



REVISTA MÈDICA INTERNACIONAL SOBRE LA SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Alteracions de l'índex de massa corporal i peroxidació lipídica en individus adults amb la síndrome de Down

C.J. Chávez^{a,*}, P. Ortega^b, A. D'Escrivan^c, L.E. Miranda^d, J.Y. Leal M.^e i C. Delgado^f

^aDoctor en Ciències Mèdiques, MgSc en Genètica Mèdica, especialista en Neurologia, metge cirurgià, Laboratori d'Investigació en Malnutrició Infantil, Institut d'Investigacions Biològiques, Facultat de Medicina, Universitat del Zulia, Maracaibo, Veneçuela

^bDoctor en Ciències Mèdiques, MgSc en Gastroenterologia Infantil i Nutrició Pediàtrica a Llatinoamèrica, metge cirurgià, Laboratori d'Investigació en Malnutrició Infantil, Institut d'Investigacions Biològiques, Facultat de Medicina, Universitat del Zulia, Maracaibo, Veneçuela

^cEspecialista en Nutrició Clínica, llicenciada en Nutrició i Dietètica, Escola de Nutrició i Dietètica, Facultat de Medicina, Universitat del Zulia, Maracaibo, Veneçuela

^dMgSc en Genètica Humana, llicenciat en Química i Biologia, Laboratori de Bioquímica Genètica, Unitat de Genètica Mèdica, Facultat de Medicina, Universitat del Zulia, Maracaibo, Veneçuela

^eDoctora en Ciències Mèdiques, MgSc en Immunologia, metgessa cirurgiana, Laboratori d'Investigació en Malnutrició Infantil, Institut d'Investigacions Biològiques, Facultat de Medicina, Universitat del Zulia, Maracaibo, Veneçuela

^fMgSc en Genètica Humana, llicenciada en Bioanàlisi, Postgrau en Immunologia Experimental, Facultat de Ciències, Universitat del Zulia, Maracaibo, Veneçuela

Rebut el 15 de novembre de 2011; acceptat el 12 de març de 2012

PARAULES CLAU

Síndrome de Down;
Peroxidació lipídica;
Obesitat

Resum

Introducció i objectiu: La trisomia 21 o síndrome de Down (SD) és la causa més freqüent de deficiència mental d'origen cromosòmic, en què l'obesitat constitueix un problema de salut pública. L'obesitat és un estat prooxidant associat amb la peroxidació lipídica i l'alteració dels mecanismes antioxidants. L'efecte de la dosi gènica en la SD s'ha associat amb l'estrès oxidatiu. L'objectiu era determinar l'estat de peroxidació lipídica i les alteracions de l'índex de massa corporal (IMC) en persones adultes amb SD.

Pacients i mètode: Es va dur a terme un estudi prospectiu i transversal en 50 adults ($31,0 \pm 6,3$ anys) citogenèticament normals (CN) i 29 adults amb SD ($28,0 \pm 8,7$ anys) seleccionats aleatòriament. Es van quantificar concentracions sèriques de malondialdehid (MDA) per mitjà de derivats de l'àcid tiobarbitúric. D'altra banda, també es va determinar l'IMC en adults amb SD. L'anàlisi estadística va requerir SPSS 15, amb un interval de confiança del 95%, $p < 0,05$.

Resultats: Els adults amb SD van presentar concentracions elevades de MDA ($0,9 \pm 0,7$ Nmol/ml; $p < 0,009$) en comparació amb el grup d'adults CN ($0,5 \pm 0,4$ Nmol/ml). Es va

*Autor per correspondència.

Correu electrònic: biomolecula@hotmail.com (C.J. Chávez).

observar anormalitat de l'IMC en el 72,4% (n = 21) dels adults amb SD. Es van apreciar altes concentracions de MDA ($1,3 \pm 1,0$ Nmol/ml) en adults amb SD i sobrepès (IMC de $27,5 \pm 1,3$), amb una reducció no significativa en adults obesos amb SD.

Conclusions: Malgrat que s'ha comunicat una reducció d'enzims antioxidants en adults sense SD greument obesos, l'efecte de la dosi gènica podria contribuir a reduir la peroxidació lipídica en adults amb SD obesos, sense constituir un factor protector de les seves conseqüències patològiques.

© 2011 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicat per Elsevier España, S.L. Tots els drets reservats.

