

NIVELES SÉRICOS DE IL6, IL17 y TNF α EN ADOLESCENTES DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

SERUM LEVELS OF IL6, IL17 AND TNF α IN WESTERN MEXICO TEENAGERS

Laura M. Salcedo F.⁽¹⁾, Enrique Romero V.⁽²⁾, Trinidad García I.⁽³⁾, Tannia I. Campos B.⁽⁴⁾, Edy D. Rubio A.⁽⁵⁾, Ana L. Lizardi S.⁽⁶⁾, Teresa A. García C.⁽⁷⁾

laurasalcedof@hotmail.com/ erv205@hotmail.com/ trinigar@hotmail.com/ behappydoc@hotmail.com/ edy1983@hotmail.com/
analizardi@hotmail.com/ tgcobian2002@yahoo.com.mx

Recibido: octubre 19, 2016 / Aceptado: Enero 11, 2017 / Publicado: marzo 10, 2017

Resumen

Objetivo. Comparar las concentraciones de IL-6, IL-17 y TNF α en adolescentes con obesidad y dislipidemia contra un grupo de comparación con peso saludable sin dislipidemia del occidente de México.

Material y métodos. Estudio transversal analítico. Incluyó adolescentes de 10 a 15 años, ambos sexos, doce con obesidad (IMC \pm 30) y dislipidemia (hipercolesterolemia \geq 200mg/dL o hipertrigliceridemia \geq 150mg/dL) y 17 con peso saludable (IMC \pm 20), sin enfermedades agudas o crónicas que comprometieran sistema inmune o que tomaran algún medicamento. Se realizaron medidas antropométricas con métodos convencionales estandarizados, se cuantificó colesterol total, triglicéridos, IL-6, IL-17 y TNF α .

Resultados. La edad promedio del grupo con obesidad fue de 12 años 3 meses (\pm 1.5) y del grupo con peso saludable 13 años 7 meses (\pm 0.9). La distribución por género en el grupo con obesidad y dislipidemia mostró que 41.7% fueron mujeres y 58.3% hombres, mientras que en el grupo de peso saludable hubo 41.2% de mujeres y 58.8% hombres. Se observó diferencia significativa entre grupos en TNF α (247.6 ± 136.4 vs 88.7 ± 48.4 pg/mL; $p < 0.001$) no así en los valores de IL-6 (252.1 ± 127.1 vs 296.3 ± 203 pg/mL; $p < 0.948$) e IL-17 (132.3 ± 71.9 vs 205.2 ± 168 pg/mL; $p < 0.195$). El valor sérico del colesterol total en el grupo de obesos fue de $181.2 (\pm 48.3)$ mg/dL; $p < 0.059$) y de triglicéridos $278.7 (\pm 88.6)$ mg/dL; $p < 0.000$) contrario al grupo control que presentó niveles normales.

Conclusiones. Los pacientes con obesidad y dislipidemia presentan niveles séricos elevados de TNF α ($p < 0.001$) en comparación con el grupo control. No se encontró diferencia estadística en los valores de IL-6 e IL-17 entre grupos.

Abstract

Title: Serum levels of IL6, IL17 and TNF α in western Mexico teenagers.

Objectives: To compare serum levels of IL-6, IL-17 and TNF α in teenagers both in a group with a healthy weight and in another with obesity and dislipidemia from western México.

Materials and methods: An analytic, cross-sectional study was made in teenagers between 10 and 15 years of age, both sexes. Twelve of them presented exogenous obesity (BMI \pm 30) and dyslipidemia (hypercholesterolemia \geq 200mg/dL o hypertriglyceridemia \geq 150mg/dL). Another group of 17 teenagers with healthy weight (BMI \pm 20), was used for comparison. They presented no acute or chronic diseases that compromised the immune system and were not taking any kind of medication.

Anthropometric measures were taken with standardized, conventional methods, serum determinations of total cholesterol, triglycerides, IL-6, IL-17 and TNF α were obtained.

