



REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Alteraciones del índice de masa corporal y peroxidación lipídica en individuos adultos con síndrome de Down

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

^a Doctor en Ciencias Médicas, MgSc en Genética Médica, especialista en Neurología, médico cirujano, Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^b Doctor en Ciencias Médicas, MgSc en Gastroenterología Infantil y Nutrición Pediátrica en Latinoamérica, médico cirujano, Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^c Especialista en Nutrición Clínica, licenciada en Nutrición y Dietética, Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^d MgSc en Genética Humana, licenciado en Química y Biología, Laboratorio de Bioquímica Genética, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^e Doctora en Ciencias Médicas, MgSc en Inmunología, médica cirujana, Laboratorio de Investigación en Malnutrición Infantil, Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

^f MgSc en Genética Humana, licenciada en Bioanálisis, Posgrado de Inmunología Experimental, Facultad de Ciencias, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Recibido el 15 de noviembre de 2011; aceptado el 12 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Peroxidación lipídica;
Obesidad

Resumen

Introducción y objetivo: La trisomía 21 o síndrome de Down (SD) es la causa más frecuente de deficiencia mental de origen cromosómico. En los pacientes afectados de SD, la obesidad es un problema de salud pública. La obesidad es un estado prooxidante, asociado con peroxidación lipídica y alteración de mecanismos antioxidantes. El efecto de dosis génica en SD se ha relacionado con estrés oxidativo. El objetivo de este estudio fue determinar el estado de peroxidación lipídica y alteraciones del índice de masa corporal (IMC) en adultos con SD.

Pacientes y método: Se realizó un estudio prospectivo y transversal, en 50 adultos ($31,0 \pm 6,3$ años) citogenéticamente normales (CN) y 29 adultos con SD ($28,0 \pm 8,7$ años), seleccionados aleatoriamente. Se cuantificaron concentraciones séricas de malondialdehído (MDA) mediante derivados de ácido tiobarbitúrico. Asimismo, se determinó el IMC en adultos con SD. El análisis estadístico requirió SPSS 15, con un intervalo de confianza del 95%, $p < 0,05$.

Resultados: Los adultos con SD presentaron concentraciones elevadas de MDA ($0,9 \pm 0,7$ Nmol/ml; $p < 0,009$) respecto al grupo de adultos CN ($0,5 \pm 0,4$ Nmol/ml). Se observó

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: biomolecula@hotmail.com (C.J. Chávez).

anormalidad del IMC en el 72,4% (n = 21) de los adultos con SD. Además, se apreciaron concentraciones elevadas de MDA ($1,3 \pm 1,0$ Nmol/ml) en adultos con SD y sobrepeso (IMC de $27,5 \pm 1,3$ kg/m²), y se observó una disminución no significativa en adultos obesos con SD.

Conclusión: Aunque se ha reportado una reducción de enzimas antioxidantes en adultos sin SD gravemente obesos, el efecto de dosis génica podría contribuir a reducir peroxidación lipídica en adultos con SD obesos, sin representar un factor protector de sus consecuencias patológicas.

© 2011 Fundació Catalana Síndrome de Down. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

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.

Introducción

La prevalencia de obesidad y sobrepeso sigue aumentando en todo el mundo, más de 1.000 millones de adultos presentan sobrepeso y al menos 300 millones de ellos son obesos¹. La obesidad no sólo causa graves problemas de salud individual, sino también impone una carga económica sustancial en las sociedades. Según estimaciones actuales, casi el 70% de los adultos en Estados Unidos y más del 60% en el Reino Unido tienen sobrepeso, la mitad de ellos son obesos^{2,3}. El aumento en el consumo de alimentos de alta densidad energética y la reducción en los niveles de actividad física se han reconocido como los principales factores relacionados con la epidemia acelerada de obesidad, que constituye un importante factor de riesgo modificable para la mayoría de las principales causas de discapacidad y mortalidad en los países de América Latina, en particular las enfermedades

cardiovasculares, la diabetes mellitus, la osteoartritis y ciertos tipos de cáncer⁴.

