



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO**

---

---

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ESPECIALIZADA EN MICROBIOLOGÍA  
UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**“EVALUACIÓN DE AUTOANTICUERPOS COMO  
MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD EN  
JÓVENES UNIVERSITARIOS CON OBESIDAD”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**P R E S E N T A**

**QBP. NADIA FLORES RUEDA**

**DIRECTORA DE TESIS:  
Dra. Adakatia Armenta Solís**

**CODIRECTORA:  
Dra. Iris Paola Guzmán Guzmán**

CHILPANCINGO DE LOS BRAVO, GRO., DICIEMBRE DE 2014.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO**

---

---

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ESPECIALIZADA EN MICROBIOLOGÍA  
UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**“EVALUACIÓN DE AUTOANTICUERPOS COMO  
MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD EN  
JÓVENES UNIVERSITARIOS CON OBESIDAD”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**P R E S E N T A**

**QBP. NADIA FLORES RUEDA**

**DIRECTORA DE TESIS:  
Dra. Adakatia Armenta Solís**

**CODIRECTORA:  
Dra. Iris Paola Guzmán Guzmán**

CHILPANCINGO DE LOS BRAVO, GRO., DICIEMBRE DE 2014.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA**  
**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN ESPECIALIZADA EN MICROBIOLOGÍA**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

APROBACIÓN DE TESIS

En la ciudad de Chilpancingo, Guerrero, siendo los 30 días del mes de junio de dos mil catorce, se reunieron los miembros del Comité Tutorial designado por la Academia de Posgrado de la Maestría en Ciencias Biomédicas, para examinar la tesis titulada **“Evaluación de autoanticuerpos como marcadores de autoinmunidad en jóvenes universitarios con obesidad”**, presentada por la alumna Nadia Flores Rueda, para obtener el Grado de Maestría en Ciencias Biomédicas. Después del análisis correspondiente, los miembros del comité manifiestan su aprobación de la tesis, autorizan la impresión final de la misma y aceptan que, cuando se satisfagan los requisitos señalados en el Reglamento General de Estudios de Posgrado e Investigación Vigente, se proceda a la presentación del examen de grado.

El Comité Tutorial

Dra. Adakatia Armenta Solís  
 Dirección de tesis

Dra. Mónica Espinoza Rojo

Dra. Gloria Fernández Tilapa

Dra. Isela Parra Rojas

Dr. José Francisco Muñoz Valle

Vo. Bo  
  
 Dra. Isela Parra Rojas  
 Coordinadora del Posgrado en Ciencias Biomédicas

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO  
  
 Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas  
 Dra. Amalia Vences Velázquez  
 Directora de la Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas

UAGro  
 Coordinación del Posgrado UACQB

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Investigación Clínica de la Unidad Académica de Medicina en Acapulco, Gro., y en el Laboratorio de Investigación de Obesidad y Diabetes de UACQB en Chilpancingo, Gro.

**Bajo la dirección de:**

Dra. Adakatia Armenta Solís

**Codirección de:**

Dra. Iris Paola Guzmán Guzmán

**Asesoría externa de:**

Dr. José Francisco Muñoz Valle

**La asesoría de:**

Dra. Gloria Fernández Tilapa

Dra. Isela Parra Rojas

Dra. Mónica Espinoza Rojo

Proyecto parcialmente financiado por PROMEP, IDCA 7019, clave CA-115-UAGro, y con financiamiento interno, Convocatoria UAGro-2013, de la Dirección General de Posgrado e Investigación de la UAGro.

Durante el periodo en que curso la Maestría en Ciencias Biomédicas, la C. Nadia Flores Rueda, recibió beca del CONACYT.

## *AGRADECIMIENTOS*

A mi directora de tesis, la **Dra. Adakatia Armenta Solís**, por permitirme acceder al campo de la inmunología, especialmente al conocimiento de las enfermedades autoinmunes. Gracias por su cordialidad, gentileza, paciencia, pero sobre todo, por la confianza depositada en mí y el abrirme las puertas del Laboratorio de Investigación Clínica.

A mi codirectora, la **Dra. Iris Paola Guzmán Guzmán**, una persona que sin dudas es un ejemplo a seguir por su capacidad de trabajo, cordialidad, paciencia y generosidad para compartir conocimientos. Gracias por crear esta curiosidad y entusiasmo por las enfermedades autoinmunes, además de su gran ayuda, guía y colaboración para realizar este proyecto satisfactoriamente.

A todos mis compañeros del Laboratorio de Investigación Clínica de la Unidad Académica de Medicina, así como del Laboratorio de Investigación de Obesidad y Diabetes de la UACQ, quienes directa o indirectamente colaboraron en la realización de mi proyecto de tesis. Gracias por su amistad, gentileza, cordialidad y ayuda constante.

## *DEDICATORIAS*

Para mi hija, mi flaquita, **Nadia Victoria**, el motivo por quien lleve a cabo esta etapa académica. Esto es para tu futuro, para ser un ejemplo más en tu vida, no solo como mujer, sino profesionalmente. Te amo con toda mi alma princesa.

A mi esposo **Rubén**, este logro también es tuyo amor, sin tu motivación y apoyo incondicional no hubiera podido terminar este propósito profesional. Gracias por tu paciencia y amor incondicional.

A mi familia, mi mamá **Soco** y mi hermana **Diana**, esto también es un logro suyo, gracias por su motivación y ayuda cotidiana. Las quiero con todo mi corazón.

Y especialmente dedicada con todo mi amor a mi padre **Javier Flores**.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>i</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>8</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>34</b>

## **ABREVIATURAS**

ANA: anticuerpos antinucleares.

AR: artritis reumatoide.

CCP: péptidos cíclicos citrulinados.

CRP: proteína C reactiva (del inglés *C reactive protein*).

DAMPs: patrones moleculares asociados a daño.

DT1: diabetes tipo 1.

DT2: diabetes tipo 2.

EAs: enfermedades autoinmunes.

EG: enfermedad de Graves.

ETA: enfermedad tiroidea autoinmune.

GADA: glutamato descarboxilasa.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

IA2: tirosina fosfatasa.

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

IMC: índice de masa corporal.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

LEDGF: factor d crecimiento derivado del epitelio del cristalino (del inglés *Lens Epithelium-Derived Growth Factor*).

LEG: lupus eritematoso generalizado.

NLR: receptores tipo NOD.

PAD: peptidil arginina desaminasa.

PBS: buffer fosfato salino (del inglés *phosphate buffered saline*).

RNP: ribonucleoproteína.

Sci-70: topoisomerasa I.



SS: syndrome de Sjögren.

T4: tiroxina.

TA: tiroiditis de Hashimoto

TG: tiroglobulina.

THEA: eventos tiroideos Amsterdam (del inglés *Thyroid Events Amsterdam*).

TPO: peroxidasa tiroidea.

TREs: elementos específicos de respuesta a hormona tiroidea.

TSH: tirotropina o también denominada hormona estimulante de la tiroides.

TSHR: receptor de tirotropina o también denominada receptor de la hormona estimulante de la tiroides.

## RESUMEN

**Antecedentes.** La obesidad condiciona un estado de inflamación sistémica crónica, que promueve principalmente alteraciones en las subpoblaciones linfocitarias reguladoras de la tolerancia inmunológica, así como en la desregulación en la señalización por adipocinas; por lo que, la obesidad se ha asociado como un factor de riesgo a enfermedades autoinmunes (EAs), donde la mayoría son de curso progresivo y lento, con etapas tempranas de forma asintomática en su desarrollo.

**Objetivo.** Relacionar la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y reumáticas, evaluando la presencia de autoanticuerpos en jóvenes con y sin obesidad, así como factores de riesgo asociados.

**Material y métodos.** Estudio de tipo casos y controles que incluyó 50 jóvenes con obesidad y 50 con normopeso, a los cuales se les determinaron parámetros antropométricos, historial familiar de EAs, bioquímicos y autoanticuerpos séricos como marcadores de autoinmunidad dentro de los que se encuentran anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO), anti-tiroglobulina (anti-TG) y anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) por el método de ELISA, y mediante inmunofluorescencia indirecta la determinación de anticuerpos anti-nucleares (ANA) en células HEp-2.

**Resultados.** El promedio de edad de la población fue de 20 años. La prevalencia de anti-TPO y anti-TG fue del 4%, para los que el ser mujer confirió 3.5 veces más posibilidad de presentarlos. En las jóvenes con anti-TPO y concentraciones normales de TSH y T4 libre, se observó un riesgo bajo de desarrollar ETA mediante el Score THEA. La prevalencia de seropositividad a anti-CCP fue del 3%, asociándose fuertemente con el hábito tabáquico, además, el grupo con obesidad presentó títulos mayores en comparación con el grupo normopeso. La prevalencia de ANA a dilución 1:40 fue del 20%, asociándose con la obesidad, género femenino, antecedente familiar de enfermedad autoinmune y hábito tabáquico.

**Conclusión.** La obesidad, el antecedente familiar de EAs en primer grado, el género femenino y el hábito tabáquico se asociaron con la positividad a ANA en jóvenes adultos aparentemente sanos. El género femenino se relacionó con positividad a anti-TPO y anti-TG.

**Palabras clave:** enfermedades autoinmunes, autoanticuerpos, obesidad.

## ABSTRACT

**Background.** Obesity conditions a systemic inflammatory state, which promote alterations in regulatory lymphocytes subpopulations of immune tolerance, also dysregulated intracellular signaling for adipokines, mainly. Thus, obesity has been associated as a marker of risk to autoimmune diseases (EAs), where the majority of these are of course slowly and progressive, with early asymptomatic stages in their development. **Objectives.** Relationship obesity as a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis disease (ETA) and rheumatic, evaluating the presence of autoantibodies in young with and without obesity, and associated risk factors. **Material and methods.** Study case-control involving 50 obese young and 50 normal weight, to which they are determined anthropometric patterns, biochemical and serum autoantibodies as markers of autoimmunity such as anti-thyroid peroxidase (anti-TPO), anti-thyroglobulin (anti-TG) and anti-peptide cyclic citrullinated (anti-CCP) by the ELISA method, and by indirect immunofluorescence for anti-nuclear antibodies (ANA) in Hep-2 cells. **Results.** The average age of the population was 20 years. The prevalence of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin was 4%, for which a woman gave 3.5 times more likely to present. The prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide was 3%, finding no significant association with obesity, abdominal obesity and family history of autoimmune disease. The prevalence of anti-nuclear antibodies at a 1:40 dilution was 20%, associated with obesity, gender and family history of autoimmune disease. Smoking was associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-nuclear antibodies. **Conclusions.** Obesity, family history in first-degree relatives of autoimmune disease and gender female was associated with the ANA positivity in healthy young. The gender female relationship with anti-TPO and anti-TG positivity.

