



ORIGINAL

Masa ventricular izquierda, espirometría basal forzada y perfil de adipocitocinas en niños obesos con y sin síndrome metabólico

G. Del Río-Camacho^a, M.N. Domínguez-Garrido^a, J. Pita^b, I. Aragón^a, R. Collado^a
y L. Soriano-Guillén^{a,b,*}

^a Servicio de Pediatría, Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Laboratorio de Endocrinología, Instituto de Investigación Sanitaria, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 26 de abril de 2012; aceptado el 8 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 17 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Masa ventricular izquierda;
Espirometría;
Obesidad;
Síndrome metabólico

Resumen

Introducción: En los últimos años, se ha constatado un aumento de las alteraciones de la función cardíaca y pulmonar entre los pacientes obesos. Asimismo, también se ha demostrado que la obesidad es un estado de inflamación crónica. Por ello, hipotetizamos que los niños obesos con síndrome metabólico presentan un porcentaje superior de hipertrofia de ventrículo izquierdo y una espirometría alterada, secundaria a un mayor grado de inflamación.

Pacientes y métodos: Estudio de la masa ventricular izquierda mediante ecografía, análisis de espirometría basal forzada mediante espirómetro (FlowScreen) y determinación de perfil de adipocitocinas (adiponectina, IL-6, leptina, MCP-1, PCR-hs, RBP-4, TNF- α y visfatina) a niños peripuberales obesos con y sin síndrome metabólico.

Resultados: Se incluyó en el estudio a 41 pacientes (20 niñas y 21 niños), 20 de los cuales (10 niños y 10 niñas) presentaban síndrome metabólico. De las adipocitocinas estudiadas, leptina, PCR-hs y MCP-1, y el cociente leptina/adiponectina mostraron valores sustancialmente superiores en el grupo de síndrome metabólico ($p < 0,01$). El análisis de la masa ventricular izquierda y la espirometría no evidenciaron diferencias entre los 2 grupos estudiados. Sin embargo, considerando la muestra completa, el 9,5% de los sujetos tenían ya una hipertrofia ventricular izquierda. Por otro lado, no se encontraron correlaciones significativas entre los datos antropométricos y el perfil de adipocitocinas, ni tampoco con masa ventricular izquierda ni con la espirometría.

Conclusión: En el momento del estudio, la masa ventricular izquierda y la espirometría parecen no relacionarse con parámetros inflamatorios en el niño obeso

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: LSoriano@fjd.es (L. Soriano-Guillén).

KEYWORDS

Left ventricular mass;
Spirometry;
Obesity;
Metabolic syndrome

Left ventricular mass, forced baseline spirometry and adipocytokine profiles in obese children with and without metabolic syndrome

Abstract

Introduction: Recent reports have shown an increase in changes in cardiac and pulmonary function among obese patients. Furthermore, it has also been demonstrated that obesity is a state of chronic inflammation. We hypothesized that obese children with metabolic syndrome exhibit a higher percentage of left ventricular hypertrophy and altered spirometry values due to higher levels of inflammation.

Patients and methods: Left ventricular mass was studied using echocardiography, baseline forced spirometry by spirometer (FlowScreen) and adipocytokine profiles (adiponectin, IL-6, leptin, MCP-1, PCR-Hs, RBP-4, TNF- α and visfatin) were evaluated in peripubertal obese children with and without metabolic syndrome.

Results: Forty-one patients (20 girls and 21 boys) were included in the study, 20 of whom (10 boys and 10 girls) were subjects with metabolic syndrome. Of the adipocytokines studied, only leptin, hs-CRP, MCP-1, and the leptin/adiponectin ratio yielded values that were substantially greater in the group with metabolic syndrome ($P < .01$). An analysis of left ventricular mass index and baseline spirometry showed no differences between the groups studied. However, of the entire cohort, 9.5% had left ventricular hypertrophy. No significant relationship was found between anthropometric data and adipocytokines and the parameters used to study left ventricular mass and spirometry values on the other.

Conclusion: At the time the study was performed, left ventricular mass and baseline forced spirometry did not appear to be influenced by inflammatory mechanisms.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Es bien conocido el aumento de la obesidad infantil en los últimos años, tanto en prevalencia como en severidad¹. Esto supone, además, un incremento en sus comorbilidades, entre ellas el síndrome metabólico, entidad caracterizada por la agrupación de varios factores de riesgo, precursores de enfermedad aterosclerótica y de diabetes tipo 2^{2,3}.