Results: The average age in obesity group was 12 years and 3 months (SD \pm 1.5), and in healthy weight group was 13 years and 7 months (SD \pm 0.9). As for gender distribution, in obesity and dyslipidemia group 41.7% were female and 58.3% male, while in healthy weight group 41.2% were female and 58.8% male. Significant differences were shown between groups in TNF α levels (247.6 \pm 136.4 vs 88.7 \pm 48.4pg/mL; p<0.001) but not in IL-6 (252.1 \pm 127.1 vs 296.3 \pm 203pg/mL; p<0.948) or IL-17 (132.3 \pm 71.9 vs 205.2 \pm 168pg/mL; p <0.195). The serum cholesterol, in obesity group was 181.2 (\pm 48.3mg/dL; p<0.059) and triglycerides 278.7 (\pm 88.6; mg/dL; p<0.000), the control group showed normal levels.

Conclusions: The obesity and dyslipidemic group have high serum concentrations of TNF α (p<0.001) in comparison with the healthy weight group. There were no significative differences in serum levels of IL-6 e IL-17 between groups.

Key words: obesity, atherosclerosis, interleukin 17, dyslipidemia, low-grade, inflammation.

Introducción.

La obesidad es el incremento de tejido graso y es originada por la interacción de factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos que al mantenerse por tiempo prolongado promueven el desequilibrio crónico entre el consumo y gasto de energía [1,2]. Se determina en base al índice de masa corporal ajustado a la edad, género y etapa de la vida [3].

El tejido graso formado por adipocitos libera interleucinas no específicas del tejido adiposo como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y prostaglandinas que regulan el propio tejido adiposo de forma autócrina o parácrina y modulan la función de órganos distantes como el músculo, páncreas, hígado y cerebro [4,5].

En la obesidad, el tejido adiposo visceral sufre hipertrofia, el incremento en la captura de glucosa por las células endoteliales del tejido adiposo genera especies reactivas de oxígeno en la mitocondria lo cual condiciona daño oxidativo que activa al sistema inmune, el cual induce quimiotaxis de los macrófagos y aumento en la liberación de IL-6, IL-1, TNF α , elevación de ácidos grasos libres que a su vez, son inductores de estrés oxidativo y liberación de nueva TNF α generando un ciclo inflamatorio continuo [6].

La expresión elevada de TNF α en la obesidad induce el incremento en la circulación de IL-6 la cual promueve que las células T CD4 se polaricen a células Th17 [7] que producen interleucina 17 (IL-17), a su vez, ésta interleucina promueve la expresión de IL-6 [8] lo que mantiene una liberación constante de ambas citocinas en la obesidad. La IL-17 inhibe la adipogénesis promoviendo un aumento en la circulación sanguínea de triglicéridos, genera vasculitis que daña el endotelio vascular y promueve la formación de la placa aterosclerótica [8,9], por lo que es considerada como un predictor de enfermedad coronaria, aunque su función en el desarrollo de estas enfermedades en el humano no está clara aún [10,11]. Esto nos lleva a considerar la hipótesis de que los niveles séricos de IL-6, IL-17 y TNF α en adolescentes con obesidad y dislipidemia son mayores que en adolescentes con peso saludable.

El exceso de IL-6 promueve efectos adversos en el mismo tejido adiposo, hígado, células β pancreáticas y músculo esquelético [12] incrementando el riesgo de padecer resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias, alteraciones metabólicas y endoteliales asociadas al desarrollo de enfermedad vascular cerebral o cardíaca [12,13], estas comorbilidades de la obesidad disminuyen la calidad de vida y acortan la sobrevivida de los pacientes que las padecen [13,14].

Se ha observado que los adolescentes con obesidad pueden presentar alteraciones del perfil sérico de lípidos lo que forma parte del síndrome metabólico y además se considera un indicador temprano de riesgo cardiovascular por su actividad aterogénica [15]. Diversos autores relacionan a la IL-17 con la aterogénesis sin mostrar resultados concluyentes en el humano [9-11]. Sin embargo, no hay estudios que muestren el comportamiento de IL-17 y su relación con otros indicadores de inflamación en adolescentes con obesidad.