**Keywords:** autoimmune diseases, autoantibodies, obesity.

## INTRODUCCIÓN

La presencia de autoanticuerpos en suero es una característica que sugiere la pérdida de tolerancia a antígenos de una gran variedad de proteínas propias, relacionadas estrechamente con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. La presencia de autoanticuerpos en el área clínica o de investigación pueden ser útiles en el diagnóstico o pronóstico, ya que la mayoría de las enfermedades autoinmunes (EAs) son de carácter progresivo y lento, cursando con etapas tempranas de la enfermedad de forma asintomática. Las EAs se clasifican en enfermedades órgano específico y sistémicas, dentro de las órgano específico encontramos la diabetes tipo 1 (DT1) y enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), que incluye la tiroiditis de Hashimoto (TH) y la enfermedad de Graves (EG); y las sistémicas, como la artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso generalizado (LEG) (Rolandsson *et al.* 2001; Arbuckle *et al.* 2003).

La etiología de las EAs es desconocida, pero en su desarrollo se involucran factores genéticos y ambientales, y aunque exhiban características epidemiológicas y manifestaciones clínicas distintas, hay evidencia de que las EAs comparten mecanismos inmunogenéticos similares (Cruz-Tapias *et al.* 2012). Autoanticuerpos característicos de diversas EAs órgano-específicas y sistémicas en individuos asintomáticos, tales como los anticuerpos anti-glutamato descarboxilasa (GADA) y anti-tirosina fosfatasa (IA2) en DT1, los anti-peroxidasa tiroidea (TPO) y anti-tiroglobulina (TG) en ETA, los anti-péptidos citrulinados cíclicos (CCP) y anticuerpos anti-nucleares (ANA) en las EAs de tipo reumáticas, la presencia de éstos es considerado marcador pronóstico de dichas EAs (Rolandsson *et al.* 2001; Huber *et al.* 2002; De Hair *et al.* 2012; Arbuckle *et al.* 2003).

La auto-tolerancia es principalmente mediada por constituyentes del sistema inmune adquirido (linfocitos T y B), no obstante, ciertos elementos del sistema inmune innato también participan en la patogénesis de las EAs (Bolon 2012). El sistema inmune adquirido, incluyendo la respuesta en EAs, es dirigido primariamente por señales derivadas de leucocitos mononucleares, particularmente por linfocitos. Los linfocitos

T cooperadores (LTh) CD4<sup>+</sup> son fuertemente asociados con las EAs, donde la contribución más notable en la promoción de las EAs proviene de los linfocitos Th1, potenciando la actividad de las células inmunes mediante la liberación de citocinas que promueven la activación de otras células efectoras, además, la subpoblación Th2, estimula la respuesta humoral con la producción de anticuerpos; y la subpoblación Th17, en la producción de moléculas para el reclutamiento y activación de neutrófilos (Shlomchik 2009).

Algunos de los mecanismos que promueven la pérdida de la tolerancia a autoantígenos son: la reducción o activación incrementada de LTh CD4<sup>+</sup> autoreactivos, defectos en la inmunomodulación por linfocitos T reguladores (LT<sub>reg</sub>) CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> y linfocitos T supresores CD8<sup>+</sup>, alteración en la señalización (perfil de citocinas pro-inflamatorias), hiperactividad de LTh, estructura similar entre autoantígenos y moléculas foráneas (mimetismo), así como la expresión de nuevos epítopes ocultos, o autoantígenos modificados por xenobióticos, por mencionar algunos (Bolon 2012).

Con base en lo anterior, algunos autores han hipotetizado la relación entre el incremento del índice de masa corporal (IMC) y desórdenes autoinmunes e inflamatorios, considerando que el tejido adiposo es un órgano endocrino productor de adipocitocinas, las cuales, además de tener acción hormonal y regular el apetito, también actúan como citocinas y quimiocinas, teniendo efectos sobre el sistema inmune. Esto permite sugerir que los cambios en los niveles de las adipocitocinas posiblemente tengan un efecto inmunomodulador en ciertas EAs (Gil *et al.* 2007; Marzullo *et al.* 2010). Entre los mediadores de la inflamación secretados por el tejido adiposo se encuentran la interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), resistina, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos-1, IL-1 $\beta$ , factor inhibidor de la migración de macrófagos, leptina, entre otros, que contribuyen a un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado en condiciones de obesidad (Gil *et al.* 2007; Bastard *et al.* 2006).

Una de las adipocitocinas relacionadas con la susceptibilidad a EAs de mayor relevancia es la leptina. Estudios han observado altos niveles de leptina en LEG, AR y ETA, no obstante, la correlación con la actividad de las enfermedades es aún cuestionable (Barbosa *et al.* 2012; Marzullo *et al.* 2010). La leptina es una hormona estructuralmente similar a la IL-6, involucrada en el metabolismo del consumo y gasto energético y función de linfocitos T. la leptina tiene efectos tanto en la inmunidad innata como en la adquirida. En la inmunidad innata la leptina activa la proliferación de monocitos, potencia la fagocitosis por macrófagos e induce la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12). En la inmunidad adaptativa, la leptina estimula la proliferación de LT vírgenes, y promueve la diferenciación de linfocitos hacia Th1, produciendo citocinas como IFN $\gamma$  e IL-2, y suprimiendo la producción de citocinas Th2 como la IL-4 e IL-10 (Versini *et al.* 2014). De Rosa *et al.*, (2007) evidenciaron la relación entre la sobreexpresión de leptina y su receptor, como señales de regulación negativa en LT<sub>reg</sub>, y el papel de la leptina en la proliferación de linfocitos T activas. Destacando que los LT<sub>reg</sub> suprimen una gran porción de las clonas de LT autoreactivos (Bolon 2012; De Rosa *et al.* 2007).

Por otra parte, los receptores tipo NOD (NLR) en el citosol promueven la progresión de enfermedades inflamatorias y autoinmunes como lo es la DT1, esclerosis múltiple y diabetes tipo 2 (DT2), esto mediante la activación del inflamasoma y producción de citocinas pro-inflamatorias (Lukens 2011). Se ha demostrado que el inflamasoma NLRP3 es capaz de detectar patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) vinculados con la obesidad, como lo es la desregulación en el balance de lípidos, acumulación intracelular de diacilgliceroles, ácidos grasos saturados y cerámidas, los cuales desencadenan disfunción y estrés celular, necrosis, estrés oxidativo y estrés del retículo endoplasmático en adipocitos, activando tanto el inflamasoma NLRP3 en adipocitos, así como vías similares en los macrófagos del microambiente. Además, las altas concentraciones de ácidos grasos saturados liberados por los adipocitos son detectados directamente por el TLR4 y la molécula de unión a fetuina A en los macrófagos (Stienstra *et al.* 2010; Zhou *et al.* 2010) induciendo la activación y liberación de citocinas proinflamatorias que incluyen a IL-1 $\beta$  e IL-18 que a su vez

promueven la producción de IFN- $\gamma$  e IL-17, ambas involucradas en la patogénesis de desordenes inflamatorios como las EAs (Lukens 2011).

Aún no se sabe claramente cómo la obesidad puede llegar a afectar ciertos órganos específicos o a nivel sistémico, predisponiendo posiblemente a EAs (Hair *et al.* 2012; Marzullo *et al.* 2010). En el caso de DT1, existen evidencias que en la fase de pre-diabetes, autoanticuerpos característicos como anti-GADA, anti-IA2 o anti-insulina, están presentes en la mayoría de los casos de diabetes futuras a 5 años, siendo la presencia de 2 o más autoanticuerpos altamente predictivo de enfermedad futura. Esto indica que el proceso autoinmune permanece subclínico durante muchos años, ya que los síntomas aparecen cuando el 80% de las células  $\beta$  han sido ya destruidas (Decochez *et al.* 2005; Achenbach *et al.* 2004). Rolandsson *et al.* (2001), realizaron un estudio en adultos y mostraron que el índice de masa corporal (IMC) se relacionaba con el incremento en las concentraciones de anti-GADA, consistente con la posible contribución de obesidad a la presencia de autoinmunidad (Rolandsson *et al.* 2001). Marzullo *et al.* (2010), encontraron niveles incrementados de anti-TPO y leptina en personas con obesidad en comparación con las personas con normopeso, sugiriendo que la obesidad incrementa la susceptibilidad de desarrollar ETA, no obstante, los autores mencionan que tales aseveraciones requieren confirmación en futuras investigaciones (Marzullo *et al.* 2010). Además, Strieder *et al.* (2008), observaron que el riesgo a desarrollar ETA en la población en general, era dependiente de las concentraciones de anti-TPO. De Hair *et al.* (2012), realizaron un estudio prospectivo en el cual asociaron el hábito tabáquico y el sobrepeso con el desarrollo de AR en personas con concentraciones incrementadas de anti-CCP, observando que las personas con obesidad tenían 5.6 más la posibilidad de desarrollar AR en comparación con las normopeso (Hair *et al.* 2012). Adicionalmente, Arbuckle *et al.* (2003), demostraron que autoanticuerpos tales como anticuerpos anti-nucleares, anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti-ribonucleoproteínas precedían hasta 9 años al inicio de síntomas clínicos de LEG (Arbuckle *et al.* 2003).

Lo anterior resalta el papel de la obesidad en el desarrollo no sólo de enfermedades crónicas como la DT2, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, sino también como un factor de riesgo importante en el desarrollo de EAs, estableciendo la relación entre el estado proinflamatorio crónico que caracteriza a la obesidad y los procesos de autoinmunidad. Sobre estas bases, el principal interés de este estudio fue establecer la asociación entre la obesidad y autoanticuerpos característicos de EAs de tipo sistémico y órgano-específicas. Adicionando que, no existen datos acerca de la prevalencia de los autoanticuerpos anti-TPO y anti-TG, anti-CCP y ANA en población joven del estado de Guerrero, y que actualmente no existen reportes de asociación entre obesidad y la presencia de ANA.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Sujetos de estudio**

Se realizó un estudio de tipo casos y controles en el cual se incluyó una muestra de 100 jóvenes con edades de 18 a 27 años, agrupados de acuerdo al IMC en 50 jóvenes con obesidad y 50 jóvenes con normopeso, todos estudiantes en el área de ciencias de la salud de la Universidad Autónoma de Guerrero. En ambos grupos, los criterios de exclusión que se consideraron fueron cualquier sospecha y/o diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune o crónica degenerativa (cáncer, DT2, hipertensión, etc.), previa enfermedad infecciosa o inflamatoria 30 días anteriores de la toma de muestra sanguínea, tratamiento con antiinflamatorios, y mujeres embarazadas.

A los participantes se les aplicó una encuesta para obtener información socio-demográfica, estilo de vida, antecedentes clínicos, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (DT1, DT2, ETA, AR, LEG, escleroderma, SS y vitíligo), entre otros. Se les tomaron medidas corporales en condiciones de ayuno. El peso y estatura se midieron con una precisión de 0.1 kg y 0.1 cm, respectivamente; definiendo el IMC como peso  $\text{kg/m}^2$ . Se definió como obesidad cualquier IMC superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ . La circunferencia de la cintura se midió a la altura de la última costilla y la parte superior de la cresta ilíaca después de realizar una expiración suave; la cadera se midió como la mayor circunferencia alrededor de las nalgas, todas las mediciones antropométricas se hicieron por duplicado.