Existen claras evidencias de la relación entre obesidad y un estado proinflamatorio crónico, consecuencia del estudio de distintos marcadores sanguíneos de inflamación en niños obesos con o sin síndrome metabólico. A día de hoy, parece claro que en niños obesos el estado de inflamación crónica se refleja por un incremento de los niveles de proteína c reactiva (PCR) y leptina y por una disminución de los niveles de adiponectina⁴. Sin embargo, con el resto de adipocinas y citocinas inflamatorias que se han ido investigando en los últimos años como interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α)^{4,5}, factor quimiotáctico de monocitos (MCP-1)⁶, visfatina^{7,8} y proteína transportadora de retinol número 4 (RBP-4)^{9,10}, los hallazgos son contradictorios. Por otra parte, entre los niños obesos, no se ha instaurado de forma rutinaria ningún parámetro que permita evaluar cuáles de ellos presentan mayor riesgo cardiovascular y de diabetes tipo 2.

Además, sabemos que, en el adulto, si la obesidad tiene una duración y/o severidad suficiente, este estado hiperkinético produce disfunción sistólica y diastólica del miocardio, que puede progresar a insuficiencia cardíaca clínica. Hallazgos similares se están encontrando también en la edad pediátrica, con tendencia a disminución de la función ventricular en los jóvenes en relación con el nivel de obesidad, aunque es raro encontrar en estas edades casos

de disfunción miocárdica patente¹¹. En este contexto, la evaluación de la masa ventricular izquierda (MVI) tiene un papel relevante. Entre otros, el conocido estudio *Bogalusa* evaluó los efectos del incremento del sobrepeso y la obesidad en la MVI, en niños de 2-17 años, seguidos hasta los 18-37 años de edad. Los resultados mostraron que el índice de masa corporal (IMC) y la MVI están relacionados significativamente durante la infancia y que esta relación se mantiene en la edad adulta¹². No obstante, hasta la fecha, no han aparecido estudios en niños y adolescentes obesos que analicen la relación entre estado inflamatorio e hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).

Por último, también se ha descrito el impacto negativo de la obesidad sobre la función pulmonar en la población adulta e infantil, aunque la relación entre una y otra no está completamente aclarada¹³. De esta forma, los estudios iniciales señalaban que el patrón de mecánica ventilatoria en pacientes obesos era sobre todo de tipo restrictivo, secundario a la disminución de los volúmenes respiratorios. Sin embargo, el aumento paralelo, en los últimos años, de la prevalencia de asma y obesidad, sugiere que ambas entidades podrían estar, de algún modo relacionadas y que los cambios en la función pulmonar podrían ser mayoritariamente de tipo obstructivo¹⁴. En este sentido, se han postulado varios mecanismos biológicos para explicar esta relación: inmunoinflamatorios, hormonales, genéticos, dietéticos y mecánicos, entre otros. Por tanto, esta interacción es compleja y lo más probable es que exista más de un mecanismo implicado. Hasta la fecha, que sepamos, no hay estudios que hayan evaluado la influencia del estado inflamatorio sobre la función pulmonar al estudiar la diferencia entre la función pulmonar de niños obesos con y sin síndrome metabólico.

Por todo lo referido anteriormente, hipotetizamos que los niños obesos con síndrome metabólico presentarían mayor grado de inflamación que los niños obesos sin síndrome metabólico. Este hecho podría ser causante de un mayor incremento de la MVI y mayor alteración de los valores de espirometría entre los niños afectados de síndrome metabólico. Para demostrar esta hipótesis, nuestro objetivo principal fue estudiar la MVI en niños obesos con y sin síndrome metabólico. Los objetivos secundarios fueron: a) analizar la espirometría basal forzada, en ambos grupos; b) detectar una posible asociación entre los niveles de adipocinas y citocinas circulantes y las alteraciones de la masa ventricular izquierda y la espirometría, y c) determinar la mejor variable predictora de riesgo cardiovascular.

Pacientes y métodos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal, realizado en el Servicio de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz desde enero del 2009 hasta noviembre del 2010.

Cálculo del tamaño muestral

Considerando los datos de media \pm desviación estándar de la MVI previamente publicados en población obesa infantil¹⁵, para obtener una diferencia de al menos un 15% entre el valor de dicha masa ventricular izquierda entre niños obesos con y sin síndrome metabólico, fue precisa la inclusión de un mínimo de 15 pacientes por grupo, con un nivel de significación α del 5% y una potencia β del 80%. Asimismo, desde el principio se trató de homogeneizar los 2 grupos a analizar en cuanto a edad, sexo y estadio puberal.

