascular/es. PAS, PAD, PAM y PP: presiones periféricas (braquiales) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. aPAS, aPAD, aPAM y aPP: presiones centrales (aórticas) sistólica, diastólica, media y de pulso respectivamente. RVS: resistencia vascular sistémica. Alx y Alx@75: índice de aumento aórtico, índice de aumento aórtico normalizado para una frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto. AP: presión de aumento aórtica. Pf y Pb: amplitud de componentes incidente y reflejado de la onda aórtica, respectivamente. CCD, CCI, FCD, FCI: carótida común derecha, carótida común izquierda, femoral común derecha, femoral común izquierda. ME: Módulo elástico. IM: espesor íntima media. VOPcf: velocidad de onda de pulso carótido-femoral. R: coeficiente de Pearson. $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

13. ANEXOS

Anexo I: Artículo “Childhood Obesity Associates Haemodynamic and Vascular Changes That Result in Increase Central Aortic Pressure with Augmented Incident and Reflected Wave Components, without Changes in Peripheral Amplification”

Research Article

Childhood Obesity Associates Haemodynamic and Vascular Changes That Result in Increased Central Aortic Pressure with Augmented Incident and Reflected Wave Components, without Changes in Peripheral Amplification

Juan M. Castro,¹ Victoria García-Espinosa,¹ Santiago Curcio,¹ Maite Arana,² Pedro Chiesa,³ Gustavo Giachetto,² Yanina Zócalo,¹ and Daniel Bia¹

¹Physiology Department, Faculty of Medicine, CUII-DARTE, Republic University, General Flores 2125, 11800 Montevideo, Uruguay

²Pediatric Clinic “C”, Pereira-Rossell Hospital Centre, Faculty of Medicine, Republic University, Bulevar Artigas 1550, 11600 Montevideo, Uruguay

³Pediatric Cardiology Service, Pereira-Rossell Hospital Centre, ASSE, Bulevar Artigas 1550, 11600 Montevideo, Uruguay

Correspondence should be addressed to Daniel Bia; dbia@fmed.edu.uy

Received 1 October 2015; Accepted 20 December 2015

Academic Editor: Aaron S. Dumont

Copyright © 2016 Juan M. Castro et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The aims were to determine if childhood obesity is associated with increased central aortic blood pressure (BP) and to characterize haemodynamic and vascular changes associated with BP changes in obese children and adolescents by means of analyzing changes in cardiac output (stroke volume, SV), arterial stiffness (aortic pulse wave velocity, PWV), peripheral vascular resistances (PVR), and net and relative contributions of reflected waves to the aortic pulse wave amplitude. We included 117 subjects (mean/range age: 10 (5–15) years, 49 females), who were obese (OB) or had normal weight (NW). Peripheral and central aortic BP, PWV, and pulse wave-derived parameters (augmentation index, amplitude of forward and backward components) were measured with tonometry (SphygmoCor) and oscillometry (Mobil-O-Graph). With independence of the presence of dyslipidemia, hypertension, or sedentarism, the aortic systolic and pulse BP were higher in OB than in NW subjects. The increase in central BP could not be explained by the elevation in the relative contribution of reflections to the aortic pressure wave and higher PVR or by an augmented peripheral reflection coefficient. Instead, the rise in central BP could be explained by an increase in the amplitude of both incident and reflect wave components associated to augmented SV and/or PWV.

1. Introduction

Blood pressure (BP) levels and wave morphology depend on a complex interplay between the heart and blood vessels. Understanding such relation is key to understanding the pathophysiology of conditions associated with increased BP [1, 2]. Schematically, mean BP (MBP) depends on cardiac output (CO) and peripheral vascular resistance (PVR), while pulse pressure (PP) is determined by the stroke volume (SV), arterial stiffness, arterial impedance, and the amplitude and sum of incident (created by ventricular contraction) and reflected components of the pressure wave [1, 2].

In turn, the regional (i.e., central versus peripheral) differences in BP levels and waveforms are mainly explained by dissimilarities in the arterial geometry, blood vessels biomechanics, and wave reflections [1, 2]. Then, different haemodynamic and vascular changes associate with an increase in BP and, hence, similar BP levels would represent different conditions in terms of ventricular afterload, target organ damage, and cardiovascular risk. For instance, increased BP in middle-aged subjects frequently associates elevated PVR and arterial stiffness, with normal or reduced SV [1]. Then, elevated systolic and diastolic BP levels are observed. On the other hand, increased arterial stiffness and the resulting increase

and earlier arrival of reflected waves associate with an isolated rise in systolic BP (together with diastolic BP reduction), like that observed in the elderly [1, 2]. Additionally, “spurious or pseudo” isolated systolic hypertension observed mainly in tall and trained youth (without increased arterial stiffness) is frequently associated with an elevated central-to-peripheral PP amplification [2].

On the contrary, depending on the haemodynamic and/or vascular changes involved, the increase in peripheral BP (pBP) could take place with or without similar changes in central (cBP) BP [3–5], which raises increasing interest because of its role in cardiovascular (CV) diseases pathogenesis, predictive value for CV events, and differential response to treatment strategies [2–5].

While different haemodynamic and vascular patterns associated with changes in BP have been recognized for adults, the haemodynamic and vascular characteristics of conditions associated with increased BP in children are partially known. About this, it is recognized that obesity is frequently associated with vascular risk factors and that increased pBP levels are expected in obese children (even in those without hypertension). However, the haemodynamic and vascular profiles associated with the pBP changes and whether cBP is also modified in obese children are to be defined.

In this context, the aims of this study were (1) to determine if childhood obesity is associated with increased cBP and (2) to characterize haemodynamic and vascular changes associated with the BP variations in obese children by means of analyzing changes in cardiac output (stroke volume), arterial stiffness, PVR, and the contribution of reflected waves to the aortic pulse wave amplitude. To this end, obese and normal weight children and adolescents were studied in a noninvasive way with widely used methods (systems) to determine haemodynamic, vascular, and aortic wave derived parameters (Mobil-O-Graph, oscillometric, and SphygmoCor, applanation tonometry, systems).

2. Methods

All studies were approved by the Institutional Ethics Committee and written informed consent was obtained from children and adolescents guardians.

2.1. Study Population. Subjects included in this study were sent for evaluation in CUiiDARTE, a Uruguayan Interdisciplinary University Center that develops a program aimed at early diagnosis of arterial disease in children and adults (supported by the National Public Health Minister) [6, 7]. None of the subjects were taking medications and none had congenital, chronic, or infectious diseases at the moment of the study. All the subjects were born at term, after a healthy pregnancy.

Data were collected from 117 children and adolescents (mean age: 10 years old [range: 5 to 15 years old]; 49 females) defined as obese or with normal weight taking into account their body mass index (BMI) *z* score (*z*BMI). To obtain the *z*BMI, the calculated BMI (for each subject) was subtracted from the mean BMI in the reference population, and then

the result was divided by the standard deviation for the population [8]. Individuals with a *z*BMI between -1 and 1 were assigned to the normal weight (NW) group, while those with a *z*BMI >2 were included in the obese (OB) group. Then, in order to analyze the haemodynamic and vascular characteristic associated with obesity *per se*, we defined subgroups of OB and NW without dyslipidemia, hypertension, and sedentarism (NW_{wsdh} and OB_{wsdh}). Children were classified as sedentary when they performed physical activity lower than a moderate intensity physical load [8, 9]. Dyslipidemia or hypertension were considered in those children who previously were diagnosed by their referring medical doctors. Additionally, those children with pSBP and/or pDBP levels over 95th percentile of American Pediatrics Association curves reference, considering gender, age, and height, were excluded [10].

Subjects' characteristics (cardiovascular risk factors (CRF) and anthropometric data) for NW, OB, NW_{wsdh}, and OB_{wsdh} are shown in Table 1.

2.2. Noninvasive Haemodynamic and Vascular Evaluation: Central BP, Peripheral BP, and Wave Reflection Parameters. Studies were done after 4 hours of fasting and after the medical interview and anthropometric evaluation were done. Then, individuals held a 15-minute rest in supine position in a quiet room with controlled temperature (21–23°C) before starting evaluation. Brachial BP and HR measurements were performed at fixed intervals of 8–10 minutes (HEM-433INT; Omron Healthcare Inc., IL, USA). Oscillometry (Mobil-O-Graph system) and applanation tonometry (SphygmoCor system) were used for haemodynamic and vascular evaluation.

2.2.1. Oscillometric Recordings (Mobil-O-Graph System). The Mobil-O-Graph PWA monitor system (I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) is a commercially available oscillometric device, validated for office (clinic) and ambulatory pBP and cBP measurement, according to the British Hypertension Society (BHS) and the European Society of Hypertension (ESH) recommendations [11]. Using the Mobil-O-Graph the aortic pulse wave velocity (PWV; an aortic stiffness index) can also be obtained (validated by referring to tonometric devices and/or invasively obtained values) [12].

The Mobil-O-Graph System's BP cuff was placed in the left arm. The device determined brachial (peripheral) systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP levels and waveform. After that, central SBP, DBP, and PP (cPP = cSBP – cDBP) levels and BP waveforms were obtained, using a published algorithm that integrates arterial impedance and aortic haemodynamics into a mathematical model [13–15]. From aortic waveforms and using pulse wave analysis (PWA) and wave separation analysis we obtained central aortic augmentation index (AIx), augmentation pressure (AP), forward (Pf) and backward (Pb) components of the pulse wave, and the reflection coefficient (Γ) [2, 13–15]. The merging point of incident and reflected waves (inflection point) was identified in the aortic BP waveform. AP was the difference between the maximum cSBP and the pressure at the inflection point. AIx was defined as AP divided by cPP and expressed as a percentage.

TABLE 1: Characteristics for normal weight (NW) and obese (OB) children and adolescents.

	NW	OB	<i>p</i> value
<i>N</i> (female %)	54 (43%)	63 (44%)	0.945
Age (years)	10.62 ± 2.93	10.34 ± 2.68	0.660
Height (m)	1.40 ± 0.15	1.44 ± 0.16	0.175
Weight (kg)	36.09 ± 11.85	58.95 ± 23.07	0.000
BMI percentile	61.60 ± 19.91	98.70 ± 0.83	0.000
zBMI score	0.25 ± 0.66	3.86 ± 1.59	0.000
Hypertension prevalence (%)	9.3	19.1	0.134
Dyslipidemia prevalence (%)	3.7	19.1	0.010
Sedentarism prevalence (%)	37.0	55.6	0.045
	NW _{wsdh}	OB _{wsdh}	<i>p</i> value
<i>N</i> (female %)	26 (48%)	17 (53%)	0.923
Age (years)	9.95 ± 3.15	10.2 ± 3	0.757
Height (m)	1.36 ± 0.17	1.42 ± 0.13	0.237
Weight (kg)	33.9 ± 12.5	52.1 ± 19.1	0.000
BMI percentile	64.2 ± 19.6	98.5 ± 1.06	0.000
zBMI score	0.26 ± 0.52	3.12 ± 0.92	0.000
Hypertension prevalence (%)	0	0	1.000
Dyslipidemia prevalence (%)	0	0	1.000
Sedentarism prevalence (%)	0	0	1.000

NW: normal weight; OB: obese; NW_{wsdh} and OB_{wsdh}: normal weight and obese children and adolescents without sedentarism, dyslipidemia, and hypertension.

Greater AIX values indicate increased wave reflection and/or earlier return of the reflected wave due to increased PWV (increased arterial stiffness) or closer reflection sites. The ARC Solver method (algorithm) allowed to calculate PWV using data derived from PWA and wave separation analysis (travel distance is estimated from body height). Finally, the cardiac output, cardiac index, and PVR were obtained [16].

Only high-quality recordings, defined as an in-device quality index >2 and acceptable curves on visual inspection, were considered. Reported values for each subject are the average of at least six consecutive records.

2.2.2. Applanation Tonometry (SphygmoCor System). Using applanation tonometry (SphygmoCor, Atcor Medical, Australia) a 10-second snapshot of the radial artery BP wave was obtained. Then, the SphygmoCor software derived the central aortic BP using a validated generalized transfer function applied to the peripheral waves [17]. Radial BP waveforms were calibrated using brachial DBP and MBP (MBP = pDBP + pPP/3). AIX and AP were derived from the aortic pressure waveform, using PWA. Only accurate waves and high-quality recordings (those with an operator index >85%, determined taking into account pulse height, and shape, height, and diastolic variations) were included.

To assess the aortic stiffness, carotid-femoral PWV (cfPWV) was calculated from sequential carotid and femoral recordings. The cfPWV was calculated as the pulse wave travel distance divided by the pulse transit time. Transit time was calculated as the difference in delays between the R wave in the electrocardiographic signal and the measured pulse waves, considering the intersecting tangents algorithm to

determine the “foot of the wave” [17]. The distance between carotid and femoral recording sites used as the travel distance. A cfPWV measurement was considered valid if its standard deviation was <10%. To obtain “real” cfPWV the measured cfPWV was multiplied by 0.8 [17].

2.3. Statistical Analysis. Data are expressed as proportions for categorical variables and as mean value ± standard deviation for continuous variables. Student's *t*-test and chi-square test were used for comparisons of means and proportions, respectively. The criterion for statistical significance was *p* value < 0.05. All analyses were done using SPSS software version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Table 1 shows anthropometric characteristics and CRF prevalence in the different groups (NW and OB) and subgroups (NW_{wsdh} and OB_{wsdh}). Note that there were no differences in sex distribution, age, or body height among subjects. Dyslipidemia and sedentarism prevalence were higher in OB than in NW (*p* < 0.05).

3.1. Central Blood Pressure Levels and Determinants in Obese Children and Adolescents. Table 2 shows haemodynamics and arterial parameters for NW and OB. As it was expected OB subjects showed higher pSBP and pPP levels (*p* < 0.01). In addition, cSBP and cPP levels were also higher in OB than in NW subjects. On the contrary, there were no differences in MBP and DBP between NW and OB. These findings were

TABLE 2: Vascular parameters for normal weight (NW) and obese (OB) children and adolescents.

	NW MV $\pm$ SD	OB MV $\pm$ SD	<i>p</i> value
<i>Tonometry at radial artery (SphygmoCor)</i>			
Heart rate (bpm)	80 $\pm$ 15	77 $\pm$ 11	0.334
Peripheral SBP (mmHg)	106 $\pm$ 12	112 $\pm$ 11	0.004
Peripheral MBP (mmHg)	76 $\pm$ 10	77 $\pm$ 9	0.392
Peripheral DBP (mmHg)	60 $\pm$ 8	59 $\pm$ 8	0.788
Peripheral PP (mmHg)	46 $\pm$ 11	53 $\pm$ 9	0.000
Central SBP (mmHg)	90 $\pm$ 11	95 $\pm$ 10	0.009
Central DBP (mmHg)	62 $\pm$ 9	61 $\pm$ 8	0.526
Central PP (mmHg)	28 $\pm$ 9	34 $\pm$ 8	0.000
Augmented pressure (mmHg)	0.88 $\pm$ 3.03	-0.03 $\pm$ 4.60	0.216
Augmentation index (%)	6.47 $\pm$ 9.72	0.88 $\pm$ 10.45	0.004
PWV (m/s)	4.52 $\pm$ 0.70	4.62 $\pm$ 0.74	0.254
Brachial SBP/aortic SBP	1.18 $\pm$ 0.05	1.17 $\pm$ 0.05	0.361
<i>Oscillometry at brachial artery (Mobil-O-Graph)</i>			
Heart rate (bpm)	79 $\pm$ 14	77 $\pm$ 11	0.575
Peripheral SBP (mmHg)	110 $\pm$ 11	115 $\pm$ 11	0.004
Peripheral MBP (mmHg)	84 $\pm$ 8	86 $\pm$ 7	0.220
Peripheral DBP (mmHg)	63 $\pm$ 8	61 $\pm$ 7	0.420
Peripheral PP (mmHg)	47 $\pm$ 8	54 $\pm$ 9	0.000
Central SBP (mmHg)	97 $\pm$ 11	102 $\pm$ 10	0.006
Central DBP (mmHg)	65 $\pm$ 8	63 $\pm$ 6	0.221
Central PP (mmHg)	32 $\pm$ 8	38 $\pm$ 9	0.000
Augmented pressure (mmHg)	5.84 $\pm$ 3.20	5.47 $\pm$ 2.35	0.484
Augmentation index (%)	17.03 $\pm$ 8.22	14.04 $\pm$ 6.25	0.029
PWV (m/s)	4.45 $\pm$ 0.37	4.70 $\pm$ 0.40	0.001
Brachial SBP/aortic SBP	1.13 $\pm$ 0.06	1.13 $\pm$ 0.06	0.536
Reflection coefficient (%)	59.5 $\pm$ 10.3	58.7 $\pm$ 9.5	0.652
PVR (mmHg/mL.min)	1.09 $\pm$ 0.14	1.02 $\pm$ 0.15	0.006
Cardiac output (L/min)	4.8 $\pm$ 0.6	5.2 $\pm$ 0.8	0.001
Cardiac index (L/min/m ²)	4.2 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.8	0.000
Forward pulse wave amplitude (Pf mmHg)	13 $\pm$ 4	15 $\pm$ 4	0.003
Backward pulse wave amplitude (Pb mmHg)	21 $\pm$ 5	26 $\pm$ 5	0.000
Pb/Pf ratio	0.60 $\pm$ 0.11	0.59 $\pm$ 0.10	0.811
Stroke volume (mL)	62.7 $\pm$ 14.3	69.4 $\pm$ 15.3	0.042

MV: mean value; SD: standard deviation; NW: normal weight; OB: obese; SBP, DBP, MBP, and PP: systolic, diastolic, mean, and pulse blood pressure; PWV: pulse wave velocity; PVR: peripheral vascular resistances.

independent of the methodological approach considered (oscillometric system or applanation tonometry).

The amplitude of the incident (forward) aortic wave was higher in OB subjects, probably associated with increased stroke volume ($p < 0.05$) and arterial stiffness (Table 2). The net amplitude of backward (reflected) aortic wave components was higher in OB ($p < 0.05$), probably associated with the increase in the incident wave. The increase in both incident and backward wave components in OB subjects resulted in similar backward/forward ratios between NW and OB subjects (Table 2). In addition, OB and NW showed similar peripheral reflection coefficients. Then, the higher

cSBP observed in OB children and adolescents could not be explained by an increase in the net (or absolute) contribution of wave reflection to central aortic pressure or by an increase in peripheral reflection coefficient. Furthermore, PVR levels were lower in OB than in NW subjects ($p < 0.01$) (Table 2).

When analyzed in relative terms, OB subjects showed a reduction in wave reflections contribution to the central BP waveform (with independence of the methodological approach considered). About this, note that reflection parameters (AP and AIX) levels were higher in NW than in OB subjects, reaching statistical significance when AIX was analyzed (Table 2).

TABLE 3: Vascular parameters for normal weight (NW_{wsdh}) and obese (OB_{wsdh}) children and adolescents without sedentarism, dyslipidemia, and hypertension.

	NW_{wsdh} MV $\pm$ SD	OB_{wsdh} MV $\pm$ SD	<i>p</i>
<i>Tonometry at radial artery (SphygmoCor)</i>			
Heart rate (bpm)	80 $\pm$ 11	79 $\pm$ 11	0.119
Peripheral SBP (mmHg)	101 $\pm$ 9	111 $\pm$ 9	0.001
Peripheral MBP (mmHg)	72 $\pm$ 9	79 $\pm$ 10	0.022
Peripheral DBP (mmHg)	58 $\pm$ 8	60 $\pm$ 8	0.445
Peripheral PP (mmHg)	43 $\pm$ 12	51 $\pm$ 7	0.011
Central SBP (mmHg)	86 $\pm$ 8	95 $\pm$ 9	0.003
Central DBP (mmHg)	59 $\pm$ 8	61 $\pm$ 8	0.431
Central PP (mmHg)	27 $\pm$ 10	34 $\pm$ 8	0.026
Augmented pressure (mmHg)	0.69 $\pm$ 2.99	-0.24 $\pm$ 3.38	0.351
Augmentation index (%)	3.73 $\pm$ 10.24	0.76 $\pm$ 8.70	0.331
PWV (m/s)	4.34 $\pm$ 0.69	4.68 $\pm$ 0.95	0.178
Brachial SBP/aortic SBP	1.17 $\pm$ 0.05	1.18 $\pm$ 0.06	0.860
<i>Oscillometry at brachial artery (Mobil-O-Graph)</i>			
Heart rate (bpm)	79 $\pm$ 10	74 $\pm$ 12	0.168
Peripheral SBP (mmHg)	104 $\pm$ 6	114 $\pm$ 9	0.000
Peripheral MBP (mmHg)	80 $\pm$ 5	86 $\pm$ 6	0.002
Peripheral DBP (mmHg)	60 $\pm$ 6	61 $\pm$ 5	0.550
Peripheral PP (mmHg)	44 $\pm$ 8	53 $\pm$ 5	0.001
Central SBP (mmHg)	92 $\pm$ 7	101 $\pm$ 11	0.001
Central DBP (mmHg)	62 $\pm$ 6	64 $\pm$ 5	0.386
Central PP (mmHg)	30 $\pm$ 8	37 $\pm$ 9	0.005
Augmented pressure (mmHg)	5.20 $\pm$ 2.87	6.07 $\pm$ 2.53	0.321
Augmentation index (%)	16.38 $\pm$ 7.46	16.06 $\pm$ 6.68	0.888
PWV (m/s)	4.25 $\pm$ 0.23	4.64 $\pm$ 0.36	0.000
Brachial SBP/aortic SBP	1.13 $\pm$ 0.05	1.14 $\pm$ 0.06	0.952
Reflection coefficient (%)	57.8 $\pm$ 9.5	60.0 $\pm$ 9.6	0.471
PVR (mmHg/mL·min)	1.08 $\pm$ 0.12	1.08 $\pm$ 0.15	0.966
Cardiac output (L/min)	4.6 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.7	0.084
Cardiac index (L/min/m ²)	4.2 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.9	0.018
Forward pulse wave amplitude (Pf mmHg)	12 $\pm$ 4	15 $\pm$ 4	0.014
Backward pulse wave amplitude (Pb mmHg)	20 $\pm$ 4	25 $\pm$ 5	0.003
Pb/Pf ratio	0.58 $\pm$ 0.10	0.60 $\pm$ 0.10	0.608
Stroke volume (mL)	60.1 $\pm$ 12.9	69.1 $\pm$ 13.9	0.043

MV: mean value; SD: standard deviation; NW_{wsdh} and OB_{wsdh} : normal weight and obese children and adolescents without sedentarism, dyslipidemia, and hypertension; SBP, DBP, MBP, and PP: systolic, diastolic, mean, and pulse blood pressure; PWV: pulse wave velocity; PVR: peripheral vascular resistances.