Se obtuvo 5 ml de muestra sanguínea en un tubo sin anticoagulante por punción intravenosa después de un ayuno de 8 horas. Para la obtención de suero, las muestras sanguíneas se sometieron a centrifugación (10 000 rpm por 10 minutos). Después de medir los parámetros bioquímicos correspondientes, se almacenaron por lo menos 4 alícuotas con 25  $\mu\text{l}$  de suero de cada muestra para su almacenamiento en congelación ( $-20^\circ\text{C}$ ), hasta el procesamiento de los autoanticuerpos.

A todos los participantes se les informó acerca del estudio, los objetivos, riesgos posibles y beneficios a obtener por su participación en el estudio, otorgando su consentimiento mediante firma de la carta de consentimiento informado. Todas las prácticas fueron realizadas considerando las normas y principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki, Corea 2008.

### **Parámetros bioquímicos y perfil tiroideo**

Se midieron los niveles de glucosa, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL (c-HDL), c-LDL y proteína C reactiva (CRP) en muestras séricas sin diluir, por el método enzimático para los parámetros bioquímicos (Wiener lab, St. Ingbert, Germany), y por turbidimetría para la CRP (Wiener lab, St. Ingbert, Germany), usando un equipo semiautomatizado (Selectra E; Dieren, Netherlands).

La determinación sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T4) total y T4 libre sólo se realizó en muestras séricas de jóvenes con positividad a los autoanticuerpos anti-TPO y/o anti-TG, utilizando un equipo semiautomatizado (INMUNOLITE 1000, SIEMENS) por el método de quimioluminiscencia. Los valores de referencia para TSH fueron 0.3 – 5.0  $\mu\text{UI/mL}$ , para T4 total 4.5 – 12.5  $\mu\text{g/dL}$ , y para T4 libre 0.71 – 1.85  $\text{ng/dL}$ .

Los parámetros de referencia para considerar un hipotiroidismo evidente fueron concentraciones de TSH  $>5.0 \mu\text{UI/mL}$  y T4 libre  $<0.71 \text{ ng/dL}$ ; y para hipertiroidismo evidente, concentraciones de TSH  $<0.3 \mu\text{UI/mL}$  y T4 libre  $>1.85 \text{ ng/dL}$ .

### **Determinación de autoanticuerpos**

Se determinaron los autoanticuerpos anti-TG y anti-TPO en muestras séricas diluidas 1:100 de acuerdo a las especificaciones establecidas por el fabricante (ORGENTEC, Mainz, Germany), realizado por el inmunoensayo ELISA; así como los anticuerpos anti-CCP (Axis-Shield Diagnostics Limited, United Kingdom), en muestras de suero

prediluidas 1:100. Se consideró una muestra positiva para los autoanticuerpos anti-TG  $\geq 100$  IU/mL; anti-TPO  $\geq 75$  IU/mL; y para los anti-CCP  $\geq 5$  U/mL, de acuerdo a los estándares de referencia establecidos por el fabricante de cada producto.

### Score THEA (del inglés *Thyroid Events Amsterdam*)

Para calcular el riesgo relativo a desarrollar hipotiroidismo e hipertiroidismo evidente en el lapso de cinco años, se obtuvo el puntaje predictivo THEA, diseñado por Strieder *et al.*, (2008) (Cuadro 1 y cuadro 2), donde se establece la relación entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de ETA (niveles de TSH, de anti-TPO y el antecedente familiar de EG o TH), y en donde se asigna un puntaje a cada factor de riesgo, que sumados es proporcional al riesgo relativo a desarrollar una ETA evidente, categorizándolo en riesgo bajo, medio, alto o muy alto.

**Cuadro 1. Cálculo de Score THEA predictivo para la ocurrencia de un evento tiroideo**

Características	Hipotiroidismo evidente	Hipertiroidismo evidente	Cualquier ETA
<b>TSH, mUI/L</b>			
<0.4	0	2	2
0.4 – 2.0	0	0	0
>2.0 – 4.0	3	-1	2
>4.0 – 5.7	6	-2	4
>5.7	9	-3	6
<b>Anti-TPO, UI/L</b>			
100	0	0	0
>100 – 1000	3	1	4
>1000 – 10000	6	2	8
>10000	9	3	12
<b>Antecedente familiar</b>			
2 parientes con Graves	0	1	1
2 parientes con Hashimoto	3	0	3
<b>Máximo Score THEA</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>21</b>

THEA, del inglés *Thyroid Events Amsterdam*; ETA, enfermedad tiroidea autoinmune; TSH, hormona estimulante del tiroides; TPO, peroxidasa tiroidea.

**Cuadro 2. Clasificación del riesgo por score THEA.**

<b>Probabilidad de Hipotiroidismo</b>	<b>Probabilidad de Hipertiroidismo</b>	<b>Probabilidad de ETA</b>
0 – 7 (Bajo)	≤0 (Bajo)	0 – 7 (Bajo)
8 – 10 (Medio)	1 – 2 (Medio)	8 – 10 (Medio)
11 – 15 (Alto)	3 – 6 (Alto)	11 – 15 (Alto)
16 – 21 (Muy alto)		16 – 21 (Muy alto)

THEA, del inglés *Thyroid Events Amsterdam*; ETA, enfermedad tiroidea autoinmune.

### **Inmunofluorescencia indirecta**

Todas las muestras séricas se procesaron para la determinación de anticuerpos anti-nucleares en células HEp-2 a una dilución inicial de 1:40, de acuerdo a lo establecido por Rosas *et al.*, (2005), empleando un buffer fosfato salino (PBS, del inglés *phosphate buffered saline*) pH 7.2 de acuerdo al protocolo del fabricante comercial (Nova Lite™, Inova Diagnostics, San Diego, CA), utilizando el método de inmunofluorescencia indirecta. La técnica de lavado fue modificada, al colocar las laminillas en el PBS de lavado adicionado con 5 gotas de azul de Evans al 10% en un vaso de Koplín por 10 minutos, posteriormente se procedió al lavado de las laminillas a chorro con PBS, y finalmente se añadió el medio de montaje, como lo indica la casa comercial.

Todas las pruebas fueron interpretadas de acuerdo a la recomendación del fabricante, esto de acuerdo a la intensidad de la fluorescencia, la cual se consideró como muestra positiva a todas aquellas con fluorescencia igual o similar al control positivo (control de patrón ANA titulable, incluido en el kit), color verde manzana brillante y que además se observará un patrón de fluorescencia definido. Todas las muestras sin fluorescencia (igual o similar al control negativo) y sin patrón definido se consideraron como negativas. A las muestras con fluorescencia a dilución inicial 1:40 y con patrón definido se les realizaron diluciones seriadas (1:80 y 1:160) hasta alcanzar la ausencia de señal de fluorescencia.

## **Análisis estadístico**

Los datos fueron expresados como media  $\pm$ DE o mediana y percentiles 5 y 95, y analizados mediante la prueba *t* de Student y/o Mann-Whitney, respectivamente. Las variables categóricas tales como género, antecedentes familiares de EAs, entre otras, fueron analizadas por la prueba de Chi-2. Las diferencias en las variables como la concentración sérica de los autoanticuerpos anti-TPO, anti-TG y anti-CCP entre los grupos de jóvenes con obesidad y con normopeso fueron calculadas por la prueba de Mann-Whitney. El análisis de correlación entre los autoanticuerpos, parámetros bioquímicos y antropométricos se realizó empleando la correlación de Spearman. Se realizó un análisis de regresión logística simple y múltiple para determinar la asociación de variables como la obesidad, obesidad abdominal, antecedente familiar en primer grado de EAs, el género femenino y el hábito tabáquico con la presencia de ANA. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los datos fueron analizados utilizando el software STATA V.9.2.

## RESULTADOS

La población total fue categorizada de acuerdo a su IMC en 50 jóvenes con normopeso (controles) y 50 con obesidad (casos). El promedio de edad de la población fue de 20 años, observando una mayor participación del género femenino (55%). La mayoría de los estudiantes refirió tener antecedentes familiares en segundo grado de EAs. El 16% de los jóvenes con obesidad no presentó obesidad abdominal (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Características demográficas y antropométricas de los grupos de estudio.**

<b>Variables</b>	<b>Total (n=100)</b>	<b>Normopeso (n=50)</b>	<b>Obesidad (n=50)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Edad (años)<sup>c</sup></b>	20 (18-27)	19 (18-25)	20 (19-27)	<0.001
<b>Genéro<sup>a</sup></b>				0.84
Femenino	54 (55)	27 (54)	28 (56)	
Masculino	45 (45)	23 (46)	22 (44)	
<b>Dialecto y/o idioma<sup>a</sup></b>				0.65
Español	91 (91)	44 (88)	47 (94)	
Nahuatl	1 (1)	1 (2)	0	
Mixteco	3 (3)	2 (4)	1 (2)	
Tlapaneco	4 (4)	2 (2)	2 (4)	
Amuzgo	1 (1)	1 (2)	0	
<b>Hábito tabáquico<sup>a</sup></b>				0.42
No	83 (83)	43 (86)	40 (80)	
Sí	17 (17)	7 (14)	10 (20)	
<b>Ejercicio<sup>a</sup></b>				0.82
No	71 (71)	35 (70)	36 (72)	
Sí	29 (29)	15 (30)	14 (28)	
<b>Peso (kg)<sup>c</sup></b>	74 (46.5-150)	56.8 (41.3-78)	92.4 (74-150)	<0.001
<b>Talla (m)<sup>c</sup></b>	1.64 (1.5-1.82)	1.62 (1.5-1.8)	1.66 (1.53-1.86)	0.11
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)<sup>c</sup></b>	25 (18.7-50)	21.6 (18-25)	32.8 (30.1-50)	<0.001
<b>Circunferencia de cintura(cm)<sup>c</sup></b>	83 (66-138)	73 (65-92)	98 (85-138)	<0.001
<b>Circunferencia de cadera(cm)<sup>c</sup></b>	104 (87-139)	93 (85-110)	116 (105-139)	<0.001
<b>Índice cintura-cadera<sup>b</sup></b>	0.82 ±0.08	0.78 ±0.06	.87 ±0.08	<0.001

**Cuadro 3. Características demográficas y antropométricas de los grupos de estudio (continuación).**

<b>Obesidad abdominal<sup>a</sup></b>				<0.001
No	58 (58)	50 (100)	8 (16)	
Sí	42 (42)	0	42 (84)	
<b>Antecedentes familiares de EAs en primer grado<sup>a</sup></b>				0.21
No	62 (62)	34 (68)	28 (56)	
Si	38 (38)	16 (32)	22 (44)	
<b>Antecedentes familiares de EAs en segundo grado<sup>a</sup></b>				0.46
No	21 (21)	12 (24)	9 (18)	
Si	79 (79)	38 (76)	41 (82)	

<sup>a</sup>Datos proporcionados en n y % (porcentajes). Prueba de  $\chi^2$ . <sup>b</sup>Datos proporcionados en medias  $\pm$  DE. Prueba de *t* de Student. <sup>c</sup>Datos presentados en medianas (p5-p95). Prueba de Mann-Whitney. IMC, índice de masa corporal; EAs, enfermedades autoinmunes.

