



Trabajo Original

Riesgo cardiovascular y resistencia insulínica en supervivientes de leucemia infantil *Cardiovascular risk and insulin resistance in childhood leukemia survivors*

Aránzazu López Martínez¹, Marta Suárez González², Begoña Menéndez Llamas², Pilar Palomo Moraleda³, Soledad González Muñiz³, Juan José Díaz Martín²

¹Centro de Salud La Felguera. Langreo, Asturias. ²Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo. ³Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo

Resumen

Material y métodos: estudio retrospectivo de supervivientes de leucemia aguda en edad infantil. Se seleccionaron aquellos supervivientes con diagnóstico de leucemia antes de los 16 años de edad, en un hospital de tercer nivel y durante el período 1998-2018, que hubieran finalizado su tratamiento como mínimo dos años antes. Se analizaron: niveles de adipocinas y metabolismo hidrocarbonado en sangre, composición corporal mediante bioimpedancia y evaluación ecográfica carotídea. Se tomaron además datos somatométricos.

Resultados: de 82 niños con diagnóstico de leucemia aguda, con edades comprendidas entre 6 y 16 años, incluidos en el registro, solamente 22 cumplieron los criterios para ser incluidos en el estudio. Entre los resultados destaca que el 32 % de la muestra cumplían los criterios de sobrepeso-obesidad y el 36 % presentaban índices de resistencia insulínica (RI) elevados. Los niveles de leptina fueron más elevados en las mujeres (15,45 vs. 3,25; $p = 0,044$) y en los individuos con obesidad o sobrepeso, así como la ratio leptina/adiponectina, que se eleva en presencia de RI (2,52 vs. 0,45; $p = 0,037$). Se observó un incremento del grosor mediointimal carotídeo en relación con el IMC (0,008; IC: -0,002 a 0,013; $p = 0,007$) sin asociarse a un aumento de masa grasa en estos pacientes (0,204; IC: -0,043 a 0,451; $p = 0,101$).

Conclusiones: los pacientes supervivientes de leucemia en la edad infantil tienen un riesgo cardiovascular elevado, caracterizado por un aumento de la RI no asociado a un aumento de la masa grasa. Este riesgo podría justificar la implementación de medidas preventivas en estos pacientes, cada vez más longevos.

Palabras clave:

Riesgo cardiovascular.
Leptina. Adiponectina.
cIMT. Resistencia insulínica.
Leucemia.

Recibido: 02/01/2022 • Aceptado: 11/07/2022

Conflictos de intereses: los autores no declaran conflictos de intereses en la realización de este artículo.

Aspectos éticos: este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias (CEINPA). Todo participante ha sido informado con detalle del objeto y las particularidades del estudio, según la medida de su comprensión, y se ha obtenido su consentimiento informado o el de sus padres o tutores legales en caso de pacientes pediátricos.

Financiación: este estudio ha sido financiado parcialmente mediante una beca de la Fundación Ernesto Sánchez Villares correspondiente a la XXI convocatoria de "Ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría" del año 2018.

Agradecimientos: a la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo, por el apoyo recibido en todo momento para la elaboración de estos datos.

López Martínez A, Suárez González M, Menéndez Llamas B, Palomo Moraleda P, González Muñiz S, Díaz Martín JJ. Riesgo cardiovascular y resistencia insulínica en supervivientes de leucemia infantil. Nutr Hosp 2022;39(5):988-996

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04023>

Correspondencia:

Aránzazu López Martínez. Centro de Salud La Felguera. C/ Manuel Suárez, s/n. 33930 Langreo, Asturias
e-mail: lopezmartinezaranzazu@gmail.com

Abstract

Material and methods: a retrospective study of childhood acute leukemia survivors. Survivors with a diagnosis of leukemia before 16 years of age in a tertiary hospital, during the period of 1998-2018, were selected, who had completed their treatment at least two years earlier. We examined: blood adipokine levels and carbohydrate metabolism, body composition by bioimpedance, and carotid status by ultrasound. Somatometric measures were also taken.

Results: the registry showed 82 children diagnosed with acute leukemia, aged between 6 and 16 years. Only 22 met the criteria to be included in the study. Results revealed that 32 % of the sample met the criteria for overweight-obesity, and 36 % had high insulin resistance indexes (IR). Leptin levels were higher in women (15.45 vs. 3.25; $p = 0.044$) and in obese and overweight subjects, as was the leptin/adiponectin ratio, which rises in the presence of IR (2.52 vs. 0.45; $p = 0.037$). We observed an increase in carotid intima-media thickness in relation to BMI (0.008; CI, -0.002 to 0.013; $p = 0.007$) without any association with an increase in fat mass in these patients (0.204; CI, -0.043 to 0.451; $p = 0.101$).

