

# Marcadores de inflamación en adolescentes púberes

## *Inflammatory markers in pubertal adolescents*

## *Marcadores inflamatórios em adolescentes púberes*

► Edgar Acosta García<sup>1</sup>, Diamela Carías<sup>2</sup>, María Páez Valery<sup>3</sup>, Gloria Naddaf<sup>4</sup>, Zury Domínguez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Doctor en Nutrición, Profesor Asociado e Investigador Titular del Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT-UC), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

<sup>2</sup> Doctor en Nutrición. Laboratorio de Nutrición. Universidad Simón Bolívar. Valle de Sartenejas, Caracas, Venezuela.

<sup>3</sup> Doctor en Nutrición, Profesor e Investigador Titular y Directora del Instituto de Investigación en Nutrición. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo (INVESNUT-UC), Venezuela.

<sup>4</sup> Licenciada en Bioanálisis, Instituto de Investigación en Nutrición FCS, Universidad de Carabobo (INVESNUT-UC), Venezuela.

<sup>5</sup> PhD en Bioquímica. Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

### Resumen

La obesidad coexiste con un estado inflamatorio crónico de baja intensidad. En el tejido adiposo (TA), los factores inflamatorios son producidos por los adipocitos y por las células inflamatorias asociadas al TA, como los macrófagos. El objetivo fue evaluar las concentraciones séricas (Cs) de los marcadores de inflamación interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y PCR, y sus diferencias según el estado nutricional antropométrico y la presencia o no de resistencia a la insulina (RI) en adolescentes púberes de Valencia, Venezuela. El estudio fue descriptivo, correlacional, de campo y transversal. Participaron 80 adolescentes entre 12 y 15 años (50% masculinos). Se evaluó el estado nutricional, la circunferencia de cintura (CC) y el estadio de maduración sexual. Se determinaron las Cs de glucosa e insulina y se calculó el índice HOMA-IR. Se midieron los niveles séricos (Ns) de PCR, TNF- $\alpha$  e IL-6. Las asociaciones entre variables se evaluaron utilizando los tests de correlación de Pearson y Spearman, las comparaciones de medias con las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA y Kruskal-Wallis. El índice de masa corporal (IMC), las Cs de glucosa, insulina, PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6 y el índice HOMA-IR no mostraron diferencias por sexo. Las Cs de PCR correlacionaron sólo con IMC y CC ( $p < 0,05$ ) y las de IL-6 lo hicieron con la insulina y el índice HOMA-IR ( $p < 0,05$ ), mientras que el TNF- $\alpha$  no correlacionó con las variables e indicadores antropométricos ni con los indicadores de RI. Las Cs de PCR fueron superiores en los adolescentes con exceso de peso (EP) ( $p = 0,025$ ), mientras que las de IL-6 de los sujetos con RI superaron a las de los que no presentaron RI ( $p = 0,011$ ). Los adolescentes con EP y RI ( $n = 25$ ) presentaron Ns de IL-6 superiores a los mostrados por los adolescentes con EP pero sin RI ( $n = 25$ ) y que los que eran normopesos (NP) y sin RI (grupo control  $n = 30$ ) ( $p = 0,037$ ). Las Cs de PCR y de TNF- $\alpha$  no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos estudiados. El EP y la RI en los adolescentes se acompaña de elevaciones de los Ns de la IL-6, lo cual pone en evidencia un estado inflamatorio que no se presenta en los adolescentes NP y sin RI.