KEYWORDS

Down's syndrome;
Lipid peroxidation;
Obesity

Body mass index changes and lipid peroxidation in adults with Down's syndrome

Abstract

Introduction and objective: Trisomy 21 or Down's syndrome (DS) is the most common cause of mental retardation of chromosomal origin, in which obesity is a public health problem. Obesity is a pro-oxidant state associated with lipid peroxidation and alterations of antioxidant mechanisms. The effect of gene dosage has been linked to oxidative stress in DS. The objective of this study was to determine the status of lipid peroxidation and changes in body mass index (BMI) in adults with DS.

Patients and method: A prospective and cross-sectional study was conducted on 50 adult subjects (31.0 ± 6.3 years) with normal karyotype (NK) and 29 adults with DS (28.0 ± 8.7 years), randomly selected.

Results: The serum levels of malondialdehyde (MDA) were analysed by thiobarbituric acid derivatives. The BMI was determined in adults with DS. The data were analysed using the SPSS 15 statistical program, using a 95% confidence interval (CI), $P < .05$.

Adults with DS showed high concentrations of MDA (0.9 ± 0.7 nmol / ml, $P < .009$) compared to adult NK group (0.5 ± 0.4 nmol / ml). Abnormality was observed in 72.4% of BMI (n = 21) of adults with DS. Elevated concentrations of MDA (1.3 ± 1.0 nmol / ml) were seen in adults with DS and overweight (BMI = 27.5 ± 1.3), showing no significant decrease in obese adults with DS.

Conclusion: Although a reduction of antioxidant enzymes in severely obese adults without DS has been reported, the effect of gene dosage may be a contributing factor in reducing lipid peroxidation in obese adults with DS, without being a protective factor of its pathological consequences.

© 2011 Fundació Catalana Síndrome de Down. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducció

La prevalença d'obesitat i sobrepès continua en augment a tot el món: més de 1.000 milions d'adults tenen sobrepès i almenys 300 milions d'aquests són obesos¹. L'obesitat no només causa problemes greus de salut individual, sinó que també suposa una càrrega econòmica substancial per a la societat. D'acord amb les estimacions actuals, gairebé el 70% dels adults als Estats Units i més del 60% al Regne Unit presenten sobrepès, la meitat dels quals són obesos^{2,3}. L'augment del consum d'aliments d'alta densitat energètica i la reducció dels nivells d'activitat física s'han reconegut com els principals factors relacionats amb l'epidèmia d'obesitat accelerada, de manera que constitueixen factors de risc modificables importants per a la major part de causes principals de discapacitat i mortalitat als països d'Amèrica Llatina, sobretot les malalties cardiovasculars, la diabetis mellitus, l'osteoartritis i certs tipus de càncer⁴.

Malauradament, ara per ara a Veneçuela no disposem d'estadístiques adients de la prevalença d'obesitat; de tota manera, en poblacions llatinoamericanes, les estimacions de la prevalença d'obesitat han presentat una gran variabilitat, des del 9,9 fins al 35,7%^{4,5}. Un fet que cal considerar és la ràpida globalització de l'estil de vida occidentalitzat que ha contribuït a aquesta epidèmia d'obesitat emergent; això no obstant, no vol dir que tothom que es trobi en l'entorn propici presentarà obesitat, i cal subratllar el caràcter multifactorial de la malaltia^{4,6}. De fet, l'obesitat apareix per l'acció conjunta de múltiples factors genètics i ambientals, és a dir, el medi ambient propici per a l'obesitat n'augmenta el risc, sobretot en les persones que ja en són genèticament susceptibles⁶.

La trisomia 21 o síndrome de Down (SD) és l'aneuploidia i causa de deficiència mental d'origen genètic més freqüent a tot el món, que afecta aproximadament 1/700-800 persones nascudes vives⁷. La SD s'origina per la còpia extra del cromosoma 21, que comporta la sobreexpressió o efecte de

dosi gènica a la seva regió crítica (21q22.3) i a la resta del seu braç llarg⁸. La susceptibilitat d'obesitat i sobrepès en la SD representa un problema de salut pública en comparació amb altres grups de població amb deficiència mental d'origen genètic⁹. La causa d'obesitat en la SD encara no és clara; tanmateix, com a causa probable se n'ha proposat una taxa metabòlica baixa en repòs¹⁰.