Conclusions: childhood leukemia survivors have a high cardiovascular risk, characterized by an increase in IR, not associated with an increase in fat mass. This risk could justify the implementation of preventive actions in these long-lived patients

Keywords:

Cardiovascular risk. Leptin. Adiponectin. cIMT. Insulin resistance. Leukemia.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) constituye el 25 % de los tumores y el 75-80 % de las leucemias en la edad pediátrica, con un pico de incidencia máximo entre los 1 y 4 años de edad (1). La evidencia actual describe un ligero predominio en los varones, sobre todo en la edad puberal, y en cuanto a la raza, la incidencia de la LLA es mayor en los individuos de raza blanca. Existen diferencias geográficas: en los países industrializados, la LLA de estirpe B es con diferencia la más frecuente de las hemopatías malignas, lo que se ha relacionado con la mayor exposición en estos países a determinados agentes medioambientales leucemógenos (principalmente, radiaciones ionizantes [1]). Gracias a la mejora de los tratamientos de la leucemia, la supervivencia de estos pacientes se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10 % en los años sesenta a una supervivencia libre de enfermedad a 3 años que con los tratamientos actuales se aproxima, e incluso supera, el 90 % en los países más desarrollados (2).

El sobrepeso y la obesidad son condiciones frecuentes en los supervivientes de cáncer infantil, lo que está relacionado tanto con los tratamientos del cáncer como con la adquisición de factores de riesgo cardiovascular a lo largo de los años de supervivencia, al igual que los adquiere la población general (3,4). En los supervivientes de LLA infantil se asocian diferentes factores a dicho riesgo cardiovascular. Factores bioquímicos, como leptina, adiponectina y la existencia de resistencia periférica a la insulina (RI), se han analizado en estos pacientes, aunque sin encontrar asociaciones definitivas (5-8). Asimismo, la existencia de un aumento del grosor miointimal carotídeo (cIMT), que se considera un importante marcador estructural de riesgo cardiovascular, también se ha estudiado en esta población, sin encontrarse una relación significativa (9,10). Por otro lado, el desarrollo de un mayor número de eventos cardiovasculares es la consecuencia a largo plazo más frecuente en los supervivientes de LLA. A los 35 años, esta población tiene 10,9 veces más riesgo de presentar un evento cardiovascular que aquellos que no han padecido cáncer en la infancia (11). El objetivo de nuestro estudio es conocer los factores de riesgo cardiovascular, tanto bioquímicos como funcionales y estructurales, presentes en los supervivientes de la leucemia infantil, así como establecer las posibles relaciones entre estos y el tratamiento recibido.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra se obtuvo a partir del registro de pacientes con enfermedades hematológicas del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Central de Asturias. Se seleccionaron aquellos con diagnóstico de leucemia aguda entre los 6 y los 16 años de edad, desde 1998 a 2018, que habían superado la enfermedad y finalizado el tratamiento al menos en los dos años anteriores. Como criterios de exclusión se establecieron: 1) negación del consentimiento informado; 2) presentación de eventos cardiovasculares (fallo cardíaco, necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea o trasplante, etc.) durante el tratamiento de la enfermedad; 3) presencia de cualquier enfermedad previa al diagnóstico de leucemia aguda que afectase a los sistemas cardiovascular, renal y hepático.

A cada paciente se le realizó una evaluación somatométrica, una extracción analítica, una medición del cIMT mediante ecografía y estudio de composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica. Se revisó en su historial el tipo de tratamiento recibido, incidiendo en la recepción de radioterapia y corticoterapia.

EVALUACIÓN SOMATOMÉTRICA

Se midieron el peso y la talla, con el paciente descalzo y vistiendo ropa ligera, mediante una báscula marca TANITA con precisión de 0,1 kg, y un estadiómetro de pared marca SECA, modelo 264, con precisión de 0,1 cm. Se calcularon los valores de la puntuación z para cada caso individual según los estándares de referencia nacionales. A partir de las mediciones obtenidas se calculó el índice de masa corporal (IMC), el cual se estandarizó también según las referencias poblacionales de España en 2010. Nos servimos de estos datos para la definición de sobrepeso y obesidad, según se muestra en la tabla I. Se midieron los perímetros de cintura y cadera con el paciente de pie, con los pies juntos y los miembros superiores al costado del tronco, con el abdomen desnudo y relajado, en bipedestación y durante la espiración, con una cinta métrica flexible a nivel de la porción media existente entre la última costilla y la cresta ilíaca, así como a nivel de los trocánteres mayores de la cabeza del fémur, respectivamente. A partir de estas mediciones se calcularon los índices cintura/altura (ICA) y cintura/cadera (ICC), los cuales

Tabla I. Criterios para la definición de sobrepeso y obesidad según las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil (actualmente en revisión) para los menores de 16 años, y según los criterios de la OMS para mayores de 16 años

	Menores 16 años	Mayores 16 años
Sobrepeso	IMC Pc > 90-96	IMC ≥ 25-30
Obesidad	IMC > Pc 97	IMC > 30

son indicativos de riesgo cardiovascular en caso de valores superiores a 0,5 para ICA, y valores superiores o iguales a 0,9 en hombres, y 0,85 en mujeres para ICC.