Se observó una alteración significativa del perfil lipídico en el grupo de jóvenes con obesidad, así como en los niveles de glucosa. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los niveles de CRP y concentraciones de los autoanticuerpos anti-TPO y anti-TG entre casos y controles, pero sí para los autoanticuerpos anti-CCP ( $p=0.002$ ) (Cuadro 4).

**Cuadro 4. Parámetros bioquímicos y concentración de autoanticuerpos anti-TPO, anti-TG y anti-CCP en los grupos de estudio.**

Parámetros	Total (n=100)	Normopeso (n=50)	Obesidad (n=50)	Valor <i>p</i>
Glucosa (mg/dL) <sup>b</sup>	86 $\pm$ 7.77	84 $\pm$ 7.39	88 $\pm$ 7.71	<b>0.012</b>
Colesterol total (mg/dL) <sup>b</sup>	158.9 $\pm$ 26.85	154.0 $\pm$ 26.14	164.3 $\pm$ 26.87	0.065
c-HDL (mg/dL) <sup>c</sup>	43.5 (31-72.2)	55.8 (35-72.2)	36.75 (26.1-66.3)	<b>&lt;0.001</b>
c-LDL (mg/dL) <sup>b</sup>	95.3 $\pm$ 31.65	84.7 $\pm$ 28.04	109.5 $\pm$ 30.94	<b>&lt;0.001</b>
Triglicéridos (mg/dL) <sup>c</sup>	95 (45-392)	78 (44-345)	121 (54-392)	<b>&lt;0.001</b>
CRP (mg/L) <sup>c</sup>	2.8 (0.4-29.5)	2.7 (1.5-18.4)	3.1 (0.2-29.5)	0.55

**Autoanticuerpos**

Anti-TPO (IU/mL) <sup>c</sup>	3.07 (0.63-359.99)	2.81 (0.73-310.59)	3.23 (0.33-429.39)	0.76
Anti-TG (IU/mL) <sup>c</sup>	12.5 (4.29-237.63)	14.26 (5.05-293.07)	11.74 (2.8-156.7)	0.15
Anti-CCP(U/mL) <sup>c</sup>	0.29 (0-7.13)	0.13 (0-6.23)	0.48 (0-7.71)	<b>0.002</b>

<sup>b</sup>Datos proporcionados en medias  $\pm$  DE. Prueba de *t* de Student. <sup>c</sup>Datos presentados en medianas (p5-p95). Prueba de Mann-Whitney. c-HDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-LDL, colesterol de las proteínas de baja densidad; CRP, proteína C reactiva; Anti-TPO, anti-peroxidasa tiroidea; Anti-TG, anti-tiroglobulina; Anti-CCP, anti-péptidos cíclicos citrulinados.

Se observó una relación entre las concentraciones de anti-TPO y anti-TG ( $r = 0.75$ ,  $p < 0.001$ ); y entre los niveles de anti-CCP y c-LDL, c-HDL y CRP (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Correlación de las concentraciones de autoanticuerpos con variables antropométricas y bioquímicas.**

Variables	Anti-TPO		Anti-TG		Anti-CCP	
	r	Valor de p	r	Valor de p	r	Valor de p
IMC	0.04	0.68	0.09	0.43	0.06	0.60
Colesterol total (mg/dL)	0.08	0.47	0.04	0.72	0.17	0.13
c-LDL (mg/dL)	0.07	0.5	0.02	0.83	<b>0.28</b>	<b>0.01</b>
CRP (mg/L)	-0.03	0.78	-0.01	0.89	<b>0.26</b>	<b>0.02</b>
c-HDL (mg/dL)	0.09	0.44	0.06	0.58	<b>-0.21</b>	<b>0.07</b>
Glucosa	0.17	0.15	0	0.96	0.09	0.42
Anti-TPO (IU/mL)	1.0	---	<b>0.75</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.07	0.53
Anti-TG (IU/mL)	<b>0.75</b>	<b>&lt;0.001</b>	1.0	---	0.02	0.83
Anti-CCP (IU/mL)	0.07	0.53	0.02	0.83	1.0	---

r, correlación de Spearman. Prueba de t de student. IMC, índice de masa corporal; c-LDL, colesterol de las proteínas de baja densidad; CRP, proteína C reactiva; Anti-TPO, anticuerpos anti peroxidasa tiroidea; Anti-TG, anticuerpos anti tiroglobulina; Anti-CCP, anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados.

En el cuadro 6 se observó que las concentraciones de anti-TPO fueron significativamente mayores en el género femenino, así como las concentraciones de anti-CCP en presencia de obesidad abdominal (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Concentración de los autoanticuerpos anti-TPO, anti-TG y anti-CCP de acuerdo al género y obesidad abdominal.**

Variables	Anti-TPO (UI/mL)	Anti-TG (UI/mL)	Anti-CCP (UI/mL)
<b>Género<sup>c</sup></b>			
Masculino	2.22 (0.69-13.47)	12.12 (2.8-29.29)	0.27 (0-6.55)
Femenino	3.23 (0.57-429.39)	14.37 (5.05-293.07)	0.32 (0-7.71)
<b>Valor de p</b>	<b>0.014</b>	0.11	0.53
<b>Obesidad abdominal<sup>c</sup></b>			
No	3.07 (0.73-310.59)	14.37 (5.05-293.07)	0.13 (0-6.23)
Si	3.02 (0.33-429.39)	10.32 (2.8-156.7)	0.48 (0-7.71)
<b>Valor de p</b>	0.65	<b>0.018</b>	<b>&lt;0.001</b>

<sup>c</sup>Datos presentados en medianas (p5-p95). Prueba de Mann-Whitney. Anti-TPO, anti-peroxidasa tiroidea; Anti-TG, anti-tiroglobulina; Anti-CCP, anti-péptidos cíclicos citrulinados.



La prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos fue del 4%, todos en el género femenino, de los cuales, dos resultados positivos para anti-TPO ( $\geq 75$  UI/mL) correspondieron a jóvenes con normopeso y dos con obesidad, así como tres positivos para anti-TG ( $\geq 100$  UI/mL) en el grupo normopeso y uno en el grupo con obesidad, sin observar diferencias significativas (Cuadro 7).

Por otro lado, la prevalencia de los autoanticuerpos anti-CCP fue de 3%, encontrando una relación de 2 casos por 1 de acuerdo a los grupos de estudio (Cuadro 7). Aunque la seroprevalencia de anticuerpos anti-tiroideos y anti-CCP fue relativamente baja en la población, la prevalencia de ANA fue del 20% ( $n=20$ ), de los cuales el 30% perteneció al grupo de jóvenes con normopeso y el 70% al de obesidad, mostrando diferencias significativas entre grupos (Cuadro 7).

Por otra parte, al comparar cualitativamente las concentraciones de los autoanticuerpos anti-tiroideos y ANA de acuerdo al género, obesidad abdominal, antecedente familiar de EA en primer y segundo grado y factores ambientales (fumar y antecedentes de infecciones por patógenos asociados), se observó que el 100% de los resultados positivos para anti-TPO y anti-TG, así como el 80% de los positivos para ANA, se presentaron en el género femenino, encontrando diferencias significativas solamente para los ANA. Adicionalmente, se observaron diferencias en la positividad de ANA, la presencia de obesidad abdominal y tener antecedente familiar en primer grado de EAs ( $p=0.005$ ). Así también, se observaron diferencias en la positividad a anti-CCP y antecedentes familiares en segundo grado ( $p=0.04$ ). Con factores ambientales se evidenciaron diferencias significativas al relacionar la positividad a ANA y anti-CCP con el hábito tabáquico ( $p=0.08$  y  $p=0.02$ , respectivamente) (Cuadro 7).

A las jóvenes con resultados positivos a los anti-TPO y anti-TG se les determinaron niveles de hormonas tiroideas séricas, encontrando una joven con anticuerpos anti-TPO incrementados (429.39 UI/mL), alteraciones en las concentraciones de TSH (58.2  $\mu$ UI/mL), T4 total (3.7  $\mu$ g/dL) y T4 libre (0.6 ng/dL), considerando así, un caso

de hipotiroidismo evidente; además, de acuerdo al Score THEA (Strieder *et al.* 2008), la joven obtuvo un puntaje de riesgo moderado (8 - 10), mientras que 3 jóvenes con anti-TPO positivos pero con concentraciones de TSH y T4 libre en el rango normal, obteniendo un puntaje promedio de riesgo bajo (0 – 7) (Cuadro 8).

**Cuadro 7. Comparación cualitativa de los autoanticuerpos anti-TPO, anti-TG, ANA y anti-CCP por grupo de estudio, parámetros antropométricos, antecedentes familiares de EA y factores ambientales.**

Variable	Anti-TPO			Anti-TG			ANA			Anti-CCP		
	Negativo	Positivo	<i>p</i>	Negativo	Positivo	<i>p</i>	Negativo	Positivo	<i>p</i>	Negativo	Positivo	<i>p</i>
<b>Grupo <sup>a</sup></b>			1.0			0.30			<b>0.04</b>			0.55
<b>Normopeso</b>	48 (96)	2 (4)		47 (94)	3 (6)		44 (88)	6 (12)		49 (98)	1 (2)	
<b>Obesidad</b>	48 (96)	2 (4)		49 (98)	1 (2)		36 (72)	14 (28)		48 (96)	2 (4)	
<b>Género <sup>a</sup></b>			<b>0.06</b>			<b>0.06</b>			<b>0.01</b>			0.44
Femenino	51 (93)	4 (7)		51 (93)	4 (7)		39 (71)	16 (29)		54 (98)	1 (2)	
Masculino	45 (100)	0		45 (100)	0		41 (91)	4 (9)		43 (95)	2 (5)	
<b>Obesidad abdominal <sup>a</sup></b>			0.74			0.48			<b>0.005</b>			0.37
No	56 (97)	2 (3)		55 (94)	3 (6)		52 (89)	6 (11)		57 (98)	1 (2)	
Si	40 (95)	2 (5)		41 (97)	1 (3)		28 (66)	14 (36)		40 (95)	2 (5)	
<b>Antecedente familiar de primer grado en EA <sup>a</sup></b>			0.58			0.11			<b>0.005</b>			0.29
No	59 (95)	3 (5)		58 (93)	4 (7)		55 (88)	7 (12)		61 (98)	1 (2)	
Si	37 (97)	1 (3)		38 (100)	0		25 (65)	13 (35)		36 (94)	2 (6)	
<b>Antecedente familiar de segundo grado en EA <sup>a</sup></b>			0.29			0.29			0.92			<b>0.04</b>
No	21 (100)	0		21 (100)	0		17 (80)	4 (20)		19 (90)	2 (10)	
Si	75 (94)	4 (6)		75 (94)	4 (6)		63 (79)	16 (21)		78 (98)	1 (2)	
<b>Fumador <sup>a</sup></b>			0.35			0.35			<b>0.08</b>			<b>0.02</b>
No	78 (95)	4 (5)		78 (95)	4 (5)		68 (82)	14 (18)		81 (98)	1 (2)	
Si	17 (100)	0		17 (100)	0		11 (64)	6 (36)		15 (88)	2 (12)	
<b>Infecciones por patógenos asociados <sup>a</sup></b>			0.82			0.82			0.89			<b>0.02</b>
No	67 (96)	3(4)		67 (96)	3 (4)		68 (97)	2 (3)		52 (74)	18 (26)	
Si	29 (97)	1 (3)		29 (97)	1 (3)		29 (97)	1 (3)		28 (93)	2 (7)	

<sup>a</sup>Datos proporcionados en n y % (porcentajes). Prueba de X<sup>2</sup>. Anti-TPO, anti-peroxidasa tiroidea; Anti-TG, anti-tiroglobulina; Anti-CCP, anti-péptidos cíclicos citrulinados; EAs, enfermedades autoinmunes.

