

Mesa Redonda: Obesidad: su impacto sobre el metabolismo y la salud vascular

Tema: Disfunción del endotelio vascular en pacientes obesos

Autor: Dra. Cecilia Martínez Costa

Fecha: Viernes 25 de marzo

1. Introducción

Entre los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que favorecen el desarrollo de la arteriosclerosis desde la edad pediátrica destacan por su relevancia el sobrepeso y, sobre todo, la obesidad que están alcanzando una prevalencia creciente en las sociedades occidentales, especialmente, en España (1,2,3,3,5,6). Este trastorno nutricional condiciona complicaciones de inicio cada vez más temprano, como hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, síndrome metabólico, esteatosis hepática, enfermedad biliar y trastornos ortopédicos, respiratorios y psicológicos. Otros grupos de niños con FRCV son los portadores de dislipemia familiar especialmente los que tienen un patrón de lípidos plasmáticos con LDL elevada y HDL disminuida. Se consideran también de riesgo aquellos niños sanos con extensa historia familiar de enfermedades cardiovasculares y muertes precoces (en hombres < 55 años y en mujeres < 65 años).

Es conocido que la fase preclínica de la arteriosclerosis comienza en la infancia habiéndose descrito alteraciones muy precoces que progresan lentamente y que, por lo común, no generan complicaciones isquémicas hasta la edad adulta (7,8,9,10,11). En este sentido, en los últimos años, se han desarrollado diversas técnicas de imagen enfocadas a determinar el grado de afectación arterial en sujetos con FRCV (tabla 1). Entre ellas, las técnicas no invasivas basadas en ultrasonidos, están constituyendo un importante estímulo para desarrollar programas de detección precoz y para valorar los efectos de la intervención en la población pediátrica (12,14,14,15). Algunos estudios han valorado cambios morfológicos a nivel de la pared arterial midiendo el grosor de la intima-media (GIM) en la arteria carótida, relacionando su incremento progresivo con la gravedad y la extensión de la enfermedad arterial coronaria y los accidentes vasculares (16,17,18,19,20). Los trabajos realizados hasta el momento en niños y adolescentes han estudiado el GIM para determinar el daño vascular en pacientes con FRCV, principalmente niños obesos (19,20,21). Sin embargo, diversos autores han concluido que el GIM demuestra ya una lesión estructural de la pared arterial por lo que se ha propuesto la medida de los parámetros de rigidez arterial mediante técnicas de ultrasonidos de alta resolución como reflejo de una disfunción más precoz y por ello, posiblemente, reversible (14).

Hasta el momento, la mayoría de estos estudios se han realizado en adultos y concluyen que el incremento de la rigidez arterial en la arteriosclerosis constituye un buen predictor de eventos cardiovasculares independiente de los factores clásicos (14,22,23,24). Se postula que en la arteriosclerosis existiría una disfunción endotelial probablemente relacionada con inflamación local, sugiriendo que los FRCV ejercerían un efecto deletéreo sobre la elasticidad arterial a través de dicha disfunción (25). En niños y adolescentes, diversos estudios han puesto en evidencia que parámetros funcionales como la velocidad de la onda del pulso (PWV), tiene una correlación significativa con FRCV y que aumenta gradualmente con la edad en ambos sexos. En adultos

jóvenes, este parámetro se ha establecido como una buena medida de la rigidez arterial que predice la enfermedad cardiovascular (26,27).

Otros parámetros utilizados para medir la rigidez arterial como la compliance arterial (parámetro CA) evalúa la función de la arteria estudiada como una estructura hueca. El módulo elástico (parámetro Ep) mide la rigidez intrínseca del material de la pared arterial y guarda relación inversa con su elasticidad 26. Dos parámetros utilizados en adultos han sido el índice beta de rigidez que valora las propiedades elásticas de la pared arterial independientemente de la presión de distensión y el índice de aumento (parámetro IA) como índice indirecto para valorar la elasticidad a nivel aórtico.