NIVELES SANGUÍNEOS DE LEPTINA Y ADIPONECTINA

Se realizó una extracción sanguínea por vía periférica tras 12 horas de ayuno, y un análisis por técnicas de ELISA a partir de las muestras de suero. A posteriori se calculó el cociente leptina/adiponectina.

RESISTENCIA INSULÍNICA

Definida en nuestra población por un índice *Homeostasis Model Assesment* (HOMA) > 3, calculado a partir de la fórmula: $RI = (\text{glucemia basal en ayunas} \times \text{insulina}) / 405$, donde la glucemia se expresa en mg/dL y la insulina en mU/L.

EVALUACIÓN ECOGRÁFICA

Realizada con un ecógrafo Philips modelo EPIQ 7 con sondas lineales para la evaluación del cIMT. Con el paciente en decúbito supino y la cabeza en ligera extensión, se tomaron tres mediciones de ambas carótidas comunes, a 1 cm de la bifurcación carotídea, reflejándose como valor del estudio la media de los valores obtenidos.

ESTUDIO DE COMPOSICIÓN CORPORAL

Se realizó mediante análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA) con un monitor modelo AKERN 101 (Akern, Monachiello, Pisa). El estudio se efectuó en una camilla con el participante en decúbito supino, con los brazos separados del tronco aproximadamente 30° y las piernas separadas 45°. Se colocaron 4 electrodos (Biatrodes, Akern) en las extremidades, dos en la mano derecha y otros dos en el pie derecho, con una separación entre ambos de 4-5 centímetros. Estos adhesivos, conectados por cables al aparato, proporcionan los datos de resistencia (Rz) y reactan-

cia (Xc). Estos, junto con peso, talla, edad, género, etnia y actividad física del paciente, se introdujeron en el programa informático del dispositivo (Bodygram plus), registrándose los valores de masa grasa y masa magra obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A partir de los datos obtenidos se realizó un análisis descriptivo, proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión para las cuantitativas. Las diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos se estudiaron con el test de la t de Student o el de Wilcoxon para muestras independientes, en función del cumplimiento de la hipótesis de normalidad. Si los grupos eran 3 o más, se aplicó el test ANOVA previa verificación de la normalidad y homocedasticidad. El estudio de correlación entre dos variables cuantitativas se valoró con el coeficiente y test de correlación de Pearson o de Spearman, en función de que las variables se ajustasen o no a una distribución normal. Se contruyeron de forma univariante y multivariante modelos lineales para identificar los factores asociados a leptina, adiponectina, cIMT y homocisteína. El nivel de significación empleado fue de 0,05. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.3.

RESULTADOS

En los últimos 20 años, en el Hospital Universitario Central de Asturias se registraron 82 niños con diagnóstico de leucemia aguda a una edad entre los 6 y 16 años. De esta muestra, únicamente 22 pacientes pudieron ser evaluados, distribuyéndose los 60 pacientes restantes según se reproduce en el siguiente diagrama de flujo (Fig. 1).

Los sujetos de nuestro estudio tenían, en el momento de la evaluación, una edad media de 19 años y 5 meses (rango: 12,5 a 30 años). La edad media a la que los pacientes finalizaron el tratamiento fue de 9 años y dos meses (DE: 4 años) y el tiempo medio que había pasado desde entonces hasta el momento del estudio fue de 7,05 años (DE: 4,65 años). Distribuidos por sexos, nuestro estudio está conformado por 14 hombres y 8 mujeres.

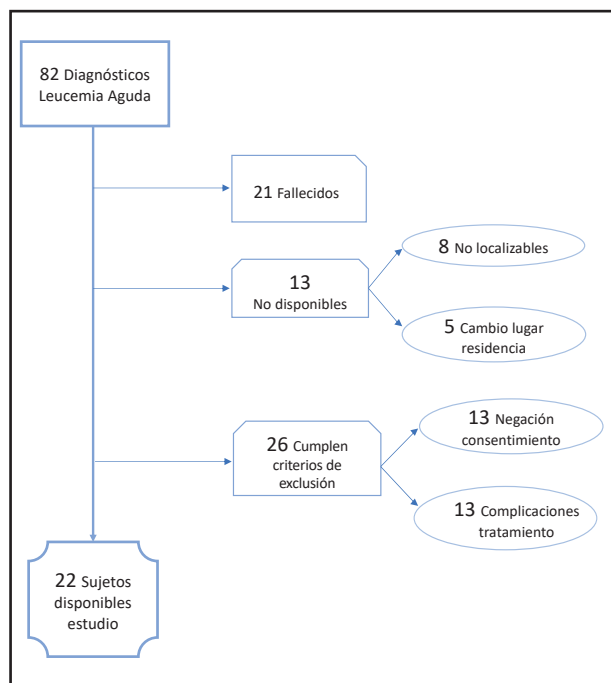


Figura 1.
Diagrama de flujo de pacientes.

