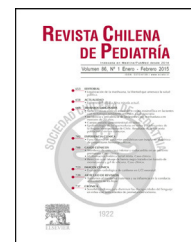




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ARTÍCULO ORIGINAL

Vasodilatación mediada por flujo en niños con sobrepeso



Diego Rodríguez^{a,b,c,*}, Mauricio Coll^a, Rafael Guerrero^a y Liliana Henao^b

^a Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia

^c Clínica San Luis, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 26 de abril de 2015; aceptado el 16 de julio de 2015

Disponible en Internet el 9 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Niños;
Obesidad;
Vasodilatación
mediada por flujo;
Enfermedad
cardiovascular;
Disfunción endotelial

KEYWORDS

Children;
Obesity;
Flow mediated
vasodilation;

Resumen

Introducción: El conocimiento actual sugiere que la enfermedad cardiovascular se origina y progresa desde la infancia y la adolescencia. La disfunción endotelial es un evento temprano y crucial en la aterosclerosis.

Pacientes y Método: Estudio prospectivo que comparó la vasodilatación mediada por flujo (VMF) en niños con sobrepeso y niños de peso normal. Para medir la VMF se utilizó transductor adecuado de ultrasonido y el método estándar.

Resultados: Ochenta y dos niños fueron incluidos; 49 eran casos (sobrepeso) y 33 controles. Los valores de VMF oscilaron entre -6 y 56% (promedio 11,1%) en niños con sobrepeso y de 0 a 29,6% (promedio 16,6%) en niños control ($p < 0,05$). Se presentó vasoconstricción paradójica en el 34,7% de los niños con sobrepeso y en ninguno de los controles ($p < 0,05$). Se encontró una asociación significativa entre vasoconstricción paradójica con obesidad central e hipertensión.

Conclusión: Los resultados de este estudio muestran que la VMF es menor en niños con sobrepeso en comparación con los niños eutróficos, por lo que es más probable que exista disfunción endotelial en ellos.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Flow mediated vasodilation in overweight children

Abstract

Introduction: Present knowledge suggests that cardiovascular disease originates and progresses from childhood and adolescence. Endothelial dysfunction is an early and crucial event in atherosclerosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: droduiguez_rangel@hotmail.com (D. Rodríguez).

Cardiovascular
disease;
Endothelial
dysfunction

Patients and Method: Prospective study that compares Flow Mediated Vasodilation (FMV) in children with overweight (OWC) and normal weight children. An ultrasound transducer a standard method were used to measure FMD.

Results: The study included 82 children, of whom 49 were cases (OWC) and 33 controls. FMV values ranged from -6 to 56% ($x=11.1\%$) in OW, and from 0 to 29.6% ($x=16.6\%$) in control children ($P<.005$). Paradoxical vasoconstriction was found in 34.7% in OWC as compared to nil in controls ($P<.005$). A significant association was found between vasoconstriction and central obesity and hypertension.

Conclusion: The results of this study show that FMV is lower in obese compared to normal children; thus they are more likely to have endothelial dysfunction.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El conocimiento actual sugiere que la enfermedad cardiovascular se origina y progresa desde la infancia y la adolescencia^{1,2}. La disfunción endotelial es un evento temprano y crucial en la aterosclerosis, dado que se produce antes de que ocurran los cambios estructurales en los vasos y puede ser identificable desde la niñez³⁻⁵. Esta disfunción puede determinarse de forma no invasiva cuando se presenta alteración en la vasodilatación mediada por flujo (VMF)^{6,7}.

La VMF indica el efecto vasodilatador derivado de la producción local de óxido nítrico (ON) en el momento de la reperusión. Se utiliza ecografía de alta resolución para medir la VMF en la arteria braquial y se ha demostrado que es un método seguro, de bajo costo y una técnica reproducible en niños y adultos^{6,8}.

El objetivo de este estudio fue determinar las diferencias en la VMF entre niños con sobrepeso y controles normales.

