

ARTÍCULO ORIGINAL

Influencia de la seropositividad contra adenovirus-36 sobre riesgo de obesidad y resistencia a la insulina en población infanto-juvenil de la Región de la Araucanía

Roberto Brito¹, Jorge Sapunar², Nicolás Aguilar-Farías³, Juan Navarro-Riquelme⁴, Mónica Pavez⁵, Álvaro Cerda⁶.

Influence of adenovirus 36 seropositivity on the risk of obesity and insulin resistance in a population of children and adolescents from the Region de la Araucanía

Resumen: La infección previa por el adenovirus-36 (Ad-36) se ha asociado con el proceso adipogénico y el control glicémico en modelos experimentales de cultivos celulares y animales. En humanos, la presencia de anticuerpos contra Ad-36 ha mostrado aumentar el riesgo de obesidad y, paradójicamente, mejorar el control glicémico en diferentes poblaciones. Se evaluó la influencia de la seropositividad contra Ad-36 sobre riesgo de obesidad, el perfil lipídico y glicémico en una población de niños en edad escolar. **Métodos:** Doscientos ocho individuos de entre 9 y 13 años se agruparon según estado nutricional como normopeso (IMC z-score de -1 a +1), con sobrepeso (IMC z-score de +1 a +2) y con obesidad (IMC z-score > +3). Se evaluaron medidas antropométricas, desarrollo puberal según Tanner y parámetros bioquímicos (perfil lipídico, glucemia e insulina) y la seropositividad contra Ad-36. Se determinó la resistencia a la insulina (RI) según criterio para la población infantil chilena. La seropositividad contra Ad-36 se determinó mediante ELISA. **Resultados:** Hubo una alta prevalencia de sobrepeso/obesidad en la población de estudio. La seropositividad contra Ad-36 fue del 5,4% en el grupo total, pero no se observó una asociación con el estado nutricional. No se encontró correlación entre la seropositividad contra Ad-36 y los parámetros del perfil lipídico. La insulina y la HOMA-RI fueron significativamente más bajas en el grupo Ad-36 (+) ($p < 0,001$), no habiendo sido reportados casos de RI en el grupo Ad-36 (+) en nuestra población. **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la infección previa por el adenovirus-36 afecta la secreción de insulina y la resistencia a la insulina, como se ha descrito anteriormente, sin embargo, no se observa correlación con el desarrollo de la obesidad infantil en la población pediátrica del sur de Chile. **Palabras clave:** Adenovirus-36; Infectoobesidad; Obesidad infantil; Resistencia a la insulina.

Abstract: Previous infection with Adenovirus-36 (Ad-36) has been associated with adipogenic process and glycemic control in experimental models of cell culture and animals. In humans, the presence of antibodies against Ad-36 has been shown to increase the risk of obesity and, paradoxically, improve glycemic control in different populations. The influence of Ad-36 seropositivity on obesity risk, lipid and glycemic profile was evaluated in a population of school-age children. **Methods:** Two hundred eight individuals aged 9 to 13 years were grouped according to their nutritional status as normal weight (BMI z-score from -1 to +1), overweight (BMI z-score from +1 to +2) or obese (BMI z-score from -1 to +1). z-score > +3). Anthropometric measurements, pubertal development according to Tanner stage, biochemical parameters

1. Tecnólogo Médico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
2. Médico endocrinólogo. MCentro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional EPICYN, Departamento de Medicina Interna. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
3. Kinesiólogo. Departamento de Educación Física, Deporte y Recreación. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
4. Médico pediatra. Departamento de Pediatría y Cirugía infantil. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
5. Tecnólogo Médico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Departamento de Medicina Interna. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
6. Tecnólogo Médico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional EPICYN. Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

Apoyo Financiero:

1. Fondo de Investigación UNETE (Proyecto # UNT15-004) del Convenio de Desempeño Regional, FRO 1301, Universidad de La Frontera.
2. Fondo de Investigación de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED #2021-04).

*Correspondencia: Álvaro Cerda, PhD
Email: alvaro.cerda@ufrontera.cl
Departamento de Ciencias Básicas Universidad de La Frontera.
Centro de Excelencia en Medicina Traslacional
Av. Alemania 0458. Temuco, Chile.

Recibido: 28-06-2023.

Aceptado: 21-08-2023.