When brachial SBP/aortic SBP ratios were analyzed, it was clear that the increase in pSBP observed in OB could not be explained by a rise in central-to-peripheral amplification.

Finally, stroke volume and cardiac output were higher in OB than in NW subjects, but when cardiac index was calculated higher values were obtained for NW subjects (Table 2).

3.2. Central Aortic Pressure and Determinants in Obese Subjects without Sedentarism, Dyslipidemia, and Hypertension. When children and adolescents without other classical CRF were analyzed, the results were similar to the previously

reported, with independence of the methodological approach employed (Table 3). Obese children and adolescents, without sedentarism, dyslipidemia and hypertension or hypertensive BP levels during the study showed higher pSBP, pPP, cSBP, and cPP with respect to NW subjects. Additionally, with respect to NW_{wsdh} , OB_{wsdh} showed higher amplitudes for both forward and backward components of the aortic pressure wave ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, resp.) and lesser AP and AIx, despite this difference not reaching statistical significance. The higher amplitude of the incident aortic wave component could be associated with a higher stroke volume and arterial stiffness level ($p < 0.05$) (Table 3).

4. Discussion

Whether obesity associates with changes in central haemodynamics and/or in the arterial system properties in adults is a controversial topic. On the other hand, the information about central haemodynamics and vascular changes associated with obesity in childhood is scarce. In this context, our work main findings were as follows.

First, compared with NW subjects, OB ones had higher central (aortic) SBP and PP in addition to the expected higher peripheral BP levels. Then, the increased BP levels associated to obesity in children represent a real increase in left ventricle afterload and not only a vascular peripheral phenomenon. It is noteworthy that this finding was independent of dyslipidemia, hypertension, or sedentary habits.

Looking at our findings it could be said that the "high BP state" observed in OB children and adolescents is not an "spurious state," due to (for instance) increased super-normal peripheral pulse pressure amplification (i.e., that reported in the isolated peripheral systolic hypertension of youth) [18]. Furthermore, giving clinical meaning to our findings, it could be said that obesity (*per se*) exposes children and adolescents to a true increase in BP and left ventricle afterload. Our findings agree with previous works in which cardiac changes consistent with response to an increased load were described in obese subjects. About this, increases in left atria [19–23] and ventricle [19, 20] dimensions were found in obese children. In addition, compared with lean controls obese children showed augmented left ventricle mass [19, 22]. Furthermore, a positive relationship between cardiac size and BMI [21, 23] has been reported in obese children. Finally, carotid intima-media thickness (which depends on BP levels) has been shown to be higher in obese children and adolescents than in those with healthy BMI [24]. Jointly analyzing our and previous findings, it could be said (at least in theory) that obesity associates haemodynamic and vascular load changes that result in/contribute to explaining the structural and functional cardiovascular changes observed in obese subjects.

Second, the increase in central and peripheral systolic pressures observed in obese children or adolescents did not associate (a) increased (relative) contribution of wave reflections to the aortic pressure, (b) higher PVR, or (c) higher peripheral reflection coefficient. In addition, the peripheral BP changes could not be explained by an increase in central-to-periphery pulse pressure amplification.

Third, the higher central and peripheral SBP and PP levels in obese children could be explained by the increase in the amplitude of both, incident and backward components of the pressure wave. The former could be associated with a rise in SV and/or aortic stiffness. In turn, the later could depend on the former increase, since, for a similar reflection coefficient, the higher the incident wave, the higher the reflected one.

The BP phenotype usually described in overweight or obese children and adolescents is that of increased peripheral systolic BP and PP, with little or no differences in diastolic BP (compared with age- and sex-matched peers with normal weight) [25–27]. Interestingly, this pBP phenotype resembles

that of "isolated systolic hypertension" (ISH). About this, it is noteworthy that, in older adults, ISH is mainly associated to age-related stiffening of large central arteries, with increase in magnitude and early arrival of reflected waves [28–31]. The aortic stiffness is higher in older adults with ISH and is associated with a larger and earlier wave reflection (evident as a raised augmentation index, AIx) [31]. On the other hand, ISH in youth is frequently observed in healthy, tall, nonsmoking, and active in sports men, with slow heart rates and highly compliant central arteries. In these subjects, ISH would be secondary to an increased peripheral amplification of normal central BP.

The ISH in youth and the BP changes we found in association with childhood obesity differ. First, BP changes were observed in OB subjects whose body height, sex distribution, and heart rate were similar to those in the NW control group. On the other hand, we did not find an increased central-to-peripheral amplification or a higher relative contribution of reflected waves to central BP (levels and waveform). Instead, looking at our results it could be said that in childhood obesity the higher central and peripheral BP would be explained by increased SV (and CO) and arterial stiffness, which in turn result in augmented incident (forward) and reflected waves, despite reduced PVR and unchanged reflection coefficients. Then, the higher reflected wave could not be considered a peripheral generated phenomenon, but a central one (the higher incident wave would be the determinant of the increased wave reflections).

The higher SV observed in childhood obesity could be associated with the phenomenon known as "hyperdynamic circulation" in young individuals, which would go before the development of high BP levels [32]. Related with this, obese subjects in our study showed increased SV and CO.

Additionally, the independent influence of obesity on these differences was evident when we eliminated children with CRF. Studies showed that hypertension, sedentary, and dyslipidemia [33] are associated with increases in aortic stiffness and pB, which could affect our results.

Finally, an important aspect is that previously mentioned differences were observed using the oscillometric method as the tonometric method, which strengthens our biological findings.

5. Conclusions

With independence of the presence of dyslipidemia, hypertension, or sedentarism, the aortic systolic and pulse BP were higher in OB than in NW subjects.

The increase in central BP could not be explained by an increase in the relative contribution of reflections to the aortic pressure wave and higher PVR or by an augmented peripheral reflection coefficient. Instead, the rise in central BP could be explained by an increase in the amplitude of both incident and reflect wave components, associated to augmented SV and/or PWV.

Associated with this, obese children showed the highest peripheral BP levels not explained by an increased central-to-peripheral amplification.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Acknowledgments

This work was supported by the Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) and Espacio Interdisciplinario (EI) and Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC-Udelar) of the Republic University, Uruguay. Additionally, this work was supported by extrabudgetary funds generated by CUIiDARTE Centre and Project. Professor Dr. Yanina Zócalo and Professor Dr. Daniel Bia are the Clinical Director and General Director of CUIiDARTE Centre and Project.

References

- [1] J. Mayet and A. Hughes, "Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension," *Heart*, vol. 89, no. 9, pp. 1104–1109, 2003.
- [2] W. Nichols, M. O'Rourke, and C. Vlachopoulos, Eds., *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, CRC Press, 2011.
- [3] S. Franklin, C. McEniery, J. Cockcroft, and I. Wilkinson, "Value of brachial and central blood pressure for predicting cardiovascular events," in *Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases*, M. Safar, M. F. O'Rourke, and E. Frohlich, Eds., chapter 20, pp. 243–256, Springer, London, UK, 2014.
- [4] G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al., "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)," *Journal of Hypertension*, vol. 31, no. 7, pp. 1281–1357, 2013.
- [5] B. Williams, P. S. Lacy, S. M. Thom et al., "Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study," *Circulation*, vol. 113, no. 9, pp. 1213–1225, 2006.
- [6] D. B. Santana, Y. A. Zócalo, and R. L. Armentano, "Integrated e-health approach based on vascular ultrasound and pulse wave analysis for asymptomatic atherosclerosis detection and cardiovascular risk stratification in the community," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 16, no. 2, pp. 287–294, 2012.
- [7] D. Bia, Y. Zócalo, I. Farro et al., "Integrated evaluation of age-related changes in structural and functional vascular parameters used to assess arterial aging, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk in Uruguayan adults: CUIiDARTE project," *International Journal of Hypertension*, vol. 2011, Article ID 587303, 12 pages, 2011.
- [8] WHO Multicentre Growth Reference Study Group, "WHO Child Growth Standard based on length/height, weight, and age," *Acta Paediatrica*, supplement 450, pp. 76–85, 2006, <http://www.who.int/childgrowth/en/>.
- [9] G. Szer, I. Kovalskysa, and M. J. De Gregorio, "Prevalencia de sobrepeso, obesidad y su relación con hipertensión arterial y centralización del tejido adiposo en escolares," *Archivos Argentinos de Pediatría*, vol. 108, no. 6, 2010.
- [10] National High Blood Pressure Education Program Working Group in High Blood Pressure in Children and Adolescents, "The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents," *Pediatrics*, vol. 114, no. 2, pp. 555–576, 2004.
- [11] W. Wei, M. Tölle, W. Zidek, and M. van der Giet, "Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device," *Blood Pressure Monitoring*, vol. 15, no. 4, pp. 225–228, 2010.
- [12] B. Hametner, S. Wassertheurer, J. Kropf, C. Mayer, B. Eber and T. Weber, "Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements," *Blood Pressure Monitoring*, vol. 18, no. 3, pp. 173–176, 2013.
- [13] T. Weber, S. Wassertheurer, M. Rammer et al., "Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure," *Hypertension*, vol. 58, no. 5, pp. 825–832, 2011.
- [14] S. Wassertheurer, J. Kropf, T. Weber et al., "A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method," *Journal of Human Hypertension*, vol. 24, no. 8, pp. 498–504, 2010.
- [15] B. Hametner, S. Wassertheurer, J. Kropf et al., "Wave reflector quantification based on pressure waveforms alone—methods comparison, and clinical covariates," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 109, no. 3, pp. 250–259, 2013.
- [16] D. Nunan, S. Wassertheurer, D. Lasserson et al., "Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting," *BMC Cardiovascular Disorders*, vol. 12, article 48, 2012.
- [17] L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie et al., "Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity," *Journal of Hypertension*, vol. 30, no. 3, pp. 445–448, 2012.
- [18] S. S. Franklin, I. B. Wilkinson, and C. M. McEniery, "Unusual hypertensive phenotypes: what is their significance?" *Hypertension*, vol. 59, no. 2, pp. 173–178, 2012.
- [19] S. K. Mehta, N. Richards, R. Lorber, and G. L. Rosenthal, "Abdominal obesity, waist circumference, body mass index and echocardiographic measures in children and adolescents," *Congenital Heart Disease*, vol. 4, no. 5, pp. 338–347, 2009.
- [20] L. P. Koopman, B. W. McCrindle, C. Slorach et al., "Interaction between myocardial and vascular changes in obese children: a pilot study," *Journal of the American Society of Echocardiography*, vol. 25, no. 4, pp. 401.e1–410.e1, 2012.
- [21] J. J. Yu, H. H. Yeom, S. Chung, Y. Park, and D. H. Lee, "Left atria diameters in overweight children with normal blood pressure," *Journal of Pediatrics*, vol. 148, no. 3, pp. 321–325, 2006.
- [22] O. Ozdemir, S. Hizli, A. Abaci, K. Agladioglu, and S. Aksoy, "Echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in obese children," *Pediatric Cardiology*, vol. 31, no. 6, pp. 853–860, 2010.
- [23] S. Dhuper, R. A. Abdullah, L. Weichbrod, E. Mahdi, and H. W. Cohen, "Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents," *Obesity*, vol. 19, no. 1, pp. 128–133, 2011.
- [24] M. Ozcetin, Z. R. Yuksekkaya Celikyay, A. Celik, R. Yilmaz, Y. Yerli, and U. Erkorkmaz, "The importance of carotid artery stiffness and increased intima-media thickness in obese children," *South African Medical Journal*, vol. 102, no. 5, pp. 295–299, 2012.
- [25] J. Sorof and S. Daniels, "Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions," *Hypertension*, vol. 40, no. 4, pp. 441–447, 2002.

- [26] J. M. Sorof, T. Poffenbarger, K. Franco, L. Bernard, and R. J. Portman, "Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children," *Journal of Pediatrics*, vol. 140, no. 6, pp. 660–666, 2002.
- [27] W. Tu, G. J. Eckert, L. A. DiMeglio, Z. Yu, J. Jung, and J. H. Pratt, "Intensified effect of adiposity on blood pressure in overweight and obese children," *Hypertension*, vol. 58, no. 5, pp. 818–824, 2011.
- [28] G. F. Mitchell, N. Wang, J. N. Palmisano et al., "Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: non-invasive evaluation in the framingham heart study," *Circulation*, vol. 122, no. 14, pp. 1379–1386, 2010.
- [29] G. F. Mitchell, H. Parise, E. J. Benjamin et al., "Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study," *Hypertension*, vol. 43, no. 6, pp. 1239–1245, 2004.
- [30] C. M. McEniery, Yasmin, I. R. Hall, A. Qasem, I. B. Wilkinson, and J. R. Cockcroft, "Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 9, pp. 1753–1760, 2005.
- [31] S. M. L. Wallace, Yasmin, C. M. McEniery et al., "Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction," *Hypertension*, vol. 50, no. 1, pp. 228–233, 2007.
- [32] A. T. Cote, K. C. Harris, C. Panagiotopoulos, G. G. S. Sandor, and A. M. Devlin, "Childhood obesity and cardiovascular dysfunction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, no. 15, pp. 1309–1319, 2013.
- [33] E. M. Urbina, P. R. Khoury, C. E. McCoy, L. M. Dolan, S. R. Daniels, and T. R. Kimball, "Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults," *Pediatrics*, vol. 131, no. 4, pp. e1082–e1090, 2013.

Anexo 2: Artículo “Arterial Structural and Functional Characteristics at End of Early Childhood and Beginning of Adulthood: Impact of Body Size Gain during Early, Intermediate, Late and Global Growth”



Journal of
Cardiovascular
Development and Disease



Article

Arterial Structural and Functional Characteristics at End of Early Childhood and Beginning of Adulthood: Impact of Body Size Gain during Early, Intermediate, Late and Global Growth

Juan M. Castro ^{1,†} , Victoria García-Espinosa ¹, Agustina Zinoveev ¹, Mariana Marin ¹, Cecilia Severi ², Pedro Chiesa ³, Daniel Bia ^{1,†} and Yanina Zócalo ^{1,*,†}

¹ Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial, Universidad de la República, General Flores 2125, 11800 Montevideo, Uruguay

² Departamento de Medicina Preventiva y Social, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Alfredo Navarro 3051, 11600 Montevideo, Uruguay

³ Servicio de Cardiología Pediátrica, Centro Hospitalario Pereira-Rossell, ASSE-Facultad de Medicina, Universidad de la República, Bulevar Artigas 1550, 11600 Montevideo, Uruguay

* Correspondence: yana@fmed.edu.uy; Tel.: +598-29243414-3313

† These authors contributed equally to this work.

Received: 22 July 2019; Accepted: 21 August 2019; Published: 6 September 2019



Abstract: An association between nutritional characteristics in the early life stages and the state of the cardiovascular (CV) system in early childhood itself and/or at the beginning of adulthood has been postulated. It is still controversial whether changes in weight, height and/or body mass index (BMI) during childhood or adolescence are independently associated with hemodynamics and/or arterial properties in early childhood and adulthood. Aims: First, to evaluate and compare the strength of association between CV properties (at 6 and 18 years (y)) and (a) anthropometric data at specific growth stages (e.g., birth, 6 y, 18 y) and (b) anthropometric changes during early (0–2 y), intermediate (0–6 y), late (6–18 y) and global (0–18 y) growth. Second, to determine whether the associations between CV properties and growth-related body changes depend on size at birth and/or at the time of CV study. Third, to analyze the capacity of growth-related body size changes to explain hemodynamic and arterial properties in early childhood and adulthood before and after adjusting for exposure to CV risk factors. Anthropometric, hemodynamic (central, peripheral) and arterial parameters (structural, functional; elastic, transitional and muscular arteries) were assessed in two cohorts (children, $n = 682$; adolescents, $n = 340$). Data were obtained and analyzed following identical protocols. Results: Body-size changes in infancy (0–2 y) and childhood (0–6 y) showed similar strength of association with CV properties at 6 y. Conversely, 0–6, 6–18 or 0–18 y changes were not associated with CV parameters at 18 y. The association between CV properties at 6 y and body-size changes during growth showed: equal or greater strength than the observed for body-size at birth, and lower strength compared to that obtained for current z-BMI. Conversely, only z-BMI at 18 y showed associations with CV z-scores at 18 y. Body size at birth showed almost no association with CV properties at 6 or 18 y. Conclusion: current z-BMI showed the greatest capacity to explain variations in CV properties at 6 and 18 y. Variations in some CV parameters were mainly explained by growth-related anthropometric changes and/or by their interaction with current z-BMI. Body size at birth showed almost no association with arterial properties at 6 or 18 y.

Keywords: adolescents; arterial stiffness; birth weight; body-size trajectories; cardio-metabolic health; children; growth; intima-media thickness; blood pressure

1. Introduction

Childhood overweight or obesity have been shown to be associated with an increase in the prevalence of cardiovascular risk factors (CRFs), cardiovascular (CV) risk and development of CV and metabolic diseases later in life [1–3]. This, together with the observed increase in the prevalence of obesity during childhood has led to an increased interest in knowing the factors associated with increased adiposity gain and the link between adiposity gain in early life-stages and future CV alterations; fundamental steps to enable the development of adequate prevention, control and/or treatment strategies. Several studies have been carried out in children and adolescents mainly with the aim of analyzing the association between hemodynamic or arterial characteristics in childhood or adolescence and: (1) body size at birth, (2) growth-related increases in body weight (BW), height (BH), BW-for-BH (BWH), and/or body mass index (BMI), and/or (3) body size at the time of CV evaluation. Results have been heterogeneous. Up to now the factors associated with body size gain as well as the mechanisms underlying the association (impact) of body characteristics and their growth-related changes with CV parameters are not fully known. The controversial findings and lack of a clear understanding of the problem could be attributed to its inherent complexity (e.g., age-related differential impact of body size gain, interaction among co-factors, dependence on prior anthropometric conditions), as well as to characteristics and differences between studies designed to address it (e.g., methodological approaches, publication bias, statistical analyses) [4–6].

Early accelerated BW gain (e.g., defined as an increase in BW-for-age z-score of at least 0.67 units between 0 and 2 years old (y)) would be associated with detrimental CV changes in children and adolescents [7,8]. In this regard, at least five interrelated issues should be clarified. First, the strength of the association between CV characteristics (i.e., hemodynamic and arterial) and anthropometric changes (e.g., early BW gain), along with their independence from birth weight and current body conditions. An association between low birth weight (LBW) and CV alterations has been described, which would be reinforced by (or could even depend on) an accelerated BW gain in the postnatal period and/or by associated excessive subsequent adipose gain expressed by an elevated BMI at the time of CV evaluation [9]. Second, the magnitude of the interactions of anthropometric and CV parameters respect to body size at birth and current BMI should be addressed [10]. Third, the association between BW gain and CV parameters should be analyzed considering that it may depend on the timing of growth-related body changes (e.g., acceleration) [7,8] and/or on the subject's age (i.e., at the time of CV assessment) [6,11]. Fourth, as previous works reported that early growth patterns could be associated with the development or exposure to factors associated with increased CV risk (CRFs' clustering) [12], the real (independent) clinical meaning or CV impact of BW gain should be determined, taking into account the exposure to CRFs. Fifth, the association between body size gain, birth-size and/or current anthropometric conditions with hemodynamic or arterial parameters could vary, depending on the: (a) arterial type (e.g., muscular vs. elastic); (b) site of evaluation and hemodynamic parameters considered (e.g., peripheral vs. central); and (c) arterial pathway considered (e.g., conductance vs. resistance) [13,14]. Recently, our group demonstrated that z-BMI variations in children and adolescents are positively associated with peripheral (brachial) and central (aortic) blood pressure levels (pBP and cBP, respectively); carotid, femoral and brachial artery diameters; carotid (but not femoral or brachial) intima-media thickness (IMT); arterial stiffness and stiffness gradient. Moreover, we found a "hierarchical order" among hemodynamic and arterial variations associated with z-BMI. pBP was the variable with the greatest variations associated with z-BMI (particularly pBP rather than cBP was associated with z-BMI). The stiffness of central (but not peripheral) arteries was associated with z-BMI (a pBP-dependent association). In turn, variations in arterial diameters were associated with z-BMI, without differences between the elastic and muscular arteries [13]. The above highlights the importance of a comprehensive, multiparametric approach when evaluating the CV system. If results obtained in an arterial segment and/or for a given parameter were generalized, significant errors (biases) could be made.