**Palabras clave:** exceso de peso \* resistencia a la insulina \* proteína C reactiva ultrasensible \* interleuquina 6 \* factor de necrosis tumoral alfa

### Summary

Obesity coexists with a chronic inflammatory state of low intensity. In adipose tissue (AT), inflammatory factors are produced by adipocytes and by inflammatory cells associated with the AT, such as macrophages. The ob-

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

jective of this work was to evaluate serum concentrations (Sc) of inflammatory markers IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP, and their differences by anthropometric nutritional status and the presence or absence of insulin resistance (IR) in pubertal adolescents in Valencia, Venezuela. The study was descriptive, correlational, and cross country. A total of 80 adolescents between 12 and 15 years of age (50% male) took part. Nutritional status, waist circumference (WC) and stage of sexual maturation were evaluated. Sc glucose and insulin were measured and HOMA-IR index was calculated. Serum levels (SI) hsCRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 were measured. Associations between variables were assessed using the correlational tests of Pearson and Spearman, mean comparisons with Student's *t*, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis and ANOVA. The body mass index (BMI), the Sc glucose, insulin, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and HOMA-IR index did not differ by sex. The Sc hsCRP correlated only with BMI and WC ( $p < 0.05$ ) and IL-6 did with insulin and HOMA-IR index ( $p < 0.05$ ), whereas TNF- $\alpha$  did not correlate with variables and anthropometric indicators or IR indicators Sc hsCRP were higher in overweight adolescents ( $p = 0.025$ ), while IL-6 IR subjects outperformed those who did not have IR ( $p = 0.011$ ). Adolescents with overweight and IR ( $n = 25$ ) had Sn of IL-6 higher than those exhibited by adolescents with overweight but without IR ( $n = 25$ ) and those who were normal weight without IR (control group,  $n = 30$ ) ( $p = 0.037$ ). Sc hsCRP and TNF- $\alpha$  showed no significant differences among the three groups studied. Overweight and IR in adolescents is associated with SI of IL-6 elevations, which reveals an inflammatory condition that is not present in normal weight adolescents without IR.

**Keywords:** overweight \* insulin resistance \* ultrasensitive CRP \* interleukin 6 \* tumor necrosis factor alpha

## Resumo

A obesidade coexiste com um estado inflamatório crônico de intensidade baixa. No tecido adiposo (TA) os fatores inflamatórios são produzidos pelos adipocitos e pelas células inflamatórias associadas ao TA, como os macrófagos. O objetivo foi avaliar as concentrações séricas (Cs) dos marcadores de inflamação interleuquina 6, fator de necrosis tumoral alfa e PCR-us e suas diferenças segundo o estado nutricional antropométrico e a presença ou não de resistência à insulina em adolescentes púberes de Valencia, Venezuela. O estudo foi descritivo, correlacional, de campo e transversal. Participaram 80 adolescentes entre 12 e 15 anos (50% masculinos). Avaliou-se o estado nutricional, a circunferência da cintura (CC) e o estágio de maturação sexual. Se determinaram as Cs de glicose e insulina e calculou-se o índice HOMA-IR. Mediram-se os níveis séricos (Ns) de PCR-us, TNF- $\alpha$  e IL-6. As associações entre variáveis se avaliaram usando os testes de correlação de Pearson e Spearman, as comparações de médias com as provas *t* de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA e Kruskal-Wallis. O índice de massa corporal (IMC), as Cs de glicose, PCR-us, TNF- $\alpha$ , IL-6 e o índice HOMA-IR não mostraram diferenças por sexo. As Cs de PCR-us, correlacionaram-se só com IMC e CC ( $p < 0,05$ ) e as de IL-6 se correlacionaram com a insulina e o índice HOMA-IR ( $p < 0,05$ ), enquanto que o TNF- $\alpha$  não correlacionou-se com as variáveis e indicadores antropométricos nem com os indicadores de RI. As Cs de PCR-us foram superiores nos adolescentes com excesso de peso (EP) ( $p: 0,025$ ), enquanto que as de IL-6 dos sujeitos com RI excederam às dos que não tiveram RI ( $p: 0,011$ ). Os adolescentes com EP e RI ( $n: 25$ ) tiveram Ns de IL-6 superiores aos mostrados pelos adolescentes com EP, mas sem RI ( $n: 25$ ) e aos que eram de peso normal (NP) e sem RI (grupo controle  $n: 30$ ) ( $p: 0,037$ ). As Cs de PCR-us e de TNF- $\alpha$ , não mostraram diferenças significativas entre os três grupos avaliados. O EP e a RI nos adolescentes acompanha-se de elevações dos Ns da IL-6, o qual evidência um estado inflamatório que não se apresenta nos adolescentes NP e sem RI.