Criterios de inclusión

Se incluyó a niños y adolescentes con IMC superior al percentil 97 para edad y sexo¹⁶, con edad superior a 8 años. Se excluyó a aquellos pacientes con patología crónica y/o en estadio puberal de Tanner V para evitar el dimorfismo sexual de algunas de las adipocinas analizadas en este estadio puberal.

Diagnóstico de síndrome metabólico

Se realizó siguiendo los criterios modificados del *National Colestherol Education Program*¹⁷.

VARIABLES A ESTUDIO

- Raza, IMC (peso [kg]/talla [m]²), perímetro de cintura (cm) y estadio puberal de Tanner. Los datos de IMC se expresan en forma de Z-score para la edad y el sexo, según tablas de referencia¹⁶.
- Presión arterial (PA): se colocó al paciente un monitor de registro continuo de PA (oscilómetro validado Spacelabs

modelo 90297) en el brazo no dominante, con frecuencias de medida programadas cada 20 min durante el día y cada 60 min durante la noche. Se consideró hipertensión arterial cuando el porcentaje de lecturas de PAS y/o PAD > p95 para edad/sexo/talla durante 24 h esté por encima del 30%¹⁸.

- Extracción sanguínea basal tras 12 h de ayuno para determinar glucosa, insulina basal, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, PCR de alta sensibilidad (PCR-hs), adiponectina, leptina, IL-6, TNF- α , RBP-4, visfatina y MCP-1. Asimismo, se realizó el test habitual de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), con determinación de glucosa e insulina a los 120 min.
- Función cardiaca mediante ecocardiografía (Phillips HDX 11 con sondas de 2,5 y 5 MHz) en modo M. La medición de la cavidad ventricular izquierda se realizó en modo M según recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹⁹. A continuación, se calculó la MVI según la fórmula validada de Devereux²⁰ ($MVI = 0,80 \times 1,05 \times [(ST + PWT + LVDD)^3 - (LVDD)^3]$) donde, ST es el espesor del tabique interventricular, PWT corresponde al espesor de la pared (posterior) del ventrículo izquierdo y LVDD es el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. El índice obtenido se expresa, por una parte, en gramos ajustados a la talla, índice de masa ventricular izquierda (IMVI) g/(talla [m])^{2,7} y además en gramos ajustados a la superficie corporal IMVI g/m² para ponderar el efecto de la edad, el sexo y la raza. En el primero de los casos se considera hipertrofia cuando los valores superan el percentil 95 (39,36 g/m^{2,7} en niños y > 36,88 g/m^{2,7} en niñas)²¹. Cuando se ajusta a la superficie corporal, se considera hipertrofia cuando los valores superan el percentil 95 que equivale a 88,9 g/m² en ambos sexos²². En nuestro caso, hemos utilizado el IMVI g/(talla [m])^{2,7} > 39,36 g/m^{2,7} en niños y > 36,88 g/m^{2,7} en niñas para la definición de HVI.
- Finalmente, se realizó una espirometría basal forzada mediante espirómetro FrowScreen (Jaeger®). La espirometría se realizó según las normas de la *American Thoracic Society*²³, incluyendo los criterios de calibración, validación y reproductividad propuestos por dicha sociedad (ATS). Las maniobras se realizaron con pinza nasal, realizándose un mínimo de 3 intentos por niño y escogiendo para su valoración aquella curva con forma adecuada y cuya suma de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) fuese mayor. Para su evaluación se tuvieron en cuenta los valores de FEV₁, FVC, relación FEV₁/FVC y MMFF₂₅₋₇₅ (mesoflujos); expresados en porcentaje, ajustado para edad, sexo, peso y talla. No se han expresado en números absolutos ya que la diferencia de edades y datos antropométricos hacía difícil la comparación entre ellos. Por otra parte, no se calculó el Z-score (SDS) debido a que no disponíamos de la desviación estándar de la media del valor teórico. Los porcentajes de normalidad para la FVC, FEV₁ y la relación entre uno y otro se situaron en el 80%, mientras que para el MMFF₂₅₋₇₅ en el 60-65%²⁴. No obstante, el objetivo del trabajo fue comparar ambos grupos entres sí para analizar posibles diferencias.