This work's aims were: (1) to evaluate and compare the strength of association between hemodynamic and arterial characteristics and (a) anthropometric data at specific growth stages (e.g., birth, 6 y, 18 y) and (b) body size changes during early (e.g., 0–2 y), intermediate (0–6 y), late (6–18 y) and global (0–18 y) growth; (2) to determine whether the association between CV characteristics and growth-related body size changes depends on size at birth and/or at the time of CV evaluation; and (3) to analyze the explanatory capacity of growth-related body size changes for hemodynamic and arterial characteristics in early childhood (6 y) and at the beginning of adulthood (18 y), before and after adjusting for body-size at birth, current BMI and/or exposure to CRFs.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

The study was carried out in the context of the Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUIiDARTE) Project [13–16]. The protocol was approved by the Institutional Ethics Committee. Both parents' consent and child's assent were received before data collection. Participants (or their guardians) signed a written consent prior to the evaluation. Subjects from two cohorts, one of children ($n = 682$) and the other of adolescents ($n = 340$) were included (Table 1). The children cohort, defined based on probabilistic, bi-stage and stratified sampling of subjects attending public kindergartens in Montevideo, is part (subsample) of the longitudinal study "Patrón de crecimiento, estado nutricional y calidad de la alimentación en la primera infancia: análisis de su impacto sobre la estructura y función vascular y el riesgo cardiovascular relativo en niños uruguayos" (CUIiDARTE-Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), Ministerio de Desarrollo Social (MIDES), United Nations Children's Fund (UNICEF) that started in 2010 (first phase) and had in 2016 a second phase [15,16]. In turn, the adolescent cohort (subsample from Montevideo) belongs to a longitudinal (four stages) study called "Estudio Longitudinal del Bienestar en Uruguay" (ELBU) aimed at investigating multidimensional well-being [17] working with a national representative sample of children (and their families) attending in 2004 the first grade of primary public schools in urban areas, which account for 87% of the Uruguayan population.

Similar approaches were carried out on children and adolescents: clinical and anthropometric evaluation, compilation (questionnaires) of data about lifestyle and family history (e.g., educational level, socioeconomic conditions, nutritional factors) and non-invasive CV evaluation.

2.2. Anthropometric Evaluation

Anthropometric data (BW and BH) corresponding to ages ≤ 36 months (mos.) were obtained from registers of the obligatory health-controls for children within those ages, established by the Ministry of Health (Children cohort). BW and length at birth in the adolescent cohort were obtained by documented self-report, during parents' interviews. In turn, following standard procedures, trained technicians obtained anthropometric data from children and adolescents (at participants' home, school and/or during the CV evaluation). BW and BH were measured with lightweight clothing and without shoes. Standing BH was measured (subject's head in the Frankfurt Plane position) using a portable stadiometer and recorded to the nearest 0.1 cm. BW was measured with an electronic scale (model 841/843, Seca Inc., Hamburg, Germany; model HBF-514C, Omron Inc., Chicago, Illinois, USA) and recorded to the nearest 0.1 kg. Two measurements were made and a third measurement was obtained in case the first two readings differed by more than 0.5 cm or 0.5 kg. After aggregating records from our technicians and those from health-controls, we obtained BW and BH data corresponding to: (1) birth, 6, 12, 18, 24, 36 and ~ 72 mos (~ 6 y) in the children cohort, and (2) birth, ~ 6 y, ~ 8 y, ~ 12 y and ~ 18 y in the adolescents' cohort. BMI was calculated as BW-to-squared BH ratio and converted into z-scores (z-BMI). Standardized z-scores for BMI and BWH (up to 2 y), BW-for-age, BH-for-age and BMI-for-age were obtained using World Health Organization software (Anthro-v.3.2.2; Anthro-Plus-v.1.0.4). The changes or differences (Δ) in BWH z-score (Δ BWH z-score) between birth (0 y) and 24 mos. (0–2y, children

cohort) were determined. In turn, the changes in z-BMI (Δ BMI z-score) between 0 and 6 y (0–6y, both cohorts), 0 and 18 y (0–18y, adolescents cohort) and 6 and 18 y (6–18y, adolescents cohort) were calculated. Changes were always determined as the difference between the latest (e.g., 18 y) and the earliest (e.g., 0 y) z-score.

Table 1. Clinical, anthropometric and arterial parameters, of children and adolescent cohorts.

	Children Cohort (n = 632)						Adolescent Cohort (n = 340)					
	MV	STD	Min.	p25th	p75th	Max.	MV	STD	Min.	p25th	p75th	Max.
Demographic, anthropometric and cardiovascular risk factors												
Age (years)	6.02	0.3	5.07	5.80	6.26	6.66	18.2	0.50	17.0	17.8	18.5	20.7
Subjects (n, %female)			632 (49.5)						340 (53.2)			
Body weight (kg)	22.31	4.67	14.00	19.20	24.35	46.50	64.4	14.2	40.2	55.0	70.0	120.0
Body height (m)	1.14	0.05	0.99	1.10	1.17	1.33	1.66	0.09	1.32	1.60	1.73	1.94
BMI (Kg/m ²)	17.03	2.48	12.10	15.37	18.06	27.15	23.17	4.47	15.1	20.2	24.7	48.2
z-BMI (STD)	0.96	1.47	−2.60	0.06	1.62	7.37	0.36	1.16	−3.4	−0.4	1.0	4.8
z-BW for age (STD)	0.45	1.30	−2.39	−0.45	1.18	6.15	-	-	-	-	-	-
z-BH for age (STD)	−0.33	1.04	−3.43	−1.05	0.29	3.55	−0.41	0.88	−4.73	−0.90	0.13	2.39
Obesity (n, %)			108 (17.1)						26 (7.4)			
Dyslipidemia (n, %)			1 (0.2)						18 (5.3)			
Diabetes (n, %)			1 (0.2)						0 (0.0)			
Hypertension (n, %)			27 (4.3)						18 (5.3)			
CV Family background (n, %)			0 (0.0)						13 (3.9)			
Current Smoke (n, %)			0 (0.0)						35 (10.4)			
Anthropometric z-scores												
z-BW for age at birth (STD)	0.02	0.95	−5.24	−0.56	0.68	2.95	−0.18	1.24	−5.19	−0.89	0.57	2.87
z-BH for age at birth (STD)	−0.27	1.13	−4.91	−1.00	0.46	4.75	−0.35	1.52	−5.75	−1.15	0.46	4.82
z-BMI for age at birth (STD)	0.27	1.06	−3.59	−0.38	0.93	3.65	−0.01	1.72	−6.31	−1.00	0.96	5.56
z-BW for height 24 m. (STD)	0.59	1.26	−3.86	−0.20	1.29	4.76	-	-	-	-	-	-
z-BW for age 24 m. (STD)	0.38	1.14	−2.83	−0.44	1.08	4.54	-	-	-	-	-	-
z-BH for age 24 m. (STD)	−0.15	1.11	−4.12	−0.92	0.60	3.30	-	-	-	-	-	-
z-BMI for age 24 m. (STD)	0.66	1.29	−4.07	−0.15	1.40	5.42	-	-	-	-	-	-
1st Wave: anthropometry												
Age (years)	-	-	-	-	-	-	6.7	0.5	5.42	6.32	6.92	8.98
z-BW for age (STD)	-	-	-	-	-	-	0.39	1.01	−1.93	−0.27	1.06	3.56
z-BH for age (STD)	-	-	-	-	-	-	−0.13	0.93	−3.19	−0.72	0.53	2.10
z-BMI for age (STD)	-	-	-	-	-	-	0.65	0.99	−1.81	−0.08	1.27	4.63
2nd Wave: anthropometry												
Age (years)	-	-	-	-	-	-	8.1	0.4	6.82	7.77	8.38	10.27
z-BW for age (STD)	-	-	-	-	-	-	0.44	1.14	−2.40	−0.36	1.24	4.05
z-BH for age (STD)	-	-	-	-	-	-	−0.10	0.98	−4.53	−0.69	0.51	2.07
z-BMI for age (STD)	-	-	-	-	-	-	0.66	1.16	−3.12	−0.17	1.36	4.99
3rd Wave: anthropometry												
Age (years)	-	-	-	-	-	-	12.2	0.5	10.74	11.83	12.46	14.80
z-BW for age (STD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
z-BH for age (STD)	-	-	-	-	-	-	−0.03	1.12	−3.46	−0.87	0.71	2.98
z-BMI for age (STD)	-	-	-	-	-	-	0.47	1.14	−3.17	−0.37	1.23	3.12
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters												
Heart rate (beats/min)	91	11	66	84	99	134	69	12	43	61	76	132
pSBP (mmHg)	100	8	80	94	105	126	120	11	90	113	127	156
pDBP (mmHg)	59	7	50	54	62	86	64	7	48	60	68	100
pPP (mmHg)	41	7	24	36	46	77	56	11	21	48	63	90
pMBP (mmHg)	72	7	31	68	77	96	83	7	65	78	87	118
cSBP (mmHg)	83	6	64	78	87	100	102	9	83	96	107	135
cPP (mmHg)	22	4	7	19	25	43	37	8	18	31	43	61
CO (liter/min)	4.4	0.3	3.2	4.1	4.8	5.7	5.4	0.7	3.9	4.9	5.9	7.1
C.I. (liter/min/m ²)	4.9	0.6	3.5	4.4	5.4	5.9	3.2	0.8	1.8	2.9	3.5	16.0
SVR (s.mmHg/mL)	1.10	0.10	0.86	1.04	1.19	1.41	1.05	0.15	0.78	0.93	1.16	1.47
AIx (%)	9.7	9.7	−16	3	17	37	−0.7	9.1	−28.0	−6	5	25
AIx@75 (%)	17.0	9.3	−10	11	23	43	−3.3	10.0	−34.0	−10	2	27
AP (mmHg)	2	2	−5	1	4	9	−1	4	−15	−2	2	8
PF (mmHg)	20	5	7	17	23	43	36	10	9	29	42	82
PB (mmHg)	10	4	3	9	11	78	14	3	4	12	16	26

Table 1. Cont.

	Children Cohort (n = 632)						Adolescent Cohort (n = 340)					
	MV	STD	Min.	p25th	p75th	Max.	MV	STD	Min.	p25th	p75th	Max.
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness												
R-CCA SD (mm)	6.04	0.50	4.83	5.70	6.39	7.41	6.82	0.51	5.20	6.48	7.11	8.82
R-CCA DD (mm)	5.38	0.47	4.21	5.03	5.71	6.91	6.16	0.47	4.53	5.88	6.46	7.90
R-CCA IMT (mm)	0.421	0.028	0.370	0.405	0.431	0.537	0.494	0.039	0.380	0.473	0.512	0.631
L-CCA SD (mm)	5.92	0.46	4.84	5.59	6.22	7.48	6.75	0.46	5.46	6.41	7.07	8.18
L-CCA DD (mm)	5.25	0.43	4.25	4.96	5.53	6.99	6.11	0.44	4.90	5.76	6.40	7.56
L-CCA IMT (mm)	0.420	0.027	0.316	0.405	0.431	0.567	0.492	0.042	0.343	0.472	0.508	0.722
R-CFA SD (mm)	4.74	0.53	3.44	4.42	5.05	6.50	7.20	0.99	5.42	6.44	7.94	9.76
R-CFA DD (mm)	4.42	0.51	3.13	4.11	4.72	6.11	6.87	0.93	5.22	6.13	7.52	9.44
R-CFA IMT (mm)	0.331	0.032	0.282	0.313	0.346	0.411	0.409	0.063	0.320	0.373	0.448	0.645
L-CFA SD (mm)	4.72	0.50	3.51	4.36	5.01	6.37	7.30	1.02	4.69	6.48	8.08	10.26
L-CFA DD (mm)	4.40	0.50	3.29	4.06	4.71	5.98	6.97	0.98	4.48	6.18	7.68	9.75
L-CFA IMT (mm)	0.335	0.026	0.271	0.319	0.355	0.398	0.393	0.060	0.313	0.355	0.417	0.585
R-CCA EM (mmHg)	187	45	71	156	216	304	360	89	181	292	416	643
R-CCA EM (mmHg)	179	46	54	146	205	314	358	88	186	300	397	670
R-CFA EM (mmHg)	618	267	237	417	724	1555	1317	530	533	944	1565	3411
L-CFA EM (mmHg)	592	219	219	427	711	1561	1349	535	529	962	1639	3497
cfPWV (m/s)	4.81	0.76	2.88	4.28	5.25	7.72	6.10	0.75	4.02	5.61	6.57	8.20

MV: mean value. STD: standard deviation. Min., Max.: minimum and maximum values. z: z-score. p25th, p75th: percentile 25 and 75. BW, BH: body weight and height. BMI: body mass index. CV: cardiovascular. pSBP, pDBP, pPP, pMBP: peripheral systolic, diastolic, pulse and mean pressure. CO, C.I.: cardiac output and index. cSBP, cPP: central systolic and pulse pressure. SVR: systemic vascular resistances. Alx, Alx@75: aortic augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. PF and PB: forward and backward aortic pressure component. R: Right. L: Left. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. DD, SD: diastolic and systolic diameter. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity.

2.3. Clinical Evaluation

None of the included subjects were taking medications, had congenital, chronic or infectious diseases at the moment of the CV study. A brief clinical interview, together with the anthropometric evaluation enabled to assess CRFs exposure. Hypertension, dyslipidemia and diabetes were considered present if they had been previously diagnosed, in agreement with reference guidelines [18]. Subjects <16 y who had brachial systolic and/or diastolic pBP (pSBP and pDBP) >95th percentile for sex, age and BH during the study were considered with high BP levels (HBP); regardless previous diagnosis of hypertension. For subjects aged ≥16 y, HBP levels were defined using cutoff values similar to those for adults (pSBP ≥ 140 mmHg, pDBP ≥ 90 mmHg) [18]. Smoking was defined as at least one cigarette/week for as long as a month. A family history of CV disease (CVD) was defined by presence of first-degree relatives with premature (<55 y in males; <65 y in females) CVD.

2.4. Cardiovascular Evaluation

CV studies were performed in children and adolescents (6 and 18 y, respectively) at the educational centers and/or in CUiiDARTE non-invasive vascular laboratories. The same protocol was applied in both cohorts (Figure 1) and was performed by experienced technicians using the same equipment. In order to reach steady hemodynamic conditions, before starting CV evaluation the subjects had a 10 min rest in a supine position in a quiet, temperature-controlled room.

2.5. Peripheral and Central Pressure and Aortic Wave-Derived Parameters

Heart rate (HR), pSBP and pDBP were obtained at 5 min intervals (Hem-4030, Omron Inc., Illinois, USA). Peripheral pulse pressure (pPP = pSBP – pDBP) and mean BP (MBP = pDBP + pPP/3) were calculated. To assess cBP and aortic wave-derived parameters, radial artery BP waveforms were recorded using applanation tonometry (SphygmoCor-CvMS, AtCor-Medical, Sydney Australia) (Figure 1). Pressure signals were calibrated to pDBP and MBP. A generalized transfer-function (GTF) enabled us to obtain the corresponding cBP waves and central systolic, diastolic and pulse pressure levels (cSBP, cDBP, cPP) [15,19] (Figure 1). Only adequate waveforms (visual inspection) and high-quality recordings (operator index ≥85) were considered. By means of pulse wave analysis (PWA) the first (P1) and second (P2) peaks in cBP wave were identified and their height (amplitude) and time were

determined. Then, the difference between P2 and P1 was computed as central augmented pressure (AP) and used to quantify central aortic augmentation index ($Aix = AP/cPP$). Since Aix depends on HR, Aix adjusted to a 75 beats/minHR ($Aix@75$) was calculated. Forward and backward (Pf and Pb) components of the aortic pulse wave were also quantified (Figure 1). Aix is a measure of the contribution of reflections to cBP wave amplitude. It depends on the timing and magnitude of the reflected (backward) wave and is influenced by the compliance and structure of vessels distal to the site of measurement, as well as by the distance to the reflection sites. Greater Pb and/or Aix values indicate increased reflections and/or earlier return of reflected waves due to increased arterial stiffness and/or closer reflection sites. Systemic vascular resistance, cardiac output and index were quantified from brachial pulse contour analysis (Mobil-O-Graph, I.E.M.-GmbH, Stolberg, Germany) [15,19]. Only high quality records (index ≤ 2) and satisfactory waves (visual inspection) were considered. Subjects' values are the average of at least six consecutive records obtained in a single visit.

2.6. Arterial Beat-to-Beat Diameter and Intima-Media Thickness (IMT)

Left and right common carotid and femoral arteries (CCA, CFA) were analyzed using ultrasound (6–13 MHz, M-Turbo, SonoSite Inc., Bothell, WA, USA) and image sequences (30 s, B-Mode, longitudinal views) were stored for off-line analysis. Beat-to-beat diameter waves were obtained using border detection software. Systolic (SD) and end-diastolic (DD) diameters and IMT (far wall, end-diastolic) values were obtained averaging at least 20 beats (Figure 1). CCA diameter and IMT were measured one centimeter proximal to the bulb; CFA diameter and IMT were measured in the straight segment of the penultimate centimeter proximal to the arterial bifurcation (Figure 1) [13].

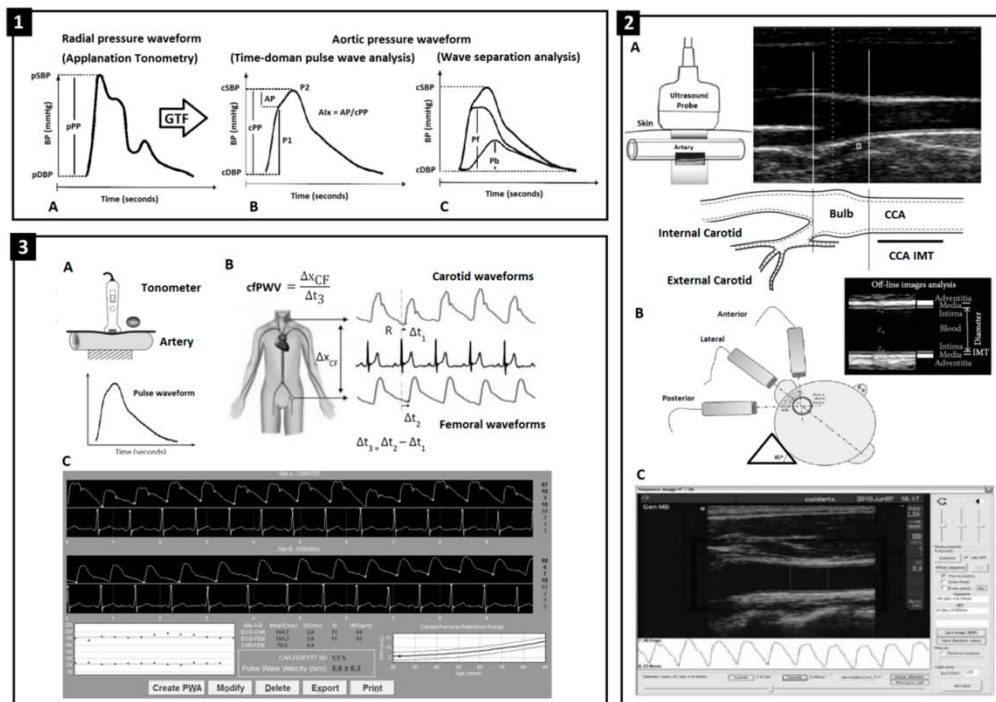


Figure 1. 1-A: Radial pulse wave obtained by applanation tonometry (SphygmoCor device); pSBP, pDBP, pPP: peripheral systolic, diastolic and pulse pressure. GTF: general transfer function. 1-B: Aortic wave derived using a GTF; augmented pressure (AP) and augmentation index (AIx) quantified from time-domain pulse wave analysis (PWA). cSBP, cDBP, cPP: central systolic, diastolic and pulse pressure. P1, P2: first and second pressure wave peaks. 1-C: Forward (Pf) and backward (Pb) components' amplitude obtained from wave separation analysis (WSA). 2-A, 2-B: Methodological approach used to assess common carotid (CCA) and femoral (CFA) artery diameter and intima-media thickness (IMT). Z: acoustic impedance. 2-C: Software for IMT and diameter measurement (Hemodyn-4M). 3-A, 3-B: Methodological approach used to assess carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV). Δx : CCA-to-CFA distance. Δt_1 , Δt_2 : time delay between R (ECG) and CCA and CFA foot wave. Δt_3 : time delay between arterial waves. 3-C: Software for cfPWV measurement (SphygmoCor device).

2.7. Local and Regional Arterial Stiffness

CCA and CFA pressure-strain elastic modulus (EM; local stiffness) were calculated as $EM = PP/(SD - DD)/DD$; cPP and pPP were considered to quantify CCA EM and CFA EM, respectively. Aortic regional stiffness was assessed by means of carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) (SphygmoCor-CvMS) (Figure 1). The SphygmoCor allowed us to obtain cfPWV from sequential CCA and CFA wave recordings. cfPWV was calculated as the quotient between pulse wave travel distance and pulse transit time. Real cfPWV was obtained multiplying measured cfPWV by 0.8. cfPWV values were obtained as the mean of three measurements.

2.8. Data Analysis and Statistics

A step-wise analysis was performed. First, CV variables were standardized and expressed as z-scores. To this end, subjects not exposed to CRFs (i.e., hypertension, HBP, dyslipidemia, smoking, diabetes, obesity or family history of CVD) were selected from each cohort (reference subgroups: 400 children, 153 adolescents) (Supplementary (S) Table S1). Working with the reference subgroups, mean value (MV) and standard deviation (STD) were determined for each variable (considering age and sex). Then, individual data were converted into z-scores (dimensionless numbers obtained

by subtracting the reference MV from an observation, dividing the result by the reference STD) (Table S2) [13].

Second, Pearson product-moment correlations were obtained to quantify the strength of association between CV z-scores and anthropometric variables: (1) at birth: BWH z-score (both cohorts); (2) at the time of the CV study: current z-BMI (6 y for children, 18 y for adolescents); (3) growth-related changes: (a) early: Δ BWH z-score 0–2y, (b) intermediate: Δ BMI z-score 0–6y, (c) late: Δ BMI z-score 6–18y and (d) global: Δ BMI z-score 0–18y (Tables 2 and 3).

Third, statistical comparisons of the correlations' strengths were done using two-tailed William's test, making statistical corrections for dependent (same cohort) and overlapping (correlations have a variable in common) variables (e.g., when comparing the correlations " Δ BMI z-score 0–6y and z-pSBP" and "current z-BMI and z-pSBP" in the children cohort) [20] (Tables 2 and 3). Comparisons between cohorts were made considering William's test for non-overlapping (no variables in common) and independent (different cohort) variables (e.g., when comparing the R obtained for Δ BMI z-score 0–6y and z-pSBP in children and adolescents) (Table 4).