Desafortunadamente, en Venezuela actualmente se carece de estadísticas apropiadas de prevalencia de obesidad; sin embargo, las estimaciones de la prevalencia de obesidad han mostrado una gran variabilidad en poblaciones latinoamericanas, que van desde el 9,9 hasta el 35,7%^{4,5}. Un hecho a considerar es la rápida globalización del estilo de vida occidentalizado, que ha facilitado esta epidemia de obesidad emergente; no obstante, no todas las personas, aun en el entorno propicio, presentará obesidad, lo cual pone de relieve el carácter multifactorial de la enfermedad^{4,6}. De hecho, la obesidad se presenta a través de la acción conjunta de múltiples factores genéticos y ambientales, es decir, el medio ambiente propicio a la obesidad aumenta el riesgo de ésta, en particular en aquéllos que ya son genéticamente susceptibles⁶.

La trisomía 21 o síndrome de Down (SD) constituye la aneuploidía y causa de deficiencia mental de origen genético más frecuente en la población mundial, que afecta aproximadamente a 1/700-800 nacidos vivos⁷. El SD se origina por una copia extra del cromosoma 21, que implica la sobreexpresión o efecto de dosis génica en su región crítica (21q22.3) y en el resto de su brazo largo⁸. La susceptibilidad de obesidad y sobrepeso en el SD representa un problema de salud pública cuando se compara con otros grupos de población con deficiencia mental de origen genético⁹. La causa de obesidad en el SD aún no está clara; sin embargo, se ha propuesto una baja tasa metabólica en reposo como causa probable¹⁰.

La obesidad está asociada a alteraciones del metabolismo de la glucosa, los lípidos y las lipoproteínas, que aumentan el riesgo cardiovascular y el estrés oxidativo¹¹. Este último se origina en un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad antioxidante de enzimas y vitaminas presentes en el organismo¹².

La obesidad es un factor de riesgo independiente para la reducción de la actividad de enzimas antioxidantes y se relaciona con concentraciones menores de antioxidantes séricos¹³. Algunos marcadores de estrés oxidativo están relacionados con el índice de masa corporal (IMC), lo cual indica correlaciones altas en individuos adultos citogenéticamente normales¹⁴. En niños y jóvenes sin SD, se ha demostrado que el aumento del IMC se relaciona con un incremento gradual de las concentraciones de la enzima superóxido-dismutasa Cu/Zn (SOD), así como sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico e hidroperóxidos¹⁵. En adultos sin SD, el aumento de los valores del IMC se asocia a concentraciones más bajas de SOD, y aumento de marcadores de peroxidación lipídica¹⁵.

La peroxidación lipídica es un proceso autocatalítico que constituye una importante consecuencia biológica del daño celular oxidativo¹⁶. Las ERO ejercen su efecto citotóxico por medio de la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares, lo cual ocasiona ruptura de las membranas por alteración de su permeabilidad e integridad¹⁷. El malondialdehído (MDA) es el aldehído más abundante resultado de la peroxidación lipídica. Su alta reactividad química puede contribuir al estrés oxidativo, y provocar alteraciones celulares, tanto estructurales como funcionales; de este modo, el MDA en sangre pueden considerarse un marcador fidedigno de peroxidación lipídica¹⁷.

La sobreexpresión en el SD del gen que codifica la enzima SOD (21q22.1) guarda relación con el efecto de dosis génica y el aumento de la actividad de SOD en varios tejidos de individuos con SD¹². La dismutación del anión superóxido por la enzima SOD en individuos con SD causa la acumulación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) no metabolizado expuesto a metales de transición (reacción de Fentón), que desencadenan la producción del radical hidroxilo¹⁸, el cual es altamente reactivo y ávido por inducir daño celular a través de la alteración de macromoléculas pertenecientes a la membrana celular¹⁷.

En consecuencia, la obesidad y el SD constituyen un problema de salud pública prevalente en la población mundial. Considerando la presencia de estrés oxidativo en ambas condiciones, el presente estudio tiene por objeto determinar la prevalencia de alteraciones del IMC y analizar el estado de peroxidación lipídica en un grupo de individuos adultos con SD en Maracaibo (Venezuela).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y transversal, en una muestra probabilística de 79 individuos con edades entre los 18 y los 48 años de ambos sexos. La muestra estaba constituida por 50 individuos citogenéticamente normales (CN) (26 mujeres y 24 varones), y 29 individuos con SD (13 mujeres y 16 varones) que, a partir de una evaluación citogenética, fueron seleccionados al azar en la Escuela Especial-Granja de la Fundación de Padres y Niños con Retardo mental (FUNPAR), localizada en Maracaibo (Venezuela), durante el segundo semestre del año 2009. El presente estudio recibió la aprobación del Consejo Técnico del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina y la Comisión Científica del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ) con el N.º CC-0048-09. Asimismo, la Junta Directiva de los respectivos Centros de Educación también lo aprobó. Conjuntamente, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres, madres y/o representantes legales.