Determinaciones bioquímicas

Los niveles de adiponectina se cuantificaron mediante radioinmunoanálisis, con un coeficiente de variación (CV) intraensayo del 1,78% e de interensayo del 9,25%. Los valores de PCR-Hs se determinaron por espectrofotometría, con un CV intraensayo del 1,8% e interensayo del 5%. Leptina, IL-6, MCP-1 y TNF- α se cuantificaron por inmunoensayo múltiple en suspensión, presentando un coeficiente de variación intraensayo del 7,9, el 7,8, el 7,9 y el 7,8%, y un coeficiente de variación interensayo del 15, el 18, el 18 y 16%, respectivamente. Por otra parte, RBP-4 y visfatina se midieron por enzoinmunoanálisis, con un coeficiente de variación intraensayo de 6%, < 10% e interensayo del 6% y < 15%, respectivamente.

Análisis estadístico

Los datos de las distintas variables incluidas en el estudio aparecen expresados como media e intervalo de confianza del 95%.

Inicialmente, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las diferentes variables incluidas. Para la comparación de las variables cuantitativas entre el grupo de obesos con síndrome metabólico y el grupo de obesos sin síndrome metabólico, se utilizó el test paramétrico de la t de Student para variables de distribución normal y el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para variables que no seguían una distribución normal. Las variables cualitativas se compararon mediante el estadístico de la chi al cuadrado. Seguidamente, se realizó un análisis univariante entre todas las variables cuantitativas incluidas en el estudio, con el objetivo de construir un modelo multivariante tomando como variables dependientes datos de la función cardiaca y pulmonar. Finalmente, con el propósito de encontrar marcadores predictores de riesgo cardiovascular, construimos un modelo de regresión logística tomando como variable dependiente la presencia o ausencia de síndrome metabólico y como variables independientes aquellas adipocitocinas que hubieran presentado valores significativamente más elevados en el grupo de obesos con síndrome metabólico.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Statview (1998).

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos de la Fundación Jiménez Díaz. Además, se recogió el consentimiento informado de los pacientes y familiares.

Resultados

Descripción de la muestra

Se evaluaron a 41 niños diagnosticados de obesidad (IMC > p97); 20 de ellos eran mujeres y 21 hombres. Del total de niños estudiados, n=20 (48,7%) reunían criterios de síndrome metabólico con homogeneidad entre ambos grupos en cuanto a variables antropométricas, demográficas y de estadio puberal, tal y como muestra la [tabla 1](#).

Perfil de adipocinas y citocinas

Destaca que leptina, MCP-1, LAR (cociente leptina/adiponectina) y PCR-hs se encuentran significativamente aumentados en pacientes con síndrome metabólico. Asimismo, los niveles de adiponectina se encuentran casi significativamente disminuidos en el grupo de síndrome metabólico (p=0,07) (véase la [tabla 1](#)).

Estudio de hipertrofia del ventrículo izquierdo y espirometría

En la [tabla 2](#) se exponen los datos sobre HVI y espirometría basal forzada en la cohorte analizada. Es preciso reseñar que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto al IMVI entre ambos grupos analizados. Según la variable IMVI ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$):

- Del total de la muestra (n=41), el 9,75% (n=4) de los individuos presentan una masa ventricular izquierda superior al p95. En el grupo síndrome metabólico, ningún niño presenta HVI. En el grupo sin síndrome metabólico, 4 individuos presentan HVI (20%), afectando al 30% de las niñas (n=3), frente al 9% de los niños (n=1). El 4,8% de los varones de la muestra total presenta una masa ventricular > p95, mientras que en las niñas el porcentaje aumenta al 15% (p < 0,01).
- En el grupo de hipertensos, la prevalencia global de HVI es de 8% (n=2), con predominio del sexo femenino (13,3% de la niñas hipertensas presenta HVI y ningún niño). Por otra parte, en el grupo de normotensos, 2 individuos presentan HVI, que corresponde a una prevalencia global de 15,3%. Distribuidos por sexo, presentan HVI el 20% de mujeres (n=1) y el 12,5% de los varones (n=1).

Las cifras son similares si se mide la HVI según la variable IMVI (g/m^2).

En cuanto a los valores espirométricos, tampoco hubo diferencias en los 2 grupos estudiados ([tabla 2](#)).

Análisis univariante

No se encontró relación alguna entre IMVI (tanto en g/m^2 de superficie corporal como en $\text{g}/\text{m}^{2,7}$), espirometría basal y el IMC, cintura, cifras de PA ni con ninguna de las adipocitocinas incluidas en el estudio, después de ajustar los valores al sexo y estadio puberal.

