



Universidad de Concepción
Dirección de Postgrado
Facultad de Farmacia
Programa de Magíster en Bioquímica Clínica e Inmunología

**EVALUACIÓN DE LA INFLAMACIÓN, ESTRÉS
OXIDATIVO Y DEL EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS
LIBRES SOBRE LOS MONOCITOS EN OBESIDAD
INFANTO-JUVENIL**

**KAREN GIOVANA TOLEDO STUARDO
CONCEPCIÓN- CHILE
2013**

Profesor Guía: MSc Paulina Bustos Araya
Dpto. de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia
Universidad de Concepción

RESUMEN

La obesidad se asocia a la presencia de una elevada concentración de ácidos grasos libres plasmáticos (AGLs), una mayor inflamación y estrés oxidativo que inducen resistencia a la insulina, lo que conlleva al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis.

El objetivo de este estudio fue cuantificar ácidos grasos libres, marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en niños obesos y normopeso, y evaluar el efecto de los ácidos grasos libres sobre propiedades metabólicas y fenotípicas de los monocitos humanos.

El diseño del estudio fue prospectivo y transversal. La población comprendió 51 escolares obesos (IMC \geq percentil 95), edad promedio $11,7 \pm 1,6$ años (27 niñas y 24 niños). Se midió circunferencia de cintura y composición corporal por impedanciometría. Se evaluaron parámetros del metabolismo glucídico y lipídico. La resistencia a la insulina según índice *Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance* (HOMA-IR). El perfil plasmático de AGLs comprendió la cuantificación de ácidos grasos saturados (mirístico, palmítico, esteárico) e insaturados (oleico, linoleico) mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). Se midió la proteína C-reactiva (PCR) por turbidimetría, como marcador inflamatorio y la expresión de la molécula de adhesión CD11b sobre monocitos sanguíneos mediante citometría de flujo. Se midió la alanina aminotransferasa (ALT) por ensayo enzimático-colorimétrico. La evaluación del estrés oxidativo incluyó la medición de grupos carbonilos en plasma, glutatión en células mononucleares de sangre periférica y capacidad antioxidante total del plasma por métodos espectrofotométricos. Se midió la captación de glucosa estimulada por insulina en macrófagos THP-1 *in vitro* incubados con los sueros estériles de niños obesos.

La concentración promedio de AGL totales fue de $414,3 \pm 160,9$ $\mu\text{mol/L}$, la de ácidos saturados de $150,7 \pm 48,1$ $\mu\text{mol/L}$ e insaturados de $263,6 \pm 119,6$ $\mu\text{mol/L}$ en los niños y adolescentes obesos.

La resistencia a la insulina se correlacionó negativamente con los AGLs totales ($p < 0,001$). Sin embargo, en aquellos niños con HOMA-IR $\geq 5,0$ se encontró menor concentración de ácidos grasos insaturados, sin diferencia en los ácidos grasos saturados, por lo tanto, la razón insaturados/saturados fue significativamente menor.

La concentración de grupos carbonilo fue mayor en aquellos niños con HOMA-IR $\geq 5,0$ ($1,47 \pm 0,10$ nmol/mg proteína). La concentración promedio de glutatión en células mononucleares, representante de la condición antioxidante celular, fue de $32,8 \pm 17,4$ μM y no se correlacionó con resistencia insulínica. La capacidad antioxidante total se

correlacionó significativamente con resistencia insulínica ($r=0,33$, $p<0,05$) y con los parámetros lipídicos como: colesterol total ($r=0,29$, $p<0,05$), colesterol LDL ($r=0,36$, $p<0,01$), colesterol HDL ($r=-0,41$, $p<0,01$) y triglicéridos ($r=0,39$, $p<0,01$).

La PCR se mostró elevada ($2,18 \pm 0,5$ mg/L) en los niños con mayor resistencia a la insulina ($\text{HOMA-IR} \geq 5,0$) y en aquellos con un mayor percentil del IMC ($2,3 \pm 0,4$ mg/L). La expresión de CD11b en monocitos sanguíneos se correlacionó positivamente con el IMC z-score ($r=0,36$, $p<0,05$).

La captación de 2-DOG en macrófagos THP-1 incubados con sueros de niños obesos, mostró una correlación negativa y significativa con la concentración de insulina ($r=-0,23$ $p<0,05$), la resistencia a la insulina a través del índice HOMA-IR ($r= -0,33$ $p<0,05$), la concentración de colesterol LDL ($r= -0,29$, $p<0,05$) y colesterol no-HDL ($r=-0,28$, $p<0,05$).

En conclusión, los niños y adolescentes obesos presentaron un aumento de AGLs, parámetros de estrés oxidativo, una mayor inflamación y expresión de moléculas de adhesión endotelial, los que se relacionan directamente con la resistencia insulínica y se podrían definir como marcadores precoces de riesgo cardiometabólico. Finalmente, el modelo *biológico in vitro* con macrófagos THP-1 permitió evaluar la resistencia a la insulina periférica en individuos obesos.

