

Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos

M. J. Aguilar Cordero¹, E. González Jiménez², J. Sánchez Perona³, C. A. Padilla López⁴, J. Álvarez Ferre⁴, E. Ocete Hita⁵, M. Rizo Baeza⁶, R. Guisado Barrilao² y F. García Rivas⁷

¹Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico San Cecilio de Granada (España). ²Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. España. ³Instituto de la Grasa. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Sevilla. España. ⁴Grupo de Investigación CTS-367. (P. A. I.). Junta de Andalucía. España. ⁵Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. España. ⁶Departamento de Enfermería. Universidad de Alicante. Alicante. España. ⁷Ayuntamiento de Guadix. Granada. España.

Resumen

En la actualidad se acepta que la obesidad constituye un proceso eminentemente inflamatorio. Ello tiene su justificación en las alteraciones descritas en sujetos obesos a nivel de la secreción de ciertas citoquinas tales como ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleuquina 6 (IL-6), entre otras. Asimismo y en modo paralelo, otros trabajos apuntan además hacia alteraciones en la composición de ácidos grasos en la membrana de los eritrocitos de adultos obesos. Los resultados obtenidos en este estudio confirman la existencia de una correlación significativa entre los niveles séricos de algunas de las citocinas estudiadas y el estado nutricional de los sujetos, lo que significa que para la población de escolares valorada, las concentraciones séricas de estas biomoléculas pueden constituir una importante herramienta para predecir el riesgo cardiovascular en la edad adulta. Además, se han encontrado diferencias significativas respecto de la composición en ácidos grasos saturados en la membrana de los eritrocitos.

Palabras clave: *Membrana eritrocitaria. Ácidos grasos. Bioquímica. Inflamación.*

Introducción

La obesidad en la adolescencia constituye en la actualidad un grave problema de salud pública en los países desarrollados, con cerca de 110 millones de jóvenes diagnosticados de sobrepeso u obesidad¹.

OBESITY AND ITS RELATION WITH MARKERS OF INFLAMMATION AND ERYTHROCYTE FATTY ACIDS IN A GROUP OF OVERWEIGHT ADOLESCENTS

Abstract

There is a general consensus that obesity is an eminently inflammatory process. This is justified by alterations observed in obese patients, which affect the secretion of certain cytokines such as ceruloplasmin, leptin, adiponectin, and interleukin-6 (IL-6), among others. In a parallel way, other research has also pointed out alterations in the composition of fatty acids in the erythrocyte membrane of overweight adults. The results obtained in our study confirm the existence of a significant correlation between the serum levels of some of the cytokines studied and the nutritional state of the sample studied. This means that for the population of children evaluated in our study, the serum concentrations of these biomolecules can be an important tool for the prediction of cardiovascular risk when they become adults. Furthermore significant differences were found regarding the composition of saturated fatty acids in the erythrocyte membrane.

Key words: *Erythrocyte membrana. Fatty acids. Biochemistry. Inflammation.*

Esta situación es de extrema gravedad si tenemos en cuenta el elevado riesgo que dichos sujetos poseen de padecer trastornos cardiovasculares de forma temprana². Estudios recientes sugieren una posible relación entre el desarrollo de alteraciones cardiovasculares y un estado de inflamación crónico de bajo grado en estos pacientes³. Dicho estado de inflamación estará mediado por alteraciones en la secreción por parte del tejido adiposo de ciertas citoquinas tales como ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleuquina 6 (IL-6)^{4,5}.

Estudios como el desarrollado por Aguilar y cols. (2011)⁶ y Giordano y cols. (2011)⁷, éste último a partir de una población de 59 niños y adolescentes obesos

han demostrado que elevaciones en los niveles séricos de ciertos factores inflamatorios como la ceruloplasmina, leptina, adiponectina e interleucina 6 (IL-6) así como de los niveles de lípidos en sangre, se correlacionan estrechamente con el desarrollo temprano de trastornos cardiovasculares⁸. Según esto, la determinación de sus niveles séricos en población adolescente, supone una herramienta efectiva para predecir el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares^{9,11}.

