

Papel del consumo de antioxidantes en la obesidad infantil

Role of antioxidant intake in childhood obesity

Josep A. Tur

Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo. Universitat de les Illes Balears, CIBERO-BN. Palma de Mallorca

Resumen

La prevalencia de obesidad infantil es motivo de preocupación, debido a la relación de la obesidad con diversas comorbilidades, entre las que se encuentra el síndrome metabólico, que se ha asociado con un estado de estrés oxidativo y proinflamatorio, caracterizado por una elevación o disminución en plasma de la concentración de diversos marcadores redox y de inflamación, los cuales pueden ser biomarcadores útiles para predecir el síndrome metabólico. Resultados recientes indican la capacidad que la intervención dietética y de actividad física ejercerá mejorando estos parámetros y, por tanto, la obesidad infantil.

Palabras clave: Obesidad infantil, síndrome metabólico, estrés oxidativo, inflamación, biomarcadores

Abstract

Prevalence of childhood obesity is a great concern, mainly due to its relationship with several comorbidities, including Metabolic Syndrome, which has been linked to an oxidative stress and proinflammatory status. This status is characterized by an in-

crease or a decrease of plasma levels of several redox and inflammatory biomarkers, which may be useful in Metabolic Syndrome diagnosis. Current results showed that diet and physical activity intervention could improve the levels of these biomarkers and, consequently, childhood obesity prevalence.

Key Words: Childhood obesity, metabolic syndrome, oxidative stress, inflammation; biomarkers

Introducción

La obesidad infantil en España representa el 18,1% de la población infantil total (15,8% en niñas y 20,4% en niños)¹, lo que supone una ligerísima disminución en dicha prevalencia desde el año 2011, cuando se registró un 18,3% de obesidad infantil².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó, en el año 2016³, un documento encaminado a emitir directrices para acabar con la obesidad infantil. En este documento, se indicaban como acciones a impulsar:

- Promover el consumo de alimentos saludables, aplicando programas integrales que promuevan la ingesta de alimentos sanos y reduzcan la ingesta de alimentos malsanos y bebidas azucaradas entre niños y adolescentes.
- Promover la actividad física, aplicando programas integrales que promuevan la actividad física.

Correspondencia:

Josep A. Tur
Grupo de Investigación en Nutrición Comunitaria y Estrés Oxidativo, Universitat de les Illes Balears, CIBEROBN
Palma de Mallorca
E-mail: nucox@uib.es

ca y reduzcan los comportamientos sedentarios en niños y adolescentes.

- Atención progestacional y prenatal, integrando y fortaleciendo las orientaciones para la prevención de las enfermedades no transmisibles con las pautas actuales para la atención progestacional y prenatal a fin de reducir el riesgo de obesidad infantil.
- Dieta y la actividad física en la primera infancia, ofreciendo orientaciones y apoyo al establecimiento de una dieta sana y de pautas de sueño y de actividad física durante la primera infancia a fin de que los niños crezcan de forma adecuada y adquieran hábitos saludables.
- La salud, la nutrición y la actividad física en niños y adolescentes en edad escolar, aplicando programas integrales que promuevan entornos escolares saludables, conocimientos básicos en materia de salud y nutrición y actividad física en niños y adolescentes en edad escolar.
- Control de peso, ofreciendo a niños y jóvenes con obesidad servicios para el control del peso corporal que reúnan diversos componentes y se centren en la familia y en la modificación del tipo de vida.

Obesidad, estrés oxidativo e inflamación

Cabe recordar que la obesidad implica un aumento del peso corporal acompañado de un incremento en la masa grasa del organismo. El tejido adiposo constituye el único tejido corporal capaz de sufrir un importante cambio de su tamaño una vez que se llega a la edad adulta. La masa grasa puede oscilar entre un 2-3% del peso corporal, en atletas muy bien entrenados, y un 60-70% en sujetos con obesidad mórbida. En sujetos delgados, el órgano adiposo recibe 0,2-0,6 L/min de sangre, que corresponde al 3-7% del volumen circulante, pero en individuos con obesidad mórbida puede alcanzar el 15-30%. La plasticidad de estos cambios indica su capacidad de respuesta al medio ambiente; no sólo una respuesta pasiva de almacenamiento de energía, sino también probablemente una respuesta activa de defensa a la agresión⁴.

El adipocito y, por tanto el tejido adiposo, es el determinante de la obesidad por ser el almacén de la grasa y por su condición de órgano secretor de citoquinas y hormonas. Está considerado actualmente como hormonalmente activo, que toma parte en el control metabólico y produce gran número de especies reactivas de oxígeno como respuesta a la agresión que supone su carga de grasa y distensión de la pared, y también secreta un gran número

de péptidos fisiológicamente activos (leptina, TNF- α , PAI-1, IL-6 y adiponectina) con propiedades de citoquinas y, por lo tanto, referidos como adipocitoquinas⁵. El patrón de producción de estas adipocitoquinas cambia con la obesidad, disminuyendo las que ejercen efectos protectores, como la adiponectina, y aumentando aquellas con acciones proinflamatorias⁶; su cercanía, en el abdomen, a la circulación portal facilita la diseminación de estos compuestos al resto del organismo.