Fourth, the association between CV z-scores and anthropometric changes during growth was analyzed after statistical adjustment (partial correlations) for: (a) BWH z-score at birth; (b) BWH z-score at birth and current z-BMI and (c) BWH z-score at birth and Δ BMI z-score 6–18y (Tables 5–8). Multiple linear regression models (MLR; input: enter and forward), enabled to analyze the association between standardized CV data (dependent variables) and (1) single, specific anthropometric changes (Δ BWH z-score 0–2y, Δ z-BMI 0–6y, Δ z-BMI 0–18y and Δ z-BMI 6–18y); (2) BWH z-score at birth; (3) current z-BMI, and (4) the interactions between growth-related changes and birth size or current z-BMI (e.g., (Δ z-BMI 0–6y*BWH at birth) and (Δ z-BMI 0–6y*current z-BMI)). In other words, since an association between postnatal growth and CV properties might be modified by birth or current body size, interaction between these conditions and growth-related body size changes on CV characteristics was tested adding two product terms (as continuous variables) to the model [21] (Tables S3–S12).

Fifth, using MLR models (input: enter and forward) we analyzed the association between standardized CV variables at 6 and 18 y and anthropometric variables and CRFs (independent variables) (Tables 8 and 9, Tables S13 and 14). A variance inflation factor (VIF) <5 was selected to evaluate (discard) significant collinearity.

Analyses were done using MedCalc Statistical Software (v.18.5. MedCalc Inc., Ostend, Belgium); Cocor Statistical Package (<http://comparingcorrelations.org/>) and IBM-SPSS Software (v.20, IBM-SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Arterial System at 6 and 18 y: Comparative Analysis of the Association between Birth or Current Body Size and Early, Intermediate, Late or Global Growth-Related Body Size Changes

The association between CV z-scores at 6 y and (a) body size at birth and 6 y or (b) body size changes during growing-up (0–2 or 0–6y) are shown in Table 2 (children cohort). Both, Δ BWH z-score 0–2y and Δ z-BMI 0–6y, were associated with structural and hemodynamic parameters. Positive associations were found between z-pSBP, z-pMBP, z-cSBP, z-cDBP and the Δ BWH z-score 0–2y and Δ z-BMI 0–6y ($p < 0.05$). Negative associations were observed when z-AP, z-AIx and z-AIx@75 were considered. z-Pf was positively associated with Δ z-BMI 0–6y (statistical threshold, $p = 0.053$), but the association with Δ BWH z-score 0–2 y did not reach significance ($p = 0.09$). The characteristics and statistical significance of the associations between anthropometric changes and structural properties varied, depending (among on other factors) on the structural parameter considered. No significant associations were found between stiffness z-scores and Δ BWH z-score 0–2 y and Δ z-BMI 0–6 y (Table 2)

Table 2. Comparative analysis CV variables' association with anthropometric characteristics at birth, at 6 y and with anthropometric changes within that period (0–2 and 0–6 y) (children cohort, $n = 632$).

	Zero-Order Correlations								William Test (Comparison of Correlations)				
	Δ z-BWH (0–2y) [1]		Δ z-BMI (0–6y) [2]		z-BWH (at Birth) [3]		z-BMI (at 6 y) [4]		1–2	1–3	1–4	2–3	2–4
	R	p	R	p	R	p	R	p	p	p	p	p	p
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters													
z-pSBP	0.16	0.026	0.20	0.003	0.08	0.228	0.32	<0.001	0.408	0.469	0.019	0.245	0.009
z-pDBP	0.13	0.064	0.16	0.019	0.05	0.437	0.22	<0.001	0.538	0.476	0.182	0.299	0.174
z-pPP	0.05	0.474	0.06	0.389	0.03	0.613	0.13	0.034	0.839	0.883	0.236	0.805	0.110
z-pMBP	0.16	0.027	0.19	0.005	0.07	0.304	0.28	<0.001	0.514	0.425	0.062	0.243	0.038
z-cSBP	0.18	0.008	0.20	0.003	0.05	0.391	0.29	<0.001	0.663	0.253	0.079	0.138	0.042
z-cDBP	0.14	0.040	0.16	0.017	0.04	0.501	0.23	<0.001	0.665	0.355	0.150	0.237	0.091
z-cPP	0.06	0.396	0.07	0.312	0.04	0.579	0.10	0.106	0.831	0.831	0.549	0.726	0.534
z-AIx	−0.16	0.017	−0.17	0.009	0.11	0.078	−0.16	0.009	0.828	0.008	0.964	0.005	0.762
z-AIx@75	−0.16	0.020	−0.16	0.014	0.03	0.648	−0.23	<0.001	0.949	0.073	0.291	0.063	0.106
z-AP	−0.15	0.027	−0.14	0.030	0.12	0.054	−0.11	0.064	0.829	0.009	0.576	0.008	0.502
z-Pf	0.11	0.092	0.13	0.053	−0.02	0.791	0.17	0.006	0.667	0.208	0.427	0.143	0.395
z-Pb	0.01	0.938	0.00	0.949	0.04	0.494	0.03	0.609	0.850	0.709	0.701	0.634	0.427
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness													
z-R-CCA SD	0.08	0.455	0.24	0.016	0.03	0.785	0.29	0.001	0.026	0.758	0.036	0.168	0.430
z-R-CCA DD	0.07	0.506	0.22	0.024	0.03	0.744	0.29	0.002	0.002	0.820	0.033	0.225	0.311
z-R-CCA IMT	−0.29	0.004	0.28	0.005	−0.05	0.631	0.29	<0.001	<0.001	0.018	<0.001	0.001	0.833
z-L-CCA SD	0.12	0.092	0.15	0.027	0.13	0.039	0.19	0.037	0.532	0.911	0.476	0.923	0.545
z-L-CCA DD	0.09	0.206	0.14	0.035	0.16	0.012	0.29	<0.001	0.298	0.469	0.003	0.812	<0.001
z-L-CCA IMT	0.11	0.115	0.14	0.043	0.07	0.178	0.18	0.004	0.695	0.735	0.312	0.513	0.390
z-R-CFA SD	0.32	0.003	0.36	<0.001	−0.16	0.118	0.36	<0.001	0.807	0.004	0.708	0.001	0.952
z-R-CFA DD	0.34	0.001	0.35	<0.001	−0.18	0.077	0.33	<0.001	0.827	0.002	0.890	0.001	0.765
z-R-CFA IMT	−0.23	0.338	−0.25	0.296	0.14	0.552	−0.40	0.065	0.674	0.335	0.470	0.294	0.323
z-L-CFA SD	0.11	0.123	0.14	0.034	0.09	0.194	0.29	<0.001	0.767	0.838	0.086	0.610	<0.001
z-L-CFA DD	0.09	0.198	0.12	0.071	0.08	0.208	0.26	<0.001	0.690	0.948	0.014	0.730	0.002
z-L-CFA IMT	0.08	0.617	0.17	0.250	−0.12	0.379	−0.01	0.919	0.101	0.372	0.542	0.173	0.001
z-R-CCA EM	0.05	0.620	0.12	0.226	−0.02	0.822	0.13	0.162	0.205	0.650	0.463	0.028	0.864
z-L-CCA EM	−0.03	0.746	0.06	0.405	0.11	0.161	0.12	0.080	0.242	0.280	0.057	0.697	0.213
z-R-CFA EM	0.15	0.179	0.07	0.493	−0.08	0.422	0.00	0.981	0.103	0.177	0.189	0.353	0.343
z-L-CFA EM	−0.04	0.596	−0.06	0.407	0.04	0.579	−0.01	0.863	0.115	0.993	0.703	0.360	0.287
z-cfPWV	0.00	0.991	−0.03	0.775	−0.02	0.790	0.00	1.00	0.649	0.876	0.989	0.959	0.610

z: z-score. BW, BH: body weight and height. Δ : change in the analyzed period. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIX, AIX@75: aortic augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. R: Right. L: Left. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. R: Pearson coefficient. $p < 0.05$ (red text) was considered significant. In Zero-order correlations columns, the numbers in square brackets define de groups. Then in "William Test (Comparison of Correlations)" (also in columns in the same table), groups are compared in pairs considering groups numbers. Identical comment for next Tables.

Unlike BWH at birth, current z-BMI (6y) was associated with hemodynamic and structural parameters. Furthermore, whereas BWH at birth did not show significant associations with hemodynamic variables, current z-BMI was associated ($p < 0.05$) with almost all of them (pBP, cBP and wave-derived parameters) (Table 2).

Compared to Δ BWH z-score 0–2y and Δ z-BMI 0–6y, current z-BMI levels (at 6 y) were more strongly associated with CV z-scores. For example, R coefficients for the association between z-pSBP and Δ BWH z-score 0–2y, Δ z-BMI 0–6y and current z-BMI (6 y) were 0.16, 0.20 and 0.32, respectively ($p < 0.05$). When compared, the association was stronger in case of z-BMI at 6 y ($p = 0.019$ and $p = 0.009$) (Table 2). The strength of association between arterial parameters at 6 y and Δ BWH z-score 0–2y and Δ z-BMI 0–6y did not show statistical differences, with the only exception of z-Right CCA SD, DD and IMT that showed stronger association with 0–6y changes ($p = 0.026$, $p = 0.002$ and $p < 0.01$, respectively).

In adolescents, CV z-scores showed associations with current z-BMI, while almost no association was observed between arterial parameters at 18 y and prior body size characteristics (i.e., BWH at birth and Δ z-BMI 0–6y) (Table 3). On the other hand, in case of variables associated with Δ z-BMI 0–18y (z-pSBP, z-pPP, z-CCA SD and DD) or BWH z-score at birth (z-Right CCA EM and z-Left CCA EM), the comparative analysis (William's test) showed that the strongest associations were obtained when considering current z-BMI (18 y) (Table 3).

Jointly analyzing data from both cohorts it was observed that the strength of the associations between CV z-scores and current z-BMI (6 or 18 y), were always greater than those obtained for any change in body size between birth and the time of the study (0–2, 0–6 or 6–18 y) (Tables 2 and 3).

As mentioned, arterial properties at 6 y were associated with body size changes in that life period (i.e., 0–2 and 0–6 y) whereas the CV properties in subjects 18 y showed almost no association with prior (i.e., Δ z-BMI 0–6, 6–18 and 0–18 y) anthropometric conditions (Table 4). When the cohorts were statistically compared, it was observed that for the same “body change” (Δ z-BMI 0–6 y), associations were significant for almost all the studied variables when subjects were 6 y, but not when they were 18 y (Table 4).

Thus, as the subject's age increases, the association between CV z-scores and prior anthropometric changes (i.e., during childhood) decreases (Table 4).

3.2. Arterial Structure and Function at 6 y: Independent Association with Δ BWH z-Score 0–2 y

Associations between hemodynamic and structural parameters at 6 y and Δ BWH z-score 0–2 y kept significant after controlling for BWH z-score at birth (Table 5). After adjusting for BWH z-score at birth and current z-BMI only associations with z-cSBP (but not with z-pSBP, $p = 0.103$) remained significant ($R = 0.14$, $p = 0.041$) (Table 5). Thus, the association between Δ BWH z-score 0–2 y and cSBP, while weak, is independent of size at birth and at the time of CV study. $AIx@75$ ($p = 0.009$) and Pf ($p = 0.052$) showed significant associations after controlling for body size at birth (Table 5).

As mentioned, significant positive associations were found between Δ BWH z-score 0–2 y and structural parameters. Disregarding BWH z-scores at birth, Δ BWH z-score 0–2y values were positively associated with z-IMT (both CCA) and z-diameters (both CFA, left CCA). Then, the greater the body size change within the first 2 y, the higher the diameters and wall thickness (Table 5). The associations between Δ BWH z-score 0–2 y and z-IMT remained significant after adjusting for BWH at birth and current z-BMI (6 y). Then, regardless of nutritional status at birth and at the time of arterial evaluation, z-IMT levels at 6 y are influenced by Δ BWH z-score 0–2y (Table 5).

There were no significant associations between Δ BWH z-score 0–2 y and stiffness z-scores, before (zero-order correlations) and after (partial correlations) adjusting for BWH z-scores at birth and/or current z-BMI (Table 5).

Table 3. Comparative analysis CV variables' association with anthropometric characteristics at birth, at 18 y and with anthropometric changes within that period (0–6, 0–18, 6–18 y) [adolescent cohort, $n = 340$].

	Zero-Order correlations										William Test (Comparison of Correlations)								
	Δ z-BMI (0–6y) [1]		Δ z-BMI (0–18y) [2]		Δ z-BMI (6–18y) [3]		z-BWH (at Birth) [4]		z-BMI (18y) [5]		1–2	1–3	1–4	1–5	2–3	2–4	2–5	3–4	3–5
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and reflection parameters																			
z-pSBP	0.08	0.234	0.14	0.021	0.09	0.172	0.01	0.931	0.25	<0.001	0.411	0.905	0.488	0.010	0.421	0.203	0.040	0.458	0.009
z-pDBP	−0.02	0.757	0.02	0.798	0.07	0.286	0.03	0.581	0.17	0.002	0.623	0.283	0.609	0.004	0.424	0.922	0.006	0.711	0.107
z-pPP	0.10	0.111	0.14	0.016	0.04	0.478	−0.02	0.715	0.15	0.007	0.541	0.473	0.002	0.460	0.108	0.118	0.854	0.579	0.077
z-pMBP	0.02	0.732	0.08	0.206	0.09	0.162	0.03	0.660	0.24	<0.001	0.438	0.403	0.954	0.001	0.873	0.283	0.003	0.577	0.014
z-cSBP	0.02	0.765	0.07	0.226	0.05	0.461	0.10	0.081	0.27	<0.001	0.464	0.721	0.421	<0.001	0.749	0.775	<0.001	0.641	0.000
z-cDBP	0.002	0.977	0.03	0.613	−0.01	0.818	0.09	0.135	0.14	0.011	0.692	0.886	0.396	0.038	0.523	0.568	0.050	0.353	0.016
z-cPP	0.02	0.773	0.05	0.394	0.06	0.301	0.04	0.504	0.18	0.001	0.663	0.634	0.844	0.017	0.873	0.924	0.020	0.853	0.053
z-AIx	0.02	0.744	0.02	0.682	0.03	0.602	−0.01	0.931	−0.02	0.774	0.944	0.906	0.495	0.008	0.874	0.772	0.471	0.714	0.428
z-AIx@75	−0.05	0.416	0.004	0.948	0.09	0.159	0.07	0.265	0.01	0.918	0.451	0.287	0.266	0.110	0.172	0.523	0.970	0.853	0.204
z-AP	0.02	0.735	0.02	0.741	0.02	0.744	0.001	0.996	−0.02	0.693	1.000	0.987	0.850	<0.001	0.992	0.849	0.470	0.398	0.526
z-PF	0.06	0.397	0.06	0.308	0.02	0.707	−0.02	0.755	0.11	0.047	0.967	0.643	0.459	0.432	0.535	0.449	0.376	0.719	0.161
z-PB	0.11	0.096	0.06	0.309	−0.08	0.211	0.05	0.402	0.06	0.289	0.519	0.028	0.578	0.484	0.030	0.925	0.990	0.243	0.030
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness																			
z-R-CCA SD	0.09	0.146	0.15	0.015	0.10	0.123	−0.02	0.692	0.26	<0.001	0.437	0.905	0.273	0.012	0.423	0.098	0.041	0.269	0.009
z-R-CCA DD	0.08	0.208	0.14	0.021	0.09	0.129	−0.003	0.962	0.26	<0.001	0.413	0.905	0.291	0.006	0.424	0.164	0.026	0.392	0.006
z-R-CCA IMT	0.04	0.501	0.03	0.604	0.12	0.060	0.002	0.967	0.12	0.032	0.900	0.341	0.716	0.238	0.153	0.787	0.104	0.277	0.949
z-L-CCA SD	0.11	0.077	0.13	0.034	0.10	0.100	−0.01	0.883	0.25	<0.001	0.811	0.905	0.248	0.034	0.632	0.174	0.026	0.312	0.015
z-L-CCA DD	0.10	0.121	0.12	0.054	0.09	0.136	0.03	0.597	0.28	<0.001	0.822	0.905	0.513	0.007	0.632	0.382	0.003	0.581	0.002
z-L-CCA IMT	0.12	0.069	0.06	0.283	0.09	0.150	−0.01	0.868	0.13	0.020	0.440	0.721	0.212	0.860	0.634	0.772	0.205	0.359	0.524
z-R-CFA SD	0.12	0.233	0.08	0.418	0.18	0.057	0.02	0.840	0.34	<0.001	0.708	0.647	0.537	0.036	0.309	0.712	0.002	0.345	0.133
z-R-CFA DD	0.11	0.281	0.08	0.437	0.18	0.069	0.01	0.957	0.32	<0.001	0.755	0.593	0.522	0.046	0.309	0.667	0.004	0.316	0.140
z-R-CFA IMT	0.15	0.496	0.17	0.390	0.19	0.363	−0.16	0.423	0.27	0.149	0.936	0.886	0.380	0.607	0.924	0.343	0.582	0.339	0.697
z-L-CFA SD	0.11	0.292	0.11	0.244	0.11	0.273	−0.02	0.870	0.26	0.003	0.986	0.988	0.440	0.148	0.960	0.422	0.077	0.446	0.120
z-L-CFA DD	0.09	0.407	0.10	0.307	0.10	0.322	0.01	0.951	0.26	0.003	0.943	0.940	0.607	0.100	0.984	0.578	0.059	0.597	0.097
z-L-CFA IMT	0.01	0.967	−0.15	0.445	−0.26	0.190	0.27	0.162	0.33	0.068	0.160	0.328	0.437	0.151	0.589	0.215	0.005	0.136	0.002
z-R-CCA EM	−0.05	0.485	0.02	0.788	0.06	0.317	0.12	0.043	0.21	<0.001	0.360	0.196	0.102	<0.001	0.528	0.327	0.003	0.581	0.016
z-L-CCA EM	0.02	0.787	0.06	0.296	0.06	0.345	0.13	0.029	0.31	<0.001	0.551	0.639	0.288	<0.001	0.954	0.498	0.003	0.520	<0.001
z-R-CFA EM	−0.03	0.793	0.02	0.821	−0.10	0.308	−0.09	0.364	−0.07	0.443	0.648	0.601	0.725	0.721	0.230	0.503	0.306	0.953	0.764
z-L-CFA EM	−0.14	0.175	−0.05	0.630	−0.09	0.351	0.12	0.223	0.09	0.309	0.408	0.706	0.118	0.032	0.689	0.298	0.109	0.222	0.070
z-cfPWV	0.01	0.912	0.01	0.802	−0.03	0.621	0.03	0.632	0.03	0.599	0.944	0.633	0.862	0.770	0.523	0.845	0.716	0.579	0.337

z: z-score. BW, BH: body weight and height. Δ : change in the studied period. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIX, AIX@75: augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. R: Right. L: Left. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. R: Pearson coefficient. $p < 0.05$ (red) was considered significant.

Table 4. Comparative analysis of the associations between CV and anthropometric parameters: children vs. adolescents.