Asimismo, Caballero y cols. (2008)¹², en un estudio desarrollado por a partir de una población de adolescentes obesos, demostraron que paralelamente a la elevación de los niveles séricos de dichas citoquinas, en ellos se producía en modo paralelo un incremento de la resistencia a la acción de la insulina¹³.

Se han descrito igualmente alteraciones a nivel de la composición lipídica de los eritrocitos de adolescentes obesos. En este sentido, resultados de estudios recientes sugieren que al igual que sucede en pacientes adultos con esclerosis múltiple, las concentraciones de ácidos grasos saturados en eritrocitos de niños y adolescentes obesos resultan superiores a las encontradas en estas mismas células de jóvenes normopesos^{14,15}. Igualmente se ha descrito una pérdida de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) a nivel de la membrana plasmática de los eritrocitos, así como de los ácidos grasos n-6 C18: 2 n-6 y C20: 4 n-6¹⁶.

A pesar de que la composición en ácidos grasos de la membrana de células del cerebro y de la sangre ha sido muy estudiada en pacientes con esclerosis múltiple¹⁷, en la actualidad se desconoce en que grado un proceso inflamatorio como la obesidad en niños y adolescentes afecta al estado y composición en ácidos grasos de la membrana de los eritrocitos.

El propósito de este estudio ha sido analizar el estado de los principales marcadores de inflamación y grado de resistencia a la insulina en una población de adolescentes en situación de normopeso y obesidad. En segundo lugar, determinar la naturaleza y composición en ácidos de sus eritrocitos.

Objetivos

Los objetivos a alcanzar con el desarrollo de este trabajo fueron los siguientes:

- Verificar la existencia de una correlación entre el estado de los marcadores de inflamación y el estado de nutrición de los sujetos.
- Comprobar la existencia de una asociación significativa entre el estado nutricional de los sujetos y la composición lipídica de la membrana de sus eritrocitos.

Muestra

La muestra estuvo constituida por 26 adolescentes todos ellos de entre 12 y 16 años de edad, pertenecien-

tes todos ellos a un centro educativo público de Granada (España). Como criterios de inclusión, se consideraron candidatos potenciales a participar en el estudio todos aquellos alumnos carentes de patología endocrino-metabólica y autorizados a participar por sus padres o tutores.

Metodología

Se realizó una valoración del estado nutricional de todos los sujetos participantes mediante antropometría, siendo las variables analizadas peso, talla e índice de masa corporal. Para categorizar a los sujetos en base a su estado nutricional se tomaron como referencia los estándares de Cole y cols. (2000). Además, fueron valorados dos pliegues cutáneos (pliegue tricípital, subescapular) así como los perímetros de la cintura y de la cadera. De este modo se procedió a la clasificación de los sujetos en dos grupos de 13 participantes cada uno. Un primer grupo constituido por 13 adolescentes cuyos valores de índice de masa corporal eran adecuados a su edad y sexo y un segundo grupo de otros 13 adolescentes los cuales mostraban valores de índice de masa corporal elevados para su edad y sexo. Una vez establecidos los dos grupos, se procedió a la valoración de los niveles séricos de ceruloplasmina. Para su valoración, fue necesario realizar una extracción de 5 ml de sangre venosa a todos y cada uno de los alumnos participantes. Con esta muestra se realizó un estudio hematológico y bioquímico orientado a conocer el estado de los principales marcadores de inflamación, así como la naturaleza y composición en ácidos grasos de sus eritrocitos.

Resultados

Los resultados obtenidos muestran como las concentraciones séricas de todos los marcadores de inflamación, resultaron ser significativamente mayores en el grupo de alumnos obesos. Es el caso de parámetros como la leptina y ceruloplasmina, ambos duplicaban sus niveles séricos en los sujetos obesos respecto de los controles, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). En el caso de los niveles séricos de adiponectina, se encontraron igualmente diferencias significativas ($p < 0.0001$) resultando ser menores entre el grupo de obesos frente a los controles, esto es, sus niveles eran inversamente proporcionales al índice de masa corporal y porcentaje de grasa de los sujetos.