L'obesitat s'associa amb alteracions del metabolisme de la glucosa, lípids i lipoproteïnes, cosa que augmenta el risc cardiovascular i l'estrès oxidatiu¹¹. Aquest últim s'origina a partir d'un desequilibri entre la producció d'espècies reactives d'oxigen (ERO) i la capacitat antioxidant d'enzims i vitamines presents en l'organisme¹².

L'obesitat constitueix un factor de risc independent per a la reducció de l'activitat d'enzims antioxidants i es relaciona amb concentracions més baixes d'antioxidants sèrics¹³. Alguns marcadors d'estrès oxidatiu estan relacionats amb l'índex de massa corporal (IMC), amb la qual cosa es demostren correlacions altes en individus adults citogenèticament normals (CN)¹⁴. En nens i joves sense SD, s'ha demostrat que l'augment de l'IMC es relaciona amb un augment gradual de les concentracions de l'enzim superòxid dismutasa Cu/Zn (SOD), així com de substàncies reactives a l'àcid tiobarbitúric i hidroperòxids¹⁵. En adults sense SD, l'augment dels valor de l'IMC s'associa a concentracions més baixes de SOD i a l'augment de marcadors de peroxidació lipídica¹⁵.

La peroxidació lipídica és un procés autocatalític que constitueix una important conseqüència biològica del dany cel·lular oxidatiu¹⁶. Les ERO exerceixen l'efecte citotòxic a través de la peroxidació d'àcids grassos poliinsaturats a les membranes cel·lulars, amb la qual cosa aquestes es trenquen per l'alteració de la seva permeabilitat i integritat¹⁷. El malondialdehid (MDA) és l'aldehid més abundant que resulta de la peroxidació lipídica; per la seva alta reactivitat química, pot contribuir a l'estrès oxidatiu i així provocar alteracions cel·lulars, tant estructurals com funcionals. D'aquesta manera, el MDA en sang es pot considerar un marcador fiable de peroxidació lipídica¹⁷.

En la SD, la sobreexpressió del gen que codifica l'enzim SOD (21q22.1) està relacionada amb l'efecte de dosi gènica i l'augment de l'activitat de SOD en diversos teixits d'individus amb SD¹². La dismutació de l'anió superòxid per l'enzim SOD en individus amb SD causa l'acumulació de peròxid d'hidrogen (H_2O_2) no metabolitzat exposat a metalls de transició (reacció de Fenton), els quals desencadenen la producció del radical hidroxil¹⁸, que és altament reactiu i àvid per induir dany cel·lular a través de l'alteració de macromolècules pertanyents a la membrana cel·lular¹⁷.

En conseqüència, l'obesitat i la SD constitueixen un problema de salut pública prevalent en la població mundial i, tenint en compte la presència d'estrès oxidatiu en totes dues condicions, aquesta investigació té l'objectiu de determinar la prevalença d'alteracions de l'IMC i analitzar l'estat de peroxidació lipídica en un grup d'individus adults amb SD a Maracaibo (Veneçuela).

Materials i mètodes

Es va dur a terme un estudi prospectiu i transversal en una mostra probabilística de 79 individus de 18 a 48 anys, homes

i dones, constituït per 50 individus CN (26 dones i 24 homes), i 29 individus amb SD (13 dones i 16 homes) d'acord amb l'avaluació citogenètica, seleccionats aleatòriament a l'Escola Especial-Granja de la Fundación de Padres i Niños con Retardo Mental (FUNPAR) de Maracaibo (Veneçuela), durant el segon semestre de l'any 2009. Aquest estudi va rebre l'aprovació del Consejo Técnico del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina i de la Comisión Científica del Consejo de Desarrollo Científico i Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ), amb el número CC-0048-09. A més, el va aprovar la junta directiva dels respectius centres d'educació. També es va obtenir el consentiment informat per escrit dels pares o representants legals.

El criteri principal d'inclusió es va basar en individus CN (46 XX o XY) i individus amb SD (47 XX o XY + 21) en funció de l'anàlisi del cariotip dels participants en l'estudi, que va dur a terme l'especialista tècnic en citogenètica del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia.

