

# Trastornos inmunológicos tempranos provocados por la obesidad infantil

[ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/trastornos-inmunologicos-tempranos-provocados-por-la-obesidad-infantil](http://ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/trastornos-inmunologicos-tempranos-provocados-por-la-obesidad-infantil)



**Donal O' Shea**

Departamento de Endocrinología y Diabetes Mellitus  
Hospital Universitario de St. Vincent

Traducción al español dentro del proyecto PerMondo para la traducción gratuita de páginas web y documentos para ONG y asociaciones sin ánimo de lucro. Proyecto dirigido por Mondo Agit. Traductora: Nerea Aguilera Garcia; Revisora: Daniela Valera Ramírez

## **Introducción**

La obesidad infantil está aumentando en proporciones epidémicas y es un problema masivo de salud pública (1). La obesidad se asocia con la inflamación crónica y la alteración de las respuestas inmunes. Se ha especulado que esta inflamación crónica estéril de bajo grado o «fría» favorece el desarrollo de comórbidos relacionados con la obesidad, incluyendo la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (2). La obesidad también se asocia con un mayor riesgo de trastornos autoinmunes (3) y cáncer (4), aunque la causa aún no se ha determinado. El desarrollo del sistema inmune es un proceso continuo durante toda la infancia, con múltiples etapas de maduración necesarias para establecer respuestas inmunitarias apropiadas. La investigación que determina el ambiente inflamatorio y la función inmune en la obesidad infantil es esencial para determinar los primeros vínculos mecánicos entre la obesidad y el desarrollo de complicaciones, a fin de prevenirlos, detectarlos en su etapa inicial e intervenir. En este capítulo se describirá una revisión enfocada en los trastornos inmunológicos y el trabajo de investigación relacionado con la obesidad infantil

## **Comorbilidades de la obesidad infantil mediadas a través de la inflamación y la desregulación inmune**

Hay muchas comorbilidades asociadas a la obesidad infantil. El aumento de la incidencia de enfermedades metabólicas, autoinmunes e inflamatorias en los jóvenes obesos indica cuán temprano pueden ocurrir los efectos adversos de la obesidad sobre la regulación inmunitaria.

Condiciones metabólicas como la resistencia a la insulina (RI) y la diabetes mellitus tipo 2 están aumentando de manera constante en la obesidad infantil (5), y el síndrome metabólico se ha desarrollado en hasta un 50 % de los niños obesos en los Estados Unidos. Los macrófagos se han propuesto como la población inmune primaria en el desarrollo de RI. Los macrófagos del tejido adiposo (MTA) cambian a un estado pro-inflamatorio (M1) en la obesidad y, posteriormente, secretan citoquinas pro-inflamatorias en cantidades excesivas, que perpetúan el hiperinsulinismo (7). El riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 autoinmune también aumenta en los niños obesos o que tienen un índice de masa corporal más elevado (8), aunque el mecanismo detrás de esto aún no se ha descifrado por completo.

La enfermedad hepática grasa no alcohólica en niños es cada vez más frecuente como resultado de esta epidemia de obesidad. Hay informes sobre la tasa de prevalencia de EHNA en hasta el 50 – 70 % de los niños obesos (9), con variaciones en sus síntomas similares a las de los adultos, desde hígado graso hasta esteatohepatitis con riesgo de desarrollar fibrosis y complicaciones (10). La sobreexpresión de citoquinas pro-inflamatorias y las células inmunes innatas activadas son centrales en el desarrollo de EHNA. Las células NK naturales activadas y las células de Kupffer (macrófagos específicos del hígado) se infiltran en el tejido hepático (11, 12) y dan como resultado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF e Interferón, que son secretadas (13). Estos hallazgos se han revelado en multitud de niños, en los que la severidad de la enfermedad de EHNA se correlacionó con la infiltración de células T del tejido hepático (14).

El asma es una de las condiciones crónicas más comunes de la infancia, y los niños obesos tienen más probabilidades de desarrollarla y manifestar vertientes más graves que requieren un mayor uso de los servicios de salud (15). El asma relacionada con la obesidad parece ser una entidad distinta con respecto al asma clásica infantil (16), que es de naturaleza atópica y tiene relación con el fenotipo Th2, con la secreción de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 y la promoción de respuestas de eosinofilia e IgE (16). El asma relacionada con la obesidad infantil se caracteriza por una polarización Th1, un mecanismo predominantemente pro-inflamatorio que puede causar respuestas autoinmunes (17). En el asma

relacionada con la obesidad parece haber una escasez de inflamación local de las vías respiratorias, ya que el proceso patológico está provocado por la inflamación sistémica (18). Los estudios con modelos murinos demuestran que parte de la relación inmunológica entre la obesidad y el asma puede ser la activación del inflammasoma y la producción de citocinas IL-17 a partir de células inmunes innatas en el pulmón (19). La investigación hasta la fecha apunta al asma relacionado con la obesidad como parte de la inflamación sistémica y la desregulación inmune que caracteriza al estado obeso.