Por tanto, el objetivo del presente trabajo fue comparar las concentraciones de IL-6, IL-17 y TNF α en adolescentes con obesidad y dislipidemia contra un grupo de comparación de adolescentes con peso saludable sin dislipidemia.

Materiales y métodos.

Se realizó un estudio transversal analítico en el que se incluyeron adolescentes de 10 a 15 años de edad, de ambos géneros, que acudieron a la Consulta Externa de la División de Pediatría del Hospital Civil “Dr. Juan I. Menchaca” en el periodo de julio de 2013 a julio de 2014. Se realizaron mediciones de peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal para determinar obesidad y peso saludable. Posterior a ello, se aplicó una encuesta para obtener datos personales y antecedentes personales patológicos y no patológicos. Se les citó nuevamente en ayuno de 8-12 horas previas para la toma de muestra sanguínea por punción venosa. El grupo de estudio incluyó adolescentes que presentaron obesidad exógena (IMC \geq +2DE) y dislipidemia (hipercolesterolemia \geq 200mg/dL o hipertrigliceridemia \geq 150mg/dL), sin intervención previa de tipo nutricional o por medicamentos para obesidad y/o dislipidemia; y un grupo de comparación de adolescentes con peso saludable (IMC entre -1 y +1DE) [16]. No se incluyó en ninguno de los grupos a adolescentes que presentaron procesos infecciosos o inflamatorios agudos aparentes, alergia o enfermedades crónicas (asma, lupus eritematoso sistémico, hepatopatías o compromiso renal) o el consumo de cualquier otro medicamento un mes antes de la entrevista; a los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión se les invitó a participar en el estudio, aquellos que aceptaron, se reclutaron mediante un sistema de muestreo no probabilístico según acudían a la consulta externa. Según el reglamento de la ley general de salud en materia para la investigación para la salud [17], este estudio se considera de riesgo mínimo por lo que solo necesitó carta de consentimiento informado para obtener la autorización de los tutores de los adolescentes. Los procedimientos realizados respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki [18]. Este estudio fue avalado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, obteniendo el registro 1158/12 con fecha 31 de enero de 2012.

Se evaluó la concentración sérica de colesterol total y triglicéridos necesarias para el diagnóstico de dislipidemia y se tomaron en el laboratorio central de análisis clínicos del hospital sede del estudio mediante métodos enzimáticos. En el Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica de la Universidad de Guadalajara se determinó el valor sérico de IL-6, IL-17 y TNF α por duplicado y siguiendo las especificaciones del fabricante mediante técnica ELISA, Kit PeproTech número de producto 900-K16, 900-K84 y 900-K25 respectivamente.

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó una fórmula para dos muestras independientes. Se consideró un nivel de significancia de $\alpha \leq 0.05$ y $\beta = 0.2$ (poder de 80%), $Z_{1-\beta} = 0.842$. Para el desarrollo de la fórmula se tomó en cuenta los valores de TNF α de pacientes sanos 11.0 ± 3.2 y obesos 17.3 ± 5.9 reportados por Alikeşifoğlu en 2009 arrojando un valor para n de 9 pacientes por grupo [19].

Se consideraron como variables dependientes las concentraciones séricas de IL-6, IL-17 y TNF α , como independientes la obesidad y dislipidemia o peso saludable y las variables intervinientes fueron edad y sexo. Se obtuvo promedio y desviación estándar de las variables cuantitativas; frecuencia y porcentaje para las

cualitativas. Se compararon los promedios de IL-6, IL-17 y TNF α entre grupos (obesidad vs peso saludable) con la Prueba U de Mann-Whitney para dos muestras independientes considerando un nivel de significancia de 95% ($p \leq 0.05$).

Resultados.