(lipid profile, glycemia and insulin) and seropositivity against Ad-36 were evaluated. Insulin resistance (IR) was determined according to criteria for the Chilean child population. Seropositivity against Ad-36 was determined by ELISA. Results: There was a high prevalence of overweight/obesity in the study population. Seropositivity against Ad-36 was 5.4% in the total group, but no association with nutritional status was observed. No correlation was found between Ad-36 seropositivity and lipid profile parameters. Insulin and HOMA-RI were significantly lower in the Ad-36 (+) group ($p<0.001$), and no cases of RI were reported in the Ad-36 (+) group in our population. Conclusions: Our results suggest that previous adenovirus-36 infection affects insulin secretion and insulin resistance, as previously described, however, no correlation is observed with the development of childhood obesity in the pediatric population. from southern Chile.

Keywords: Adenovirus-36; Infectobesity; Childhood obesity; Insulin Resistance.

Introducción

La obesidad es un grave problema de salud pública y es factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECVs), diabetes tipo 2 (DM2) y cáncer, siendo las principales causas de muerte en los países desarrollados¹. Aunque estos efectos se presentan durante la vida adulta, los factores de riesgo que los promueven pueden detectarse a edades tempranas². La obesidad infantil se ha convertido en un problema emergente a nivel mundial, incluso en países donde la desnutrición solía ser el principal problema en el pasado. Se sabe que el 80% de los niños con sobrepeso u obesidad se convierten en obesos en la vida adulta³. En este contexto, Chile presenta un alto nivel de obesidad infantil, siendo el país latinoamericano con mayor prevalencia de obesidad infantil-juvenil, con un 27,3% de sobrepeso y un 31,0% de obesidad⁴.

La obesidad infantil se define mediante el puntaje Z del IMC (Índice de Masa Corporal), que corresponde a una normalización de los datos del IMC ajustados a la edad biológica y al sexo, lo que permite la comparación de grupos heterogéneos. La etiología de la obesidad es compleja, producto de la interacción de factores genéticos y ambientales, como el estilo de vida sedentario, la dieta inadecuada, los factores socioculturales y psicológicos⁵. Uno de los factores ambientales menos estudiados y de gran interés es la infectobesidad, que estudia la contribución de agentes infecciosos en el desarrollo de la obesidad, debido a su papel en estimular la proliferación y diferenciación de las células adiposas⁶.

El adenovirus-36 (Ad-36) ha demostrado estimular la diferenciación adipogénica y facilitar el transporte de glucosa en modelos experimentales de cultivos celulares de preadipocitos murinos y células humanas⁷. Mientras que, en modelos de experimentación animal ha demostrado inducir la ganancia de peso, promoviendo un aumento de grasa corporal e induciendo obesidad, además de llevar a una mejora en el control glicémico⁸. Los adenovirus humanos son virus de ADN de doble cadena implicados en infecciones del tracto respiratorio superior y el tracto gastrointestinal, siendo

comunes en niños debido a su falta de inmunidad adquirida⁹. En humanos, el Ad-36 produce una infección autolimitada y cuya seropositividad se ha correlacionado con mayor riesgo de obesidad en adultos en diferentes poblaciones. El más reciente metaanálisis que evaluó estudios transversales y de casos y controles en diferentes poblaciones observó un mayor riesgo de obesidad en individuos seropositivos, con un Odds Ratio (OR) combinado para los diferentes estudios considerados de 1,84 (IC95%: 1,39 - 2,43)¹⁰. En la población adulta chilena, se ha reportado previamente una mayor prevalencia de anticuerpos contra Ad-36 en sujetos obesos en comparación con controles de peso normal, lo que sugiere que las personas previamente infectadas con Ad-36 tienen un mayor riesgo de obesidad en nuestra población (OR: 2,67; IC del 95%: 1,58-4,51, $p<0,001$)¹¹.

Por otro lado, se ha descrito la correlación entre la seropositividad contra Ad-36 y la obesidad infantil en diferentes poblaciones, sin embargo, no hay información en la población infantil chilena. El presente trabajo evaluó la influencia de la seropositividad contra Ad-36 sobre riesgo de obesidad, el perfil lipídico y glicémico en una población de niños en edad escolar del sur de Chile.