**Cuadro 8. Cálculo del score THEA en los casos positivos a anti-TPO**

	Caso con TSH y T4 alteradas	Casos con TSH y T4 libres normal		
	1	2	3	4
<b>TSH, mUI/L</b>				
<0.4				
0.4 – 2.0				0
>2.0 – 4.0		2	2	
>4.0 – 5.7				
>5.7	6			
<b>Anti-TPO, UI/L</b>				
100				
>100 – 1000	4	4	4	4
>1000 – 10000				
>10000				
<b>Antecedente familiar</b>				
2 parientes con Graves				
2 parientes con Hashimoto				
<b>Máximo Score THEA</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>4</b>

T4, tirotopina; TSH, hormona estimulante del tiroides; TPO, peroxidasa tiroidea.

Se diferenciaron 6 patrones de fluorescencia específicos y 3 mixtos, predominando el patrón homogéneo difuso, homogéneo difuso cromosoma positivo, perinuclear y filamentos intermedios en el grupo con obesidad (Cuadro 9, Figura 1).

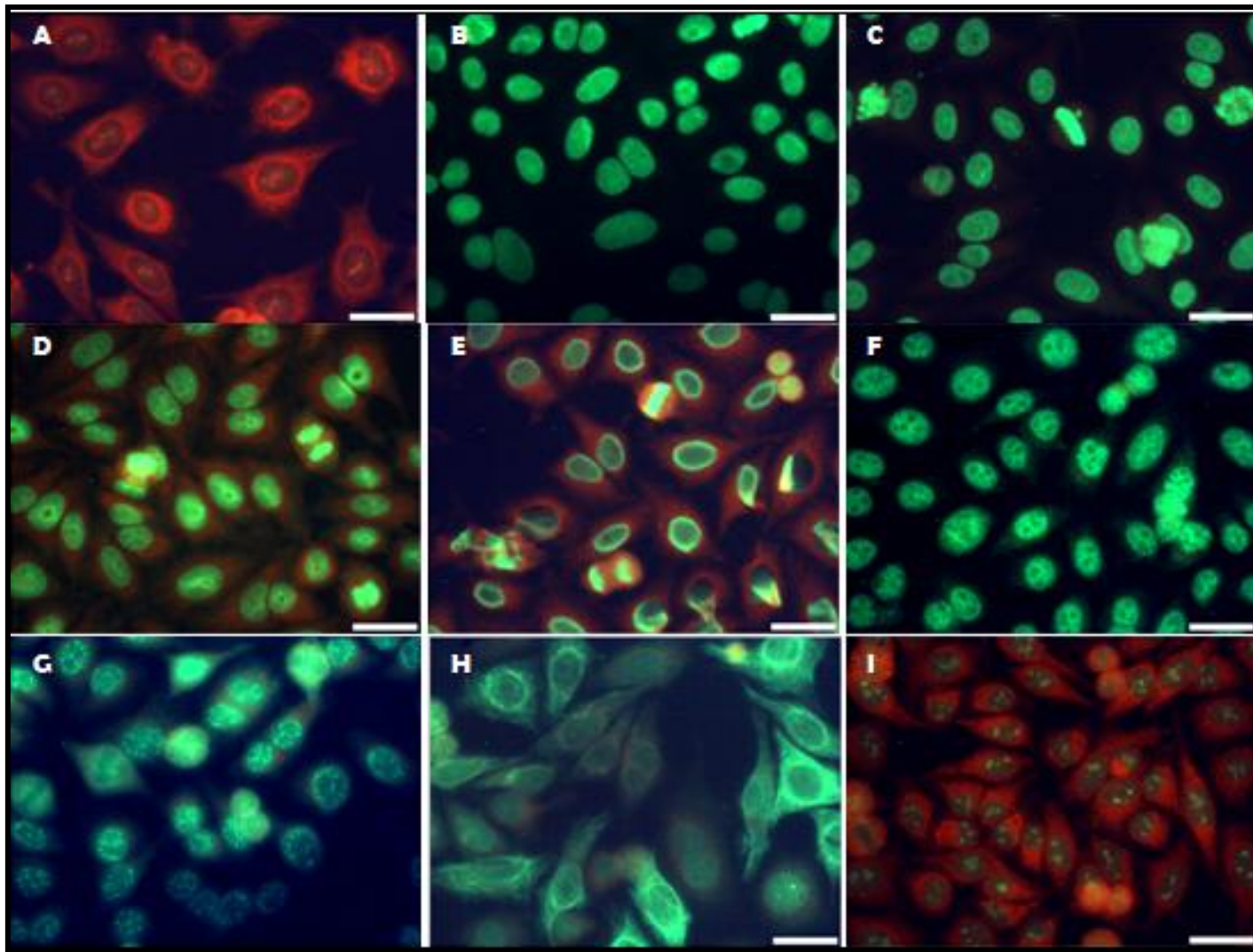
Por otra parte, la obesidad (OR=2.9), el género femenino (OR=4.2), los antecedentes heredo-familiares de EAs (OR=4.2) se asociaron significativamente con la positividad a ANA (Cuadro 9). Además, aquellos jóvenes que refirieron fumar mostraron 10.8 (p=0.02) y 2.6 (p=0.09) veces más posibilidad (OR) de presentar positividad a anti-CCP y ANA, respectivamente (Cuadro 10).

De acuerdo al análisis estadístico por regresión logística múltiple del efecto de la obesidad en la positividad a ANA, se incrementó ligeramente la asociación con un OR=3.1 (IC 9.6-9.9, p<0.001) (Cuadro 11).

**Cuadro 9. Distribución de patrones de fluorescencia observados en los jóvenes con ANA.**

Patrones de Fluorescencia <sup>a</sup>	Normopeso	Obesidad
	n = 20	n=6
Homogéneo Difuso	5 (25)	2 (33)
Homogéneo Difuso, Cromosoma (+)	3 (15)	1 (17)
Perinuclear	3 (15)	0
Perinuclear, Citoplasma (+)	2 (10)	1 (17)
Centromérico	2 (10)	2 (33)
Filamentos intermedios	2 (10)	0
Homogéneo Difuso, Laminar	1 (5)	0
Moteado Fino	1 (5)	0
Nucleolar	1 (5)	0

<sup>a</sup>Datos proporcionados en n y % (porcentajes).



**Figura 1. Patrones de fluorescencia en ANA. A.** Control Negativo. **B y C** Control positivo, homogéneo difuso (sin colorante de contraste, izquierda; con colorante de contraste, derecha). **D.** Homogéneo difuso, cromosoma (+). **E.** Perinuclear. **F.** Moteado fino. **G.** Centromérico. **H.** Filamentos intermedios (anti-vimentina). **I.** Nucleolar.

**Cuadro 10. Asociación de factores de riesgo con la positividad a los autoanticuerpos anti-TPO, anti-TG, anti-CCP y ANA.**

Variable	Positividad a Anti-TPO			Positividad a Anti-TG			Positividad a Anti-CCP			Positividad a ANA		
	OR	IC = 95%	p	OR	IC = 95%	p	OR	IC = 95%	p	OR	IC = 95%	p
Obesidad	1	0.13 – 7.46	1.0	0.3	0.03 – 3.2	0.31	<b>2.04</b>	0.18 – 23.65	0.56	<b>2.9</b>	0.97 – 8.40	<b>0.04</b>
Género femenino	<b>3.5</b>	0.33 – 177.6	0.24	<b>3.5</b>	0.33 – 177.6	0.24	0.4	0.03 – 4.63	0.44	<b>4.2</b>	1.23 – 14.32	<b>0.01</b>
Obesidad abdominal	<b>1.4</b>	0.2 – 10.5	0.74	0.5	0.04 – 4.5	0.48	<b>2.9</b>	0.2 – 33.2	0.38	<b>4.3</b>	1.4 – 13.2	<b>0.004</b>
Antecedente familiar de primer grado en EAs	0.5	0.5 – 5.4	0.58	0.4	0.0 – 4.1	0.37	<b>3.4</b>	0.3 – 39.7	0.30	<b>4.1</b>	1.4 – 12.04	<b>0.005</b>
Antecedente familiar de segundo grado en EAs	<b>1.1</b>	0.1 – 57.7	0.70	1.1	0.1 – 57.7	0.70	0.1	0 – 1.5	0.04 0.11	1.1	0.32 – 3.7	0.58
Fumar	<b>1.1</b>	0.02 – 12.6	0.64	1.1	0.02 – 12.6	0.64	<b>10.8</b>	0.84 – 137.6	<b>0.02</b>	<b>2.6</b>	0.82 – 8.6	<b>0.09</b>
Infecciones por patógenos asociados	0.8	0.08 – 7.8	0.82	0.8	0.08 – 7.8	0.82	1.2	0.1 – 13.6	0.89	<b>0.2</b>	0.04 – 0.99	<b>0.02</b>

OR, odds ratio; IC, interval de confianza. EAs, enfermedades autoinmunes; Anti-TPO, anti-peroxidasa tiroidea; Anti-TG, anti-tiroglobulina; Anti-CCP, anti-peptidos cíclicos citrulinados; ANA, anticuerpos anti-nucleares.

**Cuadro 11. Asociación de obesidad con positividad a ANA mediante un modelo de regresión logística múltiple ajustado con factores de riesgo asociados.**

ANA	OR (IC=95%)	Valor de p	OR (IC=95%)*	Valor de p
<b>Obesidad</b>	2.8 (0.99 – 8.17)	0.05	3.1 (0.96 – 9.9)	<0.001
Obesidad abdominal	4.3 (1.5 – 12.5)	0.007	5.3 (1.8 – 15)	<0.001
Antecedente familiar en primer grado de EA	4.1 (1.5 – 11.5)	0.008	3.3 (1.1 – 10.4)	0.03
Género femenino	4.2 (1.3 – 13.7)	0.01	4.9 (1.2 – 19.2)	0.02
Hábito tabáquico	2.6 (0.8 – 8.4)	0.09	4.1 (0.9 – 18.2)	0.06

OR, odds ratio; IC, interval de confianza. \*Modelo ajustado, incluye todas las variables de riesgo asociados. Valor de p <0.05. ANA, anticuerpos anti-nucleares.

