

ESTADO PROINFLAMATORIO EN NIÑOS OBESOS

LUCIARDI, María Constanza; CARIIZO, Teresita del Rosario, DIAZ, Elba Irma; ALEMAN, Mariano Nicolas; BAZAN, María Cristina y ABREGU, Adela Victoria
Facultad de Bioquímica, Qca y Farmacia y Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Tucumán

INTRODUCCIÓN:

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que afecta tanto a adultos como a niños y está asociada a resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El tejido adiposo es un órgano endócrino que ejerce un profundo efecto sobre la sensibilidad a la insulina en el hígado, tejidos periféricos y endotelio vascular. Diversos procesos tienen lugar en el tejido adiposo, que determinan la asociación entre obesidad e inflamación. Entre ellos hipertrofia de los adipocitos, reclutamiento de macrófagos, aumento de la hipoxia y elevación del grado de estrés oxidativo y secreción incrementada de citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-6 y MCP-1.

El TNF- α , es una citoquina producida por tejido adiposo, macrófagos y células endoteliales, que ejerce un efecto deletéreo sobre la homeostasis vascular, como la disminución de la vasodilatación por menor biodisponibilidad del NO, estimulación de la expresión de moléculas de adhesión y aumento de la apoptosis celular.

También, el tejido adiposo es una fuente significativa de IL-6, y su concentración plasmática se relaciona con el IMC y el tamaño de los adipocitos. La IL-6 y el TNF- α promueven la lipólisis y la secreción de ácidos grasos libres, contribuyendo a un aumento de la producción de glucosa hepática y resistencia a la insulina. Ambas citoquinas provocan la diferenciación del adipocito y promueven la inflamación, no solo en el tejido adiposo, sino también en las células endoteliales y hepáticas.

La proteína quimioatrayente de monocitos -1 (MCP-1) y sus receptores son cruciales en el desarrollo de la respuesta inflamatoria y en el reclutamiento de células inmunes a los sitios de inflamación. Niveles elevados de MCP-1 se han asociado a aterosclerosis y a las complicaciones vasculares de la obesidad. Además, un aumento en la expresión de MCP-1 se ha detectado en macrófagos, células endoteliales y del músculo liso vascular en la placa de ateroma. La activación de macrófagos por MCP-1 también parece estar implicada en la vulnerabilidad de la placa.

Por otra parte, el ligando CD40 (CD40L) es una glicoproteína, miembro de la superfamilia de los TNF se une a su receptor el CD40 en la superficie de las células. Tanto el CD40L como su receptor, se expresa en linfocitos y en una gran variedad de células como endoteliales, musculares lisas vasculares y macrófagos. El sistema CD40/CD40L tiene un papel relevante en la inflamación y en la patogénesis de la aterosclerosis y de la trombosis.

La PCR es sintetizada principalmente en el hígado en respuesta a la IL-6, IL-1 y TNF- α , regulando la intensidad y extensión de la reacción inflamatoria aguda. En estudios experimentales se ha detectado la presencia de PCR en arterias con lesiones ateroscleróticas. También la PCR induce la producción de otras células inflamatorias y disminuye la expresión de la NO sintetasa en las células endoteliales, participando activamente en el proceso aterogénico. La determinación de PCR por métodos ultrasensibles (PCRus) permite detectar la inflamación subclínica y evaluar niveles de riesgo cardiovascular en individuos aparentemente sanos.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue investigar en una población de niños obesos la presencia de un estado proinflamatorio, mediante las determinaciones de los niveles séricos de TNF- α , IL-6, MCP-1, ligando CD-40 soluble (sCD40L) y PCR-us y analizar la correlación de estas moléculas con las variables antropométricas.

MATERIALES Y MÉTODOS:

En este trabajo, de diseño observacional, analítico y de corte transversal, se estudiaron 37 niños obesos de 8 a 12 años (18 varones/19 mujeres) y 20 niños con peso normal definidos respectivamente por un IMC $> p^o$ 97 y p^o 15 - 84 para edad y sexo, según criterio de la OMS 2007, que concurren al Servicio de Endocrinología de un hospital pediátrico durante el periodo 2012-2014. Se excluyeron niños que al momento del estudio presentaban enfermedades infecciosas, inflamatorias, endocrinológicas y tratamiento con antiinflamatorios. Una PCR sérica convencional, con una sensibilidad de 6 mg/l, se utilizó para descartar inflamación aguda.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica consignando edad, peso, talla, IMC, circunferencia de cintura (CC), antecedentes familiares de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular: Se les extrajo una muestra de sangre, el suero se conservó a -20^oC hasta efectuar las determinaciones. Se evaluaron los niveles séricos de TNF- α , IL-6, MCP-1 (método ELISA, R&D Systems, EEUU), sCD40L (método ELISA, PeproTech, EEUU) y PCR-us (método quimioluminiscencia, Inmunolite 2000, Siemens). Los datos se analizaron con el programa SPSS 20 y se expresaron como la media \pm desviación estándar ($X \pm DE$) y se utilizó el coeficiente de Pearson para investigar las correlaciones entre las variables estudiadas. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Para la realización de este trabajo se contó con la aprobación del Comité de Docencia e Investigación del Hospital y con la firma de los consentimientos informados por los padres y/o tutores de los pacientes.

RESULTADOS:

Los niños obesos presentaron valores significativamente mayores de TNF- α ($16,6 \pm 4,5$ vs. $12,8 \pm 2,0$ pg/ml; $p=0,04$); IL-6 ($2,3 \pm 1,7$ vs. $0,68 \pm 0,19$ pg/ml; $p=0,01$); MCP-1 (157 ± 48 vs. 95 ± 18 pg/ml; $p=0,0001$); sCD40L (947 ± 272 vs. 109 ± 17 pg/ml; $p=0,0001$) y PCR-us ($2,2 \pm 1,7$ vs. $0,53 \pm 0,45$ mg/l; $p= 0,0001$), respecto a sus pares con normopeso.

Asimismo, el IMC y la CC se correlacionaron positivamente con MCP-1 ($r=0,36$, $p=0,009$ y $r=0,43$, $p=0,004$) y con sCD40L ($r=0,63$, $p=0,0001$ y $r=0,38$, $p=0,01$) respectivamente.

CONCLUSIÓN

Los niveles séricos elevados de TNF- α , IL-6, MCP-1, sCD40L y PCR-us muestran la presencia de un estado proinflamatorio que podrían estar asociado a la obesidad en la población de niños estudiados.

La valoración precoz de estas moléculas es importante a fin de implementar conductas terapéuticas adecuadas para reducir el riesgo cardiovascular desde la infancia.

Referencias Bibliográficas

Montgomery JE, Brown JR .Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9:37-45.

Pamukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann Med*. 2011; 43(5):331-40.

Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 4:71. doi: 10.3389/fendo.2013.00071.