L'avaluació clínica la va dur a terme personal mèdic qualificat i els criteris d'exclusió van ser els següents: individus amb un mínim d'un episodi de temperatura axil·lar per sobre dels 37 °C durant els darrers 15 dies, amb resultats positius en malalties vasculars, endocrines, hepàtiques, renals o en qualsevol malaltia aguda o crònica; l'ús de medicaments antioxidants, antibiòtics o esteroides (durant el mes anterior a l'estudi).

L'avaluació nutricional antropomètrica la va dur a terme una llicenciada en Nutrició i Dietètica; hi va considerar variables com l'edat, el sexe, el pes i la talla per establir l'IMC, i per a l'anàlisi va fer servir referències antropomètriques recomanades per l'Organització Mundial de la Salut¹⁹. No es van tenir en compte els individus adults CN per a l'anàlisi antropomètrica, perquè, per les seves diferències de potencial genètic de creixement, no eren comparables amb individus adults amb SD.

Es va obtenir una mostra de sang per punció venosa perifèrica al cap de com a mínim 8 hores de dejú. La sang es va recollir en un tub sense anticoagulant, es va centrifugar (3.000 rpm × 10 min) per obtenir-ne sèrum i, posteriorment, es va separar en un tub d'ependorf per determinar-ne el malondialdehid. Les mostres es van protegir de la llum durant el procediment d'extracció i tractament.

La concentració de MDA es va determinar en mostres de sèrum per mitjà de la tècnica de reacció de l'àcid tiobarbitúric descrita per Ohkawa et al²⁰. El procediment va ser el següent: es van fer reaccionar 200 µl de sèrum amb 1,5 ml d'àcid acètic (20%), 1,5 ml d'àcid tiobarbitúric (0,8%) i 0,6 ml d'aigua bidestil·lada. La mescla es va posar en un recipient amb aigua en ebullició durant 60 minuts. Després de la incubació, les mostres es van refredar en aigua-gel i s'hi van afegir 1 ml de KCl (2% p/v) i 5 ml d'una mescla de butanol/piridina (15:1 v/v), que es van barrejar amb vòrtex i es van centrifugar a 2.000 rpm durant 10 minuts. Es va recollir la interfase superior i es va llegir a 532 nm en un espectrofotòmetre (Jaenway 6300, Cielovista, Califòrnia [Estats Units]). Com a estàndard de MDA, es va fer servir el reactiu TEP (1, 1, 3,3-tetraetoxipropà). Els càlculs de la concentració de MDA es van determinar fent-ne servir el coeficient d'extinció ($1,54 \times 10^5$ M⁻¹ cm⁻¹) i expressant-lo en nanomols per mil·lilitre.

L'anàlisi estadística de les dades es va dur a terme amb l'ajuda dels sistemes d'anàlisi estadística informatitzada (SPSS versió 15.0 per a Windows). Les dades obtingudes es van expressar com a mitjana $\pm$ desviació estàndard i percentatges. Per tal d'estimar les diferències entre els valors mitjans de les concentracions sèriques de MDA dels individus CN i amb SD, es va utilitzar la prova de la t d'Student per a dades no emparellades. Així mateix, es va utilitzar ANOVA per determinar les diferències entre els valors mitjans de les concentracions sèriques de MDA dels individus amb SD i presència d'alteracions en l'IMC, considerant el 95% com a índex de fiabilitat estadística i una $p < 0,05$ com a significació estadística.

Resultats

En aquest estudi es van avaluar 79 individus adults d'ambdós sexes i d'edats entre els 18 i els 48 anys. Es van analitzar 50 individus (46 XX o XY) CN ($31,0 \pm 6,3$ anys) i 29 individus adults (47 XX o XY+ 21) amb SD ($28,0 \pm 8,7$ anys).

A la taula 1 figuren els valors mitjans de les característiques antropomètriques d'individus adults amb SD. Cal observar que els individus adults amb SD van presentar un augment dels valors mitjans de l'IMC superior a l'interval de normalitat estandarditzat per a la població d'individus CN.

A la taula 2 figuren els valors de les concentracions sèriques de MDA en adults CN i individus adults amb SD. S'observa que els individus adults amb SD van presentar valors mitjans de concentracions sèriques altes de MDA ($0,9 \pm 0,7$ Nmol/ml), estadísticament significatives ($p \leq 0,009$), en comparació amb el grup d'adults CN ($0,5 \pm 0,4$ Nmol/ml).