Pacientes y método

Se incluyeron niños de 5 a 18 años de edad de la consulta general de pediatría y endocrinología pediátrica. Ellos y sus padres o cuidadores respondieron a un cuestionario sobre antecedentes, hábitos alimentarios, de ejercicio y tiempos sedentarios. La ingesta dietética se calculó en relación con las necesidades de energía esperadas, la actividad física y el tiempo de ocio se expresaron en horas por semana. Los niños fueron pesados y medidos en ropa interior, el peso se obtuvo en una balanza electrónica con una precisión de 0,1 kg y altura determinada con un estadiómetro de metal estándar de 0,1 cm.

Los grupos fueron discriminados en función del índice de masa corporal (IMC) de las tablas del CDC 2000 (peso/talla $> 1,5$ SD, o IMC/edad $> 1,5$ SD y obesidad central perímetro de cintura $1,5$ SD según las tablas locales estandarizadas). Los niños con sobrepeso se consideraron casos y los niños eutróficos se incluyeron como controles. Se excluyeron los niños con diabetes mellitus conocida, hipercolesterolemia, hipertensión o enfermedad renal.

Las muestras de sangre se tomaron en ayunas y en todos los casos se tomó niveles de colesterol total, LDL y HDL, triglicéridos, glucosa, insulina y aminotransferasas. La hipercolesterolemia se definió como colesterol total > 200 mg/dl y/o LDL > 110 mg/dl y la hipertrigliceridemia como los niveles de triglicéridos > 130 mg/dl. El índice HOMA se calculó y se consideró resistencia a la insulina cuando resultó ser mayor de 3.

Para la VMF se utilizó un equipo de ultrasonido GE LogicQ® con un transductor de 10 MHz. La medición de la VMF se realizó en la arteria braquial, la piel fue marcada de modo que los segmentos en comparación fueran los mismos, el transductor se colocó perpendicularmente a arteria y una medición del ECG simultánea se llevó a cabo para asegurar que la medición fuera al final de la diástole, en concordancia con el final de la onda R. Después de una medición de base del diámetro del vaso se realizó una oclusión proximal 50 mmHg por encima de la tensión arterial del niño durante un período de 5 min con un manguito de esfigmomanómetro apropiado para la edad. El diámetro del vaso después de liberar la presión se registró y se midió en vídeo a los 30, 45, 60, 90 y 120 seg; el diámetro más grande alcanzado fue registrado para calcular la VMF. La VMF se expresó como el porcentaje de cambio comparando los valores antes y después de estímulo oclusivo.

El análisis estadístico se realizó con Epi Info versión 2.000. El Comité de Investigación del Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia y el Comité de Ética del Hospital de la Misericordia aprobaron este proyecto; cumple con las normas colombianas y aspectos de la Declaración de Helsinki. Los datos recogidos durante el estudio se utilizaron solo para fines de investigación y se manejaron como confidenciales.

Resultados

Ochenta y dos niños fueron incluidos; 49 eran casos (sobrepeso) y 33 controles. La [tabla 1](#) muestra las características generales y compara ambos grupos; el género masculino predominó ligeramente en el grupo control. No hubo diferencias significativas en las proporciones de alto consumo de calorías; sin embargo, el promedio de horas diarias de