Con respecto al diagnóstico de la enfermedad, prácticamente todos los casos fueron diagnosticados de LLA. Únicamente un paciente había padecido leucemia mieloide aguda (LMA) y tres pertenecían al grupo de las leucemias promielocíticas (LPM). Cabe destacar un caso de LLA con cromosoma Philadelphia positivo. El 45 % de los casos se incluyeron en protocolos de riesgo intermedio y el 18 % en protocolos de alto riesgo, correspondiendo el resto a un bajo riesgo.

Tras su evaluación somatométrica, el 16 % de los sujetos que conforman la muestra se etiquetaron de sobrepeso y otro 16 % alcanzaban criterios de obesidad; dos tercios de los sujetos estudiados presentaban normopeso.

Se encontraron ocho individuos (el 36 % de la muestra) con RI, de los cuales solamente dos eran mujeres, y todos menos uno eran menores de 18 años al momento de la evaluación. En nuestra muestra, el valor de HOMA-IR en el p75 fue de 3,76. Más de la mitad (5/8) tenían normopeso. Aquellos supervivientes con RI presentaban una ratio leptina/adiponectina significativamente más alta que la de aquellos sin RI (2,52 vs. 0,45; p = 0,037), situándose el p75 en 1,43.

Con respecto a los niveles de leptina, se ha analizado si su comportamiento difiere en función de otras variables, encontrándose diferencias significativas según el sexo, de forma que las mujeres presentan valores significativamente más altos (Tabla II). También con la presencia de obesidad y sobrepeso. Aunque se encuentran valores de leptina marcadamente superiores en los sujetos con RI, esta relación no alcanza la significación estadística. No se han encontrado tampoco diferencias estadísticamente significativas con respecto al tratamiento recibido con radioterapia.

Tabla II. Variables somatométricas y clínico-analíticas

	Media	DS	Mínimo	Máximo
Z Peso	0,38	1,32	-215	3,06
Z Talla	-0,19	1,16	-2,61	1,76
Z IMC	0,73	1,47	-0,9	4,07
ICC	0,84	0,05	0,73	0,95
ICA	0,47	0,07	0,40	0,64
% MG	0,22	0,12	0,54	0,93
% MM	0,78	0,12	0,54	0,93
Leptina (ng/mL)	13,54	17,31	1,11	67,2
Adiponectina (µg/mL)	12,85	5,64	3,8	25,2
Ratio L/A	1,80	3,45	0,06	13,50
HOMA	2,77	1,35	0,94	5,75
cIMT (mm)	0,53	0,07	0,4	0,7

Estadísticos descriptivos. Z Peso: puntuación estandarizada según sexo y edad para la variable peso; Z Talla: puntuación estandarizada según sexo y edad para la variable talla; Z IMC: puntuación estandarizada según sexo y edad para la variable índice de masa corporal; % MG: masa grasa corporal en porcentaje; % MM: masa magra corporal en porcentaje; Ratio L/A: ratio leptina/adiponectina; HOMA: índice Homeostasis Model Assesment; cIMT: espesor mediointimal carotídeo.

pia craneal o corticoterapia. Se construyeron modelos lineales con el fin de identificar variables asociadas a la leptina. Se aplica un método de selección paso a paso, resultando en el modelo final que, a mayor IMC, aumenta el valor de leptina (Tabla III).

En relación a los niveles de adiponectina, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la RI, el haber recibido tratamiento con radioterapia craneal o la corticoterapia. A diferencia de la leptina, tampoco se han encontrado diferencias con respecto al sexo y la presencia de obesidad. Solo el IMC parece asociarse de forma significativa a la adiponectina (Tabla III), aunque dicha significación desaparece al ajustar por el resto de variables en el modelo multivariante (Tabla IV).

