

BIOMARCADORES DE AUTORREACTIVIDAD EN NIÑOS PRE-PÚBERES OBESOS CON/SIN RESISTENCIA A LA INSULINA

Josefa Villasmil¹, M^a Fátima Garcés¹, Andrea Parra², Laura Noguera², Hilda Stekman¹, Ana López³, Ingrid Soto de Sanabria³.

¹Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Universidad Central de Venezuela, Caracas. ²Licenciada en Bioanálisis. Hospital de Niños "JM de los Ríos" ³Médico Pediatra. Hospital de Niños "JM de los Ríos"

Recibido para publicación xx de xx 2018 Aceptado xx de xx 2018.

RESUMEN:

Introducción: La diabetes se ha incrementado en niños en los últimos años, dando origen a una población de jóvenes diabéticos que llega a desarrollar otras enfermedades metabólicas en su vida adulta, como la obesidad, síndrome metabólico e incluso enfermedades de origen autoinmunitario. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de autoanticuerpos y disfunción tiroidea en una cohorte de niños pre-púberes con obesidad y/o resistentes a insulina (RI). **Materiales y métodos:** Se incluyeron 150 niños pre-púberes con edades comprendidas entre 2-12 años provenientes del Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo del Hospital "JM de Los Ríos". Se utilizaron técnicas ELISA e Inmunofluorescencia directa para determinación de anticuerpos. **Resultados:** El 32,2% de los niños obesos presentó alteración del metabolismo de carbohidratos. Se obtuvo 1% de reactividad para ANA en la población en estudio, 1% de reactividad para p-ANCA en niños obesos con RI. Se encontró anti-TPO positivo en 7,3%, 2,8% y 6,7% de niños obesos sin RI, obesos con RI y grupo control respectivamente; para anti-Tg se observó positividad en 9,1%, 37,1% y 16,7% de niños obesos sin RI, obesos con RI y grupo control respectivamente; para c-ANCA, ASMA, AMA e ICA no se encontró reactividad en ninguno de los grupos estudiados. **Conclusiones:** La obesidad grave es un factor de riesgo para el desarrollo de RI y alteraciones del metabolismo de carbohidratos. No se encontró asociación entre la resistencia a insulina, la obesidad y la presencia de autoanticuerpos asociados a enfermedades autoinmunes.

Palabras Clave: obesidad, resistencia a insulina, autoanticuerpos, alteración del metabolismo de carbohidratos.

AUTOREACTIVITY BIOMARKERS IN OBESE PREPUBESCENT CHILDREN AND/OR WITH INSULIN RESISTENCE

SUMMARY

Introduction: Diabetes in children has increased in recent years, raising the number of young diabetics people, whom also can develop other metabolic diseases in adulthood, such as obesity, metabolic syndrome and even autoimmune diseases. **Aim:** Determine the prevalence of autoantibodies and thyroid dysfunctions in a cohort of pre-pubertal obese and/or insulin resistant (IR) children. **Materials and methods:** 150 prepubertal children with ages between 2-12 years old from the Nutrition, Growth and Development "JM de Los Rios Hospital" were included. ELISA and direct immunofluorescence for antibody determination were used. **Results:** 32.2% of obese children had impaired metabolism of carbohydrates. 1% of the population that was studied had ANA positive. We observed 1% of positive p-ANCA in obese children with RI. We found 7.3% positive anti-TPO in obese children without IR, 2.8% in obese children with IR and 6.7% in the control group; for anti-Tg 9.1%, 37.1% and 16.7% in obese children without IR, obese with IR and control group respectively; was not found in any of the groups studied reactivity for c-ANCA, ASMA, AMA and ICA. **Conclusions:** Severe obesity is a risk factor for the development of IR and impaired carbohydrate metabolism. No association between insulin resistance, obesity and the presence of autoantibodies associated with autoimmune diseases.

Key words: obesity, insulin resistance, autoantibodies, impaired carbohydrate metabolism.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad caracterizada por hiperglicemia resultante de defectos en la secreción y/o la acción de la insulina

producida por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas endocrino (1).

En la DM tipo 1 (DM1) existe una deficiencia absoluta de insulina debido en la mayoría de los

Solicitar copia a: María Fatima Garcés Da Silva (e-mail: mariafatimagarcés@hotmail.com)

casos a una destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos. Por su parte, la diabetes tipo 2 (DM2) resulta de un defecto secretor de insulina progresivo causado por la resistencia a la insulina, esta se considera una enfermedad de origen metabólico. El proceso se caracteriza por un trastorno generalizado en el que la hiperglucemia es el factor bioquímico dominante. En su etiopatogenia, en la que mecanismos genéticos y ambientales son claves, hay que considerar un mecanismo dual: por un lado, un estado de resistencia insulínica sostenido derivado en la mayoría de los casos de la obesidad, y por otro, una insuficiencia secretora de las células beta pancreáticas. La resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina de ejercer sus efectos biológicos sobre tejidos diana (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo), que conduce finalmente a una deficiente secreción de insulina por el páncreas (1-3).