Sujetos, Material y Métodos

Población de estudio

Estudio de corte transversal que incluyó escolares de 4° a 6° año de enseñanza básica correspondiente a edades de 9 a 13 años, provenientes de la comuna de Carahue, Región de la Araucanía-Chile. Los sujetos de estudio fueron seleccionados a partir de seis escuelas, el muestreo fue aleatorio multi-etapa según la escuela, ubicación geográfica y el tamaño de matrícula, se incluyó población tanto urbana como rural. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética científica de la Universidad de La Frontera (Protocolos número 026/15 y 148/21). Los estudiantes aceptaron participar firmando el asentimiento informado que fue avalado por sus padres o adulto responsable mediante la firma de un consentimiento informado.

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación clínica, medidas antropométricas y estado nutricional

Se recolectaron datos biodemográficos y fue realizada una evaluación clínica pediátrica, incluyendo los principales aspectos clínicos, evaluación del desarrollo puberal y antropometría. Los participantes se categorizaron según desarrollo puberal (estadios de Tanner). Peso y altura fueron medidos por una balanza y estadiómetro, mientras que el estado nutricional fue determinado según el criterio percentilar del Centro para el Control de la Enfermedad Americano (CDC), mediante el cálculo del IMC z-score, normalizado por edad biológica. La circunferencia de cintura y de cadera fueron medidas con cinta métrica no extensible a nivel de ombligo y trocánteres respectivamente y con éstas se calculó la índice cintura/cadera (ICC). Las presiones arteriales sistólica y diastólica (PAS y PAD) fueron medidas con esfigmomanómetro pediátrico, registrándose el promedio de 2 mediciones consecutivas. Individuos con valores de PAS y PAD superiores al percentil 90 para su edad y sexo, según recomendación del National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)¹², fueron considerados hipertensos. La obesidad abdominal fue definida por una circunferencia de cintura superior al percentil 90 según edad y sexo.

Determinaciones bioquímicas, definición de resistencia a la insulina y dislipidemias

Muestras de sangre en ayuno de 10 a 12 horas fueron obtenidas mediante punción venosa las cuales fueron utilizadas para realizar las determinaciones bioquímicas y seropositividad contra el Ad-36. La concentración plasmática de glucosa, colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) fue determinada mediante métodos enzimático-colorimétricos. La concentración de colesterol VLDL (cVLDL) fue calculada como la quinta parte de la concentración de triglicéridos (TG/5), la concentración de cLDL fue calculada mediante la Formula de Friedewald y la concentración de colesterol no-HDL (c-noHDL) fue calculada como la diferencia entre el colesterol total y cHDL. La insulina fue determinada por quimioluminiscencia. Los análisis bioquímicos y hormonales fueron realizados en los instrumentos Roche-Cobas 331 y 411 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Los valores de glucosa e insulina fueron usados para el cálculo del índice HOMA-IR (Homeostatic model assessment-insulin resistance). Para definir la presencia de resistencia a la insulina (RI) fue empleado el HOMA-IR utilizando el criterio para población pediátrica chilena propuesto por Barja et al.¹³, considerando el estadio de Tanner y el sexo de los individuos. La presencia de dislipidemia de acuerdo a criterios para población pediátrica fue definida como previamente descrito en trabajo de nuestro grupo¹⁴.

Seropositividad contra el Ad-36

Se realizó la determinación de la presencia de anticuerpos Anti-Ad-36 usando el kit Adenovirus-36 Antibody (AdV36-Ab) ELISA Kit (MyBiosource #MBS9310682, San Diego, CA, EU) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras

de suero fueron procesadas en duplicado y clasificadas como seronegativo y seropositivo al Ad-36 de acuerdo al valor de corte de absorbancia recomendado (0,15 DO).

Análisis estadísticos

Los resultados fueron analizados utilizando los softwares Minitab v.17 statistical software (Minitab Inc. State College, PA, EU) y Graphpad Prism v.8 (GraphPad Software, BO, EU). Fue realizado un análisis de normalidad para cada variable continua por el test de Kolmogorov-Smirnov y fue realizada la estadística descriptiva de las variables. Pruebas de Chi-cuadrado y prueba de Fisher fueron utilizadas para comparar variables categóricas. La comparación entre grupos fue realizada por t-test o ANOVA (una vía) seguido por test de Tukey para las variables con distribución normal. Las variables con distribución no paramétrica fueron comparadas por los tests de Mann Whitney o Kruskal-Wallis seguido por un test de Dunn. Se fijó la significancia estadística a un $p < 0,05$.