## DISCUSIÓN

Diversos estudios han evidenciado la relación entre la obesidad, adipocinas y diversas condiciones autoinmunes, como la AR, LEG, ETA, entre otras (Versini *et al.* 2014). Además, se ha demostrado que la aparición de autoanticuerpos específicos de ciertas EAs precede muchos años al desarrollo clínico de la enfermedad, por ejemplo los anticuerpos anti-TPO y anti-TG en ETA, anti-CCP en AR, ANA en EAs de tipo reumáticas como LEG, síndrome de Sjögren (SS) y escleroderma (Alvarado *et al.* 2012; De Hair *et al.* 2012; Marzullo *et al.* 2010). Sin embargo, poco se conoce de la presencia de autoanticuerpos en jóvenes con obesidad, considerando que dicha condición promueve un estado de inflamación crónica relacionado con alteraciones a nivel inmunológico (Marzullo *et al.* 2010), por lo que el presente trabajo evaluó la presencia y concentración de autoanticuerpos asociados a ETA y EAs de tipo reumáticas en jóvenes con y sin obesidad.

En el presente estudio, los jóvenes con obesidad presentaron un fenotipo dislipidémico, resultados esperados, ya que previos estudios han asociado la obesidad con cambios en el metabolismo de los lípidos, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y bajas concentraciones de c-HDL (De Pablos *et al.* 2007). Adicionalmente, el incremento de la obesidad abdominal en el grupo de jóvenes con obesidad apoya el hallazgo de las dislipidemias, donde es bien conocido que el incremento de la circunferencia de la cintura es proporcional al tamaño de los adipocitos (obesidad hipertrófica), lo que conlleva mayor producción de ácidos grasos libres y adipocitocinas que dan lugar a resistencia insulínica, inflamación sistémica y aterogénesis. Además, la producción de adiponectina, una citocina con propiedades antiinflamatorias y secretada exclusivamente por el tejido adiposo, es notoriamente reducida, contribuyendo con el estado proinflamatorio de los individuos con obesidad. Es por esto, que el tejido adiposo intra-abdominal es considerado metabólicamente más activo en comparación con el periférico (De Pablos *et al.* 2007; Meena *et al.* 2014).

No se observaron diferencias significativas en la positividad de anti-TPO y anti-TG entre los grupos de estudio, resultados discordantes a los encontrados por Marzullo



*et al.* (2010), quienes evaluaron los niveles de anti-TPO y anti-TG en población adulta italiana con y sin obesidad, observando una mayor seroprevalencia a los autoanticuerpos anti-TPO en el grupo con obesidad. La discordancia respecto a nuestro estudio posiblemente se deba a las diferencias en el número de participantes y a la proporción entre géneros, ya que Marzullo *et al.*, evaluaron 165 adultos con obesidad, de los cuales 100 fueron mujeres, considerando que, la mayoría de las EAs afecta al género femenino, incluso ETA, encontrando una relación mujer/hombre de aproximadamente 8:1 para ETA. La edad de los participantes en el estudio de Marzullo *et al.*, es diferente a lo considerado en el presente trabajo, quienes evaluaron a personas con un promedio de edad de 34 años, por lo tanto, es más probable encontrar individuos con alteraciones tiroideas, ya que el pico de incidencia de ETA es de entre 30 a 50 años (Effarimidis y Wiersinga 2014).

Asimismo, Marzullo *et al.*, (2010) también evidenciaron una correlación entre los niveles de leptina y la presencia de ETA (positivos a anti-TPO o anti-TG), es decir, el grupo con obesidad y con ETA presentaron niveles séricos incrementados de leptina en comparación de personas con obesidad y sin ETA (Marzullo *et al.* 2010). Lo anterior explica la fuerte relación entre niveles incrementados de leptina, con el desarrollo de diversas EAs citadas en diversos estudios (Versini *et al.*, 2014). Puesto que, la leptina, hormona sintetizada primordialmente por el tejido adiposo, la cual a través de su principal vía de señalización, JAK/STAT, es capaz de estimular la secreción de la TSH en el núcleo paraventricular hipotalámico, donde la TSH también es capaz de mantener la secreción de la leptina a través de receptores TSH de la superficie de los adipocitos (existencia de un posible mecanismo de retroalimentación positiva entre leptina y TSH). Así, la hiperleptinemia resultante se ha vinculado con el incremento en la susceptibilidad a EAs por estímulo directo de citocinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2) que orientan el fenotipo hacia LTh1 de forma crónica (Duntas y Biondi, 2013).

Por otro lado, Taubner *et al.*, (2013), quienes observaron que las concentraciones de autoanticuerpos anti-TPO y anti-TG circulantes eran dependientes de la edad y género del individuo, con niveles incrementados en el primer año de vida y durante la

pubertad. Esto es explicado por la dinámica de secreción de TG durante ciertas etapas del crecimiento humano, es decir, se sabe que existen niveles elevados de TG al nacer, los cuales van disminuyendo lentamente hasta alcanzar los valores normales después de la pubertad (18 años en adelante); así, las concentraciones incrementadas de los anticuerpos anti-TG durante el primer año de vida y la pubertad, podrían ser el reflejo de los cambios fisiológicos y hormonales en estas etapas. Sin embargo, aun no existen conocimientos generales para la interpretación de autoanticuerpos tiroideos en población adulta joven (Taubner *et al.* 2013). Por lo tanto, la positividad a los autoanticuerpos anti-TPO y anti-TG en nuestros estudiantes, puede ser sugestivo o indicador de un proceso tiroideo autoinmune subclínico, ya que los autoanticuerpos, como lo son los anti-tiroideos, son marcadores sensibles de EAs, en este caso de ETA subclínica.

Así mismo, se logró determinar hipotiroidismo autoinmune subclínico severo en una joven, esto de acuerdo con sus niveles séricos de TSH, T4 libre y anticuerpos anti-tiroideos (Effarimidis y Wiersinga 2014; Cooper y Biondi 2013). Si bien, el resto de las jóvenes no presentaron alteraciones en las hormonas tiroideas, la positividad a los autoanticuerpos en previos estudios, se han determinado como predictores de ETA (Cooper y Biondi 2013). En relación con lo anterior, al cuantificar el riesgo a desarrollar ETA (hipotiroidismo o hipertiroidismo evidente) en las estudiantes con anticuerpos anti-TPO positivo a través del score THEA (Strieder *et al.*, 2008), se reafirmó que sólo la presencia de los anti-TPO confería un bajo riesgo para ETA futura, incluso cuando ninguna de las jóvenes refirió tener antecedente familiar de ETA como TH y EG, ya que dicha enfermedad es principalmente de carácter heredo-familiar, donde factores genéticos contribuyen aproximadamente en un 70% para el desarrollo de ETA (Effarimidis y Wiersinga 2014; Strieder *et al.* 2008).

Un aspecto de interés en el estudio, fue el no encontrar dislipidemias en las jóvenes con positividad a anticuerpos anti-tiroideos, sugiriendo una buena funcionalidad aun de la glándula tiroidea, evidenciado por sus concentraciones séricas normales de TSH y T4 libre. Ya que, previos estudios han relacionado la disfunción tiroidea y el incremento en el colesterol total, c-LDL y triglicéridos, y una disminución en el c-HDL.

Esto debido a la regulación ejercida por las hormonas tiroideas sobre las enzimas clave en el metabolismo de las lipoproteínas ( $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -glutaril-coenzima A reductasa) y sobre la actividad de los receptores para LDL. El efecto reductor de las hormonas tiroideas ocurre principalmente a través del incremento en la expresión de los receptores LDL a nivel hepático y periférico, donde la  $T_3$  regula los receptores LDL controlando la activación del gen del receptor para LDL, que se produce por la unión directa de  $T_3$  a elementos específicos de respuesta a hormona tiroidea (TREs); adicionalmente,  $T_3$  incrementa la expresión de SREBP-2, el cual, a su vez, regula la expresión del gen del receptor de LDL en el hígado, lo que conduce a una disminución en el aclaramiento de esta lipoproteína. Así, en el hipotiroidismo, la alteración de c-LDL es frecuentemente la más reportada. Estas dislipidemias frecuentes, sugieren la asociación entre la autoinmunidad tiroidea y la hiperlipidemia, considerándose la ETA como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular aterosclerótica y resistencia a insulina (Paoli-Valeri *et al.* 2005; Rizos *et al.* 2011).

La correlación entre la concentración de anti-TPO y anti-TG ( $r=0.70$ ,  $p<0.001$ ), sugiere que la respuesta inmune desencadenada a dos de los principales autoantígenos de la tiroides, probablemente este asociado a una alteración tiroidea como la que ocurre en la tiroiditis focal, tiroiditis atrófica, tiroiditis de Hashimoto o en la tiroiditis silente, todas, caracterizadas por la positividad a uno o ambos anticuerpos tiroideos, ya que la mayoría de dichas condiciones son caracterizadas por infiltración linfocítica en el tejido tiroideo, involucrando citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (Orgiazzi 2012). Adicionalmente, no se debe descartar el factor genético y ambiental de las personas positivas a los autoanticuerpos.

La existencia de factores genéticos como los genes de susceptibilidad para ETA, ya sea genes inmunoreguladores (*HLA-DR*, *CTLA4*, *PTPN2*, *CD40*, entre otros), así como los genes específicos de la tiroides, variantes en el gen de la *TG*, *TSHR*, contribuyen al desarrollo de ETA alrededor del 70%, de acuerdo a estudios en gemelos monocigóticos (Effarimidis y Wiersinga 2014). Entre los factores de riesgo ambientales involucrados en la ETA, se encuentran el fumar, el uso de alcohol, suplementos alimenticios con selenio o vitamina D, embarazos, infecciones por

patógenos asociados (por ejemplo el virus de la hepatitis C) e ingesta de yodo, principalmente (Effarimidis y Wiersinga 2014). Sin embargo, en este estudio sólo 1 de las 6 jóvenes con autoanticuerpos anti TPO y anti-TG refirió fumar e ingerir bebidas alcohólicas, por lo que no se encontró relación de los anteriores factores ambientales y la presencia de los autoanticuerpos.