Así, se ha sugerido que la obesidad se asocia a un proceso inicialmente de respuesta de estrés oxidativo, con producción de especies reactivas de oxígeno, que darán lugar a un proceso inflamatorio crónico de grado bajo, caracterizado por una elevación de los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias⁷. El estado inflamatorio asociado con la obesidad parece estar provocado y residir en el tejido adiposo blanco, aunque otros órganos también puedan estar implicados, ya que algunas citoquinas inflamatorias son expresadas y secretadas por el tejido adiposo⁸.

Una ingesta excesiva de nutrientes, algunas infecciones y el estrés oxidativo pueden provocar un aumento en los niveles de secreción tanto de especies reactivas de oxígeno, como de citoquinas que pueden estimular a los preadipocitos y a las células endoteliales a producir MCP-1 (proteína-1 quimioatrayente de los monocitos hacia los lugares de infección y/o lesión), atrayendo a los macrófagos al tejido adiposo, conduciendo a la inflamación crónica en el tejido adiposo blanco y favoreciendo la activación e infiltración de macrófagos maduros. Una vez infiltrados en el tejido adiposo, los macrófagos maduros comienzan a secretar citoquinas y quimioquinas tales como TNF- α , IL-6, y MCP-1, que puede perpetuar un círculo vicioso de reclutamiento de macrófagos y producción de citoquinas inflamatorias, llevando a una inflamación primaria local en el tejido adiposo. Posteriormente, estas citoquinas secretadas por el tejido adiposo podrían desencadenar el aumento de la producción de proteínas inflamatorias en el hígado y conducir así a la inflamación sistémica de bajo grado observada en obesidad⁹.

Este estado inflamatorio asociado con la obesidad se relaciona con otras comorbilidades, como la resistencia a la insulina (efecto del TNF- α y la IL-6), las dislipemias y las complicaciones vasculares y hepáticas⁶, conduciendo al síndrome metabólico¹⁰.

También ocurre un aumento de lipólisis estimulada por citoquinas en el tejido adiposo blanco de los sujetos obesos. El posterior incremento de los ácidos grasos libres circulantes y el incremento de los metabolitos derivados de ácidos grasos intracelulares tienen relación con el desarrollo de resistencia

insulínica en músculo esquelético e hígado, sugiriendo que los ácidos grasos libres son un eslabón entre la inflamación crónica del tejido adiposo y la resistencia insulínica sistémica.

Además, niveles altos de marcadores de estrés oxidativo e inflamación, como la PCR e IL-6, se han asociado con elevado riesgo de desarrollo de arteriosclerosis y sus complicaciones como el infarto agudo de miocardio. La alta concentración de ácidos grasos en plasma podría tener un papel en el desarrollo de la arteriosclerosis, puesto que induce la inflamación y desequilibra la reactividad vascular.

Por tanto, aunque el estado redox e inflamatorio asociado a obesidad se ha considerado una consecuencia de la misma, también se ha sugerido que la susceptibilidad a desarrollar obesidad y resistencia insulínica pudiera ser secundaria a un estado proinflamatorio⁹. Se puede afirmar que en la obesidad existe una afección inflamatoria de grado bajo a nivel de tejido adiposo, incluso a edades tempranas. Asimismo, existe una correlación positiva del aumento de tejido adiposo con el aumento de la concentración de marcadores de daño oxidativo e inflamatorios vasculares¹¹, lo cual sugiere un comienzo temprano de los mecanismos que favorecen las complicaciones de la obesidad, pues la inflamación vascular, como ya hemos visto, es un proceso que desestabiliza las placas ateroscleróticas.

Síndrome metabólico, estrés oxidativo e inflamación

La inflamación participa en la aterotrombosis, la principal complicación en el síndrome metabólico y, por tanto, se ha sugerido que un estado proinflamatorio crónico y subclínico y un estado protrombótico son parte del síndrome metabólico.

En este sentido, se ha señalado la relación de varios componentes del síndrome metabólico con marcadores inflamatorios, de tal forma que aumentan las adipocitoquinas implicadas en la inflamación, en tanto que disminuyen aquellas con efectos antiinflamatorios^{12,13}. Todo lo cual corrobora que el síndrome metabólico está asociado con la respuesta inflamatoria crónica, que se caracteriza por la producción anormal de adipocitoquinas y las activaciones de las vías de señalización redox e inflamatorias^{14,15}.