Estudios realizados sugieren que la obesidad infantil cuando está presente después de los 3 años de edad y no ser controlada a tiempo, se ha asociado con mayor predisposición a desarrollar resistencia a la insulina relacionada con la obesidad y otras alteraciones metabólicas, tales como DM2 y enfermedad cardiovascular (4).

La obesidad es uno de los componentes más importantes del Síndrome Metabólico (SM), el cual consiste en la asociación de un conjunto de indicadores antropométricos, bioquímicos y fisiológicos (obesidad central, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensada, DM2, dislipidemia, hiperglicemia) (5,6).

El desarrollo de la RI y la DM2 está claramente vinculado a los desórdenes metabólicos, no obstante en la actualidad el estudio de estas patologías ha sido asociado a otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis autoinmune o hipotiroidismo. La obesidad induce la producción de citoquinas inflamatorias e infiltración de células inmunes en el tejido adiposo, lo que crea un estado de inflamación crónica de bajo grado que parece estar relacionado con un amplio espectro de afecciones autoinmunes patológicas, incluida la diabetes tipo 1 (T1D), la tiroiditis de Hashimoto (HT), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus eritematoso sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal (7,8).

La prevalencia de trastornos de la tiroides en niños y adolescentes con obesidad y DM2 no ha sido evaluada completamente. La incidencia de DM1 y DM2 ha demostrado un aumento en Venezuela y en todo el mundo. Generalmente, la mayoría de los casos de diabetes mellitus (DM) se clasifican como DM tipo 1 o DM tipo 2 en función de las características de su fisiopatología. Sin embargo, hay un aumento notable en la incidencia de una nueva expresión de la enfermedad en niños y adolescentes, con las características de una mezcla de los dos tipos de diabetes y se conoce como "diabetes doble". La resistencia a la insulina y la obesidad, junto con la presencia de marcadores de autoinmunidad pancreática, a saber, autoanticuerpos contra antígenos de células de islotes, son los que definen típicamente esta condición. Esta forma híbrida de diabetes parece estar aumentando y, por lo tanto, ha ganado gran interés y atención entre los investigadores sobre esta condición, que es poco clara (9,10).

De esta manera, la evaluación de marcadores serológicos de enfermedades autoinmunes como los anticuerpos antinucleares (ANA), se ha vuelto un estudio de gran importancia en una de las enfermedades con mayor aumento anual en el mundo, como lo es la diabetes en niños y adolescentes (11,12). Algunos investigadores refieren que los anticuerpos antinucleares (ANA) pueden detectarse en un pequeño porcentaje de niños sanos (13). Por otra parte, varios autores concuerdan en que 65% de las personas con anticuerpos anti-células de los islotes β del páncreas (ICA) positivos tienen mayor riesgo de desarrollar la DM1 dentro de los próximos 5 años y además estos anticuerpos poseen una prevalencia en pacientes sanos de 2-4% (11,13). El presente estudio tiene como propósito determinar la prevalencia de autoanticuerpos y disfunción tiroidea en una cohorte de niños pre-púberes con obesidad y/o resistencia a insulina (RI).

Materiales y métodos

El presente trabajo corresponde a un estudio descriptivo y correlacional de un grupo de niños pre-púberes con obesidad y resistencia a la insulina.

Normas de bioética: El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por

la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la *29th World Medical Assembly*, Tokio 1995 (14). Contó con la aprobación del Comité de Bioética de la institución y con el consentimiento informado de los padres o representantes de los niños del estudio.

Población de estudio: Para el estudio se incluyeron 150 niños mayores de 2 años y menores de 12 años pre-púberes (según criterios clínicos de Tanner). Los cuales fueron clasificados según parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos en: Grupo I: niños con obesidad exógena según el diagnóstico nutricional integral dado por signos clínicos, antropométricos y por la combinación de indicadores de dimensión corporal y de composición corporal sin resistencia a insulina; Grupo II: niños con obesidad y resistencia a insulina según los resultados obtenidos de glicemia e insulina en ayunas y aplicando el modelo de registro homeostático ($HOMA\ IR = \text{Insulina (mU/L)} \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22.5$, se considera RI si el $HOMA > 3,0$) y Grupo III (control): niños sanos normo-peso/talla sin alteración en parámetros bioquímicos e inmunológicos.

Criterios de inclusión: Niños con obesidad o sobrepeso, con resistencia a la insulina con maduración sexual Tanner I (pre-púberes): determinado por las características de glándula mamaria, vello axilar y pubiano en las niñas, y genitales, vello axilar y pubiano en los varones (15).