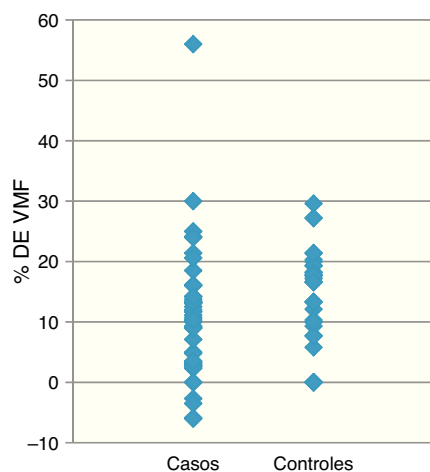
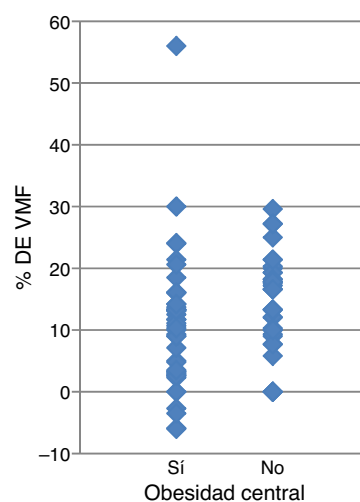
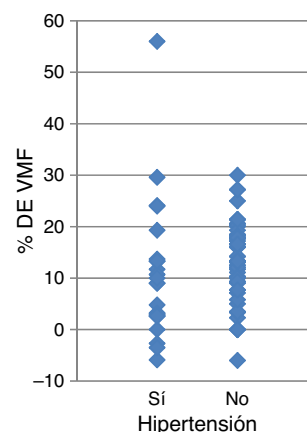
Tabla 1 Comparación de los grupos de casos y controles

	Casos (n = 49)	Controles (n = 33)
Masculinos (%)	44,9	65,6
Edad (promedio en años)	10,5	12,1
Peso (kg)	45,6	36
Talla (cm)	141	143,5
Índice de masa corporal	23	17
Obesidad central (%)	93,9	0
Antecedentes familiares (%)	75,5	51,5
Dieta rica en grasas	65,3	60,6
Deporte a la semana (horas)	3	6
Televisión a la semana (horas)	3	2
Hipertensión (%)	40,8	9,1
Colesterol total (mg/dl)	177	140
Colesterol LDL (mg/dl)	107	83
Triglicéridos	104	100
Índice HOMA	2,97	1,25

ejercicio y televisión fueron diferentes, lo que muestra una tendencia a la vida sedentaria en el grupo de sobrepeso. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo cardiovascular fueron más frecuentes en los niños con sobrepeso. En el grupo de sobrepeso se encontró hipertensión en el 40,8%, hipercolesterolemia en el 52,2%, hipertrigliceridemia en 26,1%, resistencia a la insulina en el 47,8% y obesidad central en el 93,3%; en la [tabla 1](#) los datos se contrastan con el grupo control.

Los valores de VMF oscilaron entre -6 y 56% (promedio 11,1%) en el grupo de niños con sobrepeso y de 0 a 29,6% (promedio 16,6%) en niños control ($p < 0,05$) ([fig. 1](#)). La vasoconstricción paradójica no se encontró en ninguno de los controles en contraste con el 34,7% de los niños con sobrepeso ($p < 0,05$).

Se encontró una asociación significativa entre la vasoconstricción paradójica y la obesidad central ([fig. 2](#)), así como con la hipertensión arterial ([fig. 3](#)). No se encontró asociación significativa de la VMF con la resistencia a la insulina o dislipidemia. La [tabla 2](#) muestra la VMF en relación con el

**Figura 1** Relación de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) entre casos y controles.**Figura 2** Relación de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) con obesidad central.**Figura 3** Relación de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) con hipertensión arterial.**Tabla 2** Relación de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) con la clasificación de peso y el índice HOMA

Clasificación del peso	Normal	Sobrepeso	Obesidad
VMF	14,1%	11,2%	10,5%
Índice HOMA	1,1	2,8	3,4

peso; se encontraron valores más bajos en niños con sobrepeso que en niños sanos ($p < 0,05$). Un análisis de regresión lineal con variables que podrían haber influido en el valor de la VMF de todo el grupo ($n = 82$) señaló que los valores de VMF son más altos en las niñas ($p < 0,05$) y menor en los niños con dietas de alto contenido calórico y alto contenido de grasa ($p < 0,05$).