Los pacientes con síndrome metabólico sufren modificaciones en el sistema de coagulación, en el sistema fibrinolítico y en las plaquetas, produciendo alteraciones en la hemostasia y favoreciendo un estado protrombótico.

Las alteraciones en la fibrinólisis se deben fundamentalmente a un incremento en las concentraciones séricas de PAI-1, que puede producir trombosis arterial e incrementando, por tanto, el riesgo cardiovascular. Por otro lado, la obesidad abdominal se asocia con elevados niveles de factores de coagulación, como el fibrinógeno y PAI-1^{16,17}.

Por lo tanto, el tejido adiposo juega un papel relevante en el estado proinflamatorio y protrombótico, debido a su capacidad para inducir la activación plaquetaria y la cascada de coagulación, lo que aumenta la formación de trombos y los depósitos de fibrina¹⁸. Concretamente, el tejido adiposo afecta la cascada de coagulación por síntesis y secreción del factor tisular y PAI-1¹⁹, al tiempo que secreta leptina²⁰ y adiponectina²¹, las cuales afectan la activación plaquetaria, y también produce un incremento de citoquinas inflamatorias en la circulación portal, que afecta la producción de factores de coagulación y PAI-1²².

De esta forma, aunque en los criterios de diagnóstico del síndrome metabólico de del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y el Panel III de Tratamiento del Adulto (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), conocido por sus siglas NCEP-ATP III, y de la Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF), no se considera el perfil inflamatorio, la evidencia sugiere que los sujetos con síndrome metabólico se encuentran en un estado inflamatorio y protrombótico crónico que puede valorarse.

Obesidad, síndrome metabólico, estrés oxidativo e inflamación

El síndrome metabólico, debido principalmente a la agrupación simultánea de alteraciones metabólicas (diabetes, hiperlipidemia, obesidad e hipertensión) que se producen en un mismo individuo, adquiere importancia clínica para predecir el riesgo futuro de mortalidad en enfermedad cardiovascular y predictivo de la aparición de diabetes. Puesto que los marcadores de inflamación podrían incluirse en la definición del síndrome metabólico, sería muy conveniente conocer si los marcadores redox y de inflamación también pudieran ser, a su vez, predictores tempranos de esta patología.

A tal efecto, nuestro Grupo de Investigación se propuso determinar la asociación de los niveles de marcadores redox y de inflamación con la aparición del síndrome metabólico, para lo cual realizó (2009-2010) un estudio epidemiológico, bioquímico y nutricional de base poblacional, transversal y multicéntrico entre los habitantes de ambos sexos de las Islas Baleares (España) cuyo rango de edad estuviera comprendido entre 11 y 16 años de edad.

En niños y adolescentes, la prevalencia de síndrome metabólico fue del 5,8% (10,5% en chicos y 2,7% en chicas), también inferior a los países del entorno y de otras regiones españolas. La mitad de los adolescentes (49,7%) tuvo al menos un componente de síndrome metabólico y ninguno de ellos presentó los cinco factores de riesgo. Los componentes más comunes fueron: Alto nivel de triglicéridos (90,5%), hipertensión (85,7%), bajo nivel de col-HDL (78,9%) y obesidad central (71,4%), mientras que la hiperglucemia (0,6%) fue poco frecuente. Los marcadores de estrés oxidativo y antioxidantes demuestran una relación directa entre los mismos y el síndrome metabólico. La adiponectina se asocia inversamente con índice de masa corporal y síndrome metabólico. El PAI-1 y la leptina se asocian directamente con el síndrome Metabólico²³.

Todavía no poseemos datos relativos a la modificación de estos marcadores y del síndrome metabólico a través de la dieta a estas edades tempranas, pero sí en adultos mayores, lo que se ha puesto de manifiesto en el estudio PREDIMED (2003-2010) donde la dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva virgen extra o con frutos secos mejora los niveles de moléculas con poder antioxidante²⁴. Igualmente, se ha demostrado el efecto positivo en adultos mayores de la dieta induciendo una relación inversa entre índice glucémico y carga glucémica con la capacidad antioxidante total²⁵, por tanto mostrando este efecto protector. Finalmente, en el estudio PREDIMEDplus de intervención con Dieta Mediterránea hipocalórica y actividad física personalizada en adultos mayores se modifica la expresión génica de los marcadores de inflamación, función mitocondrial y capacidad antioxidante, disminuyéndose el daño oxidativo, la capacidad antioxidante circulante en plasma, estimulando la función mitocondrial, estimulando la capacidad antioxidante en células mononucleares sanguíneas, deprimiendo la respuesta inflamatoria, así como la producción de especies reactivas de oxígeno en neutrófilos y en células mononucleares sanguíneas. El efecto de la dieta y la actividad física en la mejora de estos parámetros en niños, además de su relación en la mejora de la obesidad infantil se investigará próximamente en el proyecto STOP (*Science & Technology in childhood Obesity Policy*) financiado por el programa 'Horizon 2020' de la Unión Europea.