Se incluyeron un total de 29 pacientes, 41.4% presentaron obesidad y 58.6% peso saludable, 12 del sexo femenino y 17 del sexo masculino. En promedio, la edad del grupo con obesidad y dislipidemia fue de 12 años 3 meses (± 1.5) y del grupo con peso saludable 13 años 7 meses (± 0.9). En el grupo con obesidad 41.7% fueron mujeres y 58.3% hombres, mientras que la distribución por género en el grupo de peso saludable mostró 41.2% de mujeres y 58.8% de hombres. El valor sérico de TNF α en el grupo de adolescentes con obesidad y dislipidemia mostró un incremento estadísticamente significativo ($p \leq 0.001$), en los valores de IL-6 e IL-17 no se observó diferencia estadística entre grupos. El valor sérico del colesterol total en el grupo de obesos fue de 181.2 (± 48.3 mg/dL; $p < 0.059$) y de los triglicéridos 278.7 (± 88.6 ; mg/dL; $p < 0.000$) contrario al grupo control que presentó niveles normales. Las variables antropométricas, el IMC y los valores de laboratorio se muestran en la [Tabla 1](#).

Tabla 1.

Edad, variables antropométricas y valores de laboratorio de adolescentes con obesidad y dislipidemia y con peso saludable

Variable	Con obesidad	Peso saludable	p*
Edad (años)	12.3 (DE \pm 1.5)	13.7 (DE \pm 0.9)	0.011
Peso (Kg)	73.9 (DE \pm 15.1)	53.9 (DE \pm 6.9)	0.000
Talla (cm)	152 (DE \pm 18.3)	164 (DE \pm 8.4)	0.038
IMC ¹ (Kg/cm ²)	30 (DE \pm 4.1)	20 (DE \pm 2.1)	0.000
Colesterol total (mg/dL)	181.2 (DE \pm 48.3)	147.8 (DE \pm 25.4)	0.059
Triglicéridos (mg/dL)	278.7 (DE \pm 88.6)	90.5 (DE \pm 44)	0.000
IL-6 ² (pg/mL)	252.1 (DE \pm 127.1)	296.3 (DE \pm 203)	0.948
TNF α ³ (pg/mL)	247.6 (DE \pm 136.3)	88.7 (DE \pm 48.4)	0.001
IL-17 ⁴ (pg/mL)	132.3 (DE \pm 71.9)	205.2 (DE \pm 168)	0.195

1. IMC: índice de masa corporal; 2. Il-6: Interleucina 6; 3. TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; 4. Il-17: Interleucina 17

* Prueba U de Mann-Whitney

Discusión.

Es preocupante el aumento en la prevalencia de obesidad infantil alrededor del mundo. Según el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), México es el primer lugar mundial en obesidad infantil y su prevalencia aumenta de manera considerable, hecho que resulta preocupante por estar relacionada con un gran número de enfermedades crónico degenerativas que podrían disminuir la calidad de vida a edades más tempranas [14].

En este estudio se encontró que la concentración de TNF α fue superior en los adolescentes con obesidad y dislipidemia, lo que demuestra la presencia de inflamación de bajo grado. Esta citocina se considera un inhibidor de la señalización de la insulina en el tejido adiposo, por lo que se podría pensar que este grupo

de pacientes tiene mayor predisposición a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en etapas posteriores de la vida, incluida la de adulto joven [20].

Se ha reportado que TNF α induce la producción de IL-6 y ésta a su vez es un inductor de la expresión de IL-17[7]. Con base a ello podemos esperar que los pacientes incluidos en este estudio en un futuro puedan presentar elevación de IL-6. Si esto ocurre, contribuirá a la polarización de las células TCD4 a Th17 productoras de IL-17 [7]. Por consiguiente, estos pacientes agravarán el estado inflamatorio ya existente y esto a su vez puede contribuir a la aparición y progresión de comorbilidades cardiovasculares asociadas a la obesidad en etapas tempranas de la vida.

Es importante resaltar que no existen referencias sobre los valores normales de IL-17 y que los valores reportados de IL-6 y TNF α en adolescentes no son consistentes por lo que los resultados de este estudio, pueden considerarse como un precedente para la descripción y comportamiento de esta citocina en adolescentes con obesidad y dislipidemia y peso saludable.