Predicción de síndrome metabólico

De las adipocitocinas significativamente elevadas en el grupo de síndrome metabólico, únicamente PCR-hs, leptina y LAR constituyen modelos significativos por separado tras la regresión logística. Desafortunadamente, no se pudo construir ningún modelo con más de una variable ya que se perdía la significación de leptina y LAR, manteniéndose únicamente la de PCR-hs. De esta forma, la PCR-hs constituye el mejor modelo predictivo de síndrome metabólico al presentar una *odds ratio* de 1.739.312 (intervalo de confianza del 95% de

Tabla 1 Datos antropométricos, demográficos, puberales y perfil de adipocitocinas en niños obesos con y sin síndrome metabólico

	Con síndrome metabólico (n = 20)	Sin síndrome metabólico (n = 21)	t Student, U de Mann-Whitney, χ^2	Regresión logística ajustada para sexo y estadio puberal
<i>Edad cronológica (años)</i>	11,39 (10,38-12,39)	12,42 (11,46-13,38)	NS	
<i>Talla (Z-score)</i>	0,65 (0,19-1,09)	0,35 (-0,2-0,89)	NS	
<i>Peso (Z-score)</i>	2,73 (2,22-3,24)	2,3 (1,81-2,79)	NS	
<i>IMC (Z-score)</i>	3,02 (2,56-3,48)	2,81 (2,43-3,19)	NS	
<i>Cintura (cm)</i>	96,83 (90,79-102,85)	97,73 (92,29-103,15)	NS	
<i>Sexo (n/%)</i>				
Mujeres	10 (50%)	10 (47%)	NS	
Hombres	10 (50%)	11 (53%)		
<i>Raza (n/%)</i>				
Caucásica	8 (40%)	11 (52%)	NS	
Suramericana	11 (55%)	8 (38%)	NS	
Oriental	1 (5%)	1 (4.3%)	NS	
Árabe	0 (0%)	1 (4.3%)	p < 0,01	
<i>Estadio puberal (n/%)</i>				
Tanner I	11 (55%)	8 (38%)	NS	
Tanner II	1 (5%)	2 (10%)	NS	
Tanner III-IV	8 (40%)	11 (52%)	NS	
<i>TG (mg/dl)</i>	124 (105,9-142,1)	82,95 (67,55-98,35)	p < 0,01	p < 0,01
<i>cHDL (mg/dl)</i>	39,8 (36,61-42,99)	49,29 (46,77-51,81)	p < 0,01	p < 0,01
<i>% PAS media 24 h > p95 para edad, sexo y talla</i>	30,26 (19,72-40,8)	14,7 (7,21-22,21)	p < 0,05	p < 0,05
<i>% PAD media 24 h > p95 para edad, sexo y talla</i>	16,8 (11,23-22,37)	9,87 (5,64-14,1)	p < 0,05	p < 0,05
<i>Adiponectina ($\mu\text{g/ml}$)</i>	7,83 (6,56-9,1)	8,98 (7,71-10,25)	NS	
<i>IL-6 (pg/ml)</i>	3,57 (2,64-4,5)	4,06 (2,97-5,15)	NS	
<i>Leptina (ng/ml)</i>	39,89 (35,59-44,19)	30,95 (24,07-37,83)	p < 0,05	p < 0,05
<i>Cociente leptina/adiponectina (LAR)</i>	5,98 (4,49-7,47)	3,74 (2,89-4,59)	p < 0,05	p < 0,05
<i>MCP-1 (pg/ml)</i>	164,45 (129,43-199,47)	119,38 (96,74-142,02)	p < 0,05	p < 0,05
<i>PCR alta sensibilidad (mg/l)</i>	0,33 (0,27-0,39)	0,16 (0,12-0,20)	p < 0,01	p < 0,01
<i>RBP-4 (ng/ml)</i>	6.470 (5.732-7.208)	6.030 (5.069-6.991)	NS	
<i>TNF-α (pg/ml)</i>	8,09 (6,74-9,44)	7,29 (6,39-8,19)	NS	
<i>Visfatina (ng/ml)</i>	47,54 (27,83-67,25)	39,79 (29,49-50,09)	NS	

83-35.484.901.175) frente a leptina (OR: 1,06 [1,002-1,12]) y al cociente leptina/adiponectina (OR: 1,51 [1,03-2,21]).

Discusión

A nuestro entender, presentamos por primera vez una muestra de niños obesos con y sin síndrome metabólico en la que simultáneamente se evalúan la MVI y la espirometría basal, y se analiza el perfil de adipocitocinas circulantes. De esta forma, los principales hallazgos de nuestro estudio son: a) los niños obesos con síndrome metabólico presentan mayor grado de inflamación que aquellos sin síndrome metabólico; b) elevada prevalencia de HVI en la muestra analizada, sin evidenciar diferencias entre los 2 grupos estudiados.