	Zero-Order Correlations										Comparison of Correlations					
	Children Cohort (n = 632)					Adolescent Cohort (n = 340)										
	Δ BWH (0–2y) [1]		Δ z-BMI (0–6y) [2]		Δ z-BMI (0–6y) [3]		Δ z-BMI (0–18y) [4]		Δ z-BMI (6–18y) [5]		1–3	1–4	1–5	2–3	2–4	2–5
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	p	P	p	P	p	p
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters																
z-pSBP	0.16	0.026	0.20	0.003	0.08	0.234	0.14	0.021	0.09	0.172	0.320	0.802	0.384	0.613	0.449	0.169
z-pDBP	0.13	0.064	0.16	0.019	−0.02	0.757	0.02	0.798	0.07	0.286	0.065	0.175	0.458	0.708	0.084	0.264
z-pPP	0.05	0.474	0.06	0.389	0.10	0.111	0.14	0.016	0.04	0.478	0.538	0.266	0.624	0.902	0.322	0.806
z-pMBP	0.16	0.027	0.19	0.005	0.02	0.732	0.08	0.206	0.09	0.162	0.083	0.320	0.383	0.705	0.170	0.211
z-cSBP	0.18	0.008	0.20	0.003	0.02	0.765	0.07	0.226	0.05	0.461	0.047	0.159	0.097	0.794	0.095	0.055
z-cDBP	0.14	0.040	0.16	0.017	0.002	0.977	0.03	0.613	−0.01	0.818	0.080	0.163	0.058	0.797	0.098	0.031
z-cPP	0.06	0.396	0.07	0.312	0.02	0.773	0.05	0.394	0.06	0.301	0.614	0.900	0.930	0.899	0.801	0.899
z-AIx	−0.16	0.017	−0.17	0.009	0.02	0.744	0.02	0.682	0.03	0.602	0.023	0.023	0.016	0.897	0.016	0.011
z-AIx@75	−0.16	0.020	−0.16	0.014	−0.05	0.416	0.004	0.948	0.09	0.159	0.169	0.041	0.002	0.962	0.041	0.002
z-AP	−0.15	0.027	−0.14	0.030	0.02	0.735	0.02	0.741	0.02	0.744	0.035	0.032	0.032	0.898	0.043	0.043
z-Pf	0.11	0.092	0.13	0.053	0.06	0.397	0.06	0.308	0.02	0.707	0.534	0.534	0.263	0.802	0.383	0.063
z-Pb	0.01	0.938	−0.004	0.949	0.11	0.096	0.06	0.309	−0.08	0.211	0.215	0.537	0.266	0.883	0.429	0.347
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness																
z-R-CCA SD	0.08	0.455	0.24	0.016	0.09	0.146	0.15	0.015	0.10	0.123	0.924	0.503	0.248	0.121	0.377	0.173
z-R-CCA DD	0.07	0.506	0.22	0.024	0.08	0.208	0.14	0.021	0.09	0.129	0.924	0.404	0.849	0.148	0.435	0.208
z-R-CCA IMT	−0.29	0.004	0.28	0.005	0.04	0.501	0.03	0.604	0.12	0.060	0.001	0.002	<0.001	<0.001	0.015	0.115
z-L-CCA SD	0.12	0.092	0.15	0.027	0.11	0.077	0.13	0.034	0.10	0.100	0.900	0.900	0.803	0.706	0.801	0.530
z-L-CCA DD	0.09	0.206	0.14	0.035	0.10	0.121	0.12	0.054	0.09	0.136	0.901	0.708	0.940	0.531	0.802	0.531
z-L-CCA IMT	0.11	0.115	0.14	0.043	0.12	0.069	0.06	0.283	0.09	0.150	0.900	0.535	0.803	0.708	0.318	0.531
z-R-CFA SD	0.32	0.003	0.36	<0.001	0.12	0.233	0.08	0.418	0.18	0.057	0.100	0.050	0.244	0.725	0.021	0.129
z-R-CFA DD	0.34	0.001	0.35	0.001	0.11	0.281	0.08	0.437	0.18	0.069	0.058	0.033	0.180	0.930	0.026	0.153
z-R-CFA IMT	−0.23	0.338	−0.25	0.296	0.15	0.496	0.17	0.390	0.19	0.363	0.173	0.151	0.131	0.942	0.131	0.113
z-L-CFA SD	0.11	0.123	0.14	0.034	0.11	0.292	0.11	0.244	0.11	0.273	0.992	0.977	0.992	0.773	0.773	0.773
z-L-CFA DD	0.09	0.198	0.12	0.071	0.09	0.407	0.10	0.307	0.10	0.322	0.970	0.924	0.924	0.774	0.848	0.848
z-L-CFA IMT	0.08	0.617	0.17	0.250	0.01	0.967	−0.15	0.445	−0.26	0.190	0.751	0.296	0.118	0.679	0.145	0.048
z-R-CCA EM	0.05	0.620	0.12	0.226	−0.05	0.485	0.02	0.788	0.06	0.317	0.355	0.781	0.926	0.515	0.353	0.576
z-L-CCA EM	−0.03	0.746	0.06	0.405	0.02	0.787	0.06	0.296	0.06	0.345	0.570	0.306	0.306	0.306	0.991	0.955
z-R-CFA EM	0.15	0.179	0.07	0.493	−0.03	0.793	0.02	0.821	−0.10	0.308	0.160	0.309	0.051	0.530	0.698	0.186
z-L-CFA EM	−0.04	0.596	−0.06	0.407	−0.14	0.175	−0.05	0.630	−0.09	0.351	0.343	0.925	0.637	0.851	0.925	0.777
z-cfPWV	−0.001	0.991	−0.03	0.775	0.01	0.912	0.01	0.802	−0.03	0.621	0.908	0.9082	0.761	0.761	0.753	0.95

z: z-score. BW, BH: body weight and height. Δ : change in the analyzed period. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIX, AIX@75: aortic augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. R: Right. L: Left. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. R: Pearson coefficient. $p < 0.05$ (red) was considered significant.

3.3. Arterial Structure and Function at 6 and 18 y: Independent Association with Δz -BMI (Body Mass Index) 0–6 y

Table 6 shows correlations between CV z-scores (at 6 and 18 y) and Δz -BMI 0–6 y. In children, z-pSBP, z-pDBP, z-pMBP, z-cSBP, z-cDPB and z-cMBP correlated (positively) with Δz -BMI 0–6 y. Associations remained significant after controlling for BWH at birth, but showed dependence on current z-BMI. AIx and AIx@75 showed significant negative associations when controlling for BWH at birth but when controlling for z-BMI at 6 y, positive correlations were observed ($R=0.14$, $p = 0.034$; $R=0.19$, $p = 0.005$). Both z-CCA IMT were associated with Δz -BMI 0–6 y, with independence of BWH at birth and current z-BMI. Similar results were observed for right and left CFA IMT and DD.

CV parameters (z-scores) at 18 y were not associated (zero-order correlation) with Δz -BMI 0–6 y. However, several correlations became significant after adjusting for BWH z-scores at birth. Then, body size changes within 0–6 y would contribute to explain CV characteristics at 18 y. Unlike the observed at 6 y, CV parameters at 18 y were not associated with Δz -BMI 0–6 y (except z-Pb and z-left CCA IMT) after adjusting for body size at birth and current z-BMI (Table 6).

3.4. Arterial Structure and Function at 18 y: Independent Association with Δz -BMI 0–18 y and 6–18 y

Tables 7 and 8 show the association between CV z-scores and Δz -BMI 0–18 and 6–18 y. There were no independent associations between CV properties at 18 y and overall (0–18 y) or late (6–18 y) anthropometric (z-BMI) changes, being the only exceptions z-pPP (for Δz -BMI 0–18 y; $p = 0.017$) and z-Right CCA SD (for Δz -BMI 6–18 y; $p = 0.035$). Then, global changes in body size from birth (0–18 y) or childhood (6–18 y) until late in adolescence would not contribute to explain CV characteristics at the beginning of adulthood, with independence of birth size or current z-BMI.

3.5. Hemodynamic and Arterial Properties at 6 and 18 y: Hierarchical Impact of Anthropometric Variables

MLR models allowed analyzing whether growth-related body size changes contribute to explain CV properties, considering and comparing BWH z-score at birth, current z-BMI and the interaction of variables (Supplementary Tables S3–S12). In children, cBP and pBP variables (z-SBP, z-DBP, z-PP, z-MBP) were only explained by z-BMI, while wave-derived parameters were explained by z-BMI (z-AIx@75, z-Pf, z-Pb), Δ BWH z-score 0–2 y (z-AIx, z-AP), Δz -BMI 0–6 y (z-AIx) and by Δz -BMI 0–6 y and z-BMI interaction (z-AP). Structural variables were mainly explained by z-BMI; arterial stiffness showed no association with body size parameters (Supplementary Tables S3–S6).

In the adolescents: (1) Δz -BMI 0–6 y showed explanatory capacity when interacting with current z-BMI (both z-CFA IMT) (Supplementary Tables S7 and S8); (2) Δz -BMI 0–18 y showed explanatory capacity when interacting with current z-BMI (z-cDBP, z-Right CFA diameters) or BWH z-score at birth (z-cDBP, z-cPP) (Supplementary Tables S9 and S10) and (3) Δz -BMI 6–18 y did not show significant explanatory capacity for the studied variables (Supplementary Tables S11 and S12). Current z-BMI was always the variable with the greatest explanatory power. The explanatory capacity of the interactions between z-BMI (or z-BWH at birth) and Δz -BMI 0–6, 0–18 or 6–18 y was limited. Compared to current z-BMI, intermediate (0–6 y), late (6–18 y) or global (0–18 y) body-size changes showed almost no explanatory capacity for interindividual variations in CV properties at 18 y.

The joint analysis of both cohorts showed that CV variables were mainly associated with current (i.e., 6 or 18 y) z-BMI. Body-size changes showed little individual explanatory power and their contribution was mainly related to the interaction with z-BMI at the time of CV evaluation.

3.6. Arterial Function at 6 and 18 y: Impact of Body Size Changes vs. Anthropometric and Cardiovascular Risk Factors (CRFs)

Table 9 and Supplementary Table S13 show explanatory models for CV parameters in children. pBP parameters were explained by current z-BMI, while cBP parameters and wave-derived indexes were mainly associated with z-pSBP. Then, early (0–2 y) or intermediate (0–6 y) body size changes

contributed little to explain cBP or pBP variations found at 6 y compared to the conditions associated with CV risk (i.e., BMI and pSBP) at the time of the CV study.

Table 5. Associations between CV z-scores and z-BWH variations between 0–2y (childrecohort, $n = 632$).

	Δ z-BWH (0–2y)					
	Zero-Order		Partial ¹		Partial ²	
	R	p	R	p	R	p
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters						
z-pSBP	0.16	0.026	0.26	<0.001	0.11	0.103
z-pDBP	0.13	0.064	0.21	0.003	0.10	0.136
z-pPP	0.05	0.474	0.09	0.197	0.02	0.756
z-pMBP	0.16	0.027	0.25	<0.001	0.12	0.082
z-cSBP	0.18	0.008	0.27	<0.001	0.14	0.041
z-cDBP	0.14	0.040	0.21	0.002	0.10	0.136
z-cPP	0.06	0.396	0.10	0.135	0.06	0.379
z-Alx	−0.16	0.017	−0.12	0.085	−0.02	0.797
z-Alx@75	−0.16	0.020	−0.18	0.009	−0.06	0.419
z-AP	−0.15	0.027	−0.09	0.167	−0.02	0.762
z-Pf	0.11	0.092	0.13	0.052	0.04	0.528
z-Pb	0.01	0.938	0.04	0.545	0.03	0.619
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness						
z-R-CCA SD	0.08	0.455	0.12	0.250	−0.06	0.595
z-R-CCA DD	0.07	0.506	0.11	0.277	−0.06	0.569
z-R-CCA IMT	−0.29	0.004	0.34	0.001	0.27	0.008
z-L-CCA SD	0.12	0.092	0.26	<0.001	0.13	0.058
z-L-CCA DD	0.09	0.206	0.24	<0.001	0.12	0.088
z-L-CCA IMT	0.11	0.115	0.20	0.004	0.13	0.048
z-R-CFA SD	0.32	0.003	0.28	0.008	0.08	0.472
z-R-CFA DD	0.34	0.001	0.30	0.005	0.12	0.288
z-R-CFA IMT	−0.23	0.338	−0.19	0.451	0.07	0.777
z-L-CFA SD	0.11	0.123	0.21	0.003	0.07	0.353
z-L-CFA DD	0.09	0.198	0.18	0.009	0.05	0.453
z-L-CFA IMT	0.08	0.617	0.00	0.991	−0.01	0.956
z-R-CCA EM	0.05	0.620	0.05	0.644	−0.03	0.750
z-L-CCA EM	−0.03	0.746	0.05	0.528	−0.01	0.888
z-R-CFA EM	0.15	0.179	0.12	0.270	0.13	0.223
z-L-CFA EM	−0.04	0.596	−0.02	0.796	−0.01	0.888
z-cfPWV	0.00	0.991	−0.02	0.827	−0.03	0.766

z: z-score. BW, BH: body weight and height. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). Alx, Alx@75: aortic augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. R: Pearson coefficient. $p < 0.05$ (red) was considered significant. Partial correlations controlling for: ¹ BW-for-BH (length) z-score at birth; ² BW-for-BH (length) z-score at birth and z-BMI at the time of measurement (6 y).

Table 6. Associations between CV z-scores and z-BMI variations between 0–6 y(both cohorts).

	Δ z-BMI (0–6y)											
	Children Cohort (n = 632)						Adolescent Cohort (n = 340)					
	Zero-order		Partial ¹		Partial ²		Zero-order		Partial ¹		Partial ²	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters												
z-pSBP	0.20	0.003	0.28	<0.001	−0.04	0.588	0.08	0.234	0.13	0.049	0.02	0.805
z-pDBP	0.16	0.019	0.22	0.001	0.03	0.621	−0.02	0.757	0.01	0.890	−0.08	0.239
z-pPP	0.06	0.389	0.09	0.195	−0.11	0.095	0.10	0.111	0.14	0.037	0.08	0.245
z-pMBP	0.19	0.005	0.26	<0.001	0.00	0.961	0.02	0.732	0.07	0.302	−0.05	0.483
z-cSBP	0.20	0.003	0.26	<0.001	−0.04	0.529	0.02	0.765	0.16	0.014	0.05	0.483
z-cDBP	0.16	0.017	0.21	0.001	−0.04	0.567	0.00	0.977	0.11	0.083	0.06	0.380
z-cPP	0.07	0.312	0.10	0.135	0.03	0.624	0.02	0.773	0.08	0.228	0.00	0.977
z-cMBP	0.18	0.005	0.24	<0.001	−0.02	0.718	−0.04	0.556	−0.03	0.636	−0.09	0.158
z-AIx	−0.17	0.009	−0.13	0.045	0.14	0.034	0.02	0.744	0.03	0.676	0.04	0.555
z-AIx@75	−0.16	0.014	−0.17	0.009	0.19	0.005	−0.05	0.416	0.00	0.984	0.00	0.976
z-AP	−0.14	0.030	−0.09	0.161	0.12	0.056	0.02	0.735	0.04	0.590	0.05	0.439
z-Pf	0.13	0.053	0.14	0.036	−0.09	0.173	0.06	0.397	0.07	0.322	0.02	0.820
z-Pb	0.00	0.949	0.02	0.747	0.00	0.956	0.11	0.096	0.24	<0.001	0.24	<0.001
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness												
z-R-CCA SD	0.24	0.016	0.29	0.003	0.05	0.639	0.09	0.146	0.12	0.066	0.00	0.968
z-R-CCA DD	0.22	0.024	0.28	0.005	0.02	0.838	0.08	0.208	0.13	0.054	0.01	0.917
z-R-CCA IMT	0.28	0.005	0.29	0.003	0.33	0.001	0.04	0.501	0.07	0.268	0.02	0.763
z-L-CCA SD	0.15	0.027	0.25	<0.001	−0.02	0.779	0.11	0.077	0.17	0.009	0.06	0.321
z-L-CCA DD	0.14	0.035	0.26	<0.001	0.03	0.623	0.10	0.121	0.20	0.002	0.09	0.189
z-L-CCA IMT	0.14	0.043	0.20	0.002	0.13	0.044	0.12	0.069	0.17	0.007	0.13	0.048
z-R-CFA SD	0.36	<0.001	0.33	0.002	−0.17	0.105	0.12	0.233	0.22	0.032	0.08	0.428
z-R-CFA DD	0.35	0.001	0.31	0.003	−0.18	0.094	0.11	0.281	0.18	0.075	0.05	0.645
z-R-CFA IMT	−0.25	0.296	−0.21	0.397	0.74	<0.001	0.15	0.496	0.04	0.865	−0.10	0.645
z-L-CFA SD	0.14	0.034	0.22	0.001	−0.15	0.033	0.11	0.292	0.16	0.136	0.04	0.685
z-L-CFA DD	0.12	0.071	0.19	0.004	−0.15	0.032	0.09	0.407	0.15	0.164	0.03	0.769
z-L-CFA IMT	0.17	0.250	0.12	0.413	0.36	0.013	0.01	0.967	0.36	0.073	0.26	0.218
z-R-CCA EM	0.12	0.226	0.13	0.203	0.00	0.977	−0.05	0.485	0.08	0.229	−0.01	0.850
z-L-CCA EM	0.06	0.405	0.14	0.073	0.12	0.130	0.02	0.787	0.19	0.003	0.07	0.320
z-R-CFA EM	0.07	0.493	0.04	0.741	0.06	0.581	−0.03	0.793	−0.15	0.144	−0.14	0.184
z-L-CFA EM	−0.06	0.407	−0.04	0.524	−0.09	0.214	−0.14	0.175	−0.08	0.436	−0.14	0.205
z-cfPWV	−0.03	0.775	−0.04	0.625	−0.15	0.083	0.01	0.912	0.05	0.475	0.04	0.560

z: z-score. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIx, AIx@75: augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. R: Right. L: Left. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. R: Pearson coefficient. $p < 0.05$ (red text) was considered significant. Partial correlations controlling for: ¹ BW-for-BHz-score at birth; ² BWH z-score at birth and z-BMI at the time of CV study; ³ BWH z-score at birth and z-BMI variation between 6 and 18 y.

Table 7. Associations between CVz-scores and z-BMI variations between 0–18y(adolescent cohort, n = 340).

	Δ z-BMI (0–18y)					
	Zero-Order		Partial ¹		Partial ²	
	R	P	R	p	R	p
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters						
z-pSBP	0.14	0.021	−0.14	0.682	−0.19	0.595
z-pDBP	0.02	0.798	−0.03	0.923	0.37	0.291
z-pPP	0.14	0.016	−0.13	0.712	−0.73	0.017
z-pMBP	0.08	0.206	−0.07	0.836	0.21	0.558
z-cSBP	0.07	0.226	0.27	0.419	0.31	0.388
z-cDBP	0.03	0.613	−0.10	0.777	0.02	0.962
z-cPP	0.05	0.394	0.61	0.045	0.57	0.084
z-AIx	0.02	0.682	−0.06	0.851	0.23	0.527
z-AIx@75	0.00	0.948	−0.13	0.704	0.13	0.720
z-AP	0.02	0.741	−0.08	0.818	0.16	0.668
z-Pf	0.06	0.308	0.05	0.895	0.16	0.660
z-Pb	0.06	0.309	0.15	0.658	0.15	0.679
	Δ z-BMI (0–18y)					
	Zero-Order		Partial ¹		Partial ²	
	R	P	R	p	R	p
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness						
z-R-CCA SD	0.15	0.015	0.07	0.846	0.23	0.517
z-R-CCA DD	0.14	0.021	0.04	0.902	0.25	0.494
z-R-CCA IMT	0.03	0.604	0.15	0.667	−0.26	0.468
z-L-CCA SD	0.13	0.034	0.11	0.755	0.07	0.844

Table 7. Cont.

z-L-CCA DD	0.12	0.054	0.08	0.820	0.10	0.789
z-L-CCA IMT	0.06	0.283	−0.05	0.895	0.06	0.878
z-R-CFA SD	0.08	0.418	0.01	0.967	0.20	0.575
z-R-CFA DD	0.08	0.437	−0.08	0.806	0.18	0.615
z-R-CFA IMT	0.17	0.390	0.31	0.354	−0.16	0.656
z-L-CFA SD	0.11	0.244	−0.02	0.948	0.12	0.750
z-L-CFA DD	0.10	0.307	−0.17	0.622	0.10	0.784
z-L-CFA IMT	−0.15	0.445	0.08	0.813	0.13	0.731
z-R-CCA EM	0.02	0.788	0.38	0.254	0.33	0.359
z-L-CCA EM	0.06	0.296	0.37	0.267	0.44	0.208
z-R-CFA EM	0.02	0.821	−0.31	0.358	−0.37	0.298
z-L-CFA EM	−0.05	0.630	−0.52	0.105	−0.29	0.409
z-cfPWV	0.01	0.802	−0.29	0.387	0.32	0.367

z: z-score. BW, BH: body weight and height. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIx, AIx@75: augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. R: Pearson coefficient. $p < 0.05$ (red) was considered significant. Partial correlations controlling for: ¹ BW-for-BH (length) z-score at birth; ² BW-for-BH z-score at birth and z-BMI at the time of CV study.

Table 8. Associations between CV z-scores and z-BMI variations between 6–18 y (adolescent cohort, $n = 340$).

	Δ z-BMI (6–18y)					
	Zero-Order		Partial ¹		Partial ²	
	R	p	R	p	R	p
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters						
z-pSBP	0.09	0.172	−0.29	0.453	−0.24	0.566
z-pDBP	0.07	0.286	−0.31	0.419	−0.23	0.591
z-pPP	0.04	0.478	0.04	0.918	0.01	0.980
z-pMBP	0.09	0.162	−0.35	0.357	−0.27	0.521
z-cSBP	0.05	0.461	−0.22	0.565	−0.65	0.079
z-cDBP	−0.01	0.818	−0.42	0.260	−0.42	0.305
z-cPP	0.06	0.301	0.12	0.749	−0.51	0.193
z-AIx	0.03	0.602	−0.56	0.114	−0.51	0.200
z-AIx@75	0.09	0.159	−0.53	0.142	−0.45	0.264
z-AP	0.02	0.744	−0.56	0.114	−0.49	0.219
z-PF	0.02	0.707	−0.14	0.725	−0.31	0.453
z-PB	−0.08	0.211	−0.20	0.598	−0.37	0.364
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness						
z-R-CCA SD	0.10	0.123	−0.55	0.123	−0.74	0.035
z-R-CCA DD	0.09	0.129	−0.38	0.308	−0.59	0.120
z-R-CCA IMT	0.12	0.060	0.20	0.600	−0.14	0.747
z-L-CCA SD	0.10	0.100	−0.18	0.651	−0.23	0.583
z-L-CCA DD	0.09	0.136	−0.10	0.804	−0.11	0.791
z-L-CCA IMT	0.09	0.150	−0.01	0.975	−0.33	0.418
z-R-CFA SD	0.18	0.057	0.14	0.722	0.13	0.754
z-R-CFA DD	0.18	0.069	0.10	0.795	0.30	0.475
z-R-CFA IMT	0.19	0.363	0.28	0.473	−0.34	0.415
z-L-CFA SD	0.11	0.273	−0.04	0.927	−0.14	0.748
z-L-CFA DD	0.10	0.322	−0.11	0.776	0.01	0.988
z-L-CFA IMT	−0.26	0.190	−0.28	0.470	−0.52	0.184
z-R-CCA EM	0.06	0.317	0.26	0.503	−0.20	0.631
z-L-CCA EM	0.06	0.345	0.13	0.746	−0.21	0.619
z-R-CFA EM	−0.10	0.308	0.12	0.759	0.66	0.075
z-L-CFA EM	−0.09	0.351	−0.20	0.604	0.37	0.365
z-cfPWV	−0.03	0.621	−0.63	0.068	−0.35	0.390

z: z-score. BW, BH: body weight and height. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIx, AIx@75: augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. DD, SD: diastolic and systolic diameter. R: Pearson coefficient. $p < 0.05$ (red) was considered significant. Partial correlations controlling for: ¹ BW-for-BH (length) z-score at birth; ² BW-for-BH z-score at birth and z-BMI at the time of CV study (18 y).

Table 9. Multiple regression analysis between CVvariables (dependent) and anthropometric and CRFsvvariables (independent) in children cohort ($n = 632$).