A la taula 3 es presenta la distribució de mitjanes de concentracions sèriques de MDA d'acord amb el diagnòstic nutricional antropomètric d'individus adults amb SD d'acord amb l'IMC. S'observa que les concentracions sèriques de MDA mostren mitjanes més altes en individus amb sobrepès ($1,3 \pm 1,0$ Nmol/ml); tanmateix, aquest augment no va ser significatiu ($p \geq 0,05$). Només el 27,6% ($n = 8$) dels individus amb SD es van classificar dins de l'interval de la normalitat. No obstant això, es va observar una distribució sumatòria anormal de l'IMC en el 72,4% ($n = 21$) dels individus adults amb SD i una tendència a la disminució de les concentracions sèriques de MDA amb l'augment de l'obesitat.

Discussió

En aquesta investigació, els valors mitjans de l'IMC d'individus adults amb SD van augmentar per sobre de l'interval de normalitat estandarditzat per a la població d'individus CN de Veneçuela. No obstant això, cal subratllar que entre la població amb SD hi ha una alta prevalença d'obesitat, sobretot en l'adolescència, i això es relaciona amb una velocitat d'increment de pes més gran que de talla, des dels 3 anys, probablement associada amb la susceptibilitat genètica de presentar alteracions de l'IMC^{21,22}. La resta d'aspectes que cal considerar són el sedentarisme i els hàbits d'alimentació inadequats, similars als que s'observen en la població general²³; tanmateix, les característiques fisiopa-

Taula 1 Característiques antropomètriques generals d'individus adults amb síndrome de Down (47 XX o XY+21)

Variables antropomètriques	DE (n = 29)
Edat, anys	28,0 $\pm$ 8,7
Pes, kg	67,2 $\pm$ 15,4
Talla, cm	148,2 $\pm$ 8,5
IMC, kg/m ²	30,8 $\pm$ 8,2

DE: desviació estàndard; IMC: índex de massa corporal. Dades expressades com a mitjana $\pm$ desviació estàndard.

Taula 2 Mitjanes de concentracions sèriques de malondialdehid en adults citogenèticament normals (46 XX o XY) i individus adults amb síndrome de Down (47 XX o XY+21)

MDA	CN (n = 50)	DE (n = 29)	t	p
Nmol/ml	0,5 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,7	2,65	0,009*

CN: citogenèticament normals; DE: desviació estàndard; MDA: malondialdehid.

Dades expressades com a mitjana $\pm$ desviació estàndard.

* Prova de la t d'Student.

Taula 3 Prevalença d'alteracions de l'IMC i mitjanes de concentracions sèriques de malondialdehid d'individus adults amb síndrome de Down (47 XX o XY+21) en funció de l'IMC

	n	MDA (Nmol/ml)	IMC	Percentatge
Normal	8	0,8 $\pm$ 0,7	23,0 $\pm$ 1,3	27,6
Sobrepès	7	1,3 $\pm$ 1,0*	27,5 $\pm$ 1,3	24,1
Obesitat lleu	7	0,8 $\pm$ 0,3	31,9 $\pm$ 0,6	24,1
Obesitat moderada	4	0,7 $\pm$ 0,4	35,7 $\pm$ 0,6	13,8
Obesitat greu	3	0,5 $\pm$ 0,8	50,3 $\pm$ 5,1	10,3

IMC: índex de massa corporal; MDA: malondialdehid.

Dades expressades com a mitjana $\pm$ desviació estàndard i percentatges.

*ANOVA $p \geq 0,05$.

tològiques de l'individu amb SD afecten la capacitat per participar en activitats físiques, ja que tenen menys força muscular i pitjors condicions cardiovasculars en comparació amb individus amb deficiència mental causada per altres factors²³. En conseqüència, la inactivitat física augmenta el risc per a individus amb SD de presentar complicacions de la salut, entre les quals destaca l'obesitat²³.

La prevalença d'alteracions de l'IMC en adults amb deficiència mental és més gran que la que s'observa en la població general. En estudis previs s'ha observat una prevalença d'obesitat en adults amb deficiència mental entre el 10 i el 26%, amb una prevalença més alta en dones que en

homes^{24,25}. Així mateix, s'ha esbrinat que la prevalença d'obesitat augmenta amb l'edat. Finalment, destaca que la prevalença d'obesitat és més baixa en persones que viuen en centres d'atenció diària, en comparació amb individus que viuen amb la família²⁴.