Criterios de exclusión: Niños desnutridos, con infecciones agudas o crónicas, evidencia de inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Evaluación y diagnóstico nutricional antropométrico: Todos los niños fueron pesados y tallados siguiendo las técnicas de antropometría del Programa Internacional de Biología (16). Para la evaluación antropométrica del déficit nutricional se consideraron los siguientes índices: peso/edad, peso/talla y talla/edad. La ubicación de estas variables se realizó en los gráficos correspondientes a las tablas de la OMS, adaptadas para Venezuela por el Instituto Nacional de Nutrición (INN) (17).

Evaluación socioeconómica: Se estimó la condición socio económica de las familias de procedencia de los niños empleando el método Graffar-Méndez (18).

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas: A cada niño del protocolo con obesidad y niño sano, se le extrajo una muestra de 10 ml de sangre en ayuna (de 8 – 10 horas aproximadamente), luego se le suministró por vía oral una solución de carga glucosilada (Glicolab®) con una concentración de 75 mg para hacerle una segunda toma de muestra a las 2 horas, la cual corresponde la muestra postprandial. Las muestras sin anticoagulante fueron centrifugadas en un lapso no mayor de 30 minutos a 3000 xg en una centrífuga refrigerada a 4°C por 15 minutos y el suero obtenido fue preservado en congelación a -20°C hasta su procesamiento.

Determinaciones de laboratorio:

Perfil Bioquímico: Se determinó glucosa, colesterol y triglicéridos empleando un equipo automatizado marca DuPont Dimension XL (DuPont companies, New Town, Escocia). Electroforesis de colesterol en equipo automatizado de Helena Laboratories SAS-1 (Helena Laboratories, Texas, USA). Empleando inmunoensayo enzimático adsorbente (ELISA), se determinó Insulina (DRG International, Marburg, Alemania).

Autoanticuerpos: Se determinaron, anticuerpos anti células de los islotes (ICA, *islet cell antibody test system*, NOVA Lite®); anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA) y citoplásmicos (C-ANCA), SCIMEDX ANCA IFA *Immunofluorescence Assay for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in human serum*); (anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-mitocondriales (AMA), anticuerpos anti-músculo liso (ASMA) y anticuerpos anti-célula parietal gástrica (ACPG). Todas estas determinaciones se realizaron por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI), empleando como sustratos antigénicos, células Hep-2 y triple sustrato de hígado/riñón/estómago de rata, siguiendo los protocolos de la casa comercial NOVA Lite®. Los resultados se observaron con el microscopio de fluorescencia (DAS Mikroskop LEICA DM LS). La determinación de los anticuerpos: Anti-TPO, Anti-Tg, T3 y T4 se realizaron con estuches comerciales por la técnica de ELISA.

Análisis estadístico: Los datos descriptivos de la muestra y los totales de cada grupo, se analizaron mediante estadística descriptiva y diferencial. Los mismos se tabularon y/o graficaron mostrando los valores

promedio (\bar{X}) más o menos una desviación estándar ($\bar{X}+1DS$). Las comparaciones de $\bar{X}+1DS$ se realizaron empleando la prueba estadística ANOVA. Se considerará como significativo un $p < 0,05$.

Resultados

Características generales de la población en estudio

En el estudio se incluyeron 150 niños, agrupados en 61 niñas y 89 niños, con edades comprendidas entre 2-12 años, siendo 6 años la edad promedio.

Parámetros bioquímicos y endocrinos evaluados en niños obesos con/sin resistencia a la insulina.

La tabla 1 muestra que los niños obesos con y sin RI presentan valores de insulina basal e índice HOMA significativamente incrementados con respecto a los

Tabla 1. Parámetros bioquímicos y endocrinos evaluados en niños obesos con/sin resistencia a la insulina.

Determinaciones	Obesos n = 55	Obesos con RI n = 35	Controles n = 60
Glicemia basal (mg/dl)	85,16 ± 10,12	96,11 ± 17,20	88,89 ± 6,80
Glicemia PP (mg/dl)	91,57 ± 18,01	92,91 ± 23,20	ND
Insulina basal	8,00 ± 2,73**	19,82 ± 10,62**	5,97 ± 2,53
Insulina PP	27,09 ± 20,64	49,74 ± 30,42	ND
HOMA	1,67 ± 0,55*	4,64 ± 2,43**	1,36 ± 0,61
Colesterol total (mg/dL)	157,47 ± 33,14**	182,03 ± 37,67**	137,02 ± 22,27
HDL-C (mg/dL)	35,62 ± 12,80**	35,28 ± 9,22**	45,57 ± 9,98
LDL-C (mg/dL)	102,46 ± 27,60**	119,07 ± 33,90**	82,70 ± 16,87
VLDL-C (mg/dL)	19,00 ± 11,38**	25,11 ± 11,61**	12,43 ± 5,17
Triglicéridos (mg/dL)	77,61 ± 41,16	111,37 ± 53,50**	62,31 ± 26,01

Abreviatura: ND: no determinado.