La obesidad es un estado inmunosupresor. Aumentan las evidencias de que la obesidad puede afectar la respuesta inmune a las vacunas, con respuestas reducidas a la vacuna contra la hepatitis B reportadas en adultos obesos (20, 21) y a la vacuna contra el tétanos en niños obesos (22). Durante la pandemia de gripe H1N1 en 2009, se hizo evidente que la obesidad era un factor de riesgo independiente significativo para la morbilidad y la mortalidad a causa de la gripe (23). Se han demostrado respuestas inmunes de células dendríticas sub-óptimas y células T CD8 + a la gripe en la obesidad. La vacunación contra la gripe en niños y adultos obesos demostró una respuesta equívoca de anticuerpos en comparación con sus homólogos no obesos (25), pero a los doce meses disminuyó significativamente en individuos obesos (26). Los programas mundiales de vacunación infantil han sido uno de los instrumentos más eficaces para erradicar la morbilidad y mortalidad de las enfermedades transmisibles, pero la obesidad infantil puede llegar a ser una amenaza significativa para el efecto protector de las vacunas en el futuro.

La esclerosis múltiple es un trastorno desmielinizante del sistema nervioso central y la causa más común de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes y de mediana edad (27). Las relaciones entre la obesidad en la primera infancia y el riesgo de desarrollar EM han sido reportadas en estudios (28-31). La esclerosis múltiple, previamente reportada como rara en niños, es cada vez más reconocida entre los profesionales de pediatría (32), con un riesgo particularmente alto en las adolescentes obesas. Un mecanismo propuesto para el aumento de la prevalencia de este trastorno de la rehabilitación en la obesidad es el estado inflamatorio crónico asociado, así como la propensión a la polarización Th1 y el desarrollo de células CD4 + autorreactivas (29).

La obesidad está ahora reconocida como un factor de riesgo significativo en el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna (4). El 20 % de los casos de cáncer en adultos se imputan al sobrepeso u obesidad (4). En poblaciones adultas obesas, se describen incidencias superiores de múltiples tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, esofágico, pancreático, ovárico, de células renales posmenopáusicas, y variantes de cáncer endometrial y hemopoyético tales como leucemia y linfoma (33). Los niños no tienen una alta incidencia de cáncer en general, pero hay evidencias de que ser obeso en la niñez aumenta el riesgo futuro. En niños obesos, se han reportado peores resultados de supervivencia en cánceres hematológicos como la leucemia mieloblástica aguda linfoblástica y aguda (34-36). Un mayor tamaño corporal en la infancia y la adolescencia se asocia con un mayor riesgo de linfoma no-Hodgkin en etapas vitales más avanzadas (37). Aún se sigue investigando para tratar de determinar el mecanismo exacto por el cual la obesidad aumenta el riesgo de cáncer. Los estudios en la infancia son particularmente importantes, ya que podrían dilucidar el vínculo mecánico antes de la aparición de otras comorbilidades.

## **Inflamación en casos de obesidad infantil**

La inflamación es un proceso fisiológico fundamental por el cual los tejidos del cuerpo responden a la irritación, la infección u otra lesión. Puede ser aguda, como un trauma o lesión localizado, o crónica, como sucede en la obesidad o trastornos autoinmunes. En 1993, Hotamisigil y sus colegas describieron por primera vez la relación entre la expresión del tejido adiposo de TNF y la resistencia a la insulina en un modelo murino (38); desde entonces, múltiples estudios sobre la obesidad en adultos han reafirmado que los cambios inflamatorios crónicos ocurren en la obesidad, y que la sobreexpresión de estos mediadores proinflamatorios desempeña un papel fundamental en el desarrollo de comorbilidades metabólicas (2, 39).

Los macrófagos del tejido adiposo juegan un papel indiscutible en la resistencia a la insulina inducida por la obesidad, y son los principales contribuyentes a la inflamación del tejido adiposo. En sujetos sanos, los macrófagos tienen un fenotipo M2 regulador, produciendo citocinas antiinflamatorias, incluyendo la citocina arquetípica reguladora - IL-10. En la obesidad, hay una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y las células se polarizan al fenotipo inflamatorio M1, produciendo citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1b (7). La mayor parte de la caracterización del ambiente inflamatorio en la obesidad se ha llevado a cabo en adultos; analizaremos los estudios realizados en grupos infantiles.

El primer estudio sobre la inflamación relacionada con la obesidad en niños fue de Cook *et al* en 2000. Ellos estudiaron a 699 niños de 10 a 11 años y reportaron que los niveles de PCR eran un 270 % más altos en aquellos en el quinto superior del índice ponderal, en comparación con los de la quinta parte inferior (40). Estos hallazgos se replicaron en 3512 niños de 8 a 16 años de la encuesta NHANES III, que informó que los niños y niñas con sobrepeso tenían entre 3,74 y 3,17 veces más probabilidades de tener una PCR más alta en comparación con sus homólogos de peso normal (41). Varios estudios confirman que los niveles elevados de PCR están presentes en cohortes infantiles obesas (42-44), incluso en niños de tan sólo tres años de edad (45). Esta asociación, además, se reproduce entre los grupos étnicos: los niños obesos no caucásicos tienen una propensión hacia niveles más altos de PCR, en particular los grupos de Asia sudoriental, hispanoamericanos y nativos canadienses. Múltiples estudios prospectivos en adultos han demostrado que la PCR es predictiva de la enfermedad cardiovascular futura, independientemente de la obesidad, por lo que la PCR se ha propuesto como un marcador útil para el diagnóstico precoz del síndrome metabólico y del riesgo cardiovascular en niños obesos.