2. Medición de la rigidez arterial y del GIM mediante ultrasonidos de alta resolución

-Medida de la rigidez arterial: las mediciones se realizan en la carótida común derecha, mediante ecógrafo Aloka alfa-10 con la aplicación denominada EchoTracking® según procedimiento descrito por Laurent y cols. (26). Con esta técnica se obtiene: a) Registro gráfico de la onda de pulso; b) Diámetro arterial máximo o sistólico (Ds) correspondiente al punto más elevado de cada pulso representando el momento en el que el vaso estaba sometido a mayor presión (Presión arterial sistólica -PAS-); c) Diámetro arterial mínimo o diastólico (Dd) correspondiente al punto más bajo, momento en el que la presión a la que estaba sometido el vaso era la mínima (Presión arterial diastólica -PAD-). Tras haber hecho las 3 determinaciones de la presión arterial, se calcula la media de la PAS y de la PAD y se introduce en el programa EchoTacking suponiendo que la presión arterial a nivel de la arteria braquial era igual a la de la carótida. Con los datos recogidos, el programa aplica una serie de ecuaciones para calcular los 5 parámetros relacionados con la elasticidad arterial:

- Compliance arterial (CA): $\pi (Ds^2 - Dd^2) / 4(PAS - PAD)$. Unidades: mm²/kPa
- Módulo elástico (Ep): $(PAS - PAD) Dd / (Ds - Dd)$. Unidades: kPa
- Índice de rigidez (β): $\ln (PAS - PAD) / [(Ds - Dd) / Dd]$.
- Velocidad de onda de pulso (PWV): Distancia / Δt . Unidades: m/s
- Índice de aumento (IA): $(D2 - D1) 100 / (Ds - Dd)$. Unidades: porcentaje.

-Medida del GIM: se mide en la misma localización señalada para las exploraciones funcionales, en la pared posterior de la carótida común utilizando una sonda lineal y aplicando los criterios establecidos en el consenso de Mannheim 27. Se debe obtener el promedio de tres medidas diferentes y su valor máximo.

3. Estudios realizados sobre disfunción vascular en niños

Con estos antecedentes nos planteamos diversos estudios en niños con FRCV dirigidos a estudiar un marcador funcional de disfunción vascular que precediera a los cambios estructurales permitiendo el inicio de medidas preventivas en fase preclínica. Analizamos diversos índices de rigidez de la pared arterial mediante ultrasonografía doppler de alta resolución para definir su utilidad como marcador precoz de daño vascular frente a los primeros cambios estructurales reflejados en el GIM 28. Se estudiaron 99 niños (8-16 años) divididos en dos grupos: 65 niños con FRCV (45 obesos, 20 dislipémicos) y 34 controles. Se recogieron variables antropométricas y bioquímicas. Se midieron parámetros funcionales de rigidez arterial (compliance arterial, módulo elástico, índice beta de rigidez, velocidad de la onda de pulso e índice de aumento) y el GIM. Para

definir obesidad se calculó el Z-score del índice de masa corporal (IMC) y se consideró obesidad cuando fue $> +2$ DE, equivalente a un IMC de 30 kg/m^2 a los 19 años (29).

Los principales resultados mostraron que los niños obesos presentaban alteraciones vasculares funcionales significativas respecto a los controles (tabla 2). En dislipémicos constatamos diferencias significativas en la CA respecto a controles. En niños obesos observamos una alteración de la elasticidad arterial de aparición más temprana que en los niños con dislipemia. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el GIM entre grupos sugiriendo que este parámetro estructural se altera más tardíamente.

En resumen, la medida ultrasonográfica de la rigidez arterial es un procedimiento sensible que puede resultar más precoz que el GIM para detectar disfunción vascular en niños con FRCV. La aplicación sistemática de estas técnicas podría tener importantes implicaciones preventivas, pues significaría que dispondríamos de un marcador de arteriosclerosis en la fase preclínica de la enfermedad. La detección de alteraciones funcionales en niños susceptibles permitiría beneficiarse de la aplicación de medidas terapéuticas precoces, con el fin de evitar o retrasar el desarrollo de arteriosclerosis cuando alcancen la etapa adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32.
2. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, et al.; AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab* 2005;49(2):71-6.
3. Aranceta Bartrina J, Serra-Majem LL, Foz-Sala M, Moreno-Estevan B, y grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005;125: 460-6.
4. International Obesity TaskForce. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006;1:26-32.
5. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescent and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-50.
6. Baker S, Barlow S, Cochran W, et al. Overweight children and adolescents: A clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:533-43.
7. Cook S. The metabolic syndrome: Antecedents of adult cardiovascular disease in pediatrics. *J Pediatr* 2004;145:427-30.
8. Oren A, Vos LE, Litereaal CS, Gorissen WH, Grobde DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: New perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol* 2004;14:8-16.
9. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics* 2006;118:1447-54.
10. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002; 90:3L-7L.
11. Kavey RW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003;107:1562-6.
12. Charakida M, Deanfield JE, Halcox JPI. Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 538-545.
13. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res* 2005;58:173-8.
14. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
15. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1683-91.

16. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-6.
17. Raitakari OT, Juonala M, Kahonem M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-83.
18. Oren A, Vos LF, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DF, Bots ML. Change body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults Study. *Int J Obes Relat Metab* 2003;27:1383-90.
19. Demircioglu F, Koçyigit A, Arslan N, Çakmakç H, Hzl S, Sedat AP. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:68-75.
20. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr* 2005;147:651-6.
21. Wunsh R, De Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006;118:2334-40.
22. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis- The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-60.
23. Im JA, Lee JW, Shim Jy, Lee HR, Lee DC. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents. *J Pediatr* 2007;150:219-20.
24. Mimoun E, Aggoun Y, Pousset M, et al. Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr* 2008;153:65-70.
25. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilatation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: The impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006;117:1160-7.
26. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
27. Tuboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80
28. Núñez F, Martínez-Costa C, Sánchez-Zahonero J, et al. Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:1253-60.
29. WHO Growth Reference Data for 5-19 years [World Health Organization web site]. Available at: <http://www.who.int/growthref/en/>. Accessed November 1, 2009.

Tabla 1.

Técnicas de imagen para valorar los cambios arteriales en pacientes con FRCV

Alteración valorada	Técnica
Cambio funcional	Eco doppler de alta resolución (carótida): <ul style="list-style-type: none">▪ Compliance arterial (CA)▪ Módulo elástico (Ep)▪ Índice de rigidez (β)▪ Velocidad de onda de pulso (PWV)▪ Índice de aumento (IA) Dilatación mediada por flujo
Cambio anatómico	Grosor íntima-media (GIM) Tomografía computarizada
Mixto	Resonancia magnética

Tounian et al., Lancet 2001; Meyer et al., 2006; Im et al., 2007; Mimoun et al., 2008

Tabla 2
Resultados de los parámetros vasculares de los grupos estudiados

	Controles (n= 34)	Grupo FRCV (n= 65)	
		Obesidad (n = 45)	Dislipidemia (n = 20)
Sexo (niño/niña)	21 / 13	32 / 13	9 / 11
Edad (años)	11.6 ± 1.9	12.4 ± 2.2	11.1 ± 2.2
Z-score IMC	0.03 ± 0.7	2.6 ± 0.5 ** , ##	0.44 ± 1.1
PAS (mmHg)	101 ± 10	115 ± 12 ** , #	104 ± 12
PAD (mmHg)	56 ± 7	61 ± 8 *	57 ± 7
Índice β	3.67 ± 0.84	4.21 ± 0.96 **	4.08 ± 1.56
Ep (kPa)	38.86 ± 7.79	48.33 ± 12.33 ****	42.26 ± 14.78
CA (mm ² /kPa)	1.41 ± 0.32	1.36 ± 0.33	1.2 ± 0.44 *
IA (%)	7.73 ± 18.87	2.84 ± 12.34	12.68 ± 15.89 #
PWV (m/s)	3.70 ± 0.34	4.02 ± 0.44 ***	3.72 ± 0.96
Ds	6.48 ± 0.61	6.99 ± 0.50 **** , #	6.08 ± 1.49
Dd	5.62 ± 0.56	6.08 ± 0.43 **** , #	5.41 ± 1.33
GIM-media	0.32 ± 0.05	0.36 ± 0.04	0.33 ± 0.13
GIM-máximo	0.36 ± 0.05	0.40 ± 0.06	0.33 ± 0.15

FRCV (factores de riesgo cardiovascular); CA (Compliance arterial); Ep (Módulo elástico); β (Índice beta de rigidez); IA (Índice de aumento); PWV_β (Velocidad de la onda del pulso); Ds (Diámetro arterial mínimo o sistólico); Dd (Diámetro arterial máximo o diastólico); GIM-media (grosor íntima media-valor medio); GIM-máximo (grosor íntima media-valor máximo);

Grupos FRCV vs controles: *p<0.05, **p<0.02, *p<0.01, ****p<0.001**

Obesidad vs dislipidemia: # p<0.01