Con relación a los valores séricos de interleucina-6, los resultados muestran unos niveles séricos muy elevados entre los sujetos obesos respecto de los controles. Por su parte, en el caso de la proteína C reactiva y el factor reumatoide en ambos casos sus valores resultaron muy superiores entre los sujetos obesos. Estos resultados se muestran más claramente en la tabla I.

Tabla I
Concentraciones séricas basales de marcadores de inflamación en adolescentes controles y obesos

Marcadores	Controles		Obesos		p
	Media	SD	Media	SD	
Proteína C reactiva (mg/dL)	0,25	0,14	0,36	0,18	0,0043
Factor reumatoide (UI/mL)	8,9	1,4	9,3	2,1	0,0052
Ceruloplasmina (µg/ml)	19,0	1,8	30,2	3,1	< 0,0001
Leptina (pg/ml)	19,7	3,5	40,3	14,2	< 0,0001
Adiponectina (pg/ml)	27,9	8,6	9,3	2,8	< 0,0001
Interleukina-6 (pg/ml)	123,4	35,0	241,9	147,0	0,0126

En relación con la composición en ácidos grasos de la membrana de los eritrocitos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) respecto de la concentración de ácidos grasos saturados en los eritrocitos del grupo de alumnos obesos. En el caso de los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA), poliinsaturados totales y PUFA n-6 sus concentraciones resultaron menores entre los obesos. En ellos, los ratios SFA/MUFA, SFA/PUFA y 16:0/18:2 fueron significativamente mayores que en el grupo control. Estos resultados se muestran más claramente en la tabla II.

Discusión/conclusión

Estos resultados permiten plantear cómo la obesidad representa un estado de inflamación crónico a partir del cual los sujetos que la padecen incrementan su riesgo de desarrollar trastornos cardiovasculares. En el caso de los marcadores de inflamación analizados, los resultados obtenidos corroboran lo descrito por estudios anteriores como el de Giordano y cols. (2011)⁷. En el caso de la interleukina 6, sus valores más elevados entre los sujetos obesos muestran una vez más la sensibilidad de esta biomolécula frente al incremento del

peso corporal. Ello justifica de acuerdo con Khaodhiar y cols. (2004)¹⁸, su consideración como excelente marcador del síndrome metabólico. Por otra parte, esta avidez mostrada por la interleukina 6 ha posibilitado su consideración como un potente inductor de la fase aguda inflamatoria en sujetos jóvenes obesos.

Asimismo, los menores niveles séricos de adiponectina encontrados entre los sujetos obesos confirman una vez más su relación inversa con el índice de masa corporal y grasa corporal. Con relación a la proteína C reactiva, considerada como un fiel indicador de enfermedad cardíaca futura¹⁹ las elevadas concentraciones séricas encontradas entre los sujetos obesos de nuestro estudio, muestran el elevado riesgo de eventos cardiovasculares que estos jóvenes poseen. Asimismo, y en el caso del factor reumatoide, sus niveles resultaron igualmente elevados en los sujetos con obesidad, siendo estos resultados coincidentes con lo descrito por estudios previos como el desarrollado por Bonetti y colaboradores en 2003²⁰.

Respecto de la composición en ácidos grasos de la membrana de los eritrocitos, los resultados obtenidos en este estudio confirman una vez más como la obesidad y su carácter inflamatorio tiene repercusiones a nivel de la estructura y composición de la membrana.

Tabla II
Composición en ácidos grasos, agrupados por grado de insaturación y ratios, de fosfolípidos de eritrocitos en adolescentes controles y obesos (g/100 g)

Ácidos grasos	Controles		Obesos		p
	Media	SD	Media	SD	
SFA	36.93	1.36	42.47	4.72	0.0013
MUFA	22.84	2.76	20.39	2.79	0.0516
PUFA n-6	31.32	2.54	27.95	2.05	0.0027
PUFA n-3	8.91	1.11	9.18	1.46	0.6307
PUFA	40.23	2.84	37.13	3.00	0.0217
n6/n3	3.6	0.50	3.1	0.50	0.0516
SFA/MUFA	1.638	0.209	2.137	0.473	0.0045
SFA/PUFA	0.923	0.089	1.159	0.221	0.0037
16:0/18:2	1.769	0.308	2.524	0.473	0.0003
18:2/20:4	0.852	0.122	0.756	0.134	0.0942