* $p < 0,05$ con respecto al grupo control

** $p < 0,001$ con respecto al grupo control

encontrados en los niños control, por su parte no se obtuvo diferencia significativa con respecto a la glicemia basal en los niños estudiados.

En relación al perfil lipídico, se puede observar que las concentraciones de colesterol total, LDL-c y VLDL-c, están significativamente incrementadas en ambos grupos de niños obesos en comparación con el grupo control. Mientras que la concentración de triglicéridos, está significativamente elevada solo en el grupo de niños obesos con RI ($111,37 \pm 53,50$ mg/dL) con respecto al grupo de niños control ($62,31 \pm 26,01$ mg/dL). Lo contrario sucede con la concentración de HDL-c la cual se encuentra disminuida estadística y significativamente en ambos grupos de niños con obesidad, comparada con el grupo control.

Con respecto a las concentraciones de T3T y T4T mostradas en la tabla 2, se observó que la concentración de T3T y T4T se encontraron disminuidas en ambos grupos de niños obesos con respecto al grupo control, sin embargo esta diferencia fue significativa solo para la concentración de T4T.

Tabla 2. Parámetros endocrinos evaluados en la población en estudio.

Determinaciones	Obesos n = 55	Obesos con RI n = 35	Controles n = 60
T3T (ng/mL)	1,24 ± 0,56	1,29 ± 0,63	1,43 ± 0,49
T4T (ng/mL)	131,18 ± 37,37*	125,25 ± 26,89*	140,55 ± 22,05

* $p < 0,05$ con respecto al grupo control

Autocuerpos órgano específicos evaluados en niños obesos con/sin resistencia a la insulina.

La tabla 3 muestra los resultados de los anticuerpos órgano específicos evaluados; anti-TPO y anti-Tg asociados a la tiroides e ICA relacionado con las células beta de los islotes pancreáticos. Se puede apreciar que la reactividad de anticuerpos anti-TPO en la población estudiada fue de 7,3% en niños obesos sin RI; 2,8% en niños obesos con RI y 6,7% en niños control. Se encontró diferencia

Tabla 3. Autoanticuerpos órgano específicos evaluados en niños obesos con/sin resistencia a la insulina.

Autoanticuerpos	Obesos n = 55		Obesos con RI n = 35		Controles n = 60	
	+	-	+	-	+	-
Anti-peroxidasa tiroidea (Anti-TPO)	4 (7,3%)	51 (92,7%)	1 (2,8%)	34 (97,2%)	4 (6,7%)	56 (93,3%)
Anti-tiroglobulina (Anti-Tg)	5 (9,1%)	50 (90,9%)	13 (37,1%)	22 (62,9%)	10 (16,7%)	50 (83,3%)
Anti-células de islote pancreático (ICA)	0 (0%)	55 (100%)	0 (0%)	35 (100%)	0 (0%)	60 (100%)

estadísticamente significativa, con respecto a los anticuerpos anti-Tg, donde se observó positividad en 37,1% de los niños obesos con RI con un RR=2,23 IC 95% (1,09 – 4,54) al compararla con los otros dos grupos estudiados. Al evaluar los anticuerpos ICA no se obtuvo resultados positivos en ninguno de los grupos estudiados.

Autoanticuerpos evaluados en niños obesos con/sin resistencia a la insulina.

En la tabla 4 se muestran los resultados para los anticuerpos anti-nucleares (ANA), anti-citoplasma de

neutrófilos (p-ANCA y c-ANCA), anti-músculo liso (ASMA), anti-mitocondriales (AMA) y anti-célula parietal gástrica (ACPG) en la población estudiada. Se encontró reactividad positiva del 1% para los ANA en los niños obesos con y sin RI y 5% en los niños control y para los APCA la reactividad fue de 2,86%, 3,64%, y 10% para el grupo de obesos con RI, sin RI y grupo control respectivamente. Con respecto a los p-ANCA solo se encontró resultado positivo en 1% de los niños obesos con RI, mientras que en los otros grupos no se obtuvo ningún resultado positivo. Por su parte los c-ANCA, ASMA y AMA resultaron negativos en los 3 grupos de niños estudiados.

Tabla 4. Autoanticuerpos evaluados en niños obesos con/sin resistencia a la insulina.