El tejido adiposo humano expresa citoquinas pro-inflamatorias tales como la interleucina-6 y TNF- $\alpha$ , induciendo potencialmente una inflamación sistémica de bajo grado en individuos con exceso de grasa corporal (2). Los estudios que examinan la producción de IL-6 en poblaciones obesas en comparación con las no obesas exponen diferentes resultados. Los estudios de Utsalet *al* (44) y Nagelet *al* (47) describieron niveles elevados de IL-6 en cohortes obesas, mientras que otros estudios no informaron de ninguna diferencia (48, 49). De manera similar, los informes publicados sobre TNF en cohortes infantiles obesas presentan variabilidad (41, 50). Hay informes de otros nuevos mediadores inflamatorios circulantes que se elevan en niños obesos, incluyendo la proteína quimio-atrayente y *chemerin*, además de IL-18, EGF y TNF-R2 (51, 52). IL-1b es una citoquina liberada de los macrófagos en respuesta a la activación por grandes complejos multiprotéicos denominados «inflamomas». Desempeña un papel clave en la toxicidad de las células pancreáticas, la progresión de la inflamación y la inducción de resistencia a la insulina y, por lo tanto, se considera altamente patógena en la enfermedad metabólica relacionada con la obesidad (18). El antagonismo de la IL-1b se está considerando actualmente como una posible estrategia terapéutica para la DM2 (19). Se han descrito niveles elevados de IL-1b tanto en el suero (44) como en la estimulación de células mononucleares de sangre periférica (50) en niños obesos. La detección de estas citoquinas inflamatorias en los niños obesos es preocupante en cuanto a la trayectoria futura del aumento del riesgo cardiovascular y la manifestación de trastornos autoinmunes en estos niños.

La proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) es una quimioquina clave en la regulación de la migración y la infiltración de macrófagos y monocitos (53). Su interacción con las células monocíticas contribuye al estado proinflamatorio asociado con la obesidad, y se ha reportado su presencia a niveles elevados en cohortes infantiles obesas (51, 54). A medida que los macrófagos se convierten en pro-inflamatorios, la escisión del receptor haptoglobina-hemoglobina CD163 se sobreexpresa y se puede medir como CD163 soluble (sCD163). El sCD163 está fuertemente asociado con la resistencia a la insulina y los estudios lo correlacionan con el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en adultos grandes (55). Hemos reportado niveles elevados de CD163 en una cohorte de niños obesos, lo que refleja una mayor activación de los macrófagos con polarización hacia un fenotipo proinflamatorio (50). La elevación de estos marcadores demuestra que un sesgo pro-inflamatorio de las células inmunitarias

primarias ya se produce tempranamente en la obesidad, y esto a su vez se suma al entorno proinflamatorio relacionado con comorbilidades que sustenta la obesidad.

La adiponectina es una adipocina antiaterogénica sensibilizante a la insulina con propiedades antiinflamatorias. Los niveles de esta se reducen en niños obesos de tan sólo 6 años de edad (43). La pubertad tiene un efecto significativo en los niveles de adiponectina y en la disminución de los niveles observados con la maduración sexual, con niveles más altos observados en las niñas con respecto a los niños. Un estudio realizado por Manggeet *al* encontró una fuerte correlación entre el aumento del espesor de los medios íntimos y la reducción de los niveles de adiponectina en los niños obesos en comparación con los controles magros (56), elucidando la importancia de los mediadores inflamatorios en el desarrollo del riesgo cardiovascular.

## **Alteración de las células inmunes en la obesidad infantil**

Los monocitos son una población de células inmunes innatas vitales, que pueden clasificarse en subconjuntos basados en su expresión de CD14 como marcador de activación (57). El aumento de la concentración de monocitos y la presencia del estado activado están asociados con la hiperglucemia y aterosclerosis en adultos obesos (58). Los estudios en niños obesos demuestran tanto una mayor concentración de monocitos CD14 ++ (54) como un fenotipo activado de los subgrupos de monocitos CD14 ++ (51). Los monocitos clásicos juegan un papel destacado en la enfermedad asociada a la obesidad debido a su expresión de los receptores MCP-1, CCR2. La expresión de este receptor conduce a su reclutamiento en tejido adiposo y vascular por MCP-1. Dentro del tejido adiposo, los monocitos se diferencian adicionalmente en macrófagos productores de inflamación (59). Esto contribuye a la inflamación sistémica y la progresión de la enfermedad relacionada con la obesidad.