La existencia de una mayor concentración de ácidos grasos saturados en la membrana eritrocitaria de los sujetos obesos determinará el desarrollo de alteraciones en la misma, afectando fundamentalmente a la fluidez y grado de rigidez de ésta. Estos resultados son coincidentes con los datos reportados por Hon y cols. (2009)¹⁴ y Kim y cols. (2010)¹⁵.

Los resultados de este estudio, muestran una estrecha asociación entre los valores séricos de ceruloplasmina y el estado nutricional de los sujetos, es decir, las concentraciones séricas circulantes de estas biomolécula se incrementan a medida que los sujetos incrementan su peso y grasa corporal.

Ahora bien, la existencia de resultados contradictorios procedentes de estudios previos como el desarrollado por Ridker y cols. (2004)²¹, determina la necesidad de continuar profundizando sobre las características y efectos fisiológicos de estas biomoléculas en sujetos jóvenes obesos.

Consideramos que estos resultados contribuirán al mayor conocimiento de las implicaciones y capacidad predictiva de riesgo cardiovascular de los marcadores de inflamación estudiados, así como a la profundización en otras nuevas consecuencias de la obesidad como son las distorsiones originadas a nivel de la membrana plasmática eritrocitaria.

Referencias

- Am C, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 31-36.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (5): 968-976.
- Cockrell A, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010; 125: 801-809.
- Calabro P, Limongelli G, Pacileo G, Di Salvo G, Golino P, Calabro R. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9 (5): 450-460.
- Egger G, Dixon J. Should obesity be the main game? Or do we need an environmental makeover to combat the inflammatory and chronic disease epidemics? *Obes Rev* 2009; 10(2): 237-249.
- Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Sánchez Perona J, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Rivas García F, Katarzyna P, Ocete Hita E. Ceruloplasmina y su importancia clínica como factor indicador del riesgo cardiovascular en una población de escolares de Granada. *Nutr Hosp* 2011; 26 (3): 655-658.
- Giordano P, Carlo del Vecchio G, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, De Mattia D, Cavallo L, Faienza MF. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a Group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011; 6 [Epub Ahead of Print].
- Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z, Ozmen B. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight. *Hormones (Athens)* 2008; 7 (2): 156-162.
- Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 319-26.
- Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, Balagopal P, Damaso L. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1060-1068.
- Galcheva SV, Iotova VM, Yotov YT, Bernasconi S, Street ME. Circulating proinflammatory peptides related to abdominal adiposity and cardiometabolic risk factors in healthy prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(4): 553-558.
- Caballero AE, Bousquet K, Robles L, Montagnani V, Soodini G, Porramatikul S et al. Overweight latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diab Care* 2008; 31: 576-582.
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Bird K, Morgan M, Sweeten S. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1847-1856.
- Hon GM, Hassan MS, Van Rensburg SJ, Abel S, Van Jaarsveld P, Erasmus RT, Matsha T. Red Blood Cell Membrane Fluidity in the Etiology of Multiple Sclerosis. *Journal of Membrane Biology* 2009; 232 (1-3): 25-34.
- Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalifa A, Sans O, Taumen R, Gozal D. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr* 2010; 12: 1-6.
- Hon GM, Hassan MS, Van Rensburg SJ, Abel S, Erasmus RT, Matsha T. Monounsaturated fatty acids in blood cell membranes from patients with Multiple Sclerosis. *Inflammation* 2010; [Epub ahead of print].
- Harbige LS, Sharief MK. Polyunsaturated fatty acids in the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Br J Nutr* 2007; 98 (Suppl. 1): S46-S53.
- Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 410-415.
- Acevedoa M, Arnáiza P, Barjab S, Bambasa C, Berríos X, Guzmán B, Carvajala J, Cassis B, Navarrete C. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(10): 1051-1058.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2): 168-75.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004; 109 (1): 6-19.