Es evidente que la obesidad constituye un estado inflamatorio de bajo grado en el que las adipocitocinas desempeñan un papel primordial, especialmente en aquellos sujetos con síndrome metabólico, condición sugerente de riesgo cardiovascular⁴. En nuestro estudio, hemos confirmado datos previos en los que se muestran cambios en los niveles circulantes de PCR-hs, leptina, adiponectina y la importancia del cociente leptina/adiponectina al comparar sujetos obesos con y sin síndrome metabólico, sugiriendo un papel primordial de estas sustancias en la inflamación. Por otra parte, no hemos objetivado cambios en la IL-6 ni en el TNF- α , probablemente porque su acción se ejerza a de forma auto/paracrina⁴. La elevación de el MCP-1 en niños con síndrome metabólico, a nuestro entender, no se ha reportado previamente y, por tanto, requerirá de nuevos estudios confirmatorios. Finalmente, no hemos evidenciado cambios en

Tabla 2 Índice de masa ventricular izquierda y parámetros espirométricos en niños obesos con y sin síndrome metabólico

	Grupo total (n = 41)	Con síndrome metabólico (n = 20)	Sin síndrome metabólico (n = 21)	t de Student, U de Mann-Whitney, χ^2
IMVI (g/[talla (m)] ^{2,7})	27,56 (24,97-30,15)	27,91 (25,22-30,6)	31,17 (26,33-36,01)	NS
IMVI (g/m ² superficie corporal)	55,2 (49,71-60,69)	50,27 (45,78-54,76)	58,43 (49,2-67,66)	NS
FEV ₁ (%)	104,33 (99,51-109,15)	104,8 (99,12-110,48)	103,85 (95,89-111,81)	NS
CVF (%)	100,83 (96,73-104,93)	101,6 (95,88-107,32)	100,05 (94,07-106,03)	NS
FEV ₁ /CVF (%)	103,48 (99,62-106,34)	103,4 (99,95-106,85)	103,55 (98,9-108,2)	NS
FEF ₂₅₋₇₅ (%)	99,54 (90,35-108,73)	96,79 (86,72-106,86)	102,15 (86,84-117,46)	NS

IMVI: índice de masa ventricular izquierda; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; FEF₂₅₋₇₅: mesoflujos.

la visfatina ni en la RBP-4, al igual que otros autores^{8,10}, lo que parece indicar su escasa utilidad como marcadores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos si lo comparamos con otras adipocitocinas. Sin embargo, estos resultados son claramente superiores al compararlos con los valores de población pediátrica no obesa²⁵.

Al evaluar mediante un modelo predictor de riesgo metabólico aquellas sustancias que mostraban valores significativamente elevados en niños obesos con síndrome metabólico, la PCR de alta sensibilidad presentó el mejor coeficiente de determinación. Por tanto, al igual de lo que ocurre en adultos²⁶, sería interesante su implementación en la práctica clínica pediátrica como marcador de riesgo cardiovascular.

En nuestra muestra, no se han encontrado diferencias en el IMVI entre los 2 grupos analizados. Tampoco se han hallado relaciones significativas entre el IMVI y las adipocitocinas estudiadas. Estos hechos sugieren que el IMVI, en el momento del estudio, podría estar más influido por los cambios hemodinámicos secundarios a la carga de volumen que por la respuesta inflamatoria ligada a la obesidad¹¹. Además, no pensamos que la ausencia de diferencia en el IMVI pueda ser debida al tamaño muestral, dada la similitud de los intervalos de confianza del 95% de los 2 grupos analizados por una parte, ni a los criterios de selección del síndrome metabólico por otra, ya que los grupos son muy homogéneos y sí se han encontrado diferencias en otras variables investigadas.

Por otra parte, no hemos encontrado evidencia de aumento de IMVI en pacientes con síndrome metabólico, a diferencia de lo que ocurre en el grupo sin síndrome metabólico donde 20% de los pacientes presentaban HVI. No obstante, aunque 4 pacientes cumplían criterios de HVI en el grupo sin síndrome metabólico, no fue suficiente para modificar los valores absolutos del IMVI y para encontrar diferencias entre los 2 grupos. No tenemos explicación para justificar estas diferencias entre los 2 grupos, teniendo en cuenta que son muy homogéneos en cuanto al sexo, raza, estadio puberal y datos antropométricos. Aunque no podemos excluir factores genéticos, pensamos que con una muestra superior en tamaño, el porcentaje sería similar.