Aplicado el mismo estudio con el cIMT, únicamente se han encontrado diferencias significativas con respecto a la presencia de obesidad (Tabla III). Se ha analizado si su comportamiento difiere en función de otras variables, encontrándose diferencias significativas según la presencia de obesidad y sobrepeso. Se construyeron modelos lineales con el fin de identificar variables asociadas al cIMT. Se aplica un método de selección paso a paso, resultando en el modelo final que al aumentar la proporción de masa grasa corporal aumenta el valor de cIMT, al igual que ocurre con la toma de corticoides, mientras que ser mujer se asocia con una disminución de dicho índice. Se incluyen otras variables en el modelo final sin alcanzar significación estadística (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio aporta nuevas evidencias de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, así como de la disfunción secretora del tejido adiposo y las células endoteliales en individuos supervivientes de leucemia en edad pediátrica. Su interés radica en ser una fuente de datos de una población escasamente estudiada, como es la edad infantojuvenil, sin claros valores de referencia establecidos en cuanto a adipocinas, RI o cIMT. Todo esto ayuda a entender el elevado riesgo cardiovascular de este tipo de pacientes y pretende enfatizar el mantenimiento de estrategias de control y vigilancia de la salud que ayuden a contener la evolución de dicho riesgo en accidentes cardíacos y cerebrovasculares.

Sobrepeso y obesidad son ya condiciones habituales en nuestro entorno pediátrico (12) y se han asumido por parte de la ciudadanía como normales, a pesar del alto riesgo que entrañan. Sin embargo, no está tan asumido que los niños con normopeso puedan tener factores de riesgo cardiovascular ya presentes a edades muy tempranas y capaces de determinar un futuro adverso (13,14). Esto se acentúa en el caso de determinadas patologías, como en el caso que nos ocupa: los supervivientes de leucemia aguda infantil. Factores como la exposición a corticoides, la radioterapia, la predisposición genética o el sexo femenino favorecen la acumulación en exceso de grasa corporal (15).

Tabla III. Análisis del comportamiento de adipocinas y cIMT entre los distintos grupos de una misma variable para HOMA, sexo, tratamiento corticoideo, presencia de radioterapia y peso. Se detallan para los grupos definidos por variables cualitativas la media (desviación típica) en la aplicación de test paramétricos y la mediana (recorrido intercuartílico) en el supuesto no paramétrico

	Leptina		cIMT		Adiponectina	
	Mediana (p25-p75)	Valor p	Media (DS)	Valor p	Media (DS)	Valor p
<i>HOMA</i>						
< 3	3,28 (2,41-5,47)	0,096	0,51 (0,08)	0,247	14,45 (5,92)	0,212
> 3	15,35 (8,70-23,62)		0,55 (0,05)		11,37 (4,05)	
<i>Sexo</i>						
Hombre	3,25 (2,41-9,29)	0,044	0,54 (0,06)	0,571	12,46 (4,70)	0,68
Mujer	15,45 (6,56-32,78)		0,52 (0,08)		13,53 (7,32)	
<i>Corticoides</i>						
No	16,50 (13,65-21,55)	0,18	0,48 (0,08)	0,2	13,31 (10,41)	0,883
Sí	12,84 (2,41-15,45)		0,54 (0,07)		12,77 (9,38)	
<i>Radioterapia</i>						
No	4,76 (2,41-21)	0,695	0,54 (0,07)	0,288	12,82 (5,81)	0,973
Sí	6,93 (3,23-10,8)		0,5 (0,04)		12,93 (5,66)	
<i>Obesidad</i>						
Normopeso	3,23 (2,29-6,20) ^a	0,004	0,51 (0,04)	0,001	13,40 (5,14)	0,104
Sobrepeso	21,00 (18,85-23,80) ^b		0,63 (0,06)		7,98 (3,75)	
Obesidad	41,40 (24,82-55,27) ^b		0,48 (0,09)		16,60 (7,54)	

cIMT: grosor mediointimal carotideo. ^{a,b}Diferente letra indica diferencia significativa ($p < 0,05$).

Tabla IV. Modelos de regresión, univariantes y multivariante, tanto para leptina como para leptina como para grosor mediointimal carotídeo y adipopectina

	Leptina				cIMT				Adipopectina			
	Modelos univariantes		Modelo multivariante		Modelos univariantes		Modelo multivariante		Modelos univariantes		Modelo multivariante	
	Coef.	IC 95 %	Valor p	Coef.	IC 95 %	Valor p	Coef.	IC 95 %	Valor p	Coef.	IC 95 %	Valor p
HOMA												
< 3	14,47	1,24 a 27,71	0,034	0,036	-0,027 a 0,099	0,247						
> 3									-3,08	-8,07 a 1,91	0,212	
Sexo												
Hombre	16,13	1,56 a 30,70	0,032	-0,018	-0,083 a 0,047	0,571	-0,077	-0,152 a -0,002	0,045	1,07	-4,25 a 6,38	0,68
Mujer												
Corticoides												
No	-5,13	-27,99 a 17,74	0,645	0,056	-0,032 a 0,143	0,2	0,1	0,032 a 0,168	0,007	-0,54	-8,02 a 6,95	0,883
Sí												
Radioterapia												
No	-7,54	-26,03 a 10,95	0,405	0,038	-0,111 a 0,035	0,288				0,1	-6,03 a 6,23	0,973
Sí												
Edad	1,41	0,18 a 3,00	0,079	0,005	-0,001 a 0,012	0,105				-0,28	-0,82 a 0,27	0,303
IMC	2,64	1,58 a 3,69	< 0,001	0,008	-0,002 a 0,013	0,007	0,413	0,136 a 0,690	0,006	-0,5	-0,97 a -0,02	0,04
% MG	125,52	93,62 a 157,43	< 0,001	0,204	-0,043 a 0,451	0,101				-11,43	-32,48 a 9,62	0,271

Coef.: coeficiente; cIMT: grosor mediointimal carotídeo; IMC: índice de masa corporal; % MG: masa grasa en porcentaje.