Autoanticuerpos	Obesos n = 55		Obesos con RI n = 35		Controles n = 60	
	+	-	+	-	+	-
Antinucleares (ANA)	1 (1%)	54 (99%)	1 (1%)	34 (99%)	3 (5%)	57 (95%)
Anti-citoplasma de neutrófilos perinuclear (p-ANCA)	0 (0%)	55 (100%)	1 (1%)	34 (99%)	0 (0%)	60 (100%)
Anti-citoplasma de neutrófilos citoplasmático (c-ANCA)						
Anti-musculo liso (ASMA)	0 (0%)	55 (100%)	0 (0%)	35 (100%)	0 (0%)	60 (100%)
Anti-Mitocondriales (AMA)						
Anti-célula parietal gástrica (ACPG)	2(3,64%)	53(96,36%)	1(2,86%)	34(97,14%)	6(10%)	54(90%)

Discusión

La obesidad es un factor de riesgo crítico para el desarrollo de resistencia a la insulina y la grasa corporal total es importante en el desarrollo de la misma en los niños (19,20). El índice HOMA, es uno de los indicadores más importantes empleados para la determinación de la resistencia a la insulina en los individuos obesos. Numerosos estudios han establecidos diferentes puntos de corte para el índice HOMA en niños pre-púberes y niños post-púberes (19-22). Por otra parte, la American Diabetes Association (ADA), introduce una clasificación de los niveles de glucosa debido principalmente a las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos que son observadas frecuentemente en los individuos obesos (23).

En el presente estudio, se observaron valores más elevados de glicemia basal y post-prandial en el grupo de niños obesos resistentes a insulina, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos al compararlos con los niños del grupo control. Por otra parte, se encontró 3,6% (niños obesos) y 22,9% (niños obesos RI) con glucosa alterada en ayunas (GAA) y 5,7% de niños obesos con RI con intolerancia a la glucosa (IG). Los pacientes con GAA y/o IG se les conoce como estados previos de prediabetes y tienen un mayor riesgo al desarrollo de la DM2 y el resto de alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. Este porcentaje es inferior al reportado en un estudio efectuado en USA en una población multiétnica (25% de los individuos con IG en función del grupo étnico de procedencia y un 4% con DM2) (24) y similar al hallado en una amplia muestra de niños y adolescentes obesos de nacionalidad italiana, que arrojó una prevalencia de IG del 4,5% y de DM2 del 0,14% (25). En otro estudio, Da Silva y col. en Brasil, observaron una menor prevalencia de GAA (1,7%) y no observaron niños con IG (26).

Los resultados de insulina basal en los niños obesos con y sin RI, mostraron diferencia significativa con respecto al grupo control, observándose que en el grupo de obesos resistentes a la insulina se obtuvo un valor promedio más alto de esta hormona en ayunas encontrándose un 80% de estos niños con hiperinsulinismo (27). De los pacientes diagnosticados con RI 17,1% presentaban sobrepeso, 2,9% obesidad leve, 31,4% obesidad moderada y 48,6% obesidad grave, lo cual indica a la obesidad

grave como un factor contribuyente a la resistencia a la insulina. Las células adiposas producen adipocinas que son liberadas hacia el torrente sanguíneo. Al menos dos de estas adipocinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y resistina, tienen la capacidad de interferir sobre la acción de la insulina en otros tejidos (7, 28).

Los niños obesos con/sin RI presentan un desbalance en el metabolismo de lípidos encontrándose valores de colesterol total, VLDL-c, LDL-c aumentados con respecto al grupo control. Por su parte, los niños obesos con RI presentan además niveles elevados de triglicéridos, los cuales se correlacionan con el hiperinsulinismo observado en estos niños. Por el contrario el valor de la fracción HDL-c se vio significativamente disminuida con respecto al grupo control en ambos grupos en estudio. Estas alteraciones en la dinámica lipídica suelen estar relacionadas a desordenes metabólicos como la RI y la obesidad.

Estas alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos del niño con obesidad obligan a realizar una evaluación integral del paciente, con el fin de evaluar la posible etiología de su obesidad. El perfil tiroideo es uno de los exámenes auxiliares más importantes en la actualidad, debido a que la ganancia de peso ponderal podría relacionarse con un mal funcionamiento tiroideo.

Todos los niños del estudio presentaron niveles de hormonas tiroideas dentro de los valores de referencia para las mismas. Con respecto a los valores de T3T no se observaron resultados diferentes entre ambos grupos de niños con obesidad, y no hubo diferencia significativa con respecto al grupo control. Para T4T se observó, en el grupo de niños control, una media mayor significativamente que en los dos grupos de niños obesos sin RI y con RI.