Además, hemos encontrado una prevalencia de HVI global del 9,75%, afectando a un 15% de las mujeres estudiadas. Esta cifra es superior a la observada por otros autores (8,4% en mujeres jóvenes obesas)²⁷, pero menor, en cuanto a

prevalencia global, que la reportada por otros estudios (25-28%)²⁸.

En el grupo de pacientes hipertensos, un 8% presenta HVI, con predominio absoluto del sexo femenino (13,3% de niñas hipertensas frente a ningún niño), mientras que el 15,3% de los pacientes normotensos mostraron HVI, la mayoría mujeres. Con los datos de los que disponemos, no podemos aclarar si esta discrepancia en frecuencia de la HVI entre hipertensos y normotensos es debida al azar. Por ello, será preciso continuar con nuevas investigaciones que nos permitan corroborar o refutar este hallazgo. Por otra parte, otros investigadores han publicado frecuencias de HVI en niños hipertensos, que oscilan entre el 8 y el 38%, dependiendo del método diagnóstico empleado y de los criterios utilizados para definir la HVI^{29,30}. No obstante, usando los mismos criterios empleados por nosotros, otros trabajos han reportado cifras de prevalencia de HVI en niños y adolescentes hipertensos entre el 41²¹ y el 46%²⁹. La mayor frecuencia de HVI documentada en estos estudios podría ser atribuida a diferencias raciales, de edad y de estadio puberal de la muestra seleccionada, así como el tiempo de evolución de la hipertensión, que es desconocido por nosotros en el momento de la valoración.

En cuanto al predominio de HVI en el sexo femenino, tanto de forma global como en el grupo sin síndrome metabólico, como en el de HTA, y considerando que se ajustó el IMVI a la talla^{2,7}, nuestros resultados son concordantes con lo referido previamente en el *Framingham Heart Study*, donde se refiere una prevalencia de HVI en el 16% de los hombres y el 19% de las mujeres³¹. Sin embargo, otros estudios describen mayor prevalencia de hipertrofia ventricular en el sexo masculino²¹. Estas diferencias se han atribuido a diferencias en los niveles de estrógenos, aunque el efecto de éstos sobre los miocitos ventriculares es completamente desconocido y requiere de un mayor número de estudios³².

Aunque hay estudios que demuestran alteraciones de la función pulmonar, tanto de tipo restrictivo como obstructivo en pacientes obesos, se sabe que determinados parámetros, como la CV, el FEV₁ y la CPT se alteran solo en casos de obesidad extrema y mantenida³³. Ello podría potencialmente explicar la ausencia de diferencias significativas entre los 2 grupos estudiados. Además, no hemos encontrado correlación entre el perfil de adipocitocinas y ningún parámetro

de la espirometría. Todos estos datos sugieren, que en el momento del estudio, el mayor grado de inflamación observado en el grupo de niños obesos con síndrome metabólico, no estaría relacionado con empeoramiento de los datos espirométricos.

Actualmente, no existe una definición unánimemente aceptada de síndrome metabólico en la infancia. En nuestro caso, hemos utilizado los criterios modificados del *National Cholesterol Education Program*¹⁷, por las siguientes razones: la medida del IMC muestra menos variabilidad interobservador que la circunferencia de la cintura³⁴, los valores de PA y perfil lipídico están modificados por la edad y el sexo, por tanto, los percentiles basados en edad y sexo son más precisos a la hora de evaluar la afectación en niños y adolescentes¹⁷.

Una de las limitaciones del estudio es el hecho de que es un estudio transversal y, por tanto, no permite evaluar los cambios en el IMC sobre los parámetros estudiados, ni analizar la influencia de la inflamación crónica en la HVI y la espirometría, a lo largo del tiempo. Otra posible limitación a este trabajo de investigación sería la ausencia de un tercer grupo de sujetos no obesos. Sin embargo, nuestro objetivo inicial era evaluar si el mayor grado inflamatorio en niños obesos con síndrome metabólico tenía un mayor impacto sobre la MVI. Por otra parte, somos conscientes de que la espirometría basal (y especialmente de forma puntual y no evolutiva) solo da una idea parcial y no completa de la función pulmonar, siendo la prueba de oro la pletismografía corporal total. Pero el objetivo del estudio no era evaluar la función pulmonar del paciente obeso, sino analizar diferencias entre ambos grupos (obesos con y sin síndrome metabólico) para ver si el comportamiento diferente de la espirometría hacía pensar que uno u otro grupo necesitaba de una valoración distinta desde el punto de vista pulmonar. Hemos visto que no es así y que ambos grupos se comportan de igual manera. Finalmente, aunque el tamaño muestral pudiera parecer pequeño hay que tomar en consideración los siguientes hechos: a) al inicio del estudio se realizó el oportuno cálculo del tamaño muestral fijándonos como objetivo principal la obtención de diferencias en la MVI; b) los 2 grupos analizados han sido tremendamente homogéneos en edad, sexo, raza y estadio puberal (evitando sesgos entre los parámetros analizados, muy sensibles, por ejemplo, al estadio puberal); c) el objetivo primordial de este trabajo no era el estudio de la prevalencia de HVI entre individuos obesos, para lo que, lógicamente, el tamaño muestral necesario hubiera sido mayor; d) si atendemos al intervalo de confianza del 95% del IMVI y de otros parámetros de la espirometría, podremos comprobar que son muy similares y que, por tanto, un incremento del tamaño muestral no acarrearía la obtención de diferencias significativas.