**Palavras chave:** excesso de peso \* resistência à insulina \* PCR-us \* interleuquina 6 \* fator de necrosis tumoral alfa

## Introducción

La prevalencia de obesidad a nivel mundial ha incrementado considerablemente, y debido a esto la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definió como una epidemia (1) (2). La obesidad se ha definido como un Estado de Inflamación Crónica (EIC), ya que se ha logrado verificar la presencia de macrófagos (MFGs) infiltrados en el tejido adiposo (TA). Dicha infiltración podría deberse a la muerte de las células grasas hipertrofiadas y/o a una hipersecreción por parte del TA de citoquinas proinflamatorias, tal como la Proteína Quimioatrayente de Macrófagos (MCP-1) (3-6).

El EIC que acompaña a la obesidad de baja intensidad, y hasta ahora no se le ha encontrado un efecto positivo. Se considera que las patologías que cursan con EIC de baja intensidad, y que no se producen como consecuencia de infecciones o daños titulares, podrían deberse a eventos relacionados con el ambiente y las condiciones de vida, tales como una dieta con alto contenido calórico, el sedentarismo, la exposición a determinados compuestos tóxicos y el envejecimiento (7).

En el TA los factores inflamatorios son producidos por los adipocitos y por las células inflamatorias asociadas al TA como los MFGs. Los adipocitos y el TA pueden producir proteínas bioactivas denominadas adipo-

quinas, las cuales constituyen factores secretorios que incluyen las citoquinas, los factores de complemento, enzimas, factores de desarrollo y hormonas (1) (8).

Un incremento en la secreción de adipocinas con actividad de citoquinas puede contribuir con la aparición de enfermedades metabólicas, incluyendo la aterosclerosis (9) (10). Los factores inflamatorios derivados del TA y que son potencialmente patogénicos incluyen a las adipocinas con actividad de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, adiposina, leptina, TNF- $\alpha$ , MCP-1, entre otros), los reactantes de fase aguda (PAI-1 y posiblemente PCR), proteínas del sistema de complemento alterno (adiposina, proteína estimulante de acilación, C3), adipocinas quimioatrayentes/quimiotácticas (TNF- $\alpha$ , MCP-1, entre otros), eicosanoides/prostaglandinas (Prostaglandinas E2) y la disminución en la secreción de factores antiinflamatorios (adiponectina, IL-10, óxido nítrico, entre otros) (8-11).

Se puede involucrar tanto al TNF- $\alpha$  como a la IL-6 en la promoción de la RI por varios mecanismos, entre los que se encuentran la fosforilación del Substrato del Receptor de la Insulina 1 (IRS-1) por la c-Jun N-Terminal quinasa 1, la activación del Factor Nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B), la inducción del Supresor de la Señalización de Citoquinas 3 (SOCS3) y la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) (12).

Por otro lado, el mayor contribuyente para el desarrollo de la RI lo constituye la sobreabundancia de AGL (13). Cuando se desarrolla la RI, la lipólisis aumentada de las moléculas de triglicéridos almacenados en el TA produce más ácidos grasos. Si bien es cierto que la insulina tiene su efecto en la antilipólisis y en la estimulación de la lipasa de las lipoproteínas, la vía más sensible a la acción de la insulina es la inhibición de la lipólisis en el TA, por lo que el aumento de ácidos grasos podría inhibir el efecto antilipolítico de la insulina, creando lipólisis adicional (13) (14).

En la presente investigación se planteó como objetivo evaluar las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR, y sus diferencias según el estado nutricional antropométrico y la presencia o no de resistencia a la insulina en adolescentes púberes de Valencia, Venezuela.