La disminución de valores de T3T y T4T en los grupos de niños obesos con y sin RI, podría ser una señal de disminución o interrupción de la síntesis y metabolismo de estas hormonas, causada por la hiperglicemia, hiperinsulinemia y señales de inflamación presentes en la población en estudio, tomando en consideración que una de las funciones de las hormonas tiroideas es el aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis (29), siempre y cuando el organismo así lo demande. Bajo un ambiente hiperglicémico habría que evaluar si la

síntesis de estas hormonas se ve disminuida con el fin de compensar el exceso de glucosa, disminuyendo así dos procesos que más bien exacerbarían la hiperglicemia ya presente en el individuo RI.

En este estudio, la inmunoreactividad de TPO fue baja en todos los grupos de participantes investigados. En contraste, Marzullo y col. (30) mostraron un 23% de positividad para la inmunoreactividad de TPO en una cohorte de pacientes obesos, que es superior a la frecuencia reportada en el presente estudio (6%), no encontrándose diferencia significativa con respecto a la positividad en el grupo control. Glastras y col reportaron 7,8% de niños con DM1 con anti-TPO positivo y describen que de esos 46,2% desarrollaron enfermedad tiroidea en 13 años, lo que hace importante el seguimiento de estos niños en el tiempo (31).

Con respecto a los resultados de positividad para los anti-Tg, se encontró en el grupo de niños obesos con RI una positividad de 37,1% con un RR=2,23 IC 95% (1,09 – 4,54) al compararla con los otros dos grupos estudiados. Por lo general los anti-Tg son positivos en conjunto con una elevación de anti-TPO, colaborando al diagnóstico de una enfermedad autoinmune tiroidea. En este estudio solo 2 niños obesos (1 niño obeso sin RI y 1 niño obeso con RI) tienen positivos ambos anticuerpos. La alta positividad de anti-Tg hallada en los niños obesos con RI, podría sugerir la presencia de algún trastorno de la función tiroidea o el inicio de una reacción inflamatoria intratiroidea que pudiera progresar a una enfermedad autoinmune tiroidea, por lo que se debe realizar un seguimiento de la población en estudio para observar si se genera un incremento en los autoanticuerpos tiroideos.

Existe una clara asociación entre la presencia de títulos elevados de anti-TPO y anti-Tg en sangre con la destrucción tisular de la tiroides que se origina durante la reacción inflamatoria autoinmune. No se sabe con certeza si estos autoanticuerpos son causa o consecuencia de la enfermedad (32).

Varios investigadores han reportado que tanto anti-TPO como anti-Tg pueden encontrarse en determinaciones analíticas de población “normal” con actividad tiroidea normal (entre 10 y 12%). En este estudio la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos (anti-TPO y anti-Tg) en los 150 niños evaluados fue de 22,7% superior a la reportada por otros investigadores en la población general de 12%

y de 12,7% reportada por Briceño y col en niños venezolanos con DM1 (33).

Los autoanticuerpos de tipo sistémico sirven como un despistaje de EA (34). En nuestro estudio se evaluaron 5 autoanticuerpos de este tipo, los ANA, ANCA, ASMA, AMA y ACPG, sin embargo, no se encontró una reactividad significativa en estos anticuerpos.

Al evaluar individualmente cada uno de estos autoanticuerpos se obtuvo que los ANA resultaron positivos en 1% de los pacientes obesos con y sin RI, mientras que en el grupo control la positividad fue de un 5%. Este hallazgo no posee significancia clínica ya que se ha reportado la presencia de estos anticuerpos en hasta un 20% de personas sanas y hasta un 10% de niños sanos (35,36). Aun cuando se ha encontrado en población sana es importante hacer un seguimiento a estos pacientes para poder descartar la asociación temprana con una EA (37).

Con respecto a los ANCA se evaluaron 2 patrones, p-ANCA y c-ANCA. En el primero se encontró positividad en 1% de los niños obesos con RI, en el grupo de obesos y grupo control no se encontró reactividad. Mientras que en el caso de c-ANCA no se encontró reactividad en ninguno de los grupos estudiados. Por su parte, para los autoanticuerpos ASMA y AMA no se encontró ningún resultado positivo en la población analizada.

En este estudio se encontró la presencia de anticuerpos anti-célula parietal gástrica ACPG en 3,64% de los niños obesos sin RI, 2,86% de los obesos con RI y 10% de los niños controles. Este resultado se muestra interesante aun cuando no fue significativo. Los ACPG son autoanticuerpos dirigidos específicamente contra la enzima ATPasa H+/K+ de las células parietales gástricas, se asocian principalmente con la anemia perniciosa (AP) y la gastritis crónica autoinmune (GCA), aunque también se relacionado con algunas endocrinopatías autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, DM1, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo primario y enfermedad de Graves, entre otras (38).

La presencia de anticuerpos ICA está asociada con un progresivo deterioro en la función de las células β y se consideran marcadores serológicos de la DM1. Esos anticuerpos aparecen años antes de presentarse la enfermedad, por lo que son usados como marcadores pronósticos o de riesgo y su hallazgo es de gran importancia, ya que su detección en esta etapa pre-

clínica como biomarcadores, es útil para implementar medidas preventivas (39).