Finalmente, podemos concluir en primer lugar que los niños obesos con síndrome metabólico presentan un mayor grado de inflamación, constituyendo el valor de PCR el mejor predictor de riesgo cardiovascular. En segundo lugar, la MVI y los parámetros de espirometría basal forzada, en el momento del estudio, no parecen estar influidos por el estado inflamatorio crónico observado en niños y adolescentes obesos. No obstante, será preciso diseñar estudios que evalúen a largo plazo la influencia del estado inflamatorio crónico, asociado a la obesidad, sobre MVI y función pulmonar, incluyendo pletismografía corporal total.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III: Fondo de Investigación Sanitaria PI0890661.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev.* 2003;4:195–200.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988, Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595–607.
3. Soriano-Guillén L, Hernandez-Garcia B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:R1–4.
4. Tam CS, Clement K, Baur LA, Tordjman J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev.* 2010;11:118–26.
5. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87–91.
6. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006;116:1494–505.
7. Kolsgaard ML, Wangensteen T, Brunborg C, Joner G, Holven KB, Halvorsen B, et al. Elevated visfatin levels in overweight and obese children and adolescents with metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:858–64.
8. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 2005;54:2911–6.
9. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 2005;436:356–62.
10. Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Catalan V, Ramirez B, Silva C, Rotellar F, et al. Serum retinol-binding protein 4 is not increased in obesity or obesity-associated type 2 diabetes mellitus, but is reduced after relevant reductions in body fat following gastric bypass. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:208–15.
11. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci.* 2001;321:225–36.
12. Freedman DS, Katzmarzyk PT, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of body mass index and skinfold thicknesses to cardiovascular disease risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:210–6.
13. Lazarus R, Colditz G, Berkey CS, Speizer FE. Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:187–94.
14. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes (Lond).* 2006;30:6–13.
15. Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:128–33.
16. Carrascosa Lezcano A, Fernandez Garcia JM, Fernandez Ramos C, Fernández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E,

- et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:552-69.
17. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
 18. Lurbe E, Invitti C, Torro I, Maronati A, Aguilar F, Sartorio A, et al. The impact of the degree of obesity on the discrepancies between office and ambulatory blood pressure values in youth. *J Hypertens*. 2006;24:1557-64.
 19. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58:1072-83.
 20. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8.
 21. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1995;76:699-701.
 22. Simpson JM, Savis A, Rawlins D, Qureshi S, Sinha MD. Incidence of left ventricular hypertrophy in children with kidney disease: impact of method of indexation of left ventricular mass. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:271-7.
 23. American Thoracic Society. Standardization of spirometry -1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
 24. Liñán Cortes S, Reverte Bover C, Cobos Barroso N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tratado de neumología infantil*. 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergón; 2009. p. 151-88.
 25. Martos-Moreno GA, Kratzsch J, Korner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W, et al. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:1355-62.
 26. Yeh ET. High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2005;28:408-12.
 27. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:130-4.
 28. De la Maza MP, Estevez A, Bunout D, Klenner C, Oyonarte M, Hirsch S. Ventricular mass in hypertensive and normotensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18:193-7.
 29. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics*. 2004;113:328-33.
 30. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portman RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*. 2002;39:903-8.
 31. Savage DD, Levy D, Dannenberg AL, Garrison RJ, Castelli WP. Association of echocardiographic left ventricular mass with body size, blood pressure and physical activity (the Framingham Study). *Am J Cardiol*. 1990;65:371-6.
 32. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:266-74.
 33. King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Munoz P, Marks GB, et al. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J*. 2005;25:896-901.
 34. Yamada S, Tsukamoto Y, Irie J. Waist circumference in metabolic syndrome. *Lancet*. 2007;370:1541-2.