Discusión

La obesidad en los niños ha sido identificada como un precursor de la obesidad en adultos y un factor relacionado con el desarrollo de aterosclerosis^{2,9}. Es actualmente una epidemia en muchos países, con un aumento constante de

su incidencia en los últimos 40 años^{10,11}. En 2005 Colombia reportó una prevalencia de sobrepeso del 4,3% en los niños de 5 a 9 años y del 10,3% en el grupo de 10 a 17 años¹² y en 2010 la prevalencia de sobrepeso en los niños de 5 a 17 años fue del 17,5%¹².

El endotelio vascular ya no es visto simplemente como un tejido de barrera; hoy en día se sabe que tiene múltiples funciones, incluyendo la regulación del tono vascular, y participa en la coagulación, fibrinólisis, e inflamación³. Ha adquirido un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular y ha llevado a comprender que aunque la enfermedad cardiovascular se identifica generalmente en adultos, se origina en la infancia y progresa desde entonces^{1,2}. El ON se considera el principal agente vasodilatador derivado del endotelio y el factor antiaterogénico; su producción está determinada por la actividad de la ON sintetasa, estimulado por varios mecanismos, incluyendo la fricción tangencial de sangre que genera la VMF^{3,7}. La disfunción endotelial se entiende hoy como un evento temprano y esencial en la aterosclerosis que se produce antes de que los cambios estructurales en los vasos sanguíneos sean patentes^{13,14}.

La función endotelial se puede estimar por métodos invasivos y no invasivos con resultados equivalentes^{6,7}; la VMF está incluida en el último grupo. Se evidencia el efecto vasodilatador en el momento de la reperusión derivado de la producción local de ON. La técnica, aunque sencilla, requiere entrenamiento y estandarización^{6,15-17}.

La VMF se ha encontrado disminuida en pacientes con dislipidemia^{18,19}, hiperhomocisteinemia, obesidad y diabetes²⁰; los valores obtenidos parecen estar relacionados con el número de factores presentes. En niños los estudios han demostrado alteración de la VMF relacionada con obesidad²¹, diabetes mellitus tipo1, hipertensión²² e hipercolesterolemia familiar¹⁹.

Este estudio constituye el primero en Colombia que evalúa la función endotelial en la población pediátrica, y también el primero en el país diseñado para mostrar que los niños con sobrepeso tienen respuestas de VMF más bajas que los niños sanos, por lo tanto, muy probablemente cursen con disfunción endotelial.

Nuestros datos muestran alta frecuencia de factores de riesgo cardiovascular asociados como hipertensión, dislipidemia y resistencia a la insulina. Esto refuerza la idea de que la obesidad infantil puede por sí misma, o por asociación con otros factores de riesgo, contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular.

A diferencia de lo que se ha reportado en la literatura en los niños y adultos sobre la influencia negativa de la dislipidemia sobre la VMF¹⁹, en el presente estudio no se encontró tal asociación. Tampoco se encontró una relación entre resistencia a la insulina y los niveles de VMF. Se describe una relación entre obesidad central y valores más bajos de VMF y vasoconstricción paradójica. La obesidad central se ha propuesto como un indicador de riesgo metabólico²³⁻²⁵; es fácil de determinar en la práctica diaria mediante la medición de la circunferencia de cintura, por lo tanto, debe incluirse en el examen físico de todos los niños.

Numerosas publicaciones describen los valores normales de la VMF en niños y adolescentes²⁶⁻²⁸ y se han publicado estudios que muestran el impacto de las intervenciones en su recuperación^{29,30}.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran que la VMF es menor en niños con sobrepeso en comparación con los niños normales, por lo que es más probable que exista disfunción endotelial en ellos.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Referencias