Otros factores relacionados con la obesidad en estos pacientes son el descenso de los niveles de somatotropina y el aumento de la resistencia a la leptina (16). En nuestra muestra, un tercio de los evaluados se etiquetaron de sobrepeso/obesidad y un 36 % presentaban resistencia insulínica. Entre los individuos con RI, más de la mitad tenían normopeso y no se encontraron diferencias entre sexos.

Entre los supervivientes de LA infantil, la evidencia disponible revela datos de RI en parte independientes del índice de masa corporal (6), encontrándose un índice HOMA elevado en pacientes sin sobrepeso ni obesidad. Hay estudios que demuestran una correlación positiva entre el índice HOMA y la ratio leptina/adiponectina (L/A) (19-21), y algunos autores defienden que obtienen valores más elevados en aquellos pacientes que habían sido expuestos a radioterapia craneal (6,21,22). Los resultados de nuestro estudio están alineados con los mostrados por la publicación de Tonorezoy y cols. (6), de forma que podemos decir que también observamos datos de RI en parte independientes del IMC, sugiriendo en estos pacientes sin sobrepeso ni obesidad la implicación de otros mecanismos en la generación de la misma. Además, encontramos una correlación positiva entre la ratio L/A y la elevación del índice HOMA, aunque en nuestro estudio no conseguimos alcanzar la significación estadística, quizás por lo limitado de la muestra. En esta relación no encontramos diferencias en función de la historia de radioterapia craneal y tampoco entre los sexos.

La adiponectina es una adipokina implicada en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono de forma independiente del grado de adiposidad (14). Su deficiencia genética se asocia al desarrollo de RI, mientras que su administración a modelos experimentales aumenta la sensibilidad a la acción de la insulina. Cifras inferiores a 7 ng/mL se relacionan con la presencia de síndrome metabólico (23). Cuando hay un diagnóstico de leucemia se observa que los niveles de adiponectina son bajos, y son numerosos los estudios que han planteado el rol que esto puede tener en el desarrollo de la misma (24,25). Entre los supervivientes, los niveles de adiponectina se encuentran generalmente descendidos, lo cual se relaciona más con la presencia de resistencia insulínica y obesidad que con las secuelas de la propia enfermedad. En nuestro estudio no hemos logrado encontrar asociación significativa alguna en relación a la sensibilidad a la insulina, el sexo, la composición corporal o el tratamiento recibido. La relación entre niveles de adiponectina a largo plazo y el tratamiento con radioterapia craneal (CRT) es controvertida; mientras unos estudios muestran niveles bajos de adiponectina en relación con la CRT (6), otros los descartan (5).

La leptina es una adipokina proinflamatoria sintetizada y secretada casi de forma exclusiva por el tejido adiposo. Presenta secreción pulsátil y acción sobre el hipotálamo, determina nuestro comportamiento alimentario, regula el gasto energético y la termogénesis, y tiene un papel importante en la homeostasis del metabolismo de la glucosa y los lípidos (17). Sus niveles (ajustado el IMC) son mayores en mujeres que en hombres y se elevan exponencialmente en los estados de obesidad (26). En la población adulta española, los valores medios de leptina en