Conclusiones y recomendaciones

Los pacientes con obesidad y dislipidemia presentan niveles séricos elevados de TNF α ($p < 0.001$) en comparación con el grupo control. No se encontró diferencia estadística en los valores de IL-6 e IL-17 entre grupos.

Es necesario realizar más investigación en adolescentes mexicanos para determinar las concentraciones normales de IL-6, IL-17 y TNF α , en las que se incluyan mayor número de sujetos, se considere la aparición de la menarquía y el estadio de maduración sexual, eventos que podrían influir en los valores de las interleucinas en esta etapa de la vida.

Agradecimientos

Clínica Para la Atención de Niños y Adolescentes con Obesidad de la División de Pediatría del Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca". Guadalajara Jalisco México.

Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, Depto. de Fisiología CUCS Universidad de Guadalajara. Guadalajara Jalisco México.

Referencias.

1. Barquera S, Campos I. (2009). *Dislipidemias. Epidemiología, evaluación, adherencia y tratamiento*. Primera edición, 105-116. Instituto Nacional de Salud Pública. México D.F.
2. Barlow S and the Expert Committee. (2007). Expert Committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. **120**:S164-S192.
3. Batch J, Baur L. (2005). Management and prevention of obesity and its complications in children and adolescents. *MJA-paediatrics*. **182**: 130-35.
4. Ross M, Pawlina W. (2007). *Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular*. Quinta edición. 258-267. Editorial Médica Panamericana S.A.C.F. México D.F.
5. Brandan N, Llanos I. (2008). El tejido adiposo como órgano endócrino. *Universidad Nacional del Nordeste Facultad de Medicina*. 1-8.
6. Miranda-Garduño L, Reza-Albarrán A. (2008). Obesidad, inflamación y diabetes. *Gac Méd Méx*. **144**, (1), 39-46.

7. Ahmed M, Gaffen S. (2010). IL-17 in obesity and adipogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* **21**(6): 449–453.
8. Gislette T, Chen J. (2010). The possible role of IL-17 in obesity-associated cancer. *The Scientific World JOURNAL.* (10): 2265–2271.
9. Von Vietinghoff S, Ley K. (2010). Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* **21**(6): 463–469.
10. Sheng-an S, Hong M. (2013). Interleukin-17 and acute coronary syndrome. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol).* **14**(8):664-669.
11. Chen S, Crother T. (2010). Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *J Innate Immun.* (2): 325–333.
12. Goldaracena-Azuara M, Calderón J. (2008). Resistencia a la insulina y su correlación con interleucina-6 (il-6) en niños y adolescentes de San Luis Potosí (Mexico). *RESPYN.* [on line] Vol. 9, art. 2. <http://www.respyn.uanl.mx/ix/2/articulos/insulina1.htm#>, ISSN: 1870-0160. Consultado: 29/10/2013.
13. Gallistl S, Sudi K. (2001). Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescents during a weight reduction program. *International Journal of Obesity.* (25): 1640–1643.
14. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) Disponible en: <http://www.unicef.org/mexico/spanish/17047.htm> [Consultado el 24 de Junio de 2015].
15. Romero E, Campollo O. (2007). Factores de riesgo de dislipidemia en niños y adolescentes con obesidad. *Salud Pública Mex.* **49**:105-110.
16. Organización Mundial de la Salud. (2007). Temas de salud. Obesidad; obesidad y sobrepeso. Disponible en: <http://www.who.int/topics/obesity/es/>. [Consultado 02 de Julio de 2015].
17. De La Madrid H. (1987). Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud ley general de salud. *Diario Oficial de la Federación.* 1-33
18. Declaración de Helsinki. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/> [Consultado el 02 de noviembre de 2015]
19. Alikashioglu A, Nazli Gönç E. (2009). The relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: adiponectin is a marker of metabolic syndrome. *J Clin Res Ped Endo.* **1**, (5): 233-239.
20. Cieslak M, Wojtczak A. (2015). Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment. *ABP.* [on line] Vol. 62, Art. 1. http://dx.doi.org/10.18388/abp.2014_853, ISSN 1734-154X. Consultado 29/09/2016.