## Materiales y Métodos

La investigación se llevó a cabo según los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (15). El estudio fue descriptivo, correlacional, de corte transversal y de campo. La investigación se llevó a cabo con 80 adolescentes púberes de ambos sexos y aparentemente sanos con edades comprendidas entre 12 y 15 años que asistieron a una Unidad Educativa del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, Venezuela, en el periodo académico 2009-2010. Se descartaron de

la investigación a todos aquellos adolescentes con estadio de maduración sexual I y II de Tanner. A todos los sujetos estudiados se les evaluaron las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  según el sexo, el estado nutricional y/o la presencia o no de resistencia a la insulina. A los adolescentes que formaron parte de la muestra, se les consultó sobre su interés de participar en la investigación y a aquellos quienes aceptaron, se les solicitó el consentimiento escrito de los padres y representantes. La información sobre la edad y el sexo se adquirió mediante la aplicación de un cuestionario.

### RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Se extrajo la muestra de sangre por punción venosa del pliegue del codo luego de un periodo de ayuno de 12 a 14 horas. La muestra se centrifugó durante 10 min a 7600 xg, y el suero se almacenó a -70 °C hasta su procesamiento. Las concentraciones séricas de glicemia se determinaron por el método enzimático colorimétrico Wiener Lab. Se empleó un analizador semiautomatizado, modelo BTS-310 (16). La determinación sérica de insulina se realizó por enzimo inmunoanálisis (ELISA) empleando el equipo DRG Diagnostics. Para el diagnóstico de RI se empleó el modelo del registro homeostático (HOMA-IR) (17) el cual se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glucosa (mmol/L)} / 22,5$$
 y el punto de corte utilizado fue 3,16 (18).

La PCR ultra sensible (PCR<sub>us</sub>) se cuantificó mediante el método nefelométrico empleando el equipo MINI-NEPH™, mientras que las concentraciones séricas de IL-6 y TNF- $\alpha$ , se midieron a través del método ELISA de Thermo Scientific.

Los datos de peso y talla fueron recopilados por un antropometrista experimentado del Instituto de Investigaciones en Nutrición de la Universidad de Carabobo (INVESNUT), previamente entrenado y estandarizado empleando los métodos descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (19). El peso se determinó con una balanza de pie marca Health-o-Meter, ajustada a cero antes de cada medición y registrándose en unidades de kilogramos (kg). La talla se obtuvo mediante el empleo de una cinta métrica fijada a la pared y se registró en centímetros (cm). El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso corporal (kg) por la estatura (m) al cuadrado. Se determinó la puntuación *Z score* para el IMC mediante el programa WHO AnthroPlus (20) y el diagnóstico nutricional se realizó empleando los siguientes puntos de corte (21):

Déficit	:	< -2DE
Normal	:	$\geq$ -2DE y < 1DE
Sobrepeso	:	$\geq$ 1DE y < 2DE
Obesidad	:	$\geq$ 2DE

Los adolescentes que presentaron sobrepeso u obesidad fueron clasificados como sujetos con exceso de peso.

#### MADURACIÓN SEXUAL

La evaluación del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se realizó de acuerdo a los cinco estadios de desarrollo de Tanner: glándula mamaria (GM) en el sexo femenino y de los genitales (G) en el masculino (22).

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron empleando las medidas de tendencia central media y mediana, y las medidas de dispersión desviación estándar y rango. De igual forma, se determinó la frecuencia absoluta y relativa de las variables que lo ameritaron. La distribución estadística de los datos obtenidos se analizó por medio del *test* de Kolmogorov-Smirnov, las diferencias de medias se analizaron empleando las pruebas *t* de Student, U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis. Las correlaciones, mediante los *test* de Pearson y Spearman. Los datos se procesaron por medio del programa estadístico SPSS versión 12.0 para Windows.

## Resultados

Se evaluaron 80 sujetos de ambos sexos, con edades de  $13,5 \pm 1,0$  años. Los adolescentes del sexo masculino (50%) mostraron edades significativamente superiores a las del sexo femenino;  $13,9 \pm 1,0$  vs  $13,1 \pm 0,8$  años, respectivamente ( $p=0,000$ ). Por sexo, las variables estudiadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla I).