El criterio principal de inclusión estuvo constituido por individuos CN (46 XX o XY) e individuos con SD (47 XX o XY + 21) según el análisis del cariotipo de los participantes en el estudio, que lo realizó el especialista técnico en citogenética del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Genética Médica de la Universidad del Zulia.

La evaluación clínica la realizó personal médico capacitado, y se consideraron como criterios de exclusión: individuos con al menos un episodio de temperatura axilar mayor de 37 °C durante los últimos 15 días, con resultados positivos para enfermedades vasculares, endocrinas, hepáticas, renales o para cualquier enfermedad aguda o crónica; utilización de medicamentos antioxidantes, antibióticos y/o esteroides (en el mes anterior al estudio).

La evaluación nutricional antropométrica la elaboró una licenciada en Nutrición y Dietética, y se consideraron variables como la edad, el sexo, el peso y la talla para establecer el índice de masa corporal (IMC), para cuyo análisis se utilizaron referencias antropométricas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud¹⁹. En el análisis antropométrico se prescindió de los individuos adultos CN por no ser comparables con individuos adultos con SD, considerando sus diferencias de potencial genético de crecimiento.

Se obtuvo una muestra de sangre por punción venosa periférica, teniendo en cuenta que hubiesen transcurrido por lo menos 8 horas de ayuno. La sangre se recolectó en un tubo sin anticoagulante, sometido a centrifugación (3.000 rpm × 10 min) para obtener suero, que posteriormente se separó en tubo eppendorf para la determinación de MDA. Las muestras se protegieron de la luz durante el procedimiento de extracción y procesamiento.

La concentración de MDA se determinó en muestras de suero por medio de la técnica de reacción del ácido tiobarbitúrico descrita por Ohkawa et al²⁰. Se procedió del modo siguiente: se hicieron reaccionar 200 µl de suero con 1,5 ml de ácido acético (20%), 1,5 ml de ácido tiobarbitúrico (0,8%) y 0,6 ml de agua bidestilada. La mezcla se colocó durante 60 minutos en un recipiente con agua hirviendo. Al término de la incubación, las muestras se enfriaron en agua-hielo y se les agregó 1 ml de KCl (2% p/v) y 5 ml de una mezcla de butanol/piridina (15:1 v/v), mezclando en vórtex y centri-

fugando a 2.000 rpm durante 10 minutos. Se recolectó la interfase superior y se leyó a 532 nm en un espectrofotómetro (Jaenway 6300, Cielovista, California [Estados Unidos]). Se utilizó el reactivo TEP (1, 1, 3,3-tetraethoxypropane) como estándar de MDA. Los cálculos de la concentración de MDA se determinaron mediante su coeficiente de extinción ($1,54 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y se expresó como nanomoles por mililitro.

El análisis estadístico de los datos se realizó con la ayuda de los sistemas de análisis estadístico computarizado (SPSS versión 15.0 para Windows). Los datos obtenidos se expresaron como media \pm desviación estándar y porcentajes. Para estimar las diferencias entre los valores promedio de las concentraciones séricas de MDA de los individuos CN y con SD, se utilizó la prueba de la t de Student para datos no pareados; asimismo, se utilizó ANOVA para determinar las diferencias entre los valores promedio de las concentraciones séricas de MDA de los individuos con SD y presencia de alteraciones en el IMC, considerando el 95% como índice de confiabilidad estadística y una $p < 0,05$ como significación estadística.

Resultados

En el presente estudio se evaluó a 79 individuos adultos de ambos sexos y edades comprendidas entre los 18 y los 48 años. Se analizó a 50 individuos (46 XX o XY) CN ($31,0 \pm 6,3$ años) y 29 individuos adultos (47 XX o XY+ 21) con SD ($28,0 \pm 8,7$ años).

En la tabla 1 se muestran los valores promedio de las características antropométricas de individuos adultos con SD. Nótese que los individuos adultos con SD mostraron un aumento en los valores promedio del IMC por encima del rango de normalidad estandarizado para la población de individuos CN.

En la tabla 2 se presentan los valores de las concentraciones séricas de MDA en adultos CN e individuos adultos con SD. Nótese que los individuos adultos con SD mostraron valores promedio de concentraciones séricas elevadas de MDA ($0,9 \pm 0,7 \text{ Nmol/ml}$), estadísticamente significativas ($p \leq 0,009$), respecto al grupo de adultos CN ($0,5 \pm 0,4 \text{ Nmol/ml}$).