Resultados

Los parámetros biodemográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos, y la frecuencia de anticuerpos anti-Ad-36 de la población de estudio según el estado nutricional se presentan en la tabla 1. El sexo masculino predominó en el grupo de individuos con obesidad ($p=0,029$). La presencia de dislipemia fue de 38% y la de RI de 19% en el grupo total, siendo condiciones significativamente más frecuentes en los grupos con sobrepeso y obesidad ($p < 0,05$). La PAS fue mayor en obesos en comparación con el grupo con peso normal ($p < 0,001$), mientras que para la PAD no se observó diferencia. Todos los parámetros antropométricos aumentaron gradualmente entre los niños con sobrepeso y obesidad ($p < 0,001$), comparados con el grupo con peso normal.

Los individuos con obesidad tuvieron concentraciones más altas de triglicéridos, colesterol no-HDL y VLDL, mientras que el colesterol HDL fue más bajo en este grupo ($p < 0,005$). Si bien no hubo diferencias en los valores de glicemia según estado nutricional, se observaron valores elevados de insulina y HOMA-IR en el grupo de sujetos con obesidad en comparación con sujetos con peso normal ($p < 0,001$).

Se encontró una frecuencia del 5,4% de seropositividad al Ad-36 en la población en general. Los parámetros biodemográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos de la población de estudio según la presencia del anticuerpo Ad-36 se presentan en la tabla 2.

El grupo Ad-36(+) mostró una tendencia a menores valores de edad, que no alcanza la significancia estadística ($p = 0,054$). La obesidad abdominal solo estuvo presente en el grupo seronegativo lo que concuerda con los resultados observados para la circunferencia de la cintura, el perímetro cervical y la circunferencia del brazo que fueron significativamente mayores en el grupo seronegativo.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos seropositivos y seronegativos en los parámetros bioquímicos

Tabla 1. Datos antropométricos, clínicos, metabólicos y serológicos de individuos normopeso, con sobrepeso y con obesidad.

| Variables | Grupo Total (208) | Peso normal (60) | Sobrepeso (79) | Obesidad (69) | P-value |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Datos clínicos y biodemográficos | | | | | |
| Edad, años | 10,4±1,0 | 10,3±1,0 | 10,4±1,0 | 10,4±1,1 | 0,647 |
| Estadio de Tanner [1-2/3-5], (%) | 66,2 (137) /33,8 (70) | 60,0 (36) /40,0 (24) | 62,8 (49) /37,2 (29) | 75,0 (51) /25,0 (17) | 0,144 |
| Sexo [M/F], (%) | 48,3/51,7 (101/107) | 35,0 (21) /65,0 (39) | 50,6/49,4 (40/39) | 58,0/42,0 (40/29) | 0,029 |
| Dislipidemia (%) | 38,3 (78) | 24,6 (14) | 34,2 (27) | 54,4 (37) | 0,002 |
| Resistencia a la Insulina, (%) | 19 (39) | 5 (3) | 15 (12) | 35 (24) | <0,001 |
| PAS, mmHg | 109,6±18,6 | 105,3±18,4 ^a | 107,6±18,3 | 115,7±18,1 ^b | <0,001 |
| PAD, mmHg | 61,5±16,7 | 63,9±17,8 | 57,8±13,8 ^{ab} | 64,4±18,3 | 0,190 |
| Hipertensión (%) | 35,5 (55) | 28,8 (13) | 28,8 (17) | 49,0% (25) | 0,050 |
| Parámetros Antropométricos | | | | | |
| IMC z-score | 1,50±0,67 | 0,35±0,55 ^b | 1,42±0,28 ^b | 2,58±0,40 ^c | <0,001 |
| Obesidad Abdominal, (%) | 26,4(55) | 2,1 (1) | 9,9 (8) | 69,7 (46) | <0,001 |
| Circunferencia de Cintura, (cm) | 71,9±9,7 | 63,0±5,4 ^b | 70,4± 5,8 ^b | 81,2±7,9 ^c | <0,001 |
| Índice Cintura-Cadera | 0,85±0,08 | 0,82±0,05 ^b | 0,85±0,04 ^b | 0,88±0,12 ^b | <0,001 |
| Perímetro Cervical, (cm) | 30,9±2,6 | 28,6± 2,1 ^b | 30, ±1,6 ^b | 33,1±2,0 ^c | <0,001 |
| Circunferencia de brazo, (cm) | 22,6±2,8 | 20,5±1,9 ^b | 22,3±2,0 ^b | 25,1±2,4 ^c | <0,001 |
| Grasa Corporal, (%) | 28,4±8,7 | 21,7± 6,8 ^b | 27,3± 5,7 ^b | 36,4±7,1 ^c | <0,001 |
| Parámetros Bioquímicos | | | | | |
| Colesterol Total, mg/dL | 154±29 | 150±32 | 154±27 | 157±28 | 0,392 |
| Triglicéridos, mg/dL | 99±68 | 80±31 ^a | 90±37 ^a | 127±102 ^b | <0,001 |
| Colesterol LDL, mg/dL | 82±24 | 79±25 | 85±23 | 87±24 | 0,171 |
| Colesterol HDL, mg/dL | 51±13 | 54±14 ^a | 52±12 ^a | 46±13 ^b | <0,001 |
| Colesterol no-HDL, mg/dL | 103±30 | 97±27 ^a | 103±25 ^{a,b} | 112±30 ^b | 0,003 |
| Colesterol VLDL, mg/dL | 20±14 | 16±6 ^a | 18±8 ^a | 26±21 ^b | <0,001 |
| Glucosa, mg/dL | 85±7 | 85±6 | 85±6 | 86±9 | 0,844 |
| Insulina, µU/MI | 14,1±9,4 | 10,1±5,5 ^a | 13,5±8,2 ^b | 18,0±11,6 ^c | <0,001 |
| HOMA-IR | 3,00±2,58 | 2,15±1,25 ^a | 2,86±1,82 ^a | 3,86±2,81 ^b | <0,001 |
| Serología | | | | | |
| Anti-Ad-36, (%) | 5,4% (11) | 8,8% (5) | 3,8% (3) | 4,4% (3) | 0,089 |