En nuestro estudio, la obesidad en los jóvenes fue significativamente asociada con la positividad a los anti-CCP, los jóvenes con obesidad presentaron dos veces mayor posibilidad de seropositividad a anti-CCP en comparación con lo de peso normal. Actualmente, no existen estudios en los cuales se haya analizado la obesidad como factor de riesgo para la presencia de anti-CCP, sin embargo, De Hair *et al.* (2012), encontraron una significativa asociación con el riesgo de desarrollar AR en individuos anti-CCP positivos y con obesidad (De Hair *et al.*, 2012). Por el contrario, Wesley *et al.* (2013), observaron que la obesidad se asociaba con el riesgo a desarrollar AR en individuos anti-CCP negativos (Wesley *et al.*, 2013), por lo que la obesidad podía representar un factor de riesgo independiente a factores de susceptibilidad genética, ya que la expansión del tejido adiposo está asociada al incremento en la producción de adipocitocinas proinflamatorias y hormonas implicadas en la modulación del sistema inmunológico. El cómo estas proteínas pueden estar asociadas en la patogénesis y la progresión de AR es aun inconsistente, pero la actividad proinflamatoria del tejido adiposo en el sinovio de las articulaciones puede ser la clave (Kontny *et al.* 2012). Una de las adipocitocinas implicadas en la patogénesis de AR es IL-6, la cual contribuye a la producción de autoanticuerpos por acción sobre células plasmáticas. Además, en la presencia del factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ , IL-6 promueve la diferenciación de los linfocitos quiescentes en LTh17 mediante la sobrerregulación del receptor retinoide orfano (ROR) $\gamma$ t, el cual a su vez inhibe la diferenciación de LT<sub>reg</sub> (tolerancia inmunológica periférica). Así, IL-6 promueve el predominio de LTh17 sobre LT<sub>reg</sub> en las subpoblaciones linfocitarias CD4+, siendo el principal evento en el desarrollo de AR. Adicionalmente, IL-6 estimula también proteínas de fase aguda, diferenciación de osteoclastos, y el incremento de la producción de metaloproteinasas por parte de las células sinoviales (Yoshida y Tanaka 2014).

La presencia de anti-CCP en individuos saludables puede ser considerado como marcador predictivo de AR clínica, ya que estos pueden ser detectados años antes del inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad (Szodoray *et al.*, 2009). Por lo tanto, en la población estudiada con anti-CCP positivos, independientemente de su IMC, tienen mayor susceptibilidad a desarrollar AR.

En lo que respecta a las concentraciones de CRP, no se encontraron diferencias entre los jóvenes con obesidad y normopeso, contradictorio a lo descrito en previos estudios, en los que han reportado niveles incrementados de CRP en personas con obesidad (Ramírez y Sánchez, 2012), esto posiblemente atribuido a la duración de la obesidad de los jóvenes, ya que en su mayoría tenían de 6 meses a un año con el incremento de su peso corporal, por lo tanto, probablemente el efecto proinflamatorio causado por obesidad en estos jóvenes aun no es reflejado en marcadores inflamatorios como la CRP. No obstante, se logró evidenciar una correlación positiva entre la CRP y las concentraciones de anticuerpos anti-CCP ( $r=28$ ,  $p=0.01$ ), acorde con estudios similares donde se asocia el incremento de proteínas de fase aguda y la presencia anti-CCP. Si bien, la síntesis de CRP en hígado es estimulada principalmente por IL-6, la CRP también puede ser potenciada por IL-1 $\beta$  a través de NF- $\kappa$ B p50 y p65; tanto IL-6 como IL-1 $\beta$  son consideradas dentro de las principales citocinas proinflamatorias secretadas por el tejido adiposo (Marnel *et al.* 2005; Taubner *et al.* 2013). Además, independientemente de que la producción de CRP sea potenciada por adipocitocinas, ésta relación directa con anti-CCP, también puede ser un reflejo subclínico de un posible proceso inflamatorio subyacente de enfermedad autoinmune.

En el presente estudio, 20% de los jóvenes presentaron ANA positivos, prevalencia considerablemente alta en comparación a los resultados de otras poblaciones que oscilan entre el 8% y 22%, discrepancias posiblemente causadas por la disimilitud entre estudios con respecto a los criterios de selección de los participantes, así como de factores sociodemográficos y genético-ambientales de cada población en estudio, en su mayoría se han evaluado poblaciones caucásicas, así como adultos mayores de 30 años; por otro lado, y siendo la principal explicación en la diferencia de las

prevalencias de ANA en individuos sanos, la dilución de corte utilizada en este trabajo fue 1:40, mientras en otras poblaciones, como la brasileña, la dilución considerada para definir un resultado positivo es >1:80 (Rosas *et al.* 2005; Toledo *et al.* 2010). Por otro lado, no se debe descartar la heterogeneidad en la formación del laboratorista u observador, principalmente al montaje adecuado de la prueba (tiempos de incubación y/o la cantidad adicionada del anticuerpo conjugado) y el uso correcto del microscopio de epifluorescencia (intensidad de luz), los cuales confieren una alta variabilidad en la identificación de ANA en células HEp-2 por inmunofluorescencia indirecta.

Adicionalmente, se identificaron patrones de fluorescencia característicos de diversas EAs, los patrones de fluorescencia con mayor relevancia clínica identificados fueron el homogéneo difuso (36%), el cual sugiere reactividad contra antígenos de la cromatina (nucleosomas, DNA de doble cadena, DNA de cadena sencilla, Sm, RNP y/o histonas) y es asociado principalmente a LEG, AR, SS, fenómeno de Raynaud, entre otras; y el patrón centromérico (14%) en que los anticuerpos reaccionan con proteínas del centrómero (CENP-A, CENP-B, CENP-C, Scl-70, etc.) y se asocia con escleroderma, fenómeno de Raynaud idiopático, entre otras (Robles *et al.* 2005). Por lo que es importante confirmar el o los epítopes reconocidos por los ANA presentes en el suero de los estudiantes mediante técnicas más sensibles y específicas, como la ELISA.

Cabe mencionar, que la presencia de ANA es característico de personas con EAs clínicamente activas, principalmente las de tipo reumáticas, sin embargo, también se encuentran en personas de edad avanzada o con un proceso inflamatorio de tipo infeccioso, por lo que se deben tener reservas al interpretar la positividad a la prueba en individuos aparentemente sanos (Cabiedes *et al.* 2009).

En este estudio se encontró una asociación entre la positividad a ANA y jóvenes con obesidad, obesidad abdominal, el género femenino y aquellos que referían antecedentes familiares de primer grado de EAs, sugiriendo que la producción de los ANA, como la mayoría de las EAs, está asociado tanto con los antecedentes heredo-

familiares de las personas como por factores ambientales (Gil *et al.* 2007; Bastard *et al.* 2006).

La identificación de ANA en células HEp-2 también permite identificar positividad a diferentes títulos y perfiles de patrones fluorescencia específicos para aquellos individuos saludables con positividad a ANA y para pacientes con enfermedades reumáticas. Maríz *et al.*, (2011) demostraron que la identificación de un patrón de fluorescencia es más consistente que los títulos de ANA para discriminar individuos saludables positivos a ANA y pacientes con enfermedades reumáticas. Maríz *et al.*, (2011) observaron que los patrones de fluorescencia moteado grueso, homogéneo difuso y centromérico estaban presentes solo en pacientes con enfermedades reumáticas, sugiriendo que dichos patrones son típicamente asociadas con autoanticuerpos restringido a ciertas enfermedades, tales como anti-Sm/anti-U1 RNP, anti-DNA de doble cadena/anti-nucleosoma y anticuerpos anti-centrómero, respectivamente. Por otro lado, el patrón moteado fino denso fue exclusivo de personas saludables y tendían a aparecer en títulos altos (patrón asociado al antígeno LEDGF/p75), sin embargo, estos anticuerpos específicos a LEDGF/p75 también han sido asociados en pacientes con cistitis intersticial, asma, TH y dermatitis atópica (Mariz *et al.* 2011). Así, Mariz *et al.*, (2011) sugieren que los títulos de ANA en HEp-2 son relevantes, pero un parámetro limitado en la discriminación de ANA positivos en individuos sanos y personas con enfermedades reumáticas.

Por lo tanto, a pesar de no encontrar positividad a ANA a una dilución  $\geq 1:80$  en nuestra población estudiada, se debe dar seguimiento a aquellos jóvenes con patrones inusuales en las células HEp-2, los cuales están asociados con enfermedades reumáticas, sugiriendo su monitoreo sérico de ANA a futuro, ya que estudios han demostrado la presencia de ANA hasta 9 años antes de que se desarrolle clínicamente LEG (Arbuckle *et al.* 2003). No obstante, aquellos jóvenes con positividad a los ANA también tienen una alta probabilidad de normalizar sus resultados. (Toledo *et al.* 2010; Mariz *et al.* 2011).

Se debe resaltar que la positividad a ANA no significa la existencia subclínica de una enfermedad autoinmune, puesto que, como ya se ha mencionado, los ANA pueden

tener origen infeccioso, formados por una respuesta a estímulos antigénicos externos por lo que se pueden encontrar ANA considerados como naturales, encontrando en niños y adultos mayores títulos relativamente altos; y los de origen autoinmune, ya sea por la pérdida de tolerancia inmunológica, antecedentes familiares de EAs (variantes o portadores de genes de susceptibilidad, tales como *HLA-DR*, *CTLA4*, *PTPN2*, *CD40*, entre otros) (Cabiedes *et al.* 2009; Robles *et al.* 2006).

La asociación del género femenino y la positividad a ANA, así como de anticuerpos anti-tiroideos, es consistente con reportes previos, en los cuales se afirma la susceptibilidad género-dependiente en mujeres a desarrollar EAs, incluyendo AR, LEG y ETA (Lleo *et al.*, 2008). Los mecanismos propuestos con el desarrollo de EA en las mujeres corresponden al efecto de las hormonas e historia reproductiva, microquimerismo fetal, activación y anomalías del cromosoma X, siendo la más consistente, el efecto de estrógenos, andrógenos y prolactina sobre el sistema inmune, en la maduración de los linfocitos, activación y síntesis de anticuerpos y citocinas, mediante receptores de estrógenos. Además, las mujeres presentan conteos de LT CD4+ más elevados, lo cual contribuye a un incremento en la proporción de LT CD4/CD8, niveles incrementados de IgM plasmática y producción de citocinas de tipo Th1. No obstante, los estrógenos también estimulan la secreción de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 por LTh2, citocinas que estimulan la maduración de linfocitos B (LB) y promueven la supervivencia y activación de LB autorreactivos de alta afinidad (Lleo *et al.* 2008; Toledo *et al.* 2010).

En lo que respecta a la asociación de factores ambientales relacionados con la presencia de ANA y anti-CCP, se observó que aquellos estudiantes que fumaban tenían mayor probabilidad de presentar dichos autoanticuerpos. Resultados concordantes con otros estudios, en los que se ha asociado la presencia de anti-CCP y el hábito tabáquico en personas con AR, siendo éste, el factor de riesgo mejor estudiado en personas con AR. Actualmente, se hipotetiza que la aparición de LT y LB reactivos a epítomos o proteínas citrulinadas son estimulados en sitios distantes de la articulación, en particular, los pulmones, y que esta autoreactividad puede estar



presente durante muchos años antes de que la enfermedad se desarrolle clínicamente (Klareskog *et al.* 2009a).