Tabla I. Estadísticos descriptivos de las variables estudiadas por sexo.

Variables	Sexo		p
	Masculino	Femenino	
(n/%)	(40/50)	(40/50)	---
†IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,3(4,5)	23,1(4,2)	0,825
†Glicemia (mg/dL)	78,0(6,7)	77,2(7,1)	0,593
††Insulina (μU/mL)	11,02(38,00)	15,55(29,07)	0,137
††HOMA-IR	2,35(6,82)	2,81(5,50)	0,131
††PCRus (mg/L)	0,50(20,96)	1,10(13,68)	0,058
††IL-6 (pg/mL)	1,85(20,87)	2,16(226,53)	0,368
††TNF-α (pg/mL)	3,56(442,44)	3,04(159,49)	0,059

† Los resultados se expresan en Media (Desviación Estándar).

†† Los resultados se expresan en Mediana (Rango).

IMC: Índice de Masa Corporal / PCRus: Proteína C Reactiva ultra sensible / IL-6: Interleuquina 6 / TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

Las concentraciones séricas de PCRus correlacionaron significativamente solo con las variables e indicadores antropométricos, mientras que los niveles séricos de

IL-6 correlacionaron con los indicadores de resistencia a la insulina. Las concentraciones de TNF-α no correlacionaron con las variables e indicadores antropométricos, ni con los indicadores de resistencia a la insulina (Tabla II).

La evaluación del estado nutricional antropométrico reveló que de todos los sujetos evaluados 30 (37,5%) fueron normopeso, mientras que 50 (62,5%) presentaron exceso de peso. No hubo diferencia significativa entre las concentraciones de IL-6 y TNF-α según el estado nutricional, mientras que las concentraciones de PCRus en los sujetos con exceso de peso fueron significativamente superiores a las mostradas por los normopeso (Tabla III).

Tabla II. Correlaciones de los marcadores de inflamación con las variables e indicadores antropométricos, y con los indicadores de resistencia a la insulina.

Variables	Marcadores de Inflamación		
	IL-6	TNF-α	PCRus
Z score IMC	0,076	0,988	0,012*
IMC	0,075	0,920	0,013*
CC	0,115	0,653	0,007*
Glicemia	0,921	0,914	0,516
Insulina	0,026*	0,254	0,067
HOMA-IR	0,047*	0,303	0,086

IMC: Índice de Masa Corporal / CC: Circunferencia de Cintura / IL-6: Interleuquina 6 / TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral Alfa / PCRus: Proteína C Reactiva ultra sensible / \* $p<0,05$ .

Tabla III. Estadísticos descriptivos de las concentraciones séricas de PCRus, IL-6 y TNF-α por estado nutricional.

Variables	Estado Nutricional		p
	Normopeso	Exceso de Peso	
(n/%)	(30/37,5)	(50/62,5)	
Sexo (M/F)	15/15	25/25	
PCRus (mg/L)	0,42(17,60)	1,19(20,26)	0,025*
IL-6 (pg/mL)	1,74(16,78)	2,18(226,54)	0,054
TNF-α (pg/mL)	3,04(289,89)	3,24(442,47)	0,325

Los resultados se expresan en Mediana (Rango) / \* $p<0,05$ /M: Masculino / F: Femenino / PCRus: Proteína C Reactiva ultra sensible / IL-6: Interleuquina 6 / TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

Adicionalmente, de la muestra estudiada 25 (31,3%) presentaron resistencia a la insulina. La evaluación de las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación según la presencia o no de resistencia a la insulina reveló que la IL-6 fue significativamente superior en los adolescentes con resistencia a la insulina, mientras que la PCRus y el TNF-α fueron similares entre los que presentaron o no resistencia a la insulina (Tabla IV).