En aquesta investigació es va plantejar la pregunta següent: per què no seleccionem controls amb el mateix interval de pes que el dels pacients amb SD? És pertinent assenyalar que la velocitat de creixement en talla entre individus CN i individus amb SD és definitivament dissemblant; en conseqüència, els estàndards de creixement per a la població general adulta no són adequats per a l'avaluació nutricional antropomètrica de pacients amb SD, ja que es faria una comparació errònia de l'estat nutricional antropomètric. És important ressaltar que l'adult amb SD generalment ha tingut afectació del creixement en talla, per la qual cosa la possibilitat que sigui obès és molt alta a costa de la seva talla baixa, tenint en compte a més que el pes és una variable que canvia amb molta facilitat. Malgrat l'existència de distribucions específiques que ja s'han desenvolupat en alguns països, no hi ha registres d'estudis duts a terme a Veneçuela en què s'hagin recopilat el pes i la distribució de l'alçada d'una mostra representativa d'individus adults amb SD. La necessitat d'utilitzar les distribucions originades específicament per a aquest grup es basa en el reconeixement que el seu creixement i desenvolupament és diferent.

Actualment encara no s'ha descobert una corba apropiada per avaluar l'estat nutricional dels individus amb SD veneçolans, per la qual cosa s'ha proposat l'ús d'alguns estàndards de creixement internacionals per especialistes en l'àrea de la nutrició²⁶.

“L'obesitat ha de considerar-se un estat d'estrès oxidatiu.” Hi ha evidència científica d'alteracions en els mecanismes antioxidants, tant en humans obesos CN, com en models animals d'experimentació dissenyats per a obesitat^{27,28}. Tant Olusi¹³ com Ozata et al²⁷ van descobrir que el SOD i l'activitat del glutatió peroxidasa eren inferiors en persones obesos CN, en comparació amb persones no obesos CN. Aquesta troballa també es va confirmar en persones CN amb obesitat greu, cosa que indica que l'obesitat en un organisme sense trisomia 21 provoca la incapacitat de proporcionar concentracions adients d'enzims antioxidants per compensar la producció d'ERO, i condiciona la formació de malondialdehid com a producte oxidant de la peroxidació lipídica de les membranes cel·lulars²⁸.

En l'estudi es va determinar la presència de concentracions sèriques significativament altes de MDA en individus adults amb SD en comparació amb el grup d'adults CN. En la SD, la sobreexpressió de gens d'un cromosoma 21 extra induïx un fenomen anomenat “efecte de dosi gènica”, relacionat amb la majoria d'esdeveniments fisiopatològics de la SD¹². A partir d'aquest fet, diversos estudis han assenyalat que l'efecte de dosi gènica induïx l'augment de la sobreexpressió del gen que codifica l'enzim SOD localitzat a la regió (21q22.1), prop de la regió crítica del SD (21q22.3), determinant així un increment de l'activitat enzimàtica de SOD superior a la d'individus CN en diversos teixits (sang, pell, cervell i fetge, entre d'altres) portadors de cèl·lules trisòmiques^{12,29,30}. En individus amb SD, l'augment de l'activitat de l'enzim glutatió peroxidasa sembla ser el resultat

d'un mecanisme de regulació secundària, perquè el gen del glutatió peroxidasa es troba al cromosoma 3³¹. L'augment de l'activitat del glutatió peroxidasa està induït, probablement, per les altes concentracions de H₂O₂, substrat d'aquest enzim. L'increment de les activitats de SOD i glutatió peroxidasa en eritròcits i neutròfils de persones amb SD coincideix amb els resultats d'altres estudis³¹.

En aquest ordre d'idees, l'augment de l'activitat enzimàtica de SOD desencadena la inestabilitat en la producció d'ERO com a conseqüència de l'excés en la dismutació del radical superòxid, amb la qual cosa augmenta la concentració del substrat prooxidant H₂O₂, la descomposició del qual dóna lloc al radical hidroxil, una de les ERO amb més avidesa que contribueix a la instauració d'estrès oxidatiu i peroxidació lipídica³².

L'enzim SOD normalment pot reduir les concentracions excessives del radical superòxid i protegir les cèl·lules de l'estrès oxidatiu. Tanmateix, en les cèl·lules sense concentracions excessives de superòxid, la sobreexpressió SOD podria causar més danys que beneficis, i la seva expressió no regulada s'ha associat estadísticament amb la SD.