El primer autoanticuerpo en aparecer durante la pre-diabetes en especial en niños es el anticuerpo anti-insulina (IAA) y el hallazgo de más de uno de estos autoanticuerpos aumenta el riesgo de desarrollar DM1 (39,40).

Aun cuando en este estudio la detección de los anticuerpos contra los islotes ICA, resultó negativa para todos los grupos evaluados, es conveniente hacer un seguimiento a través del tiempo, ya que si el estado proinflamatorio que se ha descrito para los pacientes obesos persiste, podría inducir la producción de autoanticuerpos que reaccionen, por ejemplo, contra ciertas estructuras tisulares como los islotes de las células beta del páncreas, para desencadenar a futuro DM1. La detección de este tipo de anticuerpos en población susceptible, favorece el diagnóstico temprano de la enfermedad o incluso evidenciar un estado subclínico que permitiría a su vez un tratamiento de forma preventiva.

Conclusiones

La obesidad grave es un factor que contribuye con la aparición de GAA e IG la cual puede estar acompañada de hiperinsulinismo y RI. Además, la obesidad está asociada a alteraciones en el perfil lipídico (aumento de colesterol total y triglicéridos y disminución del HDL-c) que en conjunto están asociadas a la susceptibilidad de desarrollar SM por lo que hace necesario realizar seguimiento y tratamiento oportuno a estos niños para prevenir enfermedades crónicas transmisibles como la DM2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares a edades tempranas. Aunado a esto la positividad encontrada de anticuerpos anti-Tg en el grupo de niños obesos con RI resulta importante mantener bajo alerta, debido a que la presencia de estos autoanticuerpos podría sugerir la presencia de algún trastorno de la función tiroidea o el inicio de una reacción inflamatoria intratiroidea que pudiera progresar a una enfermedad autoinmune tiroidea.

Recomendaciones

Continuar estos estudios en la población infantil con obesidad y/o RI a fin de establecer un diagnóstico precoz de enfermedades metabólicas como la DM2

o síndrome metabólico, además de trastornos de la función tiroidea o enfermedad autoinmune tiroidea a fin de implementar las medidas terapéuticas oportunas.

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of medical care—2013. *Diabetes Care*. 2013; 36: S11-S66. doi: 10.2337/dc13-S011
2. Blancas G, Almanza JC, López R, Alarcon F, García R, Cruz M. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2010; 67:88-97.
3. Zeitler P, Fu J, Tandon N, Nadeau K, Urakami T, Barrett T *et al.* Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 26-46. doi.org/10.1111/pedi.12179
4. Chwartz MS, Chadha A. Type 2 diabetes mellitus in childhood: obesity and insulin resistance. *JAOA* 2008; 108(9): 518-524. [citado 4 de febrero 2018]. Disponible en: <https://jaoa.org/article.aspx?articleid=2093727>
5. Garcés, MF, Mee-Lien Fung, Rivero ME, Stekman H, Hernández C, López A y col. Polimorfismo GLY972ARG del gen sustrato de receptor de insulina 1 en pre-púberes con riesgo cardiometabólico. *Arch Venez Puer Ped* 2015;78(1):18-26. [citado 10 de febrero 2018]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492015000100005&lng=es&nrm=iso.
6. Macías-Tomei C, Maulino N, L. Machado. Obesidad y Síndrome Metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Médica Panamericana. Caracas, 2009, pp. 241-272.
7. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220 (2): T47-59. doi.org/10.1530/JOE-13-0339
8. Tsai S, Clemente-Casares X, Revelo X, Winer S, Winer D. ¿Are Obesity-Related Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Autoimmune Diseases? *Diabetes* 2015; 64:1886-1897. doi.org/10.2337/db14-1488
9. Pozzilli P, Guglielmi C. Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in youth. *Endocr Dev* 2009;14:151-166. doi: 10.1159/000207484.
10. Sang-Youl R, Young-Seol K. Double Diabetes. *Korean Diabetes J* 2009;33:1-8. doi.org/10.4093/kdj.2009.33.1.1
11. Ortiz F. Revision. Enfermedades autoinmunes y autoinmuneidad fisiológica: el reconocimiento de la propia identidad. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15:5-12. [citado 11 de febrero 2018]. Disponible en: <https://>