1. Iribarra V, Germain A, Cuevas A, Faúndez L, Valdés G. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev Méd Chile*. 2000;128:659-70.
2. Groner J, Joshi M, Bauer J. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1683-91.
3. Cines D, Pollak E, Buck C, Loscalzo J, Zimmerman G, McEver R, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91:3527-61.
4. Clarkson P, Celermajer D, Powe A, Donald A, Henry R, et al. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation*. 1997;96:3378-83.
5. Järvisalo M, Lehtimäki T, Raitakari O. Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children: Role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2004;109:2885-9.
6. Corretti M, Anderson T, Benjamin E, Celermajer D, Charboneau F, Creager M, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
7. Hashimoto M, Miyamoto Y, Matsuda Y, Akita H. New methods to evaluate endothelial function: Non-invasive method of evaluating endothelial function in humans. *J Pharmacol*. 2003;93:405-8.
8. Patel S, Celermajer D. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. *Pharmacol reports*. 2006;58 Suppl:3-7.
9. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa heart study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
10. Gielen S, Hambrecht R. The childhood obesity epidemic: Impact on endothelial function. *Circulation*. 2004;109:1911-3.
11. Amigo H. Obesidad en el niño en América Latina: situación, criterios de diagnóstico y desafíos. *Cad Saúde Pública*. 2003;19:S163-70.
12. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia (ENSIN 2005) [consultado 10 Ene 2014]. Disponible en: www.bienestarfamiliar.gov.co/espanol/ENSIN.PAGINA%20WEB%202005.pdf (ENSIN 2010) Available from: <http://www.icbf.gov.co/portal/page/portal/Descargas1/Resumenfi.pdf>.
13. Meyer A, Kundt G, Steiner A, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: The impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:1560-7.

14. Vogel R, Corretti M, Plotnick G. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1997;9:350–4.
15. Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: The prospective investigation of the vasculature in uppsala seniors (pivus) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:2368–75.
16. Hong Kao Y, Mohler E, Arger P, Sehgal C. Brachial artery: Measurement of flow-mediated dilatation with cross-sectional us—technical validation. *Radiology.* 2003;228:895–900.
17. Bots M, Westerink J, Rabelink T, Koning E. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: Effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J.* 2005;26:363–8.
18. Olszewska G, Urban M, Tolwinska J, Peczynska J, Florys B. Correlation analysis between biochemical and biophysical markers of endothelium damage in children with diabetes type 1. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005;11:221–7.
19. Sorensen K, Celermajer D, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge J, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. *J Clin Invest.* 1994;93:50–5.
20. Järvisalo M, Raitakari M, Toikka J, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation.* 2004;109:1750–5.
21. Woo K, Chook P, Yu C, Sung R, Qiao M, Leung S, et al. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation.* 2004;109:1981–6.
22. Tolwinska J, Glowinska B, Urban M, Pieciukiewicz B. Ultrasonographic evaluation of atherosclerotic changes in carotid and brachial arteries in obese and hypertensive children. *Przegl Lek.* 2005;62:1346–51.
23. Cachofeiro V, Martín-Fernández M, Vicente N. Obesidad, inflamación y disfunción endotelial. *Rev Esp Obes.* 2006;4:195–204.
24. Messiah S, Arheart K, Lipshultz E, Miller T. Body mass index, waist circumference, and cardiovascular risk factors in adolescents. *J Pediatr.* 2008;153:845–50.
25. Katzmarzyk P, Srinivasan S, Chen W, Malina R, Bouchard C, Berenson G. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:e198–205.
26. Germain A, Iribarra V, Valdés G, Romanik MC, Leighton F, Mardones F, et al. Evaluación ultrasonográfica de la función endotelial en niños y adultos chilenos. *Rev Méd Chile.* 2004;132:437–44.
27. Jarvisalo M, Ronnema T, Volanen I, Kaitosaari T, Kallio K, Harttala J, et al. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:87–92.
28. Abbott R, Harkness M, Davies P. Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5-10 year old children. *Atherosclerosis.* 2002;160:233–9.
29. Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis E, Jones T, O'Driscoll G, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1823–7.
30. Ribeiro M, Silva A, Santos N, Guazzelle, Matos L, Trombetta I, et al. Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese children. *Circulation.* 2005;111:1915–23.