Actualment s'ha demostrat una nova via per a la regulació de l'expressió de SOD a través de la regió crítica de la SD (DSCR). S'ha confirmat que existeix una regulació ascendent de calcipresina humana 1 o proteïna de la regió crítica 1 de la SD (DSCR1) durant l'estrès oxidatiu, que induïx l'augment significatiu de les concentracions de SOD fins al 78% de la seva activitat en estats de malaltia que presenten inflamació crònica, com es descriu en l'obesitat^{30,33,34}.

La calcipresina humana 1 està codificada per un segment del cromosoma 21 que es duplica en individus amb SD. Ara s'ha demostrat que DSCR1 pertany a una nova família de gens que s'uneixen i inhibeixen calcineurina, un enzim de tipus fosfatasa serina/treonina activada per calci/calmodulina, important en les vies de transducció de senyals eucariotes. La calcineurina té una funció molt destacada en la resposta cel·lular a diferents senyals extracel·lulars i estrès ambiental; alhora, és important en la regulació de l'apoptosi, processos de memòria, diferenciació i creixement del múscul cardíac i esquelètic^{30,33}. La calcipresina humana 1 pot regular l'activitat de la calcineurina, per la qual cosa és probable que participi com a antagonista en molts dels processos anteriors, contribuint així a la patogènesi de la SD³⁰.

La tendència a la reducció de les concentracions de MDA en individus amb obesitat greu observada en aquest estudi, fins i tot sense ser estadísticament significativa, probablement relacionada amb la mida reduïda de la mostra, potser s'associï amb elements de regulació de SOD a través de la regió crítica de la SD. L'obesitat, lluny de ser un factor protector de l'estrès oxidatiu en individus amb SD greument obesos, aportaria elements activadors (estrès oxidatiu, inflamació) de la via de calcipresina 1-calcineurina-SOD, afavorint així una aparent reducció de l'estrès oxidatiu, el reflex del qual és una afectació complicada de vies relacionades amb els processos biològics importants esmentats.

No es coneix el mecanisme pel qual DSCR1 pot regular l'expressió de SOD, tot i que hi ha indicis que la proteïna (calcipresina 1) també pot ser un factor de transcripció. Ara per ara, la calcipresina 1 ha demostrat que s'uneix al lloc actiu i disminueix l'activitat de la calcineurina³³. Tanma-

teix, la unió i regulació de la calcineurina podrien no ser l'única funció o almenys la funció principal del producte del gen *DSCR1*³³.

En conclusió, malgrat que s'ha comunicat una reducció d'enzims antioxidants i un augment de l'estrès oxidatiu en adults sense SD greument obesos, l'efecte de la dosi gènica pot ser un factor contributiu en la reducció de la peroxidació lipídica que és apodíctica en adults amb SD obesos, sense constituir un factor protector dels seus resultats patològics. En conseqüència, malgrat que les persones amb SD poden tenir menys factors de risc cardiovasculars que altres individus amb discapacitat intel·lectual sense SD, l'augment continu de l'esperança de vida de la població amb SD, associat amb alteracions de l'IMC, constitueix un problema de salut de cara al futur³⁵. És pertinent assenyalar que la implementació d'una dieta saludable i rica en antioxidants, així com l'activitat física, disminueixen el risc de presentar complicacions de la salut per a individus amb SD, com ara l'obesitat tractada en aquesta investigació. Finalment, cal recordar que no hi ha cap suplement nutritiu màgic que per si sol resolgui les alteracions nutricionals i l'estrès oxidatiu que presenta aquesta població genèticament desfavorida. En realitat seran les cures i atencions dels familiars o cuidadors i l'equip mèdic els qui marcaran la diferència.

Agraïments

Aquest treball va ser finançat pel Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universitat del Zulia. Volem dedicar el nostre agraïment a l'Escuela Especial-Granja de la Fundación de Padres y Niños con Retardo Mental (FUNPAR) de Maracaibo (Veneçuela): aquest treball és per a vostès.