El número de individuos se indica entre paréntesis. Los datos categóricos se presentan como porcentaje y fueron comparados mediante la prueba de chi-cuadrado. Las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar y fueron comparadas mediante ANOVA seguido del método de Tukey o Kruskal-Wallis seguido del método de Dunn para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Los niños fueron agrupados según su desarrollo físico en etapa Tanner 1-2 o 3-5. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad, HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de evaluación homeostática, Anti-Ad-36: serología positiva contra adenovirus 36 a, b, c: Diferentes letras en la misma línea representan diferencias significativas.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 2. Principales características de la población de estudio según la presencia de anticuerpos contra Ad-36.

| Variable | Ad-36 (+) (11) | Ad-36 (-) (194) | Valor-p |
|---|---------------------|-----------------------|---------|
| Datos clínicos y biodemográficos | | | |
| Edad, años | 9,7±1,01 | 10,4±1,02 | 0,054 |
| Estadio de Tanner [1-2/3-5], % | 72,7 (8) / 27,3 (3) | 66,2 (127) /33,9 (65) | 0,647 |
| Sexo [M/F], % | 45,5 (5)/ 55,6 (6) | 49,5 (96)/50,5 (98) | 0,795 |
| Dislipidemia % | 36,4 (4) | 38,2 (74) | 0,906 |
| PAS, mmHg | 107,7±15,5 | 109,4±18,7 | 0,864 |
| PAD, mmHg | 67,0±18,4 | 61,2±16,7 | 0,642 |
| Resistencia a la Insulina, % | 0 (0) | 20,1 (39) | 0,029 |
| Parámetros Antropométricos | | | |
| IMC z-score | 1,12±0,90 | 1,53± 0,97 | 0,174 |
| Obesidad Abdominal, % | 0 (0) | 28,0 (54) | 0,008 |
| Circunferencia de Cintura, cm | 67,1±5,6 | 72,3±9,8 | 0,015 |
| Perímetro Cervical, cm | 28,6±2,1 | 31,0±2,6 | 0,009 |
| Circunferencia de Brazo, cm | 20,8±1,7 | 22,7±2,8 | 0,007 |
| Grasa Corporal, % | 24,0±7,5 | 28,8±8,8 | 0,084 |
| Parámetros Bioquímicos | | | |
| Colesterol Total, mg/dL | 153,3±17 | 154±29 | 0,895 |
| Triglicéridos, mg/dL | 99±54 | 100±69 | 0,953 |
| LDL Colesterol, mg/dL | 8813 | 84±24 | 0,346 |
| HDL Colesterol, mg/dL | 46±8 | 51±14 | 0,063 |
| Colesterol no-HDL, mg/dL | 107±13 | 103±29 | 0,347 |
| VLDL Colesterol, mg/dL | 21±12 | 20±14 | 0,833 |
| Glucosa, mg/dL | 83±5 | 85±7 | 0,134 |
| Insulina, µU/mL | 8,9±4,7 | 14,4±9,5 | 0,003 |
| HOMA-IR | 1,81± 0,86 | 3,07± 2,21 | 0,001 |