el año 2010, en el p75, fueron de 14,3 ng/ml en los varones y 37 ng/ml en las mujeres (27). Según la bibliografía consultada, cifras superiores a 14 ng/mL se relacionan con la presencia de síndrome metabólico (23). En relación a la leucemia, se ha observado que las mujeres supervivientes a esta patología presentan leptinemias más elevadas, incluso a largo plazo, tras finalizar el tratamiento; en esta población, el sexo femenino es factor de riesgo para la elevación de los niveles de leptina (8,29). Este hallazgo se ha atribuido en mayor medida a la elevación del IMC y al sexo femenino más que al tratamiento recibido (28). Resultados acordes encontramos en nuestro estudio, en el cual las mujeres presentan, con respecto a los varones, mayores valores de leptina; lo mismo ocurre en presencia de obesidad y sobrepeso con respecto a los individuos con normopeso. Se ha prestado especial atención a la radioterapia intracraneal, la cual se ha postulado como factor para la resistencia a la leptina debido al daño hipotalámico producido por la radiación (6,29,30). Sin embargo, otros estudios sugieren niveles elevados de leptina, incluso más de un año después del tratamiento, tanto en hombres como en mujeres, y tanto en aquellos que han recibido radioterapia intracraneal como en aquellos que no la han recibido (31). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia o no de resistencia insulínica, o a haber recibido tratamiento con radioterapia craneal, al contrario que lo descrito en los estudios de Karaman (29) o Jahnukainen (30). Nuestro modelo lineal predice un aumento de la leptina a mayor IMC, y un descenso de valores de la misma según aumenta el gasto energético en reposo. En el modelo univariante se aprecia relación entre la masa grasa corporal y los niveles de esta adipokina, relación que se pierde al ajustar el resto de variables; esto estaría también en consonancia con la bibliografía consultada (21). Lo que parece estar claro es que, de alguna manera, la propia leucemia o su tratamiento parecen generar una resistencia central a la leptina, de forma que estos sujetos almacenan energía de forma inapropiada, ayudando a explicar los cambios de composición corporal y de RI que sufren a largo plazo los supervivientes de leucemia (6).

El cIMT, establecido en los últimos años como marcador de riesgo cardiovascular, evalúa la aterosclerosis subclínica de forma precoz y no invasiva. Estudios recientes no han encontrado diferencias en cuanto al cIMT entre pacientes jóvenes supervivientes de LLA y controles sanos (10,32). Esto se explica porque el cIMT demuestra alteraciones morfológicas mientras que la disfunción endotelial, que es uno de los primeros componentes de la aterosclerosis, precisa de un daño mantenido en el tiempo para que se materialice en alteraciones de la pared de los vasos. Los incrementos del cIMT en los primeros años de la edad adulta deben interpretarse con cautela, ya que se ha descrito un remodelado arterial en respuesta al aumento de la masa magra y la presión arterial correspondientes a la adolescencia y el crecimiento en adultos jóvenes. Además, la exposición continuada a dislipemias, inflamación y otros factores de riesgo cardiovascular podría ser crítica en el desarrollo de daño arterial en la edad adulta posterior (34,35). En nuestro

estudio, únicamente hemos encontrado diferencias significativas con respecto a la presencia de obesidad y sobrepeso. Ni el sexo ni la presencia de RI se han podido relacionar de forma significativa con valores aumentados de cIMT, lo que puede en parte explicarse por el limitado tamaño de la muestra. Con respecto al uso de radioterapia, esta no parece ser un factor influyente en el aumento del cIMT. En esta línea, nuestro estudio es uno más para intentar resolver la controversia existente en este momento (9,28,32).

Como fortaleza de este estudio destaca la amplia evaluación multifactorial de sus integrantes, la cual abarca aspectos bioquímicos, estructurales y de composición corporal que, integrados en conjunto en una misma muestra, no se han investigado hasta la fecha en esta población. La principal limitación es el tamaño muestral, así como la complejidad de su análisis debido a la diversidad de la muestra, lo cual puede disminuir su potencia por la presencia de pacientes en distintos tramos etarios y con particularidades propias. Cabe mencionar además las dificultades de interpretación por falta de estudios previos con datos de referencia en la población infantojuvenil y la escasa bibliografía disponible.