A pesar de que se evidenció una tendencia a que las concentraciones séricas de TNF-α y de PCRus fueran superiores en los adolescentes con exceso de peso y re-

sistencia a la insulina, no se observó diferencia significativa de éstas entre los tres grupos evaluados, mientras que los adolescentes con exceso de peso y resistencia a la insulina mostraron concentraciones de IL-6 significativamente más elevadas que las encontradas en el grupo control y en el grupo de adolescentes con exceso de peso pero sin resistencia a la insulina. Por otra parte, las concentraciones de IL-6 del grupo control y de los adolescentes con exceso de peso y sin resistencia a la insulina fueron similares (Tabla V).

Tabla IV. Estadísticos descriptivos de las concentraciones séricas de PCRus, IL-6 y TNF-α según HOMA-IR.

Variables	HOMA-IR		p
	Sin RI (Menor a 3,16)	RI (Superior a 3,16)	
(n/%)	(55/68,2)	(25/31,3)	
Sexo (M/F)	(28/27)	(12/13)	
PCRus (mg/L)	0,52(17,60)	0,70(20,96)	0,400
IL-6 (pg/mL)	1,77(16,78)	3,11(226,54)	0,011*
TNF-α (pg/mL)	3,05(289,89)	6,20(442,45)	0,106

Los resultados se expresan en Mediana (Rango) / RI: Resistencia a la Insulina //M: Masculino / F: Femenino / \*p<0,05 / PCRus: Proteína C Reactiva ultra sensible/ IL-6: Interleuquina 6 / TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

## Discusión y Conclusiones

Durante la obesidad, el TA produce cantidades significativas de moléculas activas con diferentes funciones, entre las que se encuentran la IL-6, el TNF-α y la PCR. Éstas se producen más en el TA visceral que en el subcutáneo, y algunas investigaciones no han logrado establecer diferencias entre sus concentraciones séricas, según el sexo en niños y adolescentes (8-11). Al respecto, la evaluación de los marcadores de inflamación en los sujetos estudiados en la actual investigación no mostró diferencia estadísticamente significativa por sexo (p>0,05). Estos resultados coinciden con los reportados por Souki *et al.* (23), quienes evaluaron 165

adolescentes prepúberes y púberes, y encontraron que las concentraciones séricas de IL-6 y TNF-α tanto en prepúberes como en púberes, no mostraron diferencias por género (p>0,05). De igual forma, Aeberli *et al.* (24) evaluaron 79 niños y adolescentes entre 6 y 14 años de edad y hallaron que el sexo y las concentraciones de IL-6, TNF-α y PCR no mostraron asociación significativa (p>0,05).

En las últimas décadas la prevalencia de obesidad se ha incrementado de forma alarmante a nivel mundial, en gran parte debido a los cambios de patrones de alimentación en los que se sustituye la dieta tradicional por la occidental. Adicionalmente, la falta de actividad física contribuye con el desbalance calórico típico de la obesidad. En los países en vías de desarrollo, como los de América latina (incluyendo a Venezuela) se ha observado una disminución de las cifras de desnutrición que se acompaña de un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, a lo cual se le atribuye un papel determinante al aumento en el consumo de azúcares refinados y grasas saturadas y a una disminución en el consumo de fibras, frutas y vegetales en la dieta (25).

Entre las comorbilidades asociadas a la obesidad se encuentra la resistencia a la insulina (RI), la diabetes *mellitus* tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares, cuyas frecuencias se han ido incrementando en la población más joven, niños y adolescentes. El exceso de tejido adiposo (principalmente el visceral) presente en la obesidad, constituye un factor determinante en el establecimiento de la RI, ya que en los últimos años se ha comprobado que este tejido no sólo cumple con funciones de almacenamiento energético, sino que ejerce otras actividades involucradas en el mantenimiento homeostático (26).