Nota: El número de individuos se encuentra entre paréntesis. Los individuos fueron agrupados según la seropositividad contra adenovirus 36 (Ad-36 (-) y Ad-36 (+) representan serología negativa y positiva, respectivamente). Los datos categóricos se presentan como porcentaje y se compararon mediante prueba de chi cuadrado. Las variables continuas se muestran como media ± desviación estándar y se compararon mediante prueba t o prueba U de Mann-Whitney para variables paramétricas y no paramétricas, respectivamente. SBP: Presión arterial sistólica, DBP: Presión arterial diastólica, BMI: índice de masa corporal, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad, HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo homeostático.

del perfil lipídico y glicemia ($p > 0,05$). Interesantemente, la RI fue significativamente menos frecuente en el grupo seropositivo contra Ad-36 ($p = 0,029$), dado que en este grupo con infección previa (Ad-36 (+)) no se reportaron sujetos con RI. Consecuentemente, insulina ($p = 0,003$) y HOMA-IR (0,001) fueron significativamente menores en el grupo seropositivo. En la figura 1 se puede observar que la tendencia de menores valores del índice de resistencia insulínica HOMA-IR en sujetos Ad-36 (+) se mantienen independientemente del estado nutricional.

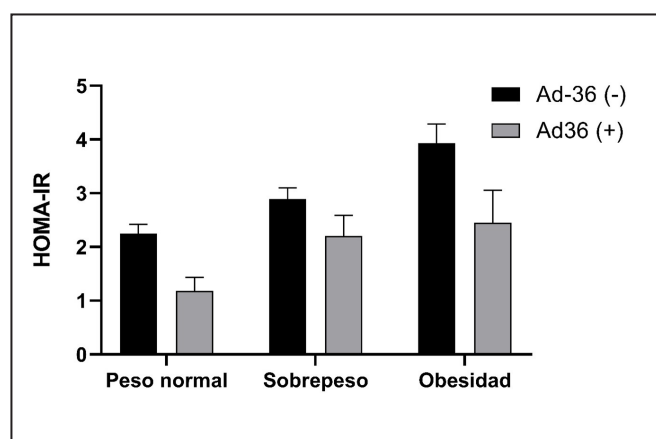


Figura 1: Influencia de la serología contra Adenovirus 36 sobre HOMA-IR según estado nutricional. Barras representan media y error estándar de la media. Ad-36 (-) y Ad-36 (+) denotan serología negativa y serología positiva contra adenovirus 36, respectivamente. HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina según el modelo de evaluación homeostática.

Discusión

Las ECVs son la principal causa de muerte en los países desarrollados, y la aterosclerosis es el factor principal que contribuye a ello. Este proceso comienza en la infancia y progresa lentamente durante la adolescencia a una velocidad variable, dependiendo de diferentes factores de riesgo. En nuestra población de estudio, se observó una alta tasa de factores de riesgo cardiometabólicos, los cuales han sido ampliamente asociados con el desarrollo de lesiones ateroscleróticas tempranas².

La infetobesidad, u obesidad de origen infeccioso, y en particular aquella relacionada al Ad-36, ha despertado interés en los últimos años como un nuevo factor ambiental de riesgo para el desarrollo de obesidad. Se destaca la capacidad de Ad-36 de favorecer la diferenciación adipogénica. El tejido adiposo está compuesto principalmente por adipocitos,

que provienen de células madre mesenquimales¹⁵. La diferenciación adipogénica es un proceso secuencial que requiere diversos factores de transcripción, genes de la proteína potenciadora de unión a CAAT (C/EBP) y el receptor activado por los proliferador de peroxisoma gamma (PPAR γ), que se consideran "interruptores maestros" del proceso adipogénico¹⁶. Investigaciones en líneas celulares murinas y humanas demostraron que la infección por Ad-36 provoca un aumento en la diferenciación adipogénica y un aumento de glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GPDH)¹⁷.