En la tabla 3 se indica la distribución de valores promedio de concentraciones séricas de MDA, según el diagnóstico nutricional antropométrico de individuos adultos con SD de acuerdo con el IMC. Obsérvese que las concentraciones séricas de MDA muestran valores promedio mayores en individuos con sobrepeso ($1,3 \pm 1,0 \text{ Nmol/ml}$); sin embargo, este aumento no resultó significativo ($p \geq 0,05$). Sólo el 27,6% ($n = 8$) de los individuos con SD fue clasificado dentro del rango de la normalidad. No obstante, se mostró una distribución sumatoria anormal del IMC en el 72,4% ($n = 21$) de los individuos adultos con SD, con lo que se aprecia una tendencia de disminución en las concentraciones séricas de MDA a mayor grado de obesidad.

Discusión

En la presente investigación, los valores promedio del IMC de individuos adultos con SD mostraron un aumento por

Tabla 1 Características antropométricas generales de individuos adultos con síndrome de Down (47 XX o XY+21)

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	DE (n = 29)
Edad, años	28,0 \pm 8,7
Peso, kg	67,2 \pm 15,4
Talla, cm	148,2 \pm 8,5
IMC, kg/m ²	30,8 \pm 8,2

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal. Datos expresados como media \pm desviación estándar.

Tabla 2 Valores promedio de concentraciones séricas de malondialdehído en adultos citogenéticamente normales (46 XX o XY) e individuos adultos con síndrome de Down (47 XX o XY+21)

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

CN: citogenéticamente normales; MDA: malondialdehído; SD: síndrome de Down.

Datos expresados como media \pm desviación estándar.

*Prueba de la t de Student.

Tabla 3 Prevalencia de alteraciones del IMC y valores promedio de concentraciones séricas de malondialdehído de individuos adultos con síndrome de Down (47 XX o XY+21) según el IMC

	n	MDA (Nmol/ml)	IMC	Porcentaje
Normal	8	0,8 \pm 0,7	23,0 \pm 1,3	27,6
Sobrepeso	7	1,3 \pm 1,0*	27,5 \pm 1,3	24,1
Obesidad leve	7	0,8 \pm 0,3	31,9 \pm 0,6	24,1
Obesidad moderada	4	0,7 \pm 0,4	35,7 \pm 0,6	13,8
Obesidad grave	3	0,5 \pm 0,8	50,3 \pm 5,1	10,3

IMC: índice de masa corporal; MDA: malondialdehído.

Datos expresados como media \pm desviación estándar y porcentajes

*ANOVA $p \geq 0,05$.

encima del rango de normalidad estandarizado para la población de individuos CN en Venezuela. No obstante, es de hacer notar que en la población con SD existe una prevalencia elevada de obesidad, sobre todo en la adolescencia. Esto se relaciona con una velocidad de incremento en peso mayor que en talla, desde los 3 años de edad, probablemente asociado con susceptibilidad genética a presentar alteraciones del IMC^{21,22}. Otros aspectos a considerar son el sedentarismo y los hábitos de alimentación inadecuados, similares a los observados en la población general²³. Sin embargo, las características fisiopatológicas del individuo con

SD afectan la capacidad para participar en actividades físicas, debido a que presentan una menor fuerza muscular y peores condiciones cardiovasculares, en comparación con individuos con deficiencia mental debida a otras causas²³. En consecuencia, la inactividad física aumenta el riesgo de individuos con SD de presentar complicaciones de salud, entre las que destaca la obesidad²³.

La prevalencia de alteraciones del IMC en adultos con deficiencia mental es mayor a la observada en la población general. En estudios previos se ha informado sobre una prevalencia de obesidad en adultos con deficiencia mental entre el 10 y el 26%, con una prevalencia mayor en mujeres que en varones^{24,25}. Asimismo, se ha encontrado que la prevalencia de obesidad aumenta con la edad. Al final, se destaca que la prevalencia de obesidad es menor en personas que viven en centros de cuidado diario, en relación con individuos que viven con sus familias²⁴.