Dependent	Independent Variables	β_u	SE	β_s	p	VIF	AdjR ²
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters							
z-pSBP	Constant	−0.069	0.097		0.477		0.071
	Current z-BMI	0.245	0.062	0.276	<0.001	1.00	
z-pDBP	Constant	−0.114	0.108		0.296		0.038
	Current z-BMI	0.203	0.069	0.208	0.004	1.00	
z-pPP	–	–	–	–	–	–	–
z-pMBP	Constant	−0.112	0.107		0.295		0.065
	Current z-BMI	0.247	0.068	0.255	<0.001	1.00	
z-cSBP	Constant	0.001	0.054		0.985		0.500
	z-pSBP	0.643	0.048	0.707	<0.001	1.00	
z-cDBP	Constant	−0.033	0.068		0.625		0.223
	z-pSBP	0.438	0.060	0.477	<0.001	1.00	
z-cPP	Constant	0.045	0.071		0.527		0.104
	z-pSBP	0.296	0.063	0.330	<0.001	1.00	
z-AIx	Constant	−0.059	0.072		0.414		0.099
	z-pSBP	−0.293	0.064	−0.323	<0.001	1.00	
z-AIx@75	Constant	−0.036	0.073		0.627		0.082
	z-pSBP	−0.270	0.066	−0.295	<0.001	1.00	
z-AP	Constant	−0.07	0.07		0.336		0.082
	z-pSBP	−0.23	0.06	−0.25	<0.001	1.00	
	z-BWH at birth	−0.17	0.07	−0.17	0.018	1.00	
z-Pf	Constant	0.069	0.073		0.343		0.149
	z-pSBP	0.361	0.065	0.386	<0.001	1.00	
z-Pb	Constant	−0.028	0.077		0.720		0.035
	z-pSBP	0.189	0.069	0.201	0.007	1.00	
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness							
z-R-CCA SD	Constant	−0.222	0.127		0.084		0.173
	Current z-BMI	0.335	0.089	0.399	<0.001		
	z-pSBP	−0.205	0.091	−0.238	0.027		
z-R-CCA DD	Constant	−0.209	0.128		0.107		0.141
	Current z-BMI	0.325	0.090	0.385	0.001	1.05	
	z-pSBP	−0.200	0.092	−0.231	0.033	1.05	
z-R-CCA IMT	Constant	−0.147	0.146		0.317		0.117
	Δ BWH z-score (0–2y)	0.404	0.115	0.513	0.001	1.93	
	z-BWH at birth	0.334	0.159	0.306	0.039	1.93	
z-L-CCA SD	Constant	−0.121	0.096		0.207		0.100
	Current z-BMI	0.249	0.061	0.326	<0.001	1.00	
z-L-CCA DD	Constant	−0.071	0.086		0.414		0.099
	z-BMI	0.339	0.080	0.467	<0.001	1.22	
	Δ z-BMI (0–6y) * current z-BMI	−0.050	0.023	−0.239	0.032	1.22	
z-L-CCA IMT	Constant	−0.118	0.123		0.340		0.029
	z-BMI	0.180	0.078	0.190	0.024	1.00	
z-R-CFA SD	Constant	−0.077	0.127		0.545		0.169
	Δ z-BMI (0–6y)	0.347	0.090	0.411	<0.001	1.00	
z-R-CFA DD	Constant	−0.086	0.127		0.498		0.157
	Δ z-BMI (0–6y)	0.347	0.090	0.410	<0.001	1.00	
z-R-CFA IMT	Constant	0.378	0.242		0.144		0.259
	Δ z-BMI (0–6y)	−0.751	0.319	−0.562	0.036	1.00	

Table 9. Cont.

Dependent	Independent Variables	β_u	SE	β_s	<i>p</i>	VIF	AdjR ²
z-L-CFA SD	Constant	−0.161	0.113		0.157		0.034
	Current z-BMI	0.176	0.073	0.202	0.018	1.00	
z-L-CFA DD	Constant	−0.138	0.112		0.219		0.027
	Current z-BMI	0.159	0.073	0.185	0.030	1.00	
z-L-CFA IMT	Constant	−0.046	0.175		0.796		0.222
	z-pSBP	−0.448	0.147	−0.499	0.005	1.00	
z-R-CCA EM	Constant	0.028	0.108		0.794		0.07
	z-pSBP	0.264	0.100	0.29	0.010	1.00	
z-L-CCA EM	Constant	0.068	0.085		0.429		0.03
	z-pSBP	0.160	0.075	0.18	0.034	1.00	
z-R-CFA EM	-	-	-	-	-	-	-
z-L-CFA EM	-	-	-	-	-	-	-
z-cfPWV	-	-	-	-	-	-	-

β_u and β_s : un- and standardized coefficients. R: Pearson coefficient. Adj R²: adjusted squared R. SE: Standard Error. VIF: variance inflation factor. z-: z-score. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIx, AIx@75: augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf,Pb: forward and backward pressure components. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. *p* < 0.05 was considered statistically significant. Variables entered in the model (forward method): z-BMI, z-BWH at birth, Δ BWH z-score 0–2y, Δ -zBMI0–6y, Sex (1: female, 0: male), z-pSBP, Hypertension (yes:1, no: 0). Interaction between growth parameters and z-BMI and z-BWH at birth were entered in the model if they showed significant association (*p* < 0.005) in the multiple linear regression. Only significant (*p* < 0.05) variables entered in the model are shown.

Explanatory variables for variations in structural parameters showed heterogeneity. At 6 y inter-individual variations in CCA SD and DD were associated with current z-BMI and z-pSBP. When considering CFA z-diameters or z-IMT levels the explanatory variables were: (a) current z-BMI (for z-left CCA IMT, CFA diameter), (b) Δ z-BMI 0–6y (for z-Right CFA IMT and diameters), (c) Δ BWH z-score 0–2 y (for z-Right CCA IMT) and (d) BWH z-score at birth (for z-Right CCA IMT). Stiffness variations were not associated with anthropometric variations (Table 9). For the adolescents cohort (Table 10, Supplementary Table S14), the independent variables that remained significant in all the models (*p* < 0.05) were z-pSBP and current z-BMI (Table 10). Then, at 18 y nor BWH z-score at birth, nor the bodily changes during growth (early, intermediate, late or global), explained the CV interindividual variations (with the only exception being the interaction between current z-BMI and Δ z-BMI 0–6 y for z-Right CCA IMT) (Table 10).

From the joint analysis of data from both cohorts and considering the exposure to CRFs, it can be asserted that: (1) current z-BMI was the variable mostly associated with CV characteristics; (2) the older the subject, CV properties (e.g., arterial structure) are less explained by changes in body size during the early growth phases.

Table 10. Multiple regression analysis between CVvariables (dependent) and anthropometric and CRFvariables (independent) in adolescent cohort ($n = 340$).

Dependent Variable	Independent Variables	β_u	SE	β_s	p	VIF	Adj R ²
Aortic and peripheral blood pressure, hemodynamic and wave reflection parameters							
z-pSBP	Constant	0.259	0.08		0.001		0.049
	z-BMI	0.210	0.07	0.209	0.002	1.00	
z-pDBP	-	-	-	-	-	-	-
z-pPP	Constant	0.203	0.08		0.011		0.025
	z-BMI	0.164	0.07	0.160	0.017	1.00	
z-pMBP	Constant	0.201	0.08		0.010		0.027
	z-BMI	0.164	0.07	0.165	0.014	1.00	
z-cSBP	Constant	0.024	0.05		0.663		0.424
	z-BMI	0.587	0.05	0.653	<0.001	1.00	
z-cDBP	Constant	0.039	0.07		0.591		0.178
	z-pSBP	0.422	0.06	0.426	<0.001	1.00	
z-cPP	Constant	-0.036	0.06				0.136
	z-pSBP	0.259	0.05	0.313	<0.001	1.04	
	z-BMI	0.120	0.05	0.141	0.030	1.04	
z-Aix	Constant	0.077	0.07		0.297		0.019
	z-pSBP	-0.126	0.06	-0.138	0.043	1.00	
z-Aix@75	-	-	-	-	-	-	-
z-AP	Constant	0.071	0.07		0.324		0.019
	z-pSBP	-0.139	0.06	-0.154	0.024	1.00	
z-Pf	Constant	0.015	0.07		0.829		0.098
	z-pSBP	0.270	0.06	0.313	<0.001	1.00	
z-Pb	Constant	0.070	0.07		0.334		0.060
	z-pSBP	0.219	0.06	0.245	<0.001	1.00	
Structural arterial parameters, local and regional arterial stiffness							
z-R-CCA SD	Constant	0.080	0.08		0.309		0.097
	z-BMI	0.327	0.07	0.311	<0.001	1.00	
z-R-CCA DD	Constant	-0.111	0.11		0.313		0.118
	z-BMI	0.325	0.07	0.308	<0.001	1.02	
	Sex	0.335	0.15	0.143	0.029	1.02	
z-R-CCA IMT	Constant	0.086	0.084		0.308		0.035
	$\Delta z\text{-BMI } 0\text{-}6y * \text{current } z\text{-BMI}$	0.134	0.045	0.200	0.003	1.00	
z-L-CCA SD	Constant	0.052	0.08		0.493	1.02	0.069
	z-BMI	0.255	0.06	0.263	<0.001	1.02	
z-L-CCA DD	Constant	-0.113	0.10		0.267		0.101
	z-BMI	0.252	0.06	0.267	<0.001		
	Sex	0.298	0.14	0.139	0.036	1.00	
z-L-CCA IMT	Constant	0.129	0.09		0.131		0.033
	z-BMI	0.196	0.07	0.182	0.008	1.00	
z-R-CFA SD	Constant	0.286	0.11		0.013		0.239
	z-BMI	0.343	0.10	0.331	0.001	1.03	
	Smoking	-0.609	0.22	-0.275	0.006	1.02	
	z-pSBP	-0.222	0.10	-0.223	0.025	1.01	
z-R-CFA DD	Constant	0.249	0.12		0.035		0.184
	z-BMI	0.294	0.10	0.281	0.006	1.03	
	Smoking	-0.669	0.22	-0.299	0.004	1.02	
	z-pSBP	-0.201	0.10	-0.200	0.047	1.01	
z-R-CFA IMT	Constant	0.643	0.23		0.011		0.444
	z-BMI	0.594	0.18	0.559	0.004	1.02	
	Sex	-1.067	0.39	-0.453	0.014	1.02	
z-L-CFA SD	Constant	0.140	0.12		0.229		0.066
	z-BMI	0.303	0.12	0.278	0.010	1.00	

Table 10. Cont.

Dependent Variable	Independent Variables	β_u	SE	β_s	p	VIF	Adj R ²
z-L-CFA DD	Constant	0.077	0.12		0.513		0.065
	z-BMI	0.304	0.12	0.275	0.011	1.00	
z-L-CFA IMT	Constant	0.175	0.231		0.456		0.557
	Hypertension	5.293	1.083	0.694	0.000	1.002	
	Dyslipemia	2.836	1.083	0.372	0.016	1.002	
z-R-CCA EM	Constant	−0.061	0.07		0.377		0.099
	z-BMI	0.213	0.06	0.233	0.001		
	z-pSBP	0.149	0.06	0.168	0.012		
z-L-CCA EM	Constant	−0.267	0.12		0.030		0.147
	z-pSBP	0.356	0.11	0.334	0.002	1.00	
z-R-CFA EM	Constant	−0.267	0.12		0.030		0.111
	z-pSBP	0.356	0.11	0.334	0.002	1.00	
z-L-CFA EM	Constant	−0.403	0.11		0.001		0.060
	z-pSBP	0.251	0.10	0.267	0.015	1.00	
z-cfPWV	Constant	−0.055	0.07		0.401		0.069
	z-pSBP	0.224	0.06	0.263	<0.001	1.00	

β_u and β_s : un- and standardized coefficients. R: Pearson coefficient. Adj R²: adjusted squared R. SE: Standard Error. VIF: variance inflation factor. z-: z-score. BMI: body mass index. SBP, DBP, PP, MBP: systolic, diastolic, pulse and mean pressure (p: peripheral, c: central). AIx, AIx@75: augmentation index without and with heart rate adjustment. AP: augmented pressure. Pf, Pb: forward and backward pressure components. CCA, CFA: common carotid and femoral artery. EM: elastic modulus. IMT: intima-media thickness. DD, SD: diastolic and systolic diameter. cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity. $p < 0.05$ was considered statistically significant. Variables entered in the model (forward method): z-BMI, BWH at birth, Δ -zBMI0–6y, Sex (1: female, 0: male), z-pSBP, Hypertension (1: yes, 0: no), Dyslipemia (1: yes, 0: no), Smoking (1: yes, 0: no), Sedentarism (1: yes, 0: no). Interactions between growth parameters and z-BMI or z-BWH were entered in the model if they showed significant association in multiple linear regressions. Only significant ($p < 0.05$) independent variables entered in the models are shown.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to describe the association of growth-related changes in body size during early, intermediate, late, or global growth with hemodynamic (central and peripheral) and arterial (structural and functional) properties in early childhood and beginning of adulthood, adjusting for characteristics at birth, at the time of the CV study and for CRFs exposure. Associations were assessed considering three interrelated comparative analysis: (1) strength and (2) independence of the associations and (3) explanatory power of anthropometric parameters and factors associated with CV risk. Our main findings were:

- First, growth-related body size changes (0–2 and 0–6 y) were associated with interindividual variations (z-score) in CV properties at 6 y. Conversely, CV z-scores variables at 18 y were not associated with body size changes (0–6, 6–18 or 0–18 y) (Tables 2 and 3). Thus, as the subject's age increases, the association between CV properties and prior body size changes (i.e., during childhood) decreases (Table 4).
- Second, the strength of association between growth-related body changes and CV properties at 6 y was: (a) equal or greater than that observed for body size at birth and (b) lower than the obtained for current z-BMI (at 6 y). Most of the associations between Δ BWH z-score 0–2 y or Δ z-BMI 0–6 y and the CV properties at 6 y were independent of the BWH z-score at birth (Tables 5 and 6). Then, in 6 y children the “hierarchical order” among explanatory variables for CV variations would be: current z-BMI > Δ BWH z-score 0–2 y or Δ z-BMI 0–6 y > BWH z-score at birth (Table 2). On the contrary, only current z-BMI showed significant association with CV properties at 18 y (Table 3). In summary, while current z-BMI showed the strongest association, body size at birth showed almost no association with CV properties, regardless of subjects' age at the time of the CV study (Tables 2 and 3).
- Third, in general terms, current z-BMI was the anthropometric parameter with the greatest explanatory capacity for CV variations observed at 6 y. Though, variations in some CV parameters

were mainly explained by growth-related body changes and/or by their interaction with current z-BMI (Tables S4 and S6). Similar results were observed when the associations were analyzed considering the exposure to CRFs (e.g., hypertension, dyslipidemia) (Table 9). In turn, current z-BMI was the anthropometric variable with the greatest explanatory capacity for CV conditions and variations at 18 y. In summary, body size changes during childhood and/or adolescence contributed to explain arterial variations through the interaction with current z-BMI or BWH z-score at birth (Tables S8, S10 and S12). Among factors associated with CV risk, z-BMI and/or z-pSBP were the main explanatory variables for CV z-scores (Table 10).

The explanatory capacity of growth-related body changes was reduced or lost with, as the age at which the CV system was evaluated increased. In this regard, at least two issues must be analyzed. On the one hand, the impact (association) of anthropometric changes on the CV properties evaluated at a given age, would vary, depending on the period of “body change or gain” considered (e.g., 0–2 y vs. 0–6 y). On the other hand, the association between CV properties and the anthropometric changes observed in a given period (e.g., 0–6 y) could depend on the age at which the CV system is evaluated (e.g., 6 vs. 18 y, like in this work). Studies suggested that BW gain patterns in very early infancy (e.g., 0–6 postnatal mos.) [22–24] would be particularly important as determinants of future pBP levels, while other studies showed that BW gain during childhood would be a stronger predictor of pBP [25,26]. The exact “timing of the BW gain” associated with middle or long-term CV risk is still debated, highlighting the need for additional research to clarify and/or reconcile mixed findings. In this work, in general terms we did not find differences in the strength of association when comparing 0–2 vs. 0–6 y data, but some CV characteristics assessed at 6 y showed greater association with 0–6 y anthropometric changes. Evelein et al. (2013) reported that postnatal BW for length gain (0–3 mos.) was associated with carotid IMT (but not stiffness) in children (5 y) [21]. However, when data about growth in later infancy (3–6, 6–9 and 9–12 mos.) were considered, no associations with arterial properties were found [21]. Skilton et al. (2013) reported that BW gain, BH-adjusted-BW gain and Δ BWH z-score 0–18 mos. were positively associated with carotid IMT assessed at 8 y [27]. Unfortunately, the impact of changes in different periods was not analyzed. Linhares et al. (2015) found that the “adverse” long-term effect of accelerated growth in infancy varied depending on the time of growth acceleration. Particularly, carotid IMT at ~30 y was associated with 2–4 y BW-gain, rather than with early BW gain [7]. Additionally, Vianna et al. (2016), found that the relative BW-gain between 2 and 4 y was associated with increased aortic stiffness (evaluated by cfpWV) at ~30 y, whereas birth weight, BW-gain within the first 2 years of life (0–2 y) and linear growth (length/height gain) in childhood were not associated with cfpWV [28]. Pais et al. (2016) assessed PWV in children (8–9 y) and analyzed data considering and categorizing growth trajectories. The highest arterial stiffness levels were observed in groups with accelerated body growth during childhood, with adequate early growth pattern [29].

The dependence on the age at the time of CV study ascribed to the association between an anthropometric parameter and CV properties has been previously described, mainly for birth weight. About this, body size at birth has been associated with pBP levels, and it was reported that the relation becomes progressively stronger with increasing age, being hypothesized that the initiating process occurs in uterus and amplifies throughout life [11,30,31], satisfying theories that seek to explain the detriment of the CV system related to low birth weight and/or catch-up growth [32]. It was even postulated that interactions between increased arterial stiffness, increased pPP, stretching of vascular smooth muscles and synthesis of collagen may contribute to the amplification phenomenon through a feedback loop [33]. By contrast, Lule et al. analyzed data from studies that measured pBP at different ages and did not find an age-related increase in the strength of the association between birth weight and pBP [6]. Furthermore, the relationship between birth weight and later pBP varied depending on the age of the participants: neonates showed consistent positive association; mainly negative associations were seen in children, and studies in adolescents showed inconsistent results [6]. Then, as age increases, the positive association observed in neonates could become negative, non-existent or even positive, which is in agreement with our findings. This could be explained, at least in theory

by the fact that as age increases the exposure-time to already present factors capable of impacting on the CV system also increases. As age increases, subjects could become exposed to factors (i.e., CRFs) capable of modifying CV properties. Then, the association between anthropometric changes and CV properties could be modified by exposure to co-factors.

As mentioned in 6 y children the “hierarchical order” among explanatory variables for CV variations would be: current z-BMI > Δ BWH z-score 0–2 y or Δ z-BMI 0–6 y > BWH z-score at birth (Table 2). Conversely, only current z-BMI showed significant association with arterial properties at 18 y (Table 3). Birth weight showed almost no association with CV properties, disregard of the subjects’ age at the time of the CV study (Tables 2 and 3), and most of the associations between Δ BWH z-score 0–2 y or Δ z-BMI 0–6 y and CV characteristics at 6 y were independent of birth conditions (Tables 5 and 6). Then, the association between body-size changes during infancy or childhood and the CV system at 6 y, would not depend on having been born with low, normal or elevated BWH. When current z-BMI was considered some associations between bodily changes in childhood and CV properties at 6 y were no longer significant. In adolescents, the associations between body changes and CV variables were always dependent on z-BMI at the time of CV study (Tables 6–8).

The dependence (or independence) of the association between CV parameters and growth-related anthropometric changes on body size at birth and/or on current z-BMI has been previously assessed, with dissimilar findings. A positive association was observed between BW gain or adiposity accumulation during childhood and later pBP levels [23,34–37]. However, the extent to which birth size modifies the associations between postnatal growth and future pBP levels and/or arterial properties remains unclear. Belfort et al. (2007) found that infants who were thinner at birth were more susceptible to adverse effects on pBP at 3 y of accelerated BWH gain within the first 6 postnatal mos. [22]. Whether the finding is extensive to mid-childhood when BP is highly correlated with adult BP [38] is to be clarified. Leunissen et al. (2012) showed that regardless of birth-size, adiposity accumulation during childhood is a risk factor for later (~20 y) development of high BP levels [37]. Accordingly, Kelishadi’s review (2014) concludes that early growth, rather than birth weight, would be important as a determinant of later BP levels [32]. Supporting a BMI-independent association between body size changes and CV properties, Thiering et al. studied children ($n = 1127$, age ≤ 10 y) and reported that higher BW peak (velocity) in infancy was associated with an increase in pSBP and pDBP after confounders adjustment [39]. In contrast, it has been proposed that the association between BMI at adiposity peak and BP at 6 y would be mediated by current BMI [40]. Marinkovic et al. (2017) observed that infant peak BW velocity and BMI at adiposity peak association with childhood pSBP and pDBP (at 6 y), which could be explained by current BMI [12].

Our results support the proposal that the association between anthropometric parameters and pBP depends on current BMI, at the same time as they provide original information showing that unlike what was described for pBP, the association between growth-related body size changes (0–2 y) and cBP at 6 y would not depend on current z-BMI. This is further supported by the fact that reflection parameters, which are main determinants of the differences between cBP and pBP, also showed associations not explained by current BMI (Tables 5 and 6). It is to note that compared to pBP, the cBP would be of greater value in terms of association with CV changes and risk prediction [41].

As stated above, the association between growth-related body-size changes and arterial thickness has been previously described [21,27,42]. Our results provide additional information, showing that at 6 y, the association between body size gain and thickness is independent of body size at birth and current z-BMI at 6 y, and that it is statistically significant for both carotid (elastic) and femoral (muscular) arteries. In turn, Evelein et al. (2013) described interaction between birth size and postnatal weight for length by analyzing the impact on arterial stiffness (i.e., distensibility and arterial elastic modulus). The thinner the children were at birth, the lower the distensibility (greater the elastic modulus) with increasing weight for length gain [21]. Then, the impact of birth-size and or growth-related changes would vary depending on the CV properties considered.