- www.yumpu.com/es/document/read/18740931/enfermedades-autoinmunes-y-autoinmunidad-fisiologica
12. Oporto A, Sosa L, García C, Sanchez L. Identificación de anticuerpos contra islotes de páncreas por inmunofluorescencia indirecta como marcador pronóstico de diabetes. *Vis Cient* 2007; 1(2):3-9. [citado 14 de febrero 2018]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2222-43612009000100002&lng=es&nrn=iso
 13. Falorni A, Brozzetti A. Diabetes. Related antibodies in adult diabetic patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19 (1): 119-133. doi.org/doi:10.1016/j.beem.2004.11.010
 14. "The World Medical Association Ethics Unit. Declaration of Helsinki. [citado 21 enero 2018]. Disponible en: <http://www.wma.net/e/ethicsunit>.
 15. Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. En: *Nutrición Pediátrica*. 1ª.ed. Editorial Médica Panamericana. Caracas, 2009 p.10.
 16. Cusminsky M, Lejarraga H, Mercer R, Martell M., Fescina R. Evaluación del Crecimiento del Niño. Manual de Crecimiento y Desarrollo del niño Organización Panamericana de Salud. OMS Washington DC 1993:23-52.
 17. Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y el adolescente. Evaluación del Crecimiento. *Arch Ven Puer Ped* 2004;67(supl 1):S3-S52.
 18. Méndez H, de Méndez M. Estratificación Social y Biología Humana. Método Graffar modificado para Venezuela. *Arch Ven Puer Ped* 1986; 49(4):93-104.
 19. Weiss R. Insulin sensitivity and secretion: swaying the pendulum. *J Pediatr* 2006; 148:3-4.
 20. Goran M, Ball G, Cruz M. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *JCEM* 2003; 88 (4): 1417-1427. doi.org/10.1210/jc.2002-021442.
 21. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno L, Garagorri J, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cutt-of values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61:381-388. doi.org/10.1007/BF03167055.
 22. Barja S, Arnaiz P, Dominguez A, Villaroel L, Cassis B, Castillo O, *et al.* Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Med Chile* 2011; 139: 1435-1443. doi.org/10.4067/S0034-9887201100110000.
 23. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S13-S27. doi.org/10.2337/dc18-S002.
 24. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane W, Banyas B, Allen K, *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002;346(11):802-810. doi.org/10.1056/NEJMoa012578.
 25. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2003;26(1):118-124. doi.org/10.2337/diacare.26.1.118.
 26. Da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Insulin resistance, β -cell function, and glucose tolerance in brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2007;21(2):84-92. doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.11.006.
 27. Villalobos J, Gáffaro L, García M, Maulino N, Merino G, Pérez M, *et al.* Respuesta de insulina a la carga oral de glucosa en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. *Rev Venez Endocrin Metab* 2011; 9(9):12-19.
 28. Poynten A, Chisholm D. RESISTENCIA A LA INSULINA: El puente entre diabetes y enfermedades cardiovasculares. *Diabetes Voice* 2001; 46(2):41-43.
 29. Longhi S y Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(1):40-44. doi.org/10.4274/jcrpe.856.
 30. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, *et al.* Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3965-3972. doi.org/10.1210/jc.2009-2798.
 31. Glastras S, Craig M, Verge C, Chan A, Cusumano J, Donaghue K. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005; 28 (9): 2170-2175. doi.org/10.2337/diacare.28.9.2170
 32. Galofré J, Davies T. Utilidad clínica de los anticuerpos antitiroideos. *Rev Med Univ Navarra* 2008; 52(2):3-8.
 33. Briceño Y, Paoli M, Maulino N, Gaffaro L, Marcano H, Perez M. Dislipidemia y disfunción tiroidea en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1: Relación con el control metabólico e índice de masa corporal. *Rev Venez Endocrin Metab* 2009; 7(3):23-28.
 34. Cabiedes J, Nuñez C. Anticuerpos antinucleares.

- Reumatol Clin 2009; 6 (4): 224-230. doi: 10.1016/j.reuma.2009.10.004.
35. Pisetsky D. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg? *Arthritis Res Ther* 2011; 13(109):1-2. doi.org/10.1186/ar3282.
36. Alvarez C, Inocencio J. Pruebas reumáticas en pediatría. Interpretación y limitaciones. *Pediatría práctica de bolsilo*. 2009; 2(3):1-3.
37. Fritzler M. The antinuclear antibody test. Last or lasting gasp. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):19-22. doi.org/10.1002/art.30078.
38. Sánchez P, Martín MJ, Porres JC. La mucosa gástrica como estructura diana de agresiones proinflamatorias persistentes: modelos patogénicos de gastritis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2009;32(4):294-306. doi:10.1016/j.gastrohep.2008.05.004.
39. Acosta D, Conget I, Fajardo C, Gómez F, González JM, Dídac M, *et al.* Prediabetes y diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico Edita Mayo. Madrid, 2006, pp. 85-110.
40. Winter W, Schatz D. Autoimmune markers in diabetes. *Clin Chem* 2011; 57(2):168-175. doi.org/10.1373/clinchem.2010.148205.