La relación del hábito tabáquico y AR, sugiere que el fumar por tiempo prolongado y la exposición a otros irritantes o adyuvantes como sílice, componentes tóxicos del cigarro, así como infecciones bacterianas inducen la activación de macrófagos, llevando a algunas células a apoptosis, necrosis o ambas, este proceso puede originar el incremento en la síntesis y actividad de enzimas peptidil arginina desaminasa (PADI), las cuales a través de una reacción de desaminación, modifica el aminoácido arginina a citrulina en proteínas específicas, como la vimentina y  $\alpha$ -enolasa, principalmente (Klareskog *et al.* 2011b). Además, el fumar también contribuye a la activación de LT y LB por células presentadoras de antígeno en el pulmón, potenciando así, interacciones célula-célula (por ejemplo, HLA-DR - receptor LT, CD40 – Ligando CD40). En la mayoría de los casos, los anti-CCP están presentes años antes de la enfermedad clínica, donde es posible que posteriormente, la citrulinación tenga lugar en articulaciones, como parte de la inflamación sinovial no específica (Klareskog *et al.* 2009a).

## **CONCLUSIONES**

La obesidad se asoció con la presencia de marcadores de autoinmunidad (ANA y anti-CCP) característicos de enfermedades autoinmunes de tipo reumáticas en jóvenes adultos aparentemente sanos.

La positividad a anticuerpos anti-tiroideos fue asociada al género femenino y al antecedente familiar de primer grado de EAs.

Los niveles de CRP se relacionaron con las concentraciones de anti-CCP, más no con la obesidad y otros autoanticuerpos.

El hábito tabáquico, el género femenino y los antecedentes heredo-familiares de EAs se asociaron con la seropositividad a autoanticuerpos en jóvenes aparentemente sanos.

El actual estudio relacionó por primera vez la presencia de obesidad con la positividad a ANA, identificándola como un posible factor de riesgo para el desarrollo de EAs. Sin embargo, futuras investigaciones necesitan confirmar tal asociación.

## REFERENCIAS

Achenbach, P., Warncke, K., Reiter, J., Naserke, H., Williams, A., Bingley, P., *et al.* (2004). Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes*. 53,384-9.

Arbuckle, M., McClain, M., Rubertone, M., Scofield, M., Dennis, G., James, J., *et al.* (2003). Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 349, 1526-1533.

Arioglu, E., Rother, K., Reitman, M., Premkumar, A., y Taylor, S. (2000). Lipoatrophy syndromes: when 'too little fat' is a clinical problem. *Pediatr Diabetes*. 1(3), 155–168.

Barbosa, V., Rêgo, J., y Da Silva, N. (). Possible role of adipokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 52(2), 271-287.

Bastard, J., Maach, M., Lagathu, C., Kim, M., Caron, M., Vidal, H., *et al.* (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 17(1), 4-12.

Ben-Sasson, S., Hu-Li, J., Quiel, J., Cauchetaux, S., Ratner, M., Shapira, I., *et al.* (2009). IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(17), 7119-7124.

Bolon B. (2012). Cellular and molecular mechanisms of autoimmune disease. *Toxicol Pathol*. 40, 216-229.

Cabiedes, J., y Nuñez-Alvarez, C. (2009). Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clín*, 6, 224-230.

Cooper, D. (2001). Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 345, 260-265.

Cooper, D., y Biondi, B. (2013). Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 379, 1142-1154.

Cruz-Tapias, P., Pérez-Fernández, O., Rojas-Villarraga, A., Rodríguez-Rodríguez, A., Teresa-Arango, M., y Anaya, J. (2012). Shared HLA Class II in Six Autoimmune Diseases in Latin America: A Meta-Analysis. *Autoimmune Dis*. 1-10.

De Hair, M., Landewé, R., van de Sande, M., van Schaardenburg, D., van Baarsen, L., Gerlag, D., *et al.* (2012). Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 0, 1-5.

De Pablos, P., y Martínez, F. (2007). Clinical significance of abdominal obesity. *Endocrinol Nutr*. 54 (5), 265-271.

De Rosa, V., Procaccini, C., Calí, G., Pirozzi, G., Fontana, S., Zappacosta, S., *et al.* (2007). A key role of leptina en the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity*. 26, 241-255.

Decochez, K., Truyen, I., Van der Auwera, B., Weets, I., Van de Meulebroucke, E., De Leeuw, I., *et al.* (2005). Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines populations at high risk of developing type 1 diabetes. *Diabetologia*. 48, 687-94.

Duntas, L., y Biondi, B. (2013) The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid*. 23(6), 646-653.

Effaimidis, G., y Wiersinga, W. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 170(6), 241-252

Gil, A., Aguilera, M, Gil, C., y Cañete, R. (2007). Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr*. 98(1), 121-126.

Hollowell, J., Staehling, N., Flanders, W., Hannon, W., Gunter, E., Spencer, C. *et al.* (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 87, 489-499.

Huber, G., Staub, J., Meier, C., Mitrache, C., Guglielmetti, M., Huber, P., *et al.* (2002). Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 87, 3221-3226.

Klareskog, L., Irinel, A., y Paget, S. (2009a). Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 373, 659-672.

Klareskog, L., Malmström, V., Lundberg, K., Padyukov, L., y Alfredsson, L. (2011b). Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*. 23(2), 92-98.

Klieverik, L., Coomans, C., Endert, E., Sauerwein, H., Havekes, L., Voshol, P., *et al.* (2009). Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology*. 150(12), 5639–5648.

Kontny, E., Plebanczyk, M., Lisowska, B., *et al.* (2012). Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network. *Ann Rheum Dis*. 71, 262-267.

Lleo, A., Battezzati, P., Selmi, C., Gershwin, M., y Podda, M. (2008). Is autoimmunity a matter of sex?. *Autommun Rev*. 7(8), 626-630.

Lukens, J. (2011). Inflammasome activation in obesity-related inflammatory diseases and autoimmunity. *Discovery Medicine*. 12(62), 65-74. Citado el 28 de noviembre de 2012 en

<http://www.discoverymedicine.com/John-R-Lukens/2011/07/26/inflammasome-activation-in-obesity-related-inflammatory-diseases-and-autoimmunity/>.

Mariz, H., Sato, E., Barbosa, S., et al. (2011). Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter para discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 63(1), 191-200.

Marnell, L., Mold, C., y Du Clos, T. (2005). C-reactive protein: ligands, receptors and role inflammation. *Clin Immunol.* 117(2), 104-111.

Marzullo, P., Minocci, A., Tagliaferri, M., Guzzaloni, G., Di Blasio, A., De Medici, C., et al. (2010). Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: Leptin Levels Are Associated with Thyroid Autoimmunity Independent of Bioanthropometric, Hormonal, and Weight-Related Determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(8), 3965–397.

Matarese, G., Sanna, V., Lechler, R., Sarventnick, N., Fontana, S., Zappacosta, S., et al. (2002). Leptin accelerates autoimmune diabetes in female NOD mice. *Diabetes.* 51, 1356-1361.

Mc Innes, I., y Schett, G. (2011). Mechanisms of disease the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 365, 2205-2219.

Meena, V., Seenu, V., Sharma, M., Ranjan, S., Seith, A., Gupta, N., et al. (2014). Relationship of adipocyte size with adiposity and metabolic risk factors in Asian Indians. *PLoS One.* 9(9), 1-7.

Orgiazzi, J. (2012) Thyroid autoimmunity. *Presse Med.* 41, 611-625.

Paoli-Valeri, M., Guzmán, M., Jiménez-López, V., Arias-Ferreira, A., Briceño-Fernández, M., y Arata-Bellabarba, G. (2005). Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. *An Pediatr (Barc).* 62(2), 128-134.

Park, H., Park, J., y Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pr.* 69(1), 29-35.

Pérez, F., Gómez-Martínez, S., y Marcos, A. (2012). Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 71, 332-338.

Ramírez, M., y Roitz, C. (2007). Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; un revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp.* 27 (4), 971-977.

Radetti, G., Kleon, W., Buzi, F., et al. (2008). Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 4749-4754.

Rebuffat, S., Nguyen, B., Roberto, B. (2008). Antithyropoxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 93,929-934.

Rizos, C., Elisaf, M., y Liberopoulos, E. (2011). Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J.* 5, 76-84.

Robles, A., y Ramos, M. (2005). Significado clínico de los anticuerpos antinucleares. Elsevier Doyma. 1579, 85-90.

Rolandsson, O., Hägg, E., Nilson, M., Hallmana, G., Mincheva-Nilson, L., y Lernmark, A. (2001). Prediction of diabetes with body mass index, oral glucose tolerance test and islet cell autoantibodies in a regional population. *J Intern Med.* 249, 279-288.

Ronti, T., Lupattelli, G., y Mannarino, E. (2006) The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol.* 64, 355-65.

Rosas, I., Gómez, E., Nuñez-Alvarez, C., Huerta, M., Alvarado, A., y Cabiedes, J. (2005). Prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en donadores sanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Rev. Mex. Reumatol.* 20, 72.

Sánchez-Margalet, V., Martín-Romero, C., Santos-Álvarez, J., Goberna, R., Najib, S., y González-Yanés, C. (2003). Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol.* 133,11-19.

Shaw, P., Mcdermott, M., y Kanneganti, T. (2011). Inflammasomes and autoimmunity. *Trends Mol Med.* 17(2),57-64.

Shlomchik, M. (2009). Activating systemic autoimmunity: B's, T's, and Tolls. *Curr Opin Immunol.* 21, 626-633.

Stienstra, R., Joosten, L., Koenen, T., Van Tits, B., Van Diepen, J., Van Den Berg, S., *et al.* (2010). The inflammasome-mediated caspase-1 activation controls adipocyte differentiation and insulin sensitivity. *Cell Metab.* 12(6),593-605.

Strieder, T., Tijssen, J., Wenzel, B., Endert, E., y Wiersinga, W. (2008). Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) Score. *Arch Intern Med.* 168 (15), 1657-1663.

Szodoray, P., Szabó, Z., Kapitány, A., Gyetvai, Á., Lakos, G., Szántó, S., *et al.* (2009). Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 9, 140-143.

Taubner, K., Schubert, G., Pulzer, F., Pfaeffle, R., Körner, A., Dietz, A., *et al.* (2013). Serum concentrations of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies in children and adolescents without apparent thyroid disorders. *Clin Biochem.* 47, 3-7.

Toledo, P., Sáenz, K y Vivar, N. (2010). Valores de referencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Quito-Ecuador. *Rev Mex Patol Clin,* 57, 190-195.

Trujillo, M., y Scherer, P. (2006). Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev.* 27(7), 762–778.

Versini, M., Jeandel, PY., Rosenthal, E., y Shoenfeld, Y. (2014). Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 13(9), 981-1000.

Wesley, A., Bengtsson, C., Elkan, A-C., Klareskog, L., Alfredsson, L., y Wedrén, S. (2013). Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: results from a population-based case-control study. *Arthritis Care Res.* 65(1), 107-112.

Yoshida, Y., y Tanaka, T. (2014). Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2014, 1-12.

Zhou, R., Tardivel, A., Thorens, B., Choi, I., y Tschopp, J. (2010). Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 11(2),136-140.