La correlación entre la seropositividad al Ad-36 y la obesidad infantil ha sido descrita en diferentes poblaciones. En niños turcos, la seropositividad fue del 27,1% en el grupo de obesos y del 6% en el grupo no obeso, mientras que en adultos fue del 17,5% en el grupo con obesidad y 4% en el grupo no obeso, con una diferencia significativa en ambos grupos, lo que sugiere que el efecto del virus podría ser mayor en la población infantil¹⁸. En escolares coreanos, la seropositividad en el grupo con obesidad fue 28,57% frente al 13,56% en el grupo sin obesidad¹⁹. En niños suecos, la seropositividad se asoció con obesidad severa en mujeres, siendo 1,5-2 veces mayor que en el grupo de peso normal/sobrepeso/obeso²⁰. En nuestra población, la seropositividad en el grupo de obesos fue del 4,4% y del 5,8% en el grupo no obeso, sin significancia estadística. Esto puede deberse al bajo número de individuos seropositivos, así como el alto impacto de otros factores obesogénicos. En otras poblaciones latinoamericanas la prevalencia de infantes seropositivos fue superior, en población brasileña del 15,8%²¹ y en población mexicana del 73,8%²². Por lo anteriormente expuesto no es posible asegurar que el Adenovirus-36 no tenga un impacto en la obesidad en esta población. Por otro lado, una importante limitación del presente estudio es que la muestra fue seleccionada desde una única comuna, pudiendo nuestros resultados no ser representativos de la prevalencia de la infección previa con Ad-36 para nuestra población.

En población adulta se ha reportado una reducción paradójica en los lípidos séricos en humanos que portan anticuerpos anti-Ad-36. La seropositividad se ha correlacionado con niveles más bajos de colesterol y triglicéridos en participantes con obesidad de Estados Unidos²³. En población coreana, se observaron niveles más bajos de triglicéridos en individuos de peso normal, con sobrepeso y obesos²⁴. En población China Han no se ha encontrado esta asociación²⁵. Un estudio en población infantil turca observó que los niños seropositivos al Ad-36 tuvieron menores niveles de adiponectina y mayores de IL-6. Sin embargo, no hubo impacto sobre los lípidos séricos²⁶, mientras que en población estadounidense se observó que los niños seropositivos tuvieron mayores niveles de IL-6 y TNF α , por lo que se requiere más evidencia para establecer si existe una influencia de la infección viral en el metabolismo de los lípidos y el riesgo de dislipidemia.

Respecto a los estudios que correlacionan el control glicémico con la infección por Ad-36, se han publicado pocos estudios incluso en adultos. En adultos suizos, se ha informado de una menor frecuencia de DM2 y una mejor

ARTÍCULO ORIGINAL

sensibilidad a la insulina, especialmente en mujeres²⁰. Los autores describieron que la tolerancia normal a la glucosa era más frecuente en el grupo seropositivo que en el grupo seronegativo. Del mismo modo, en estudio que comparó índices de adiposidad y control glicémico en adultos previamente infectados con Ad-36 versus no afectados mostró una mayor adiposidad y una atenuación del deterioro del control glicémico en el grupo seropositivo²⁰.

En la población infantil, la evidencia es más limitada. Se ha demostrado una asociación con un aumento en los lípidos séricos y la leptina, junto con una extraña disminución de la adiponectina²⁶. En nuestro estudio, encontramos una relación entre la seropositividad al Ad-36 con menor insulina y HOMA-IR con un menor riesgo de RI, sin embargo, este cambio no tuvo impacto sobre la glicemia. El impacto de la seropositividad contra el Ad-36 sobre la glicemia en niños fue evaluada en población brasileña y mexicana donde tampoco se observó un impacto^{21,22}; sin embargo, cabe destacar que alteraciones de la glicemia rara vez se observan durante la infancia, pues se presentan una vez que los mecanismos compensatorios de sensibilidad y secreción de insulina no son suficientes para mantener un estado euglicémico²⁷.

Es probable que los efectos adipogénicos del virus aún no se hayan producido en los niños, aunque esto también puede deberse a la baja seropositividad en la población de estudio, acompañado de la presencia de una alta prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico. Por lo tanto, se requieren estudios que consideren un mayor tamaño de muestra para comprender el efecto de la infección por Ad-36 en esta población. Por otro lado, la alta prevalencia de obesidad en la población podría estar enmascarando el efecto del virus en el riesgo de obesidad.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los participantes que contribuyeron voluntariamente a esta investigación. Esta investigación fue financiada por subvenciones del “Fondo de Investigación UNETE (UNT15-004) del Convenio de Desempeño Regional, UFRO 1301, Universidad de La Frontera” y la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED #2021-04).