En la presente investigación, se observó una correlación significativa de los niveles séricos de IL-6 con la insulina sérica y el índice HOMA-IR (p<0,05), lo cual coincide con los resultados hallados por Gherlan *et al.* (27). Por otra parte, los adolescentes con RI presentaron niveles séricos de IL-6 significativamente superiores a las halladas en los que no tenían RI (p<0,05). La participa-

Tabla V. Estadísticos descriptivos de los marcadores de inflamación según el estado nutricional y la presencia o no de resistencia a la insulina.

Variable	Grupos			p
	Control (NP/Sin RI)	EP/Sin RI	EP/RI	
(n/%)	(30/37,4)	(25/31,3)	(25/31,3)	
Sexo (M/F)	(15/15)	(13/12)	(12/13)	
IL-6	1,75(16,78) <sup>b</sup>	1,89(12,62) <sup>b</sup>	3,11(226,54) <sup>a</sup>	0,037*
TNF-α	3,05(289,89) <sup>a</sup>	3,05(190,07) <sup>a</sup>	6,20(442,45) <sup>a</sup>	0,474
PCRus	0,42(17,60) <sup>a</sup>	1,28(13,68) <sup>a</sup>	0,70(20,96) <sup>a</sup>	0,174

Los resultados se expresan en términos de Mediana (Rango); \*p<0,05; a, b, c: letras iguales indican medianas iguales, letras diferentes indican medianas diferentes; M: Masculino; F: Femenino; NP/Sin RI: Normopeso Sin Resistencia a la Insulina; EP/ Sin RI: Exceso de peso Sin Resistente a la Insulina; EP/RI: Exceso de peso con Resistencia a la Insulina / PCRus: Proteína C Reactiva ultra sensible/ IL-6: Interleuquina 6 / TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

ción de la IL-6 en el establecimiento de la RI se puede ubicar en la fosforilación del Substrato del Receptor de la Insulina 1 (IRS-1) por la c-Jun N-Terminal quinasa 1, la activación del Factor Nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), la inducción del Supresor de la Señalización de Citoquinas 3 (SOCS3) y la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) (12). Adicionalmente, al activar la lipólisis se genera gran cantidad de AGL lo cual contribuye con la alteración en la ruta de señalización de la insulina (13).

Tomando en cuenta que la PCR, además de ser un buen predictor de riesgo cardiovascular, constituye un potencial mediador de la inflamación en las lesiones ateroscleróticas, estudios recientes vienen investigando la variación de PCR en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad. Al respecto, las concentraciones séricas de PCR en el presente trabajo correlacionaron de forma significativa con el IMC y la CC, lo cual coincide con los resultados hallados por da Silva *et al.* (28) en Brasil sobre un grupo de adolescentes de 12,6 $\pm$ 1,3 años. Adicionalmente, las concentraciones séricas de PCR en los adolescentes con exceso de peso mostraron ser significativamente superiores a las de los normopeso ( $p < 0,05$ ), lo cual concuerda con lo reportado por da Silva *et al.* (28) y por Musso *et al.* (29).

Por otro lado, los resultados hallados de las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  y de IL-6 en la presente investigación no mostraron diferencias significativas entre los adolescentes normopeso y los que tenían exceso de peso, lo cual concuerda con lo reportado por Souki *et al.* (23) y Aeberli *et al.* (24). El comportamiento de las concentraciones séricas de del TNF- $\alpha$  y de la IL-6 podría explicarse debido a que se ha demostrado que algunos genes se expresan a niveles marcadamente superiores en las células adiposas de mayor tamaño demostrando que la hipertrofia por sí sola puede afectar la expresión de genes y presumiblemente la función del adipocito presentando una regulación alterada con mayor secreción de adipoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 en comparación con los más pequeños o medianos (30)(31).

Tanto el TNF- $\alpha$  como la IL-6 se encuentran en mayor concentración en el tejido adiposo lo que implica que los efectos paracrin-autocrin son más importantes que los sistémicos. En base a lo anteriormente planteado, se puede esperar que en el grupo de adolescentes estudiados las células adiposas aún no hayan alcanzado un tamaño que altere su funcionamiento, lo cual pudiera explicar la ausencia de cambios en las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  como IL-6, según el estado nutricional, a pesar de que se observó una tendencia a que los adolescentes con exceso de peso mostraran concentraciones de estas adipoquinas superiores a la de los normopeso.