Bibliografia

- Won Yun J. Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review. *Phytochemistry*. 2010;71:1625-41.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2008 - with Chartbook on Trends in the Health of Americans. Bethesda, MD: Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
- International Association for the Study of Obesity. 2009. Disponible a: <http://www.iaof.org/>
- Bautista LE, Casas JP, Herrera VM, Miranda JJ, Perel P, Pichardo R, et al. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *Obes Rev*. 2009;10:364-70.
- Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev*. 2001;2:99-106.
- Coe N, Naggert J. Obesity: Genetics. 2006. eLS. doi:10.1038/npg.els.0005567.
- Rachidi M, Lopes C. Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: a consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:168-82.
- Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: Impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2007;81:475-91.
- Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003;361:1281-9.
- Elshorbagy AK, Smith AD, Kozich V, Refsum H. Cysteine and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:473-81.
- Tinahones FJ, Murri-Pierri M, Garrido-Sánchez L, García-Almeida JM, García-Serrano S, García-Arnés J, et al. Oxidative stress in severely obese persons is greater in those with insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:240-6.
- De Haan JB, Susil B, Pritchard M, Kola I. An altered antioxidant balance occurs in Down syndrome fetal organs: implications for the "gene dosage effect" hypothesis. *J Neural Transm Suppl*. 2003;67:67-83.
- Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes*. 2002;26:1159-64.
- Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:434-9.
- Karaouzene N, Merzouk H, Aribi M, Merzouk SA, Yahia Berrouiguet A, Tessier C, et al. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:792-9.
- Barrera G, Pizzimenti S, Dianzani MU. Lipid peroxidation: control of cell proliferation, cell differentiation and cell death. *Mol Aspects Med*. 2008;29:1-8.
- Casado A, López-Fernández ME, Ruiz R. Lipid peroxidation in Down syndrome caused by regular trisomy 21, trisomy 21 by Robertsonian translocation and mosaic trisomy 21. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45:59-62.
- Sinha S. Anti-oxidant gene expression imbalance, aging and Down syndrome. *Life Sci*. 2005;76:1407-26.
- De Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:650-8.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95:351-8.
- Styles M, Cole T, Dennos J, Preece M. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child*. 2002;87:104-8.
- Núñez L, Fuentes M, López A, Figueroa de Quintero O, Soto de Sanabria I. Crecimiento y estado nutricional de niños venezolanos con Síndrome de Down. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2006;69:161-8.
- Mahy J, Shields N, Taylor NF, Dodd KJ. Identifying facilitators and barriers to physical activity for adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54:795-805.
- Bell AJ, Bhate MS. Prevalence of overweight and obesity in Down's syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. *J Intellect Disabil Res*. 1992;36(Pt 4):359-64.
- Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R. Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res*. 2005;49(Pt 2):125-33.
- Lopes Taís de S, Ferreira Daniele M, Pereira Rosângela A, Veiga Gloria V da, Marins Vania MR de. Assessment of anthropometric indexes of children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:350-6.
- Ozata M, Mergen M, Oktenli C, Aydin A, Sanisoglu SY, Bolu E, et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem*. 2002;35:627-31.
- Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:813-39.
- Casado A, López-Fernández M, Ruiz R. Marcadores de estrés oxidativo en el síndrome de Down. *Rev Med Int Sind Down*. 2005;9:18-25.

30. Ermak G, Cheadle C, Becker KG, Harris CD, Davies KJ. DSCR1 (Adapt78) modulates expression of SOD1. *FASEB J.* 2004;18:62-9.
31. Muchová J, Sustrová M, Garaiová I, Liptáková A, Blazíček P, Kvasnicka P, et al. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients. *Free Radic Biol Med.* 2001;31:499-508.
32. Shah A, Channon K. Free radicals and redox signaling in cardiovascular disease. *Heart.* 2004;90:485.
33. Chan B, Greenan G, McKeon F, Ellenberger T. Identification of a peptide fragment of DSCR1 that competitively inhibits calcineurin activity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:13075-80.
34. Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:595-603.
35. González-Agüero A, Ara I, Moreno LA, Vicente-Rodríguez G, Casajús JA. Fat and lean masses in youths with Down syndrome: Gender differences. *Res Dev Disabil.* 2011;32:1685-93.

Fe d'errades

En l'editorial "Investigació clínica i nivell assistencial excel·lents" [Rev Med Int Sindr Down. 2012;16(1):1-2], de S. Videla, s'ha detectat un error en el títol.
El títol correcte és el següent: "Investigació clínica i nivell assistencial d'excel·lència".