Referencias

- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. Oct 2005; 366(9492): 1197-1209. doi:10.1016/S0140-6736(05)67483-1
- Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatr Child Health*. 2009 Mar; 14(3): 177-182.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R, TaskForce IIO. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004 May; 5(Suppl 1): 4-104. doi:10.1111/j.1467-789X.2004.00133.x
- JUNAEB Mapa Nutricional. Accessed 2 March, 2020. www.junaeb.cl
- Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: Relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med*. Aug 1998; 105(2): 145-150.
- Dhurandhar NV. Infectobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr*. 2001 Oct; 131(10): 2794S-2797S. doi:10.1093/jn/131.10.2794S
- Akheruzzaman M, Hegde V, Dhurandhar NV. Twenty-five years of research about adipogenic adenoviruses: A systematic review. *Obes Rev*. 2019; 20(4): 499-509. doi:10.1111/obr.12808
- Cancelier ACL, Rezin GT, Fernandes J, et al. Adenovirus-36 as one of the causes of obesity: The review of the pathophysiology. *Nutr Res*. 2021 Feb; 86: 60-67. doi:10.1016/j.nutres.2020.12.004
- Lynch JP, Fishbein M, Echavarría M. Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Aug; 32(4): 494-511. doi:10.1055/s-0031-1283287
- Marjani A, Khatami A, Saadati H, et al. Association of adenovirus 36 infection and obesity; An updated meta-analysis of community-based studies. *Rev Med Virol*. 2022; 32(1): e2255. doi:10.1002/rmv.2255
- Sapunar J, Fonseca L, Molina V, et al. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44(1): 159-166. doi:10.1038/s41366-019-0321-4
- Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987 Jan; 79(1): 1-25.
- Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, et al. Normal plasma insulin and HOMA values among Chilean children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2011 Nov; 139(11): 1435-43. doi:S0034-98872011001100007
- Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2018 Dec; 146(10): 1112-1122. doi:10.4067/S0034-98872018001001112
- Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: A growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011 Sep; 12(11): 722-734. doi:10.1038/nrm3198
- Lee JE, Schmidt H, Lai B, Ge K. Transcriptional and Epigenomic Regulation of Adipogenesis. *Mol Cell Biol*. 2019; 39(11): e00601-18. doi: 10.1128/MCB.00601-18
- Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res*. 2004 May; 12(5): 770-777. doi:10.1038/oby.2004.93
- Karamese M, Altöparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect*. 2015 Dec; 143(16): 3550-3556. doi:10.1017/S0950268815000679
- Na HN, Hong YM, Kim J, Kim HK, Jo I, Nam JH. Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jan; 34(1): 89-93. doi:10.1038/ijo.2009.207
- Almgren M, Atkinson R, He J, et al. Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. *PLoS One*. 2012; 7(7): e41652. doi:10.1371/journal.pone.0041652
- Cancelier ACL, V Dhurandhar N, Peddibhotla S, et al. Adenovirus 36 infection and daycare starting age are associated with adiposity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2021; 97(4): 420-425. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.002
- Parra-Rojas I, Del Moral-Hernández O, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF. Adenovirus-36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 463194. doi:10.1155/2013/463194
- Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Feb; 34(2): 302-308. doi:10.1038/ijo.2009.224
- Na HN, Kim J, Lee HS, et al. Association of human adenovirus-36 in overweight Korean adults. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Feb; 36(2): 281-285. doi:10.1038/ijo.2011.102
- Zhou Y, Pan Q, Wang X, Zhang L, Xiao F, Guo L. The relationship between human adenovirus 36 and obesity in Chinese Han population. *Biosci Rep*. 2018; 38(4). doi:10.1042/BSR20180553
- Kocazeybek B, Dinc HO, Ergin S, et al. Evaluation of Adenovirus-36 (Ad-36) antibody seropositivity and adipokine levels in obese children. *Microb Pathog*. 2017 Jul; 108: 27-31. doi:10.1016/j.micpath.2017.04.034
- Al-Beltagi M, Bediwy AS, Saeed NK. Insulin-resistance in paediatric age: Its magnitude and implications. *World J Diabetes*. 2022 Apr 15; 13(4): 282-307. doi:10.4239/wjcd.v13.i4.282