El exceso de peso y la resistencia a la insulina en los adolescentes se acompaña de elevaciones de los niveles séricos de la IL-6, lo cual pone en evidencia un estado inflamatorio que no se presenta en los adolescentes normopeso y sin resistencia a la insulina.

#### CORRESPONDENCIA

Dr. EDGAR ACOSTA GARCÍA

Urb. El Remanso lote 23D casa 44.

SAN DIEGO, Estado Carabobo, Venezuela

Teléfonos: (0241) 8915640 / 0412-8935079.

E-mail: eacosta1@uc.edu.ve; edgaracosta1357@hotmail.com

#### Referencias bibliográficas

1. Bays H, Gonzalez J, Bray G, Kitabchi A, Bergman D, Schorr A, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(3): 343-68.
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. report of a WHO consultation on obesity, Geneva 1998.
3. Ezquerro EA, Castellano JM, Barrero AA. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(7): 752-64.
4. Bornstein SR, Abu-Asab M, Glasow A, Path G, Hauner H, Tsokos M, et al. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes* 2000; 49: 532-8.
5. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821-30.
6. Weisberg S, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante A. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1796-808.
7. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-35.
8. Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Cardiovasc Ther* 2006; 4(6): 871-95.
9. Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao O, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: Implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005; 126: 121-9.
10. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocrinol Rev* 2006; 27: 449-67.
11. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J Anim Sci* 2004; 82: 935-41.
12. Pérez MM. El adipocito como órgano endocrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Rev Med* 2007; 15(2): 225-42.
13. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989; 320: 1060-8.
14. Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 1989; 38: 1595-601.

15. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres vivos. Asamblea Médica Mundial; Fortaleza, Brasil; 2013.
16. Biosystems. Reagents & Instruments. Manual del Usuario. Barcelona, España; 2010.
17. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1087-92.
18. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4): 500-3.
19. World Health Organization. Technical Report Series No 854. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva 1995.
20. WHO AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. Disponible en: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (Fecha de acceso: 10 de octubre de 2010).
21. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85: 660-7.
22. Tanner JM. Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity, 2ed. Oxford : Blackwell: Scientific Publications; 1962.
23. Souki A, García D, Vargas M, Cimino C, Inciarte P, Matos E et al. Asociación de la adiponectina con variables cardiometabólicas e insulino resistencia en niños y adolescentes. *Rev Latinoam Hipertensión* 2011; 6(2): 21-9.
24. Aeberli I, Molinari L, Spinass G, Lehmann R, l'Allemand D, Zimmermann M. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 748-55.
25. López-Blanco M, Carmona A. La transición alimentaria nutricional: Un reto en el siglo XXI. *An Venez Nutr* 2005; 18(1): 90-104.
26. Bays HE, Chapman RH, Grande S. The relationship of body mass index to diabetes *mellitus*, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5): 737-47.
27. Gherlan I, Vladioiu S, Alexiu F, Giurcaneanu M, Oros S, Brehar A, et al. Adipocytokine profile and insulin resistance in childhood obesity. *Maedica (Buchar)* 2012; 7(3): 205-13.
28. da Silva I, Sanches L, Queiroz A, Teixeira N. Impacto de la Proteína -C Reactiva en el riesgo cardiovascular de adolescentes. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(5): 567-73.
29. Musso C, Graffigna M, Soutelo J, Honfi M, Ledesma L, Miksztoiwicz V, et al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middleclass suburban children. *Pediatr Diabetes* 2011; 2(3): 229-34.
30. Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson BG, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006; 20: E832-E839.
31. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* March 2007; 92(3): 1023-33.

**Recibido: 27 de octubre de 2014.**

**Aceptado: 4 de mayo de 2015.**