La presente investigación planteó el interrogante siguiente: ¿por qué no seleccionar controles con el mismo rango de peso que los pacientes con SD?; es pertinente señalar que la velocidad de crecimiento en talla entre individuos CN e individuos con SD es definitivamente disímil; en consecuencia, los estándares de crecimiento para la población general adulta no son adecuados para la evaluación nutricional antropométrica de pacientes con SD, ya que se realizaría una comparación errónea del estado nutricional antropométrico. Es importante destacar que el adulto con SD generalmente ha tenido afectación del crecimiento en talla, por lo cual la posibilidad de que sea obeso es muy alta a expensas de su talla baja, considerando además que el peso es una variable que se modifica con mucha facilidad. A pesar de la existencia de distribuciones específicas que ya se han desarrollado en algunos países, no hay registros de estudios realizados en Venezuela que hayan compilado el peso y la distribución de la altura de una muestra representativa de individuos adultos con SD. La necesidad de utilizar las distribuciones originadas específicamente para este grupo se basa en el reconocimiento de que su crecimiento y desarrollo son diferentes.

Hasta la fecha, se desconoce una curva apropiada para evaluar el estado nutricional de los individuos con SD venezolanos, por lo cual especialistas en el área de nutrición han propuesto el uso de algunos estándares de crecimiento internacionales²⁶.

“La obesidad debe ser considerada un estado de estrés oxidativo”. Hay evidencia científica de alteraciones en los mecanismos antioxidantes, tanto en humanos obesos CN, como en modelos animales de experimentación diseñados para obesidad^{27,28}. Tanto Olusi¹³ como Ozata et al²⁷, encontraron que la SOD y la actividad de la glutatión peroxidasa fueron menores en personas obesas CN, en comparación con personas no obesas CN. Este hallazgo fue corroborado también en personas CN con obesidad grave, lo cual indica que la obesidad, en un organismo sin trisomía 21, ocasiona la incapacidad de proporcionar concentraciones adecuadas de enzimas antioxidantes para compensar la producción de ERO, condicionando la formación de MDA como producto oxidante de la peroxidación lipídica de las membranas celulares²⁸.

En el estudio, se determina la presencia de concentraciones séricas significativamente elevadas de MDA en indivi-

duos adultos con SD, respecto al grupo de adultos CN. En el SD, la sobreexpresión de genes contenidos en un cromosoma 21 extra inducen un fenómeno conocido como “efecto de dosis génica”, relacionado con la mayoría de los episodios fisiopatológicos del SD¹². A partir de este hecho, diversos estudios han señalado que el efecto de dosis génica induce el aumento en la sobreexpresión del gen que codifica la enzima SOD localizado en la región (21q22.1) cercana a la región crítica de SD (21q22.3), lo cual determina en varios tejidos (sangre, piel, cerebro, hígado, entre otros) portadores de células trisómicas un incremento en la actividad enzimática de SOD por encima de la observada en individuos CN^{12,29,30}. En individuos con SD, el aumento de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa, aparentemente, es resultado de un mecanismo de regulación secundaria, debido a que el gen de la glutatión peroxidasa se localiza en el cromosoma 3³¹. El aumento de la actividad de la glutatión peroxidasa es probablemente inducido por las concentraciones elevadas de H₂O₂, sustrato de esta enzima. El incremento en las actividades de SOD y glutatión peroxidasa en eritrocitos y neutrófilos de personas con SD son consistentes con los resultados de otros estudios³¹.

En este orden de ideas, el aumento en la actividad enzimática de SOD desencadena inestabilidad en la producción de ERO, como consecuencia del exceso en la dismutación del radical superóxido, lo cual aumenta la concentración del sustrato prooxidante H₂O₂, de cuya descomposición proviene el radical hidroxilo, una de las ERO de mayor avidez que contribuye con la instauración de estrés oxidativo y peroxidación lipídica³².

La enzima SOD normalmente puede reducir las concentraciones excesivas del radical superóxido y proteger a las células del estrés oxidativo. Sin embargo, en las células sin concentraciones excesivas de superóxido, la sobreexpresión SOD podría causar más daños que beneficios, y su expresión no regulada se ha asociado estadísticamente con el SD.

Actualmente, se ha demostrado una nueva vía para regular la expresión de SOD a través de la región crítica del SD (DSCR). Se ha confirmado que existe una regulación en alta de calcipresina humana 1 o proteína de la región crítica 1 del SD (DSCR1) durante el estrés oxidativo, que induce un aumento significativo en las concentraciones de SOD hasta el 78% de su actividad en estados de enfermedad que presenten inflamación crónica, como se describe en la obesidad^{30,33,34}.