Las células naturales invariantes T «asesinas» (iNKT) son un subtipo raro de células T innatas que puentean la inmunidad innata y adaptativa y pueden actuar como un enlace entre los sistemas inmunológico y metabólico (60). Los estudios en humanos murinos y adultos han demostrado que las células iNKT están altamente enriquecidas en el tejido adiposo, pero a medida que el tejido adiposo se expande en la obesidad, las células iNKT se agotan (61). Trabajos recientes en un modelo murino demostraron que los ratones que carecían de células iNKT habían aumentado su peso, la resistencia a la insulina y la polarización de macrófagos M1 en una dieta rica en grasas. La transferencia adoptiva de las células iNKT llevó a la disminución de la grasa corporal y la sensibilidad a la insulina, aparejada a una disminución de la frecuencia de los macrófagos M1 (60, 62). Cuantificamos las frecuencias de células iNKT en niños obesos en comparación con los no obesos: los niveles eran significativamente menores en los niños obesos. Hemos demostrado una relación inversa entre el aumento de la polarización de macrófagos M1, mediante el uso de marcador sustituto, sCD163 y la disminución de la frecuencia celular iNKT en los niños obesos (50]. Esto proporciona pruebas adicionales de que la desregulación inmune que contribuye a la alteración metabólica ya está en progreso en la infancia.

El mecanismo exacto por el cual la obesidad aumenta el riesgo de cáncer sigue bajo estudio actualmente. Las células circulantes del sistema inmune innato y adaptativo juegan un papel crítico en la vigilancia de tumores. Las células T CD8 + citotóxicas se consideran las células efectoras más fuertes del sistema inmune adaptativo y juegan un papel integral a través de la producción de citoquinas, la transactivación y la lisis tumoral (63, 64). Las células asesinas naturales (NK) son células efectoras innatas que pueden inducir la muerte de células tumorales, ejercitando su potente capacidad citotóxica sin inmunización previa (63, 65). Se han descrito previamente células T CD8 + y poblaciones de células NK reducidas en adultos obesos (66, 67). Un estudio prospectivo ha demostrado una relación entre la citotoxicidad natural de las células mononucleares de la sangre periférica y el riesgo de cáncer, mostrando que aquellos con menor actividad citotóxica tenían el mayor riesgo de cáncer (68). Los principales mecanismos

antitumorales en la obesidad infantil aún no se han dilucidado completamente, pero dado que existen importantes cambios en las células inmunitarias en esta etapa temprana, serán necesarias nuevas investigaciones.

Hay limitados datos histológicos sobre la infiltración celular de tejido adiposo en niños obesos debido a la dificultad en la obtención de muestras de tejido. Un estudio realizado por Sbarbati *et al*, que examina los depósitos adiposos de 19 niños obesos, muestra evidencia de lesiones elementales (69). Estas lesiones son de naturaleza microgranulomatosa, y consisten en macrófagos y, en menor grado, linfocitos y granulocitos. Estas lesiones son probablemente resultado de la fragilidad del adipocito, con la degeneración del mismo que conduce al reclutamiento de los macrófagos y fibrosis. Este estudio proporciona una idea de que los cambios inflamatorios que caracterizan la obesidad relacionada con la enfermedad se precipitan con la infiltración de tejido adiposo desde la etapa temprana de la obesidad.

## **Conclusión**

La infancia es un momento clave para el desarrollo del sistema inmunológico, y la obesidad infantil se ha convertido en un importante problema de salud pública. Desde una perspectiva clínica, hemos visto un aumento en los trastornos inmunes en su origen, incluyendo el asma, la diabetes mellitus y la esclerosis múltiple. Los estudios que examinan el perfil inmunitario en niños obesos, aunque están limitados en número, demuestran una importante desregulación inmune desde una etapa temprana de la obesidad.

## Referencias bibliográficas

1. Haslam DW, James WP. *Obesity*. Lancet. 2005; 366 (9492):1197-209.
2. Hotamisligil G. *Inflammation and metabolic disorders*. Nature. 2006; 444 (7121): 860-7.
3. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. *Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander*. Autoimmun Rev. 2014.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. N Engl J Med. 2003; 348 (17): 1625-38.
5. Writing Group for the SfdiYSG, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, et al. *Incidence of diabetes in youth in the United States*. JAMA. 2007; 297 (24): 2716-24.
6. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents*. N Engl J Med. 2004; 350 (23): 2362-74.
7. Dalmas E, Clement K, Guerre-Millo M. *Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue*. Trends Immunol. 2011; 32 (7): 307-14.
8. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. *Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabet Med. 2011; 28 (1): 10-8.
9. Dunn W, Schwimmer JB. *The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children*. CurrGastroenterol Rep. 2008; 10 (1): 67-72.
10. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J, et al. *Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis*. Gastroenterology. 2008; 135 (6): 1961-71 e2.
11. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JE, van Rooijen N, et al. *Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity*. Hepatology. 2010; 51 (2): 511-22.
12. Alisi A, Panera N, Nobili V. *The link between hepatosteatosis and cells of the immune system*. Hepatology. 2010; 51 (4): 1472; 3.
13. Valenti L, Fracanzani AL, Fargion S. *The immunopathogenesis of alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: two triggers for one disease?* SemImmunopathol. 2009; 31 (3): 359-69.
14. De Vito R, Alisi A, Masotti A, Ceccarelli S, Panera N, Citti A, et al. *Markers of activated inflammatory cells correlate with severity of liver damage in children with nonalcoholic fatty liver disease*. Int J Mol Med. 2012; 30 (1): 49-56.
15. Black MH, Zhou H, Takayanagi M, Jacobsen SJ, Koebnick C. *Increased asthma risk and asthma related health care complications associated with childhood obesity*. Am J Epidemiol. 2013; 178 (7): 1120-8.
16. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. *An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma*. Proceedings of the American Thoracic Society. 2010; 7 (5): 325-35.
17. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. *Obesity-associated asthma in children: a distinct entity*. Chest. 2012; 141 (4): 895-905.
18. Santamaria F, Montella S, De Stefano S, Sperli F, Barbarano F, Spadaro R, et al. *Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children*. J Allergy ClinImmunol. 2007; 120 (4): 965-7.
19. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. *Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity*. Nat Med. 2014; 20 (1): 54-61.
20. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw J, Lemon SM. *Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine*. JAMA. 1985; 254 (22): 3187-9.
21. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Bradshaw SE, Lemon SM. *Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons*. N Engl J Med. 1986; 314 (21): 1393.
22. Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. *Reduced tetanus antibody titers in overweight children*. Autoimmunity. 2006; 39 (2): 137-41.

23. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. *A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1)*. Clin Infect Dis. 2011; 52 (3): 301-12.
24. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. *Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection*. J Immunol. 2010; 184 (6): 3127-33.
25. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, et al. *Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans*. Int J Obes. 2012; 36 (8): 1072-7.
26. Callahan ST, Wolff M, Hill HR, Edwards KM, on behalf of the NV, Treatment Evaluation Unit Pandemic HNVSG. *Impact of Body Mass Index on Immunogenicity of Pandemic H1N1 Vaccine in Children and Adults*. J Infect Dis. 2014.
27. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. *Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Neurology. 1994; 44 (1): 28-33.
28. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. *Body size and risk of MS in two cohorts of US women*. Neurology. 2009; 73 (19): 1543-50.
29. Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. *High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women*. MultScler. 2012; 18 (9): 1334-6.
30. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. *Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome*. Neurology. 2013; 80 (6): 548-52.
31. Hedstrom AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. *Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis*. Neurology. 2014; 82 (10): 865-72.
32. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. *Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children*. Neurology. 2011; 77 (12): 1143-8.
33. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. Lancet. 2008; 371 (9612): 569-78.
34. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. *Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. J ClinOnc. 2007; 25 (15): 2063-9.
35. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AM, Thiago LS, Mundim M, Land MG, et al. *Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia*. Obesity. 2011; 19 (9):1908-11.
36. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, et al. *Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-asparaginase via release of glutamine*. Canc Res. 2013; 73 (10): 2998-3006.
37. Bertrand KA, Giovannucci E, Zhang SM, Laden F, Rosner B, Birmann BM. *A prospective analysis of body size during childhood, adolescence, and adulthood and risk of non-Hodgkin lymphoma*. CancPrev Res. 2013; 6 (8): 864-73.
38. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. *Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance*. Science. 1993; 259 (5091): 87-91.
39. Tilg H, Moschen AR. *Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity*. Nat Rev Immunol. 2006; 6 (10): 772-83.
40. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. *C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors*. Atherosclerosis. 2000; 149 (1): 139-50.
41. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. *Low-grade systemic inflammation in overweight children*. Pediatrics. 2001; 107 (1): E13.
42. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM. *C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000*. Clin Chem. 2003; 49 (8): 1353-7.
43. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. *Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome*. Diabetes Metab. 2005; 31 (1): 55-62.

44. Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, Maestu J, Purge P, Jurimae J, et al. Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN-gamma levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78 (1): 31-9.
45. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. *Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood.* *Pediatrics.* 2010; 125 (4): e801-9.
46. Soriano-Guillen L, Hernandez-Garcia B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira A. *High-sensitivity C - reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents.* *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 (1): R1-4.
47. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Buchele G, Kroke A, Zollner I, et al. *Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren: results from a large survey in southwest Germany.* *Clin Chem.* 2008; 54 (2): 317-25.
48. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porratikul S, et al. *Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance.* *Diab Care.* 2008; 31 (3): 576-82.
49. Maffei C, Silvagni D, Bonadonna R, Grezzani A, Banzato C, Tato L. *Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children.* *J Pediatr.* 2007; 151 (6): 647-52.
50. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, et al. *The impact of childhood obesity on inflammation, innate immune cell frequency, and metabolic microRNA expression.* *J ClinEndocrinolMetab.* 2014; 99 (3): E474-8.
51. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, van den Ham HJ, de Boer FK, Kesmir C, et al. *Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes.* *Diabetologia.* 2012; 55 (10): 2800-10.
52. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, et al. *Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children.* *J ClinEndocrinolMetab.* 2012; 97 (4): E556-64.
53. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. *Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview.* *J Interferon Cytokine Res.* 2009; 29 (6): 313-26.
54. Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP, et al. *Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-alpha, monocyte concentration, and dyslipidemia.* *Pediatrics.* 2012; 129 (5): e1180-6.
55. Parkner T, Sorensen LP, Nielsen AR, Fischer CP, Bibby BM, Nielsen S, et al. *Soluble CD163: a biomarker linking macrophages and insulin resistance.* *Diabetologia.* 2012; 55 (6): 1856-62.
56. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. *Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis.* *ExpClinEndocrinolDiab.* 2004; 112 (7): 378-82.
57. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell RR, Fliser D, et al. *SuperSAGE evidence for CD14++CD16+ monocytes as a third monocyte subset.* *Blood.* 2011; 118 (12): e50-61.
58. Poitou C, Dalmas E, Renovato M, Benhamo V, Hajduch F, Abdenmour M, et al. *CD14dimCD16+ and CD14+CD16+ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis.* *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2011; 31 (10): 2322-30.
59. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. *MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity.* *J Clin Invest.* 2006; 116 (6): 1494-505.
60. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Toxavidis V, et al. *Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production.* *Immunity.* 2012; 37 (3): 574-87.
61. Lynch L, O'Shea D, Winter DC, Geoghegan J, Doherty DG, O'Farrelly C. *Invariant NKT cells and CD1d(+) cells amass in human momentum and are depleted in patients with cancer and obesity.* *Eur J Immunol.* 2009; 39 (7): 1893-901.
62. Schipper HS, Rakhshandehroo M, van de Graaf SF, Venken K, Koppen A, Stienstra R, et al. *Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance.* *J Clin Invest.* 2012; 122 (9): 3343-54.

63. Swann JB, Smyth MJ. *Immune surveillance of tumors*. J Clin Invest. 2007; 117 (5): 1137-46.
64. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. *Natural innate and adaptive immunity to cancer*. Ann Rev Immunol. 2011; 29: 235-71.
65. Sun JC, Lanier LL. *NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8(+) T cells*. Nat Rev Immunol. 2011; 11 (10): 645-57.
66. O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, Diggs B, Jobe BA, Lewinsohn DM, et al. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obes Surg*. 2005;15(10):1463-8.
67. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. *Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient?* Obesity. 2009; 17 (3): 601-5.
68. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. *Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population*. Lancet. 2000; 356 (9244): 1795-9.
69. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, Benati D, Galie M, Camoglio FS, et al. *Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion*. Pediatrics. 2006; 117 (1): 220-3.

~Sobre el autor~

## Donal O'Shea



Prof. Donal O'Shea. Licenciado en Medicina por el Royal College de Cirujanos de Irlanda.  
Médico doctor. Miembro del Royal College of Médicos de Irlanda. Miembro del Royal College de Médicos de Reino Unido.  
Departamento de Endocrinología y Diabetes Mellitus.  
Hospital Universitario St. Vincent's.  
Elm Park  
Dublín, 4

### Perfil profesional (Educación y Empleo)

#### Títulos

1989 Licenciado en Medicina por la Universidad de Dublín.

1996 Doctor en Medicina por el Imperial College School of Science, Medicine and Technology, de Londres.

#### Detalles de trabajos desempeñados actualmente

Médico Consultor y Endocrinólogo, Hospital Universitario St. Vincent y Hospital St. Columcille de Dublín.

Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Dublín.

Jefe del Grupo de Investigación sobre la Obesidad, Centro de Educación e Investigación, Hospital Universitario de St. Vincent, Dublín.

#### Distinciones

1987. Auditor de la Medical Society (Sociedad Médica) de la Universidad de Dublín.

1988. Premio del Presidente de la Medical Society (Sociedad Médica) de la Universidad de Dublín.

1989. Premio UC y Mater Hospital en Medicina.

1993. Beca Recome Trust para la Formación en Investigación.

1996. Medalla Patrick M Menean UCDMGA de Investigación Inaugural.

998. Premio Norman Plummer de Investigación Clínica de Posgrado.

1999. Profesor de Pregrado del Año del Imperial College School of Medicine.

2006. Medalla O'Donovan de la Sociedad Endocrina Irlandesa por su actividad de investigación en grupo.

2003-2008 y 2010 Premio UCD Premier a la excelencia en la enseñanza de pregrado.

#### Financiación revisada por pares

- Cinco Premios Newman Scholarships para científicos posdoctorales a través de Fundaciones UCD, cuatro financiadas por Sanofi-Aventis: *Obesity, immunedysfunction and chronicinflammation*. 2006-2008 (Dra. Lydia Lynch), 2008 – 2010 (Dr. Andrew Hogan), 2011-2013 (Dr. Conor Woods), 2013-2015 (Dra. Laura Tobin). Una beca fue financiada por Ipsen; 2011-2013 (Dr. G Gaoatswe). Cada una con un valor de € 95 000.

- Beca del Proyecto de la Junta de Investigación de Salud de la Federación de Diabetes de Irlanda 2006-2008. *Adipocyte size and type 2 diabetes in obesity; a study of patients undergoing bariatric surgery*. Valor de €181 000.