Finally, as mentioned, current z-BMI was the anthropometric parameter with the greatest explanatory capacity (power) for the CV variations observed at 6 and 18 y. However, interindividual variations in some hemodynamic and arterial parameters at 6 and 18 y were mainly explained by growth-related body changes and/or by their interaction with current z-BMI (Tables S4 and S6 for children; Tables S8, S10 and S12 for adolescents). Similar results were observed when the associations were analyzed taking into account the exposure to CRFs (Tables 9 and 10). In children, body change during growth, independently or by means of an interaction with current z-BMI, allowed to explain to a greater extent some CV characteristics (i.e., arterial thicknesses and diameters). In other words, disregard of birth size, exposure to CRFs and/or z-pBP, arterial wall thickness and/or diameters at 6 y could be explained by body growth between 0–2 or 0–6 y. Thus, although CV properties at 6 y would be associated with current z-BMI, knowing the history of BW gain could contribute to a better understanding of the CV characteristics of a specific child. Two children with similar z-BMI, could present CV differences associated with their “history” of body size changes (e.g., between 0–2 or 0–6y). Furthermore, for variables such as wall thickness in children, the history of weight gain would have greater explanatory capacity than current z-BMI or factors with recognized impact on the CV system (e.g., CRFs). In adolescents, the history of BW gain would not be a primary explanatory variable for CV variables (i.e., for IMT), but due to variables interactions it could contribute or complement data obtained from current z-BMI and/or BP.

5. Strengths and Limitations

This work has several strengths that should be considered. First, the population-based prospective cohort design, including a large number of subjects studied from early life. Repeated measures during growth-period enabled us to study the impact of growth profiles or patterns on CV properties, assessed at two specific times: early childhood (6 y) and onset of adulthood (18 y). Second, we used our own specific “reference populations” to define CV z-scores (Supplementary Tables S1 and S2). Third, many potential confounders were considered in order to isolate the effect of BW gain in the statistical models. Fourth, taking into account that the impact of body change on the CV system may depend on the period in which it occurs, we studied different periods of body gain (0–2, 0–6, 0–18, 6–18 y). Fifth, the relationship between BW gain and adult pBP is one of the most studied, based on the “fetal origin” hypothesis, but pBP is a particular variable and does not inform about central hemodynamic conditions, or about structural and/or functional arterial changes (e.g., associated with early vascular aging or atherosclerosis development). Thus, we designed an integral approach in which multiple CV parameters (e.g., pBP, cBP, arterial diameters and thicknesses, local and regional stiffness) and different arterial pathways (i.e., elastic and muscular) were evaluated. Sixth, unlike most works that analyzed the associations between body changes and the CV system considering a single age, we studied children and young adults. Up to now, most studies included premature, small for gestational age, obese and/or hypertensive subjects and data about the CV impact of growth-related body changes in healthy pediatric and/or adolescent populations were scarce. In this work, healthy children and adolescents were studied.

Some limitations should be considered. First, we did not have information about blood biomarkers measured by our technicians. Therefore data about some conditions (i.e., existence of dyslipidemia) was obtained from reference physicians, registers and/or self-reports. Second, although we adjusted for several potential confounders, residual confounding factors may persist, as in any observational study. Third, in this work we chose to use change in BWH z-score or z-BMI between two time points as growth-indicators. This approach is a simple practical (clinical) method for quantifying a “change”; although more detailed growth patterns could be derived from longitudinally collected anthropometric measures in both cohorts. Fourth, we did not perform an analysis discriminating by sex; despite we are aware of data suggesting that the impact of childhood growth on the CV system may differ between boys and girls [12]. Fifth, we included subjects born at term and preterm, but as most of them belonged to the first condition (98% and 92% in children and adolescent cohorts, respectively)

the results should be assigned to term-born subjects. Sixth, comparative analysis of the associations between anthropometric data and CV (hemodynamic and/or arterial) variables measured at 6 and 18 y was done considering two different cohorts, instead of a single cohort followed for more than 20 years. Although obtaining similar data for different cohorts could be considered as strength of the work, as a limiting factor it should be noted that for some variables data were not obtained in both cohorts and some aspects of the associations could only be evaluated in one of them. Finally, we did not analyze growth considering body composition (e.g., fat mass) and its changes as was previously done [43].

6. Conclusions

Body-size changes in infancy (0–2 y) and childhood (0–6 y) showed similar strength of association with respect to CV properties assessed at 6 y. Conversely, changes between 0–6, 6–18 or 0–18 y were not associated with CV parameters evaluated at 18 y.

The association between CV characteristics at 6 y and body-size changes during growth showed: (a) equal or greater strength than the observed for body-size at birth, and (b) lower strength with respect to that obtained when considering current z-BMI at 6 y. In 6 y children variables capable of explaining CV variations showed a “hierarchical order”. Conversely, only z-BMI at 18 y showed significant associations with arterial z-scores at 18 y. Body size at birth showed almost no association with arterial characteristics at 6 or 18 y. The associations between Δ BWH z-score 0–2 y or Δ z-BMI 0–6 y and CV properties at 6 y were mostly independent of body-size at birth. When current z-BMI was taken into account some associations between body changes in childhood and CV properties at 6 y were no longer significant. In adolescents, the associations between growth-related body changes and CV properties were dependent on z-BMI at the time of CV study.

Current z-BMI was the anthropometric parameter with the greatest capacity to explain the variations in CV properties at 6 y. However, interindividual variations in some hemodynamic and arterial parameters were mainly explained by growth-related anthropometric changes and/or by their interaction with current z-BMI. Similar findings were observed when the associations were analyzed taking into account the exposure to factors associated with CV risk. Current z-BMI at 18 y was the anthropometric variable with the greatest capacity to explain CV variations at 18 y. Body-size changes during childhood and/or adolescence contributed to explain arterial variations through the interaction with current z-BMI or BWH z-score at birth.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2308-3425/6/3/0033/s1>. Table S1. Clinical, anthropometric hemodynamic, structural and stiffness parameters for children and adolescent reference subgroups; Table S2. Hemodynamic, structural and stiffness parameters z-score, for children and adolescent Cohorts; Table S3. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), children cohort ($n = 632$); Table S4. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), children cohort ($n = 632$); Table S5. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), children cohort ($n = 632$); Table S6. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), children cohort ($n = 632$); Table S7. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), adolescent cohort ($n = 340$); Table S8. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), adolescent cohort ($n = 340$); Table S9. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), adolescent cohort ($n = 340$); Table S10. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), adolescent cohort ($n = 340$); Table S11. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), adolescent cohort ($n = 340$); Table S12. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters (independent variables), adolescent cohort ($n = 340$); Table S13. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters and CVRFs (independent variables), children cohort ($n = 632$) (Enter Method); Table S14. Multiple linear regression analysis between CV parameters z-scores (dependent variables) and anthropometric parameters and CVRFs (independent variables), adolescent cohort ($n = 340$) (Enter Method)

Author Contributions: Conceptualization, D.B. and Y.Z.; Formal analysis, J.M.C., D.B. and Y.Z.; Funding acquisition, D.B. and Y.Z.; Investigation, D.B. and Y.Z.; Methodology, J.M.C., V.G.-E., A.Z., M.M., C.S., D.B. and Y.Z.; Project administration, D.B. and Y.Z.; Visualization, J.M.C., D.B. and Y.Z.; Writing—original draft, J.M.C., D.B. and Y.Z.; Writing—review and editing, J.M.C., V.G.-E., A.Z., M.M., C.S., P.C., D.B. and Y.Z.

Funding: This research was funded by Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), Ministry for Social Development (MIDES), United Nations Children’s Fund (UNICEF), grant number/code: FSPI_X_2015_1_108484, PRSCT-008-020; and extrabudgetary funds provided by CUiiDARTE.

Acknowledgments: We thank the children, adolescents and their families for their participation in the study. The authors thank the technical staff from CUiiDARTE and IECON (Lic. Cecilia Toledo and Lucía Nuñez). ELBU Study (IECON; <http://fcea.edu.uy/estudio-del-bienestar-multidimensional-en-uruguay.html>) is directed by Martín Leites, Gonzalo Salas and Andrea Vigorito.

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

Abbreviations

AIx	central (aortic) augmentation index
AIx@75	AIx adjusted to a 75 beats/min heart rate
AP	central (aortic) augmented pressure
BH	body height
BMI	body mass index
BW	body weight
BWH	body weight for body height
cBP	central (aortic) blood pressure
CCA	common carotid artery
CFA	common femoral artery
cfPWV	carotid-femoral pulse wave velocity
CRFs	cardiovascular risk factors
CV	cardiovascular
CVD	cardiovascular disease
DD	diastolic arterial diameter
EM	pressure-strain arterial elastic modulus
HBP	high blood pressure levels
HR	heart rate
IMT	intima-media thickness
LBW	low birth weight
MLR	multiple linear regression models
mos.	Months
MV	mean value
Pb	amplitude of the cBP backward component
pBP	peripheral (brachial) blood pressure
pDBP	peripheral (brachial) diastolic blood pressure
Pf	amplitude of the cBP forward component
pMBP	peripheral (brachial) mean blood pressure
pPP	peripheral (brachial) pulse pressure
pSBP	peripheral (brachial) systolic blood pressure
PWA	pulse wave analysis
SD	systolic arterial diameter
STD	standard deviation
VIF	variance inflation factor
y	years old
z	z-score

References

1. Ayer, J.G.; Harmer, J.A.; Nakhla, S.; Xuan, W.; Ng, M.K.; Raitakari, O.T.; Marks, G.B.; Celermajer, D.S. HDL-cholesterol, blood pressure, and asymmetric dimethylarginine are significantly associated with arterial wall thickness in children. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2009**, *29*, 943–949. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Umer, A.; Kelley, G.A.; Cottrell, L.E.; Giacobbi, P., Jr.; Innes, K.E.; Lilly, C.L. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: A systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health* **2017**, *17*, 683. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Weihrauch-Blüher, S.; Schwarz, P.; Klusmann, J.H. Childhood obesity: Increased risk for cardiometabolic disease and cancer in adulthood. *Metabolism* **2019**, *92*, 147–152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Huxley, R.; Neil, A.; Collins, R. Unravelling the fetal origins hypothesis: Is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* **2002**, *360*, 659–665. [[CrossRef](#)]
5. Leunissen, R.W.; Kerkhof, G.F.; Stijnen, T.; Hokken-Koelega, A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* **2009**, *301*, 2234–2242. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lule, S.A.; Elliott, A.M.; Smeeth, L.; Webb, E.L. Is birth weight associated with blood pressure among African children and adolescents? A systematic review. *J. Dev. Orig. Health Dis.* **2018**, *9*, 270–280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. da Silva Linhares, R.; Gigante, D.P.; de Barros, F.C.; Horta, B.L. Carotid intima-media thickness at age 30, birth weight, accelerated growth during infancy and breastfeeding: A birth cohort study in Southern Brazil. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0115166.
8. Adair, L.S.; Fall, C.H.D.; Osmond, C.; Stein, A.D.; Martorell, R.; Ramirez-Zea, M.; Sachdev, H.S.; Dahly, D.L.; Bas, I.; Norris, S.A.; et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: Findings from five birth cohort studies. *Lancet* **2013**, *382*, 525–534. [[CrossRef](#)]
9. Ong, K.K.; Ahmed, M.L.; Emmett, P.M.; Preece, M.A.; Dunger, D.B. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study. *BMJ* **2000**, *320*, 967–971. [[CrossRef](#)]
10. Jansen, M.A.C.; Uiterwaal, C.S.P.M.; van der Ent, C.K.; Grobbee, D.E.; Dalmeijer, G.W. Excess early postnatal weight gain and blood pressure in healthy young children. *J. Dev. Orig. Health Dis.* **2019**, *30*, 1–7. [[CrossRef](#)]
11. Law, C.M.; de Swiet, M.; Osmond, C.; Fayers, P.M.; Barker, D.J.; Cruddas, A.M.; Fall, C.H. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* **1993**, *306*, 24–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Marinkovic, T.; Toemen, L.; Kruithof, C.J.; Reiss, I.; van Osch-Gevers, L.; Hofman, A.; Franco, O.H.; Jaddoe, V.W.V. Early infant growth velocity patterns and cardiovascular and metabolic outcomes in childhood. *J. Pediatr.* **2017**, *186*, 57–63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Garcia-Espinosa, V.; Bia, D.; Castro, J.; Zinovev, A.; Marin, M.; Giachetto, G.; Chiesa, P.; Zócalo, Y. Peripheral and central aortic pressure, wave-derived reflection parameters, local and regional arterial stiffness and structural parameters in children and adolescents: Impact of body mass index variations. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* **2018**, *25*, 267–280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Zócalo, Y.; Ungerfeld, R.; Pérez-Clariget, R.; Bia, D. Maternal nutritional restriction during gestation impacts differently on offspring muscular and elastic arteries and is associated with increased carotid resistance and ventricular afterload in maturity. *J. Dev. Orig. Health Dis.* **2019**, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Zócalo, Y.; Curcio, S.; García-Espinosa, V.; Chiesa, P.; Giachetto, G.; Bia, D. Comparative analysis of arterial parameters variations associated with inter-individual variations in peripheral and aortic blood pressure: Cross-sectional study in healthy subjects aged 2–84 years. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* **2017**, *24*, 437–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Zócalo, Y.; Castro, J.M.; García-Espinosa, V.; Curcio, S.; Chiesa, P.; Giachetto, G.; Cabrera-Fischer, E.I.; Bia, D. Forward and backward aortic components and reflection indexes in children and adolescents: Determinants and role in high pressure states. *Curr. Hypertens. Rev.* **2018**, *14*, 137–153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Amarante, V.; Arim, R.; Severi, C.; Vigorito, A.; Aldabe, I.; de Melo, G.; Rodríguez, A.; Salas, G. *El Estadonutricional de los Niños/as y las Políticas Alimentarias*; Programa Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD)-UNICEF: Montevideo, Uruguay, 2007.

18. Lurbe, E.; Agabiti-Rosei, E.; Cruickshank, J.K.; Dominiczak, A.; Erdine, S.; Hirth, A.; Invitti, C.; Litwin, M.; Mancia, G.; Pall, D.; et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 1887–1920. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. García-Espinosa, V.; Curcio, S.; Marotta, M.; Castro, J.M.; Arana, M.; Peluso, G.; Chiesa, P.; Giachetto, G.; Bia, D.; Zócalo, Y. Changes in central aortic pressure levels, wave components and determinants associated with high peripheral blood pressure states in childhood: Analysis of hypertensive phenotype. *Pediatr. Cardiol.* **2016**, *37*, 1340–1350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Diedenhofen, B.; Musch, J. Cocor: A comprehensive solution for the statistical comparison of correlations. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0121945. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Evelein, A.M.; Visseren, F.L.; van der Ent, C.K.; Grobbee, D.E.; Uiterwaal, C.S. Excess early postnatal weight gain leads to thicker and stiffer arteries in young children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 794–801. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Belfort, M.B.; Rifas-Shiman, S.L.; Rich-Edwards, J.; Kleinman, K.P.; Gillman, M.W. Size at birth, infant growth, and blood pressure at three years of age. *J. Pediatr.* **2007**, *151*, 670–674. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Ben-Shlomo, Y.; McCarthy, A.; Hughes, R.; Tilling, K.; Davies, D.; Smith, G.D. Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: The Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension* **2008**, *52*, 638–644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Adair, L.S.; Martorell, R.; Stein, A.D.; Hallal, P.C.; Sachdev, H.S.; Prabhakaran, D.; Wills, A.K.; Norris, S.A.; Dahly, D.L.; Lee, N.R.; et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: When does weight gain matter? *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 1383–1392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Jones, A.; Charakida, M.; Falaschetti, E.; Hingorani, A.D.; Finan, N.; Masi, S.; Donald, A.E.; Lawlor, D.A.; Smith, G.D.; Deanfield, J.E. Adipose height growth through childhood blood pressure status in a large prospective cohort, s.t.u.d.y. *Hypertension* **2012**, *59*, 919–925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Tilling, K.; Davies, N.; Windmeijer, F.; Kramer, M.S.; Bogdanovich, N.; Matush, L.; Patel, R.; Smith, G.D.; Ben-Shlomo, Y.; Martin, R.M. Is infant weight associated with childhood blood pressure? Analysis of the promotion of breastfeeding intervention trial (probit) cohort. *Int. J. Epidemiol.* **2011**, *40*, 1227–1237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Skilton, M.R.; Marks, G.B.; Ayer, J.G.; Garden, F.L.; Garnett, S.P.; Harmer, J.A.; Leeder, S.R.; Toelle, B.G.; Webb, K.; Baur, L.A.; et al. Weight gain in infancy and vascular risk factors in later childhood. *Pediatrics* **2013**, *131*, 1821–1828. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Vianna, C.A.; Horta, B.L.; Gigante, D.P.; de Barros, F.C. Pulse wave velocity at early adulthood: Breastfeeding and nutrition during pregnancy and childhood. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0152501. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Pais, C.; Correia-Costa, L.; Moura, C.; Mota, C.; Severo, M.; Guerra, A.; Areias, J.C.; Schaefer, F.; CaldasAfonso, A.; Barros, H.; et al. Accelerated growth during childhood is associated with increased arterial stiffness in prepubertal children. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *204*, 83–85. [[CrossRef](#)]
30. Huxley, R.R.; Shiell, A.W.; Law, C.M. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: A systematic review of the literature. *J. Hypertens.* **2000**, *18*, 815–831. [[CrossRef](#)]
31. Law, C.M.; Shiell, A.W. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J. Hypertens.* **1996**, *14*, 935–941. [[CrossRef](#)]
32. Kelishadi, R.; Haghdoust, A.A.; Jamshidi, F.; Aliramezany, M.; Moosazadeh, M. Low birthweight or rapid catch-up growth: Which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatr. Int. Child Health* **2015**, *35*, 110–123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Martyn, C.N.; Greenwald, S.E. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* **1997**, *350*, 953–955. [[CrossRef](#)]
34. Uiterwaal, C.S.; Anthony, S.; Launer, L.J.; Witteman, J.C.; Trouwborst, A.M.; Hofman, A.; Grobbee, D.E. Birth weight, growth, and blood pressure: An annual follow-up study of children aged 5 through 21 years. *Hypertension* **1997**, *30*, 267–271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Adair, L.S.; Cole, T.J. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension* **2003**, *41*, 451–456. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Nishina, M.; Kikuchi, T.; Yamazaki, H.; Kameda, K.; Hiura, M.; Uchiyama, M. Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens. Res.* **2003**, *26*, 281–288. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Leunissen, R.W.; Kerkhof, G.F.; Stijnen, T.; Hokken-Koelega, A.C. Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness. *Horm. Res. Paediatr.* **2012**, *77*, 394–401. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Chen, X.; Wang, Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* **2008**, *117*, 3171–3180. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Thiering, E.; Bruske, I.; Kratzsch, J.; Hoffmann, B.; Herbarth, O.; von Berg, A.; Schaaf, B.; Wichmann, H.E.; Heinrich, J.; LISAPlus Study Group. Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. *J. Hypertens.* **2012**, *30*, 1114–1121. [\[CrossRef\]](#)
40. Hof, M.H.; Vrijkotte, T.G.; de Hoog, M.L.; van Eijsden, M.; Zwinderman, A.H. Association between infancy BMI peak and body composition and blood pressure at age 5–6 years. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e80517. [\[CrossRef\]](#)
41. Peluso, G.; Garcia-Espinosa, V.; Curcio, S.; Marota, M.; Castro, J.; Chiesa, P.; Giachetto, G.; Bia, D.; Zócalo, Y. High central aortic rather than brachial blood pressure is associated with carotid wall remodeling and increased arterial stiffness in childhood. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* **2017**, *24*, 49–60. [\[CrossRef\]](#)
42. Skilton, M.R.; Sullivan, T.R.; Ayer, J.G.; Garden, F.L.; Harmer, J.A.; Leeder, S.R.; Toelle, B.G.; Webb, K.; Marks, G.B.; Celermajer, D.S. Weight gain in infancy is associated with carotid extra-medial thickness in later childhood. *Atherosclerosis* **2014**, *233*, 370–374. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. McCloskey, K.; Burgner, D.; Carlin, J.B.; Skilton, M.R.; Cheung, M.; Dwyer, T.; Vuillermin, P.; Ponsonby, A.L.; BIS Investigator Group. Infant adiposity at birth and early postnatal weight gain predict increased aortic intima-media thickness at 6 weeks of age: A population-derived cohort study. *Clin. Sci. (Lond.)* **2016**, *130*, 443–450. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo 3: Encuesta nutricional de Proyecto “Patrón de crecimiento, estado nutricional y calidad de alimentación en la primera infancia: análisis de su impacto sobre la estructura y función vascular y el riesgo cardiovascular relativo en niños uruguayos”



Universidad
Católica del
Uruguay



CUIDARTE
Unidad de Investigación y
Evaluación de la Salud

Número de Formulario (Cí niño) _____

Encuesta de Salud del niño

Su participación en este estudio es muy importante para conocer los factores que predisponen a los principales problemas de salud en los niños uruguayos. Gracias por haber aceptado participar. Por favor, intente contestar de la mejor manera posible cada pregunta.

Marque con una (X) su respuesta y complete con letra legible.

Es posible que nos contactemos con Ud. en caso de que sea necesario verificar algún dato.

Datos del niño y de la madre

Sexo del niño ☐ Masculino ☐ Femenino, Cédula de identidad del niño: _____

Nombre del niño _____ Edad _____ años

Fecha nacimiento del niño: Día _____ Mes _____ Año _____

Centro de salud donde se atiende: _____ Barrio en el que vive: _____

Nombre de la madre _____ Edad de la madre _____ años

Cédula de identidad de la madre: _____

Centro de salud donde controló su embarazo: _____

Teléfono de contacto: _____ Celular Primero _____ Celular Segundo _____

Actividad física del niño

1. ¿Tu hijo tiene clases de educación física en el jardín? ☐ No ☐ Si

2. ¿Cuántas clases de educación física tuvo tu hijo en la última semana que asistió al jardín?