La calcipresina humana 1 está codificada por un segmento del cromosoma 21 que se duplica en individuos con SD. Ahora se ha demostrado que DSCR1 pertenece a una nueva familia de genes que se unen e inhiben calcineurina, una enzima tipo fosfatasa serina/treonina activada por calcio/calmodulina, importante en las vías de transducción de señales eucariotas. La calcineurina desempeña un papel muy importante en la respuesta celular a diferentes señales extracelulares y estrés ambiental; al mismo tiempo, es importante en la regulación de la apoptosis, procesos de memoria, diferenciación y crecimiento del músculo cardíaco y esquelético^{30,33}. La calcipresina humana 1 puede regular la actividad de la calcineurina, por lo que es probable que participe como antagonista en muchos de los procesos anteriores, y contribuya a la patogénesis del SD³⁰.

La tendencia en la reducción de las concentraciones de MDA en individuos con grave obesidad observada en este

estudio, aun cuando no fue estadísticamente significativa, probablemente relacionada con el reducido tamaño de la muestra, posiblemente se asocie con elementos de regulación de SOD a través de la región crítica del SD. La obesidad, distante de ser un factor protector de estrés oxidativo en individuos con SD gravemente obesos, aportaría elementos activadores (estrés oxidativo, inflamación) de la vía de calcipresina 1-calcineurina-SOD, con lo que favorecería una aparente reducción del estrés oxidativo, cuyo trasfondo es una complicada afectación de vías relacionadas con importantes procesos biológicos ya mencionados.

Se desconoce el mecanismo por el cual *DSCR1* puede regular la expresión de SOD; sin embargo, hay indicios de que la proteína (calcipresina 1) también puede ser un factor de transcripción. Hasta el momento, la calcipresina 1 ha demostrado que se une al sitio activo y disminuye la actividad de la calcineurina³³. Sin embargo, la unión y la regulación de la calcineurina podrían no ser la única función o, al menos, función principal del producto del gen *DSCR1*³⁴.

En conclusión, si bien se ha informado acerca de reducción de enzimas antioxidantes y aumento de estrés oxidativo en adultos sin SD gravemente obesos, el efecto de dosis génica puede ser un factor que contribuya a reducir la peroxidación lipídica, que es apodíctica en adultos obesos con SD, sin que represente un factor protector de sus resultados patológicos. En consecuencia, a pesar de que las personas con SD pueden tener menos factores de riesgo cardiovasculares que otros individuos con discapacidad intelectual sin SD, el continuo aumento de la esperanza de vida de la población con SD, asociado con alteraciones del IMC, constituye un problema de salud en el futuro³⁵. Es pertinente señalar que la implementación de una dieta saludable y rica en antioxidantes, así como la actividad física, disminuyen el riesgo en individuos con SD de presentar complicaciones en su salud, como la obesidad enfatizada por esta investigación. Para terminar, debe recordarse que no existe un suplemento nutricional mágico que por sí solo resuelva las alteraciones nutricionales y el estrés oxidativo que presenta esta población genéticamente desfavorecida; realmente, los cuidados y las atenciones por parte de familiares o cuidadores y el equipo médico serán los que harán la diferencia.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia. Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Escuela Especial-Granja de la Fundación de Padres y Niños con Retardo mental (FUNPAR), ubicada en Maracaibo (Venezuela); este trabajo es para ustedes.

Bibliografía

1. Won Yun J. Possible anti-obesity therapeutics from nature - A review. *Phytochemistry*. 2010;71:1625-41.
2. 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.
3. International Association for the Study of Obesity. 2009. Disponible en: <http://www.iaof.org/>
4. 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.
5. Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obes Rev*. 2001;2:99-106.
6. Coe N, Naggert J. Obesity: Genetics. 2006. eLS. doi:10.1038/npg.els.0005567.
7. 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.
8. 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.
9. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003;361:1281-9.
10. Elshorbagy AK, Smith AD, Kozich V, Refsum H. Cysteine and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:473-81.
11. Tinahones FJ, Murri-Pierrri 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Barrera G, Pizzimenti S, Dianzani MU. Lipid peroxidation: control of cell proliferation, cell differentiation and cell death. *Mol Aspects Med*. 2008;29:1-8.
17. 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.
18. Sinha S. Anti-oxidant gene expression imbalance, aging and Down syndrome. *Life Sci*. 2005;76:1407-26.
19. 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.
20. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95:351-8.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. Lopes Tais de S, Ferreira Daniele M, Pereira Rosangela 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.