- Beca de Capacitación en Investigación Clínica 2007-2009 del Consejo de Investigación en Salud. *Metabolically healthy obese and adipose tissue inflammation*. Supervisor Principal. Solicitante Dr. Jean O'Connell. Valor 183 000 €.
- Subvención de Proyecto de la Irish Heart Foundation, 2009–2011. *Smoking and the development of diabetes*. Valor €156 000.
- Subvención del Proyecto de Consorcio de Obesidad del Centro de Investigación Infantil 2011-2014. *Chronic inflammation and innate immune cell dysregulation in obese children and adolescents*. Valor €234 756.
- Especialista pediátrico financiado durante 2 años para completar el proyecto de Doctor en Medicina por el CRC, valor 120 000 €.

### Investigación y Mentoría

Hasta ahora en mi carrera de investigación clínica he alcanzado un volumen consistente de publicaciones en los campos de la obesidad y la diabetes, con más de 75 publicaciones hasta la fecha. En los últimos tiempos mi grupo de investigación ha publicado artículos sobre los efectos inmunológicos que provocan las condiciones anteriormente mencionadas.

He supervisado a cuatro clínicos (los doctores Khatib, Abusnana, Cawood y O'Connell) hasta la finalización de su doctorado y a uno hasta la finalización de su grado de Doctor en Medicina (Dr. Bashir). Tengo actualmente a cuatro médicos registrados para su tesis doctoral (los doctores Woods, Ahern, Gaoawste y Carolan) y dos para un grado de Doctor en Medicina (doctores Kattak&Armin). La Dra. Eirin Carolan y su sucesora, Dra. Meenal Mavinkurve, han emprendido proyectos de investigación sobre la obesidad pediátrica en colaboración con el Dr. Declan Cody, del Hospital Infantil de Nuestra Señora. Con el Dr. Brian Kirby he co-supervisado a un dermatólogo (Dra. Anne Marie Tobin) para su doctorado y con el Prof. Walter Mc Nicholas estoy co-supervisando al Dr. Brian Kent para su doctorado. Ambos asistieron y presentaron sus planes experimentales en nuestra reunión semanal. He supervisado a dos dietistas en nuestra unidad para completar sus maestrías (Alison Quinn y LorraineCooney). Me complace enormemente que otra de nuestras dietistas, Cathy Breen, haya dedicado su tiempo a realizar un doctorado. Ha completado su transferencia de doctorado y está en el último año de sus estudios, con tres publicaciones basadas en su proyecto de doctorado. En la actualidad, tengo a tres científicos postdoctorales (Dr. Andrew Hogan, Dr. Michelle Corrigan y Dra. Laura Tobin). Mis estudiantes actuales están en camino para la finalización exitosa de sus doctorados y maestrías, con excelentes oportunidades para lograr publicaciones.

### Publicaciones

1. Ahern T, Khattak A, O'Malley E, Dunlevy C, Kilbane M, Woods C, McKenna MJ, O'Shea D. *Association Between Vitamin D Status and Physical Function in the Severely Obese*. *J ClinEndocrinolMetab*. 15 Abr 2014; jc 20141704. PMID: 24735426.
2. Breen C, Ryan M, McNulty B, Gibney MJ, Canavan R, O'Shea D. *High saturated-fat and low-fibre intake: a comparative analysis of nutrient intake in individuals with and without type 2 diabetes*. *Nutr Diabetes*. 3 Feb 2014; 4: e104. doi: 10.1038/nutd.2014.2. PMID: 24492470 [PubMed] Citas relacionadas.
3. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, O'Neill LA, Cody D, O'Shea D. *The impact of childhood obesity on inflammation, innate immune cell frequency and metabolic microRNA expression*. *J ClinEndocrinolMetab*. 1 En 2013;jc20133529. [Epub ya disponible] PMID: 24423308 [PubMed – suministrado por el editor].
4. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, Corrigan MA, Woods C, O'Connell J, O'Shea D. *Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus*. *Diabetologia*. 2013 Dec 21. [Epub ya disponible] PMID: 24362727 [PubMed – suministrado por el editor]