BIBLIOGRAFÍA

- Lassaletta A, Tienza A. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr Integr* 2016;20(6):380-9.
- Cepi F, Cazzaniga G, Colombini A, Biondi A, Conter V. Risk factors for relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: prediction and prevention. *Expert Rev Hematol* 2015;8(1):57-70. DOI: 10.1586/17474086.2015.978281
- Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3673-80. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3205
- Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Oeffinger KC, et al. Cardiovascular Risk Factors in Adult Survivors of Pediatric Cancer- a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(1):170-81. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0555
- Miachon AAS, Spinola-Castro AM, Andreoni S, Lee ML de M, Calixto AR, Geloneze B, et al. Adipokines in young survivors of childhood acute lymphocytic leukemia revisited: Beyond fat mass. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;25(3):174-81. DOI: 10.6065/apem.1938174.087
- Tonorez ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, Moskowitz CS, Mo Q, et al. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(1):31-6. DOI: 10.1002/xbc.22964
- Ketterl TG, Chow EJ, Leisenring WM, Goodman P, Koves IH, Petryk A, et al. Adipokines, Inflammation, and Adiposity in Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(3):622-6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.024
- Kohler JA, Moon RJ, Wright S, Willows E, Davies JH. Increased adiposity and altered adipocyte function in female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated without cranial radiation. *Horm Res Paediatr* 2011;75(6):433-40. DOI: 10.1159/000324412
- Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, de Martino Lee ML, de Castro Monteiro CM, de Camargo Carvalho AC, Calixto AR, et al. Subcutaneous adipose tissue plays a beneficial effect on subclinical atherosclerosis in young survivors of acute lymphocytic leukemia. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:479-88. DOI: 10.2147/VHRM.S86883
- Ociepa T, Posio W, Sawicki M, Urski T. CIMT does not identify early vascular changes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Adv Clin Exp Med* 2020;29(2):243-9. DOI: 10.17219/acem/115082
- Armstrong GT, Ross JD. Late cardiotoxicity in aging adult survivors of childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol* 2014;36(1-2):19-26. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2014.09.003
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Consumo. Estudio ALADINO 2019: Estudio sobre Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019. Agencia Española Segur Aliment y Nutr Minist Consum 2020;110(9):1689-99.
- Vallés MM, Comós JB. Obesidad y síndrome metabólico. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:285-94.
- Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. Adipoquinas en el niño sano y con obesidad. *An Pediatr* 2013;78(3):189.e1-e15. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.10.008
- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128(17):1927-55. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099
- Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006 12;114(24):2710-38. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.106.179568.
- Gunczler P. Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. *Gac Médica Caracas [Internet]* 2006 [citado 26 Nov 2021];114(2):99-103. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622006000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chil* 2009;137(11):1409-16. DOI: 10.4067/S0034-98872009001100001
- Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes* 2020;21(2):194-202. DOI: 10.1111/pedi.12964
- Barbosa-Cortés L, López-Alarcón M, Mejía-Arangur JM, Klünder-Klünder M, Rodríguez-Zepeda MC, Rivera-Márquez H, et al. Adipokines, insulin resistance, and adiposity as a predictors of metabolic syndrome in child survivors of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia of a developing country. *BMC Cancer* 2017;17(1):1-13. DOI: 10.1186/s12885-017-3097-8
- Morel S, Léveillé P, Samoilenko M, Franco A, England J, Malaquin N, et al. Biomarkers of cardiometabolic complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep* 2020;10(1):1-15. DOI: 10.1038/s41598-020-78493-x
- Cortés-Castell E, Veciana-Galindo, Carmen, Torrò-Montell L, Palazón-Bru A, Sirvent-Segura E, et al. Evolución del riesgo cardiometabólico en pacientes supervivientes de leucemia aguda infantil. *Nutr Hosp* 2016;33(1):118-22. DOI: 10.20960/nh.260
- Chaila MZ, Fabio S, Quiroga E, Sánchez de Boeck N, Namur M, D'Urso M, et al. Prevalencia de Síndrome metabólico en niños y adolescentes según diferentes criterios diagnósticos y su correlación con niveles de leptina y adiponectina. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2012;49(3):103-14.
- Ma JJ, Shang J, Wang H, Sui JR, Liu K, Du JX. Serum adiponectin levels are inversely correlated with leukemia: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2016;12(2):897-902. DOI: 10.4103/0973-1482.186695
- Aref S, Ibrahim L, Azmy E, Al Ashary R. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia. *Hematology* 2013;18(4):198-203. DOI: 10.1179/1607845412Y.0000000059
- Botella Carretero JI, Lledín Barbancho MD, Valero González MA, Varela Da Costa C. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *An Med Interna [Internet]* 2001;18(3):48-56. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000300012
- Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, Aguilera MT, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española. *Rev Esp Cardiol* 2015;68(8):672-9. DOI: 10.1016/j.recresp.2014.08.015
- Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PDC, De Martino Lee ML, Petrilli AS. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: Role of cranial radiotherapy? *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(11):776-82. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318159a545

29. Karaman S, Ercan O, Yildiz I, Bolayirli M, Celkan T, Apak H, et al. Late effects of childhood ALL treatment on body mass index and serum leptin levels. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(7):669-74. DOI: 10.1515/jpem.2010.23.7.669
30. Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, Andersson S, Ivaska KK, Puukko-Viertomies LR, et al. Increased body adiposity and serum leptin concentrations in very long-term adult male survivors of childhood acute lymphoblastic Leukemia. *Horm Res Paediatr* 2015;84(2):108-15. DOI: 10.1159/000431092
31. Arguelles B, Barrios V, Buno M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective study. *Eur J Endocrinol* 2000;143(2):243-50. DOI: 10.1530/eje.0.1430243
32. Giordano P, Muggeo P, Delvecchio M, Carbonara S, Romano A, Altomare M, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Int J Cardiol* 2017;228:621-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.025
33. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013;62(3):550-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297
34. Baroncini LAV, Sylvestre L de C, Pecoits Filho R. Assessment of intima-media thickness in healthy children aged 1 to 15 years. *Arq Bras Cardiol* 2016;106(4):327-32. DOI: 10.5935/abc.20160030
35. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G, Dangardt F, Wade KH, Rapala A, et al. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14(2):468-78. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.08.026