Conclusión

La facilidad de medición de los marcadores de estrés oxidativo y antioxidantes, más los de inflamación y su asociación con el síndrome metabólico y la obesidad apoya la hipótesis de que merece la pena determinar marcadores de estrés oxidativo, antioxidantes e inflamación para evaluar la obesidad, el riesgo de síndrome metabólico y sus patolo-

gías asociadas. Resultados recientes indican la capacidad que la intervención dietética y de actividad física ejercerá mejorando estos parámetros y, por tanto, la obesidad infantil.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo para el Desarrollo Regional Europeo (FEDER) a través de los proyectos 11/01791, 14/00636 y 17/01827, Red PREDIMED-RETIC RD06/0045/1004, y CIBEROBN CB12/03/30038, así como del Gobierno de las Islas Baleares (apoyo a grupos de investigación competitivos 35/2011) y la Acción COST CA16112. Estos organismos no han tenido ningún papel en el diseño del estudio, ni en la recolección de datos y su análisis, ni en su publicación y preparación de manuscritos.

Conflictos de interés

El autor no declara conflicto potencial de intereses, en referencia a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. AECOSAN. Estudio ALADINO, 2015. http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf [acceso 6-octubre-2018]
2. AECOSAN. Estudio ALADINO, 2011. http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf [acceso 6-octubre-2018]
3. OMS. Acabar con la obesidad infantil. 20116 http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206450/9789243510064_spa.pdf;jsessionid=81B257DB41BEC10BD3489043861D0758?sequence=1 [acceso 6-octubre-2018]
4. Moreno B, Monereo S, Álvarez J. La obesidad en el tercer milenio. 3ª ed. Madrid: Editorial Panamericana, 2004. 395 pp.
5. Alikasifoglu A, Gonc EN, Ozön ZA, Sen Y, Kandemir N. The relationship between serum adiponectin, tumour necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: Adiponectin is a marker of metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:233-239.
6. Cachofeiro V, Miana M, Martín-Fernández B, de las Heras N, Lahera V. Obesidad, inflamación y

- disfunción endotelial. *Rev Esp Obes* Vol. 2006;4(4): 195-204.
7. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001;17: 953-966.
 8. Marcos-Gómez B, Bustos M, Prieto J, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Obesidad, inflamación e insulino-resistencia: papel de los ligandos del receptor gp 130. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(2):113-123.
 9. Moreno-Aliaga MJ, Campion J, Milagro F, Berjon A, Martínez JA.. Adiposity and proinflammatory state: the chicken or the egg. *Adipocytes* 2005;1: 1-13.
 10. Rana JS, Nieuwdorp M, Jukema JW, Kastelein JJ. Cardiovascular metabolic syndrome – an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:218-232.
 11. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Exposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105: 804-809.
 12. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-480.
 13. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12(6): 295-300
 14. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart Lung and blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation* 2005;112: 285-290.
 15. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12): 1785-1788.
 16. Eriksson P, Reynisdottir S, Lonnqvist F, Stemme V, Hamsten A, Arner P. 1998. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. *Diabetología* 1998;41(1): 65-71.
 17. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89(4):601-609.
 18. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009;10(5): 554-563.
 19. Schneider DJ, Sobel BE. 1996. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoproteins, and fatty acids. *Coron Artery Dis* 1996;7(11): 813-817.
 20. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. 1999. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999;48(2): 426-429.
 21. Shoji T, Koyama H, Fukumoto S, Maeno T, Yokoyama H, Shinohara K et al. 2006. Platelet activation is associated with hypoadiponectinemia and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;188(1): 190-195.
 22. Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 2006; 55(6): 1554-1561.
 23. González M, Bibiloni MM, Pons A, Llompart I, Tur JA. *Eur J Clin Nutr* 2012;66: 1141-1145.
 24. Sureda A, Bibiloni MM, Martorell M, Buil-Cosiales P, Martí A, Pons A, Tur JA, Martínez-González MA. Mediterranean diets supplemented with virgin olive oil and nuts enhance plasmatic antioxidant capabilities and decrease xanthine oxidase activity in people with metabolic syndrome: The PREDIMED study. *Mol Nutr Food Res* 2016;60:2654-2664.
 25. Galarregui C, Zulet MA, Cantero I, Marín-Alejandro BA, Monreal JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Herrero I, Tur JA, Abete I, Martínez JA. Interplay of Glycemic Index, Glycemic Load and 2 dietary Antioxidant Capacity with Insulin Resistance 3 in subjects at cardiometabolic risk. *Int J Mol Sci* 2018. Forthcoming.