5. Breen C, Ryan M, Gibney MJ, Corrigan M, O'Shea D. *Glycemic, insulinemic, and appetite responses of patients with type 2 diabetes to commonly consumed breads*. Diabetes Educ. May-Jun 2013; 39 (3): 376-86. doi: 10.1177/0145721713479675. Epub 12 Mar 2013.
6. O'Shea D, Corrigan M, Dunne MR, Jackson R, Woods C, Gaoatswe G, Moynagh ON, O'Connell J, Hogan AE. *Changes in Human dendritic cell number and function in severe obesity may contribute to increased susceptibility to viral infection*. Int J Obes (Lond). 26 Feb 2013; doi: 1038/ijo. PMID 23439322.
7. Farah N, Hogan AE, O'Connor N, Kennelly MM, O'Shea D, Turner MJ. *Correlation between maternal inflammatory markers and fetomaternal adiposity*. Cytokine. 2012 Oct;60(1):96-9. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.024. Epub 20 Jun 2012.
8. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Toxavidis V, Balk SP, O'Shea D, O'Farrelly C, Exely MA. *Adipose tissue invariant iNKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production*. Immunity. 21 Sept 2012; 37 (3): 547-87. PMID 22981538.
9. Macanane O, O'Shea D, Warmington SA, Green S, Egaña M. *Gymnasium-based unsupervised exercise maintains benefits in oxygen uptake kinetics obtained following supervised training in type 2 diabetes*. ApplPhysiolNutrMetab. Ago 2012; 37 (4): 599-609. Epub 7 May 2012.
10. O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Green S, Egaña M. *Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes*. Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol. 1 Jul 2012; 303 (1): R70-6. Epub 25 Abr 2012.
11. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, O'Shea D. *Glucagon-like-peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study*. J EurAcadDermatolVenereol. 2012 Jun 13 [Epubyadisponible]
12. Sahebally SM, Burke JP, O'Shea D, Geoghegan J. *The effect of gastric band slippage on patient body mass index and quality of life*. Obes Surg. 2012; 22 (5): 773-6.
13. Hogan AE, Corrigan MA, O'Reilly V, Gaoatswe G, O'Connell J, Doherty DG, Lynch L, O'Shea D. *Cigarette smoke alters the invariant natural killer T cell function and may inhibit anti-tumor responses*. ClinImmunol. 2011 Sep; 140 (3): 229-35. Epub 2 Feb 2011.
14. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, O'Reilly V, Lynch L, Doherty DG, Moynagh PN, Kirby B, O'Connell J, O'Shea D. *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis*. Diabetologia. Nov 2011; 54 (11): 2745-54. Epub 9 Jul 2011.
15. Sahebally SM, Burke JP, O'Shea D, Geoghegan J. *The Effect of Gastric Band Slippage on Patient Body Mass Index and Quality of Life*. Obes Surg. 20 Oct 2011. [Epubyadisponible] PMID: 22012490.
16. Mac Ananey O, Malone J, Warmington S, O'Shea D, Green S, Egaña M. *Cardiac output is not related to the slowed O2 uptake kinetics in type 2 diabetes*. Med Sci Sports Exerc. Jun 2011; 43 (6): 935-42.
17. O'Connell J, Lynch L, Hogan A, Cawood TJ, O'Shea D. *Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity*. J ClinEndocrinolMetab. Abr 2011; 96 (4): E680-4. Epub 20 En 2011.
18. Brogan A, Hevey D, O'Callaghan G, Yoder R, O'Shea D. *Impaired decision making among morbidly obese adults*. J Psychosom Res. 2011 Feb; 70 (2): 189-96. Epub 19 Nov 2010.
19. Abbasakoor NO, Healy ML, O'Shea D, Maguire D, Muldoon C, Sheahan K, O'Toole D. *Metastatic insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus: case report and review of the literature*. Int J Endocrinol. 2011 ;2011: 124078. Epub 10 Feb 2011.
20. MacAnaney O, Reilly H, O'Shea D, Egaña M, Green S. *Effect of type 2 diabetes on the dynamic response characteristics of leg vascular conductance during exercise*. DiabVasc Dis Res. En 2011; 8 (1): 12-21.
21. Judge EP, Phelan D, O'Shea D. *Beyond statin therapy: a review of the management of residual risk in diabetes mellitus*. J R Soc Med. 2010 Sep; 103 (9): 357-62.

22. Cawood TJ, Bashir M, Brady J, Murray B, Murray PT, O'Shea D. *Urinary collagen IV and  $\pi$ GST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes—a pilot study.* Am J Nephrol. 2010; 32(3): 219-25. Epub 20 Jul 2010.
23. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, Kirby B. *Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.* J Rheumatol. 2010 Jul; 37 (7): 1386- 94. Epub 2010 May 15.
24. O'Connell J, Kieran P, Gorman K, Ahern T, Cawood TJ, O'Shea D. *BMI  $>$  or  $=$  50 kg/m<sup>2</sup> is associated with a younger age of onset of overweight and a high prevalence of adverse metabolic profiles.* Public Health Nutr. 2010 Jul; 13(7): 1090-8. Epub 2010 Jan 26.
25. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M. *Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group.* Lancet. 2010 Apr 24; 375(9724): 1447-56.

## ~Cómo usar este artículo~

Usted es libre de usar, compartir y copiar este contenido citando este artículo de la siguiente manera:

*O'Shea D (2015). Trastornos inmunológicos tempranos provocados por la obesidad infantil. En M.L. Frelut (Ed.), El Libro electrónico de ECOG sobre la Obesidad Infantil y Adolescente. Recuperado de [ebook.ecog-obesity.eu](http://ebook.ecog-obesity.eu)*

También asegúrese de dar crédito apropiado cuando utilice este contenido. Visite [ebook.ecog-obesity.eu/es/terms-use/summary](http://ebook.ecog-obesity.eu/es/terms-use/summary) para obtener más información.

## ~Palabras finales~

Gracias por leer este artículo.

Si ha encontrado este artículo valioso, por favor, compártalo con alguien a quien pueda interesarle.

También asegúrese de visitar [ebook.ecog-obesity.eu](http://ebook.ecog-obesity.eu) para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.