☐ No tuvo clase de educación física en los últimos 7 días.

☐ Mi hijo tuvo _____ clases, con duración de _____ minutos cada clase. Por ejemplo: si habitualmente tiene una hora y media, por favor anota: 90 minutos

3. Fuera del jardín ¿Tu hijo practica algún deporte con profesor en club, gimnasio, baby football, escuela de deporte, de baile, de lucha, natación, etc? () No () Si

4. ¿En la última semana, cuántas veces practicó?

☐ No tuvo práctica en los últimos 7 días.

☐ Mi hijo tuvo _____ prácticas, con duración de _____ minutos cada clase.

5. ¿Cuál fue la actividad? _____

6. ¿En la última semana que tu hijo asistió al jardín, salió a caminar, anduvo en bicicleta, corrió, jugó a la pelota, patinó en su tiempo libre durante la última semana? No tengas en cuenta las actividades ya contestadas en las preguntas anteriores.

☐ No. ☐ Si, mi hijo hizo _____ días por semana, con un promedio de _____ minutos por día.

7. ¿En la última semana que tu hijo asistió al jardín, cuantos días se trasladó andando el de un lugar a otro en BICICLETA?

Por ejemplo a la casa de los abuelos, al jardín ó a otro lugar.

☐ Nunca.

☐ Si se trasladó en bicicleta _____ día(s) en la última semana con un promedio de _____ minutos por día

8. ¿En la última semana que tu hijo asistió al jardín, cuantos días se trasladó de un lugar a otro CAMINANDO?
Por ejemplo, a la casa de los abuelos, al jardín ó a otro lugar.

Nunca.

☐ Si. [] [] día (s) en la última semana. Con un promedio de [] [] minutos por día.

☐

9. ¿Cuánto tiempo al día tu hijo ve entre semana la TV incluyendo DVD y videos en su tiempo libre?

[] [] minutos, por día.

10. ¿Cuántas horas al día entre semana juega tu hijo mirando o leyendo libros, jugando con muñecas, con autitos, pintando durante su tiempo libre?

[] [] minutos, por día.

11. ¿Cuánto tiempo al día entre semana está tu hijo habitualmente utilizando la computadora, celbailta, Tablet o celular?

[] [] minutos, por día.

12. ¿Cuánto tiempo entre semana duerme tu hijo? Anota de forma separada el tiempo que duerme por la noche y el que duerme en la siesta durante el día.

Promedio de horas por la noche: [] [] horas, [] [] minutos

Promedio de horas por el día (Siesta): [] [] horas, [] [] minutos

13. ¿A qué hora se duerme habitualmente tu hijo de noche los días que tiene jardín?

A las [] [] horas, [] [] minutos

14. ¿A qué hora tu hijo se despierta normalmente los días que va al jardín?

A las [] [] horas, [] [] minutos

Alimentación del niño

15. ¿Tu hijo fue amamantado con leche materna?

☐ No

☐ Si. Hasta los _____ meses de edad

☐ Si, Pero no sé por cuánto tiempo

16. ¿Tu hijo recibió fórmula para lactantes (complemento en lata o caja)?

☐ No

☐ Si. Desde el nacimiento hasta los _____ meses de edad

☐ Si. Desde _____ meses hasta los _____ meses

☐ Si, Pero no sé por cuánto tiempo

17. ¿Cuándo comenzó tu hijo a tomar leche de vaca (en polvo o fluida)?

☐ No toma, ni ha tomado

☐ Si. Desde el nacimiento

☐ Si. Desde _____ meses

18. ¿Con qué edad empezaste a ofrecer a tu hijo alimentos sólidos (Galletitas, pan, verduras, frutas, carnes u otros tipos de alimentos), diferentes a la leche materna, formula láctea infantil o leche de vaca?

☐ Con _____ meses de edad

☐ No lo sé / No me acuerdo

19. ¿Con qué edad tu hijo ha comenzado a comer la comida del resto de la familia?

☐ Con _____ meses de edad () No lo sé / No me acuerdo

20. ¿Qué comidas y entrecomidas comió ayer tu hijo?

- ☐ Desayuno
 ☐ Picotea a media mañana
 ☐ Almuerzo
 ☐ Picotea luego del almuerzo
 ☐ Merienda
 ☐ Picotea luego de la merienda
 ☐ Cena
 ☐ Picotea luego de la cena

Si desayuna ¿qué toma habitualmente en el desayuno?

- ☐ Leche sola
 ☐ Leche con cocoa
 ☐ Leche con café
 ☐ Refrescos o jugos
 ☐ Leche chocolatada o saborizada
 ☐ Yogur
 ☐ Nada
 ☐ Otros

¿Qué come habitualmente en el desayuno?

- ☐ Nada
 ☐ Obleas, waffles, playeras
 ☐ Pan solo
 ☐ Pan con manteca
 ☐ Pan con dulce
 ☐ Pan con pate
 ☐ Alfajores
 ☐ Galletitas saladas
 ☐ Galletitas rellenas
 ☐ Galletitas dulces
 ☐ Bizcochos
 ☐ Frutas
 ☐ Otros

21. Selecciona una opción por afirmación

	Nunca	Rara vez	A veces	Casi siempre	Siempre
21.1 La comida que se come en la casa es casera	☐	☐	☐	☐	☐
21.2 Se come comida comprada lista para consumir	☐	☐	☐	☐	☐
21.3 Se come papas fritas congeladas, papas noisette, caritas, croquetás, papas rostie	☐	☐	☐	☐	☐
21.4 Se come Nuggets, panchos, hamburguesas	☐	☐	☐	☐	☐
21.5 Se comen fiambres	☐	☐	☐	☐	☐

21. Selecciona una de las opciones

	No consume	De vez en cuando	Al menos 1 o 2 veces por semana	3 o más veces a la semana	Diariamente
22.1 ¿Tu hijo come frutas?	☐	☐	☐	☐	☐
22.2 ¿Tu hijo come verduras diferentes a la papa, boniato y choclo?	☐	☐	☐	☐	☐
22.3 ¿Tu hijo come lentejas, porotos, garbanzos?	☐	☐	☐	☐	☐
22.4 ¿Tu hijo come pescado fresco, congelado o en lata?	☐	☐	☐	☐	☐
22.5 ¿Tu hijo come golosinas?	☐	☐	☐	☐	☐

23. ¿En esta última semana cuantos días tú hijo comió golosinas? _____ días

24. ¿En esta última semana cuantos días tomó tu hijo jugos o refrescos envasados o en polvo? _____ días

¿Cuántos vasos toma por día? _____ por día

25. ¿En esta última semana cuantos días tú hijo comió papitas, chizitos u otro tipo de snaks que contengan sal? _____ días

26. ¿Cuántas frutas comió tu hijo en el día de ayer? _____ Cuáles? _____

27. ¿Tu hijo comió verduras en el día de ayer? ☐ No ☐ Si
En el almuerzo Cuáles? _____ En la cena. Cuáles? _____

28. ¿Tu hijo le agrega sal a la comida? ☐ No ☐ Si

29. Indique cuantas veces en la última semana tu hijo llevó para la MERIENDA EN EL JARDIN (si no los lleva ponga 0):**Veces por semana**

Papitas, chizitos u otro tipo de snacks que contengan sal	☐
Chocolates, alfajores, galletitas rellenas, obleas, waffles, galletitas sin relleno	☐
Golosinas	☐
Fruta	☐
Lácteos	☐
Alimentos caseros ¿Cuáles? _____	☐
Jugos o refrescos envasados o en polvo	☐

En las siguientes preguntas, por favor, seleccione una única respuesta.**30. ¿Piensas que tu hijo está...**

- ☐ Demasiado delgado. ☐ Delgado. ☐ Con peso adecuado.
☐ Con sobrepeso. ☐ Con demasiado sobrepeso.

31. ¿Te preocupa que tu hijo coma demasiado?

- ☐ No me preocupa. ☐ Me preocupa. ☐ Estoy muy preocupado.

32. En tu ausencia o del padre ¿Quien se encarga de cuidar o alimentar a tu hijo?

- ☐ Abuelos ☐ Tíos ☐ Vecinos
☐ Hermanos ☐ Persona remunerada ☐ Otros

33. ¿Habitualmente le das a tu hijo dinero para comprar comida antes, durante o después del jardín?

- ☐ No. ☐ Sí.

34. De las siguientes afirmaciones, por favor, selecciona una de las opciones**Nunca Rara vez A veces Casi siempre Siempre**

34.1. Mi hijo tiene fruta y verdura disponible	☐	☐	☐	☐	☐
34.2. Mi hijo tiene disponibles golosinas, refrescos, jugos o snacks salados	☐	☐	☐	☐	☐
34.3. Mi hijo consume alimentos mientras juega, hace tareas o ve televisión	☐	☐	☐	☐	☐
34.4. Doy golosinas, refrescos, jugos o snacks a mi hijo como recompensa o para consolarlo	☐	☐	☐	☐	☐

35. En las siguientes preguntas selecciona una única respuesta**Nunca Rara vez A veces Casi siempre Siempre**

35.1 ¿Tu hijo canta, baila o recuerda publicidades que ve en la televisión?	☐	☐	☐	☐	☐
35.2 ¿Tu hijo te pide que le compres los productos que ve en la televisión?	☐	☐	☐	☐	☐
35.3 ¿Tu hijo te pide que le compres alimentos que regalan juguetes (Por ejemplo "cajas felices", alfajores con figuritas)?	☐	☐	☐	☐	☐
35.4 ¿Tu hijo prefiere que le compres los productos que tienen dibujos infantiles o personajes conocidos?	☐	☐	☐	☐	☐

Antecedentes de salud del niño y su familia

36. ¿Fumó la madre durante el embarazo? ☐ No. ☐ Sí

En el primer trimestre ☐ No ☐ Sí
 Segundo trimestre ☐ No ☐ Sí
 Tercer trimestre ☐ No ☐ Sí

¿Cuántos cigarrillos por día? _____

37. De los que convivían y/o conviven con el niño:

	Padre		Madre		Otro	
	No	Sí	No	Sí	No	Sí
¿Alguno fumó desde el nacimiento de tu hijo hasta su primer año?	Cigarrillo	☐	☐	Cigarrillo	☐	☐
	Tabaco	☐	☐	Tabaco	☐	☐
	Marihuana	☐	☐	Marihuana	☐	☐
¿Alguno fumó desde el primer año de tu hijo a los 3 años?	Cigarrillo	☐	☐	Cigarrillo	☐	☐
	Tabaco	☐	☐	Tabaco	☐	☐
	Marihuana	☐	☐	Marihuana	☐	☐
¿Alguno fumó desde los tres años de tu hijo hasta ahora?	Cigarrillo	☐	☐	Cigarrillo	☐	☐
	Tabaco	☐	☐	Tabaco	☐	☐
	Marihuana	☐	☐	Marihuana	☐	☐

38. En el caso de que Madre/Padre u otro fumen actualmente. Por favor indique:

¿Cuántos cigarrillos por día? _____ ¿Cuántos paquetes de tabaco por semana? _____

39. ¿Le han dicho alguna vez que tu hijo tiene:

Diabetes ☐ No. ☐ Sí. ¿Recibe tratamiento? ☐ No. ☐ Sí. ¿Requiere insulina? ☐ No ☐ Sí.
 Hipertensión arterial (presión arterial alta) ☐ No. ☐ Sí.
 Dislipemia (Colesterol alto, triglicéridos altos) ☐ No. ☐ Sí.
 Otro ☐ No. ☐ Sí. ¿Cuál? _____

40. ¿Tu hijo toma alguna medicación diariamente?

☐ No. ☐ Sí. ¿Cuál/es? _____

Si considera pertinente realice algún comentario a continuación

41. ¿Alguien de la familia tiene alguna de las siguientes condiciones? En caso afirmativo indicar quien/quienes.

Si considera pertinente realice algún comentario a continuación

Diabetes ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____
 Hipertensión arterial (Presión arterial alta) ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____
 Dislipemia (Colesterol alto, triglicéridos altos) ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____
 Otro ☐ No. ☐ Sí. ¿Cuál? _____

42. Considerando madre, padre, hermanos, abuelos y tíos de tu hijo: ¿Alguien ha tenido alguno de los siguientes? En caso afirmativo complete el enunciado.

Infarto ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____ A la edad de _____ años.Pre-infarto ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____ A la edad de _____ años.Accidente cerebro-vascular (pérdida de fuerza y/o sensibilidad de brazos y/o piernas, desviación de la cara, pérdida o dificultades para hablar de forma brusca) ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____ A la edad de _____ años.Enfermedad arterial de miembros inferiores ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____ A la edad de _____ años.

Muerte súbita ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____ A la edad de _____ años.
Otro problema/enfermedad del corazón* (ej. insuficiencia cardíaca; colocación de marcapaso; cardiopatías congénitas). ☐ No. ☐ Sí. ¿Quién? _____ A la edad de _____ años.

Datos de la madre y el hogar

43. Por favor, indique el nivel educativo máximo alcanzado por la MADRE

- | | | |
|--|--|---|
| ☐ Sin instrucción | ☐ Primaria | ☐ Ciclo básico |
| ☐ Bachillerato | ☐ Educación técnica UTU | ☐ Educación terciaria no universitaria |
| ☐ Universidad o similar | | |

Cuántos años aprobó de ese nivel _____

Por favor podría decir cuál es su Estatura _____ Qué peso tenía antes de quedar embarazada _____ Kg
Y al final del embarazo _____ Kg Cuál su peso actual _____ Kg

Cuántas personas viven en el hogar _____

44. Por favor, indica el rango TOTAL de ingreso del núcleo familiar:

- | | | |
|---|---|--|
| ☐ Menor a \$ 10.000 | ☐ De \$10.000 a \$20.000 | ☐ De \$20.000 a \$40.000 |
| ☐ De \$40.000 a \$60.000 | ☐ De \$60.000 a \$80.000 | ☐ De \$80.000 a \$100.000 |
| ☐ Más de \$100.000. | | |

Muchas gracias por sus respuestas

ESTA PARTE SERA COMPLETADO POR EL ENCUESTADOR (No complete esta sección)

Antropometría del niño por duplicado

Fecha de hoy: ____/____/____ | Peso _____ Peso _____
Talla _____ Talla _____
Circunferencia cintura _____ Circunferencia cintura _____

Carné de Salud del niño

Fecha de nacimiento ____/____/____ | Peso al nacer _____ Talla al nacer _____
Edad gestacional al nacimiento: _____

Fecha control 6 meses ____/____/____ | Peso 6 meses _____ Talla _____

Fecha control 12 meses ____/____/____ | Peso 12 meses _____ Talla _____

Fecha control 18 meses ____/____/____ | Peso 18 meses _____ Talla _____

Fecha control 24 meses ____/____/____ | Peso 24 meses _____ Talla _____

Fecha control 36 meses ____/____/____ | Peso 36 meses _____ Talla _____

Consentimiento Informado

Proyecto: Diagnóstico precoz no invasivo de alteraciones arteriales en niños:

Patrón de crecimiento, estado nutricional y calidad de la alimentación en la primera infancia: análisis de su impacto sobre la estructura y función vascular y el riesgo cardiovascular relativo en niños uruguayos

El estudio que le será realizado a su hijo/a o menor a cargo es completamente no-invasivo e inofensivo (no daña el cuerpo de la persona). El estudio requiere que el niño permanezca en reposo (sentado y/o acostado), por aproximadamente 15-25 minutos en un ambiente cómodo y tranquilo. Durante ese período se realizarán registros de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial por medio de un manguito (brazalete) pediátrico de presión colocado en el brazo (forma clásica de medir la presión arterial).

El estudio incluye una serie (secuencia) de mediciones que se irán realizando de manera ordenada. En caso de que el niño desee finalizar antes de tiempo el estudio, las mediciones realizadas hasta ese momento serán con las que se confeccione el informe diagnóstico. En caso de un estudio completo, el mismo podrá incluir:

- evaluación de las arterias carótidas (cuello), femorales (cintura) y humerales (brazo) mediante ecografía. Con ello se evaluará la distensibilidad de las arterias y el espesor de las paredes de las mismas, así como también velocidades sanguíneas.
- medición de la presión en la aorta torácica (presión aórtica central) e indicadores de rigidez y reflexiones de onda, a partir del registro y análisis de la onda del pulso de presión a nivel de la arteria radial (muñeca). Para ello, se apoyará durante 20-30 segundos un sensor de forma similar a un lápiz (tonómetro de aplanamiento) sobre la piel de su muñeca, donde habitualmente puede tomarse el pulso arterial. La parte del tonómetro que se aplica sobre la piel es chata, no provoca ningún tipo de riesgo específico.
- medición de la presión aórtica central e indicadores de rigidez y reflexiones de onda, gasto cardíaco, rigidez aórtica y resistencias vasculares periféricas mediante sistema oscilométrico no-invasivo: para este fin se colocará un manguito de presión arterial colocado en el brazo que se insuflará automáticamente en períodos de aproximadamente 3-5 minutos.
- medición de la rigidez de la arteria aorta mediante medición de la velocidad de la onda del pulso carótido-femoral. Para ello se colocarán sobre la piel situada por encima de la arteria carótida (en el cuello) y de la arteria femoral (en la cintura) un tonómetro de aplanamiento (ver arriba) que permite registrar la forma de la onda del pulso en las arterias carótida y femoral.
- medición del índice tobillo-brazo: para este fin se le tomara la presión, mediante empleo de esfigmomanómetros (mediciones habituales) y/o velocímetros doppler, en sus tobillos y en sus brazos.

La evaluación incluye un breve cuestionario médico, nutricional, el análisis del carnet de salud del niño, y la medición de su peso y altura.

El estudio no provoca más molestias que las detalladas. No implicará el uso de ningún tipo de medicación.

Consentimiento

Dejo constancia de mi consentimiento para que al menor que se encuentra a mi cargo se le realice el mencionado estudio arterial. Este consentimiento es dado libremente y por mi voluntad, en pleno uso de mis facultades mentales y siendo legalmente apto para esta determinación, luego de haber recibido las explicaciones relacionadas a los estudios diagnósticos a realizarse y de haberseme dado la oportunidad de realizar consultas y de haberseme respondido las mismas.

Declaro que se me ha informado de los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la evaluación diagnóstica, y que he leído el documento de información y el presente documento.

Sistema arterial de niños y adolescentes: asociación con cambios corporales durante el crecimiento

Autorizo a los responsables del proyecto a utilizar los resultados del estudio con fines de investigación y/o desarrollo; habiéndoseme dado seguridad de que no se identificara al niño estudiado en las presentaciones o publicaciones que puedan realizarse y de que los datos relacionados con su privacidad se manejarán en forma confidencial.

Lugar del estudio: (a) CUIiDARTE, Centro Cardiovascular, Hospital de Clínicas, Universidad de la República (UR), (b) CUIiDARTE, Servicio de Cardiología, Hospital Pereira Rossell, (c) CUIiDARTE, Facultad de Medicina, UR, (d) Espacios Comunitarios (Instituciones educativas).

Fecha: Yo,el/la abajo firmante, con C.I.:.....; y domicilio en:..... doy mi consentimiento para que al niño/a, con C.I.:....., se le realice el estudio diagnóstico mencionado.

Adicionalmente, autorizo que los registros sean utilizados para investigación científica: SI / NO (Indique con un círculo)

Firma y Aclaración del adulto responsable:

Teléfono del adulto responsable:

Firma del responsable del estudio arterial:

Investigador Responsable, Prof. Ag.Dr. Daniel Bia

Tel. 29243414 (3313), dbia@fmed.edu.uy



Control de salud

Control de salud



Ecografía de cadera	Fecha	Resultado
---------------------	-------	-----------

Anexo 6: Software WHO Anthro y WHO Anthro Plus

Anthropometric calculator

Help

Date of visit: 12/03/2020

Sex: ☒ Female ☐ Male

Date of birth: 12/03/2016
☐ Approximate date
☐ Unknown date
 Age: 4yr 0mo (48mo)

Weight (kg): 9.00 BMI: 17.2

Length/height (cm): 73.00

Measured: ☒ Recumbent ☐ Standing

Oedema: ☒ No ☐ Yes

Head circumference (cm): 45.00

MUAC (cm): 15.00

Triceps skinfold (mm): 8.00

Subscapular skinfold (mm): 7.00

Results

Measurement	Percentile	z-score	Measurement	Percentile	z-score
Weight-for-height	61.4	0.29	HC-for-age	NA	-3.05
Weight-for-age	NA	-4.31	MUAC-for-age	18.2	-0.91
Height-for-age	NA	-7.06	TSF-for-age	39.1	-0.28
BMI-for-age	89.8	1.27	SSF-for-age	73.0	0.61

Individual assessment

Individual assessment | Selected child | Help

Children

- ☒ Kwanza, Kofi (1)
- ☐ Lopez, Flora (2)
- ☐ Smith, Jane (3)
- ☐ Cageot, Roger (4)
- ☐ Wang, Tim (11)
- ☐ Hamadeh, Leila (12)

New child

First name: ...

Last name: ...

Sex: ☐ Female ☒ Male

Child ID: ...

Date of birth: 15/03/2014
☒ Approximate date
 Age: 5yr 11mo (71mo)

Mother: Cageot, Berthe Pâquerette (11)
 Created by WHO/AnthroPlus, last updated by NA (22/10/2008)

Father: Wang, Ho (10)
 Created by WHO/AnthroPlus, last updated by NA (16/10/2008)

Address: ...
 NA

Visits

Date	Observer ID	Weight (kg)	Oedema	Recumbent	Ln/ht (cm)
(No visit selected)					

(No visit selected)

Measurement	Percentile	z-score
Weight-for-age	NA	NA
Length-for-age	NA	NA
BMI-for-age	NA	NA

Select all | Deselect All