

## Adenovirus humano tipo 36 (Ad36) se relaciona con un mejor perfil lipídico en niños mexicanos, pero no con obesidad.

Claudia Muñoz-Yáñez<sup>1\*</sup>, Ramón A. González<sup>2</sup>, Grisel Ballesteros<sup>2</sup>, Janeth Guangorena-Gómez<sup>1</sup>, Esperanza Calleros-Rincón<sup>3</sup>, Rebeca Pérez-Morales<sup>3</sup>, Jorge Espinosa-Fematt<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Investigación. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Durango, México. <sup>2</sup> Centro de Investigación en Dinámica Celular, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México. <sup>3</sup> Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Durango, México.

### ABSTRACT

#### Human Adenovirus type 36 (Ad36) is related to a better lipid profile in Mexican children, but not with obesity

**Background.** Obesity and its comorbidities are one of the main causes of death in Mexico; it is a multifactorial disease, in which the participation of an infectious agent has been evaluated. Ad36 is associated with obesity, but paradoxically also with lower levels of glucose, cholesterol and triglycerides; however, there is controversy in different populations.

**Objective.** To evaluate the association of antibodies against Ad36 with anthropometric and biochemical variables.

**Material and Methods.** Cross-sectional study in 299 Mexican-mestizo children of elementary schools (6-12 years old). Anthropometric measurements of height, body weight, waist circumference, thickness of the triceps skin fold were obtained; body mass index (BMI) and waist / height ratio were calculated. Biochemical variables included serum glucose, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoproteins, and low-density lipoproteins. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine antibodies against Ad36 in serum samples.

**Results.** Anti-Ad36 antibodies were associated with lower levels of total serum cholesterol ( $\beta = -0.133$ ,  $p = 0.021$ ) and LDL ( $\beta = -0.166$ ,  $p = 0.004$ ), and with higher levels of HDL ( $\beta = 0.120$ ,  $p = 0.037$ ), but not with obesity.

**Conclusion.** Previous exposure to Ad36 was associated with a better lipid profile in Mexican children, regardless of obesity.

#### Historial del artículo

Recibido: 28 ago 2020

Aceptado: 09 nov 2020

Disponible en línea: 1 ene 2021

#### Palabras clave

Ad36, obesidad infantil, perfil lipídico

#### Keywords

Ad36, childhood obesity, lipid profile

Copyright © 2021 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

\*Autor para correspondencia:

Jorge Espinosa-Fematt, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez del Estado de Durango Calz. Palmas 1 y Sixto Ugalde s/n. Col. Revolución. C.P. 35050 Gómez Palacio, Durango, México.

Número telefónico: +52(871)7145122. Fax:

+52(871)7146476.

E-mail: [dr.jorge.espinosa@gmail.com](mailto:dr.jorge.espinosa@gmail.com)

<https://revistabiomedica.mx>

## RESUMEN

**Introducción.** La obesidad y su comorbilidad son de las principales causas de muerte en México, es una enfermedad multifactorial, en la que se ha visto además la participación de un agente infeccioso. Ad36 se ha asociado con obesidad, pero paradójicamente también con niveles más bajos de glucosa, colesterol y triglicéridos, sin embargo, existe controversia en diferentes poblaciones.

**Objetivo.** Evaluar la asociación de anticuerpos anti-Ad36 con variables antropométricas y bioquímicas.

**Material y métodos.** Estudio transversal en 299 niños mexicanos mestizos en edad escolar (6 a 12 años). Se obtuvieron mediciones antropométricas de altura, peso corporal, circunferencia de la cintura, grosor del pliegue cutáneo del tríceps, se calculó índice de masa corporal (IMC) y relación cintura/altura. Las variables bioquímicas incluyeron niveles séricos de glucosa, triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad. Se utilizó un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para determinar los anticuerpos contra Ad36 en las muestras de suero.

**Resultados.** Los anticuerpos anti-Ad36 se asociaron con niveles más bajos de colesterol sérico total ( $\beta = -0.133$ ,  $p = 0.021$ ) y LDL ( $\beta = -0.166$ ,  $p = 0.004$ ), y con niveles más altos de HDL ( $\beta = 0.120$ ,  $p = 0.037$ ), pero no con obesidad.

**Conclusión.** En resumen, la exposición previa a Ad36 se asoció con un mejor perfil lipídico en niños mexicanos, independientemente de la obesidad.

## INTRODUCCIÓN

En México, las principales causas de muerte están relacionadas con problemas de salud (88.4%), las principales son: enfermedades del corazón (20.7%), diabetes mellitus (14%) y tumores malignos (11.9%); que en conjunto representan el 46.6% (1). Estas enfermedades comparten como factor de riesgo para su origen y desarrollo de complicaciones la obesidad.

La obesidad es una enfermedad multifactorial, que requiere la participación de grupos multidisciplinarios para su estudio y tratamiento. En las últimas décadas se ha descrito el rol de infecciones virales como

parte de su etiología (2–4), y el principal agente evaluado es el adenovirus humano tipo 36. Ad36 es capaz de promover adipogénesis en cultivo celular y en diferentes modelos animales (5–7).

En estudios epidemiológicos los resultados han sido contradictorios; en un primer reporte Atkinson, R.L y colaboradores (8) encontraron anticuerpos contra Ad36 en el 30% de las personas con obesidad y del 11% en personas sin obesidad, paradójicamente los individuos positivos para Ad36 tenían niveles más bajos de colesterol y triglicéridos. Resultados similares se ha reportado en diferentes poblaciones. En niños coreanos se asoció la prevalencia de anticuerpos contra Ad36 con mayor IMC y circunferencia de cintura (9); sin embargo, en otro estudio, también con niños coreanos se asoció Ad36 con obesidad, pero se reportó un mayor riesgo de triglicéridos elevados (10). En adolescentes hispano-americanos no se encontró asociación de Ad36 con obesidad por serología y tampoco hubo diferencias en la respuesta a la intervención que consistió en actividad física y educación nutricional (11). En adultos de ascendencia mexicana de la cohorte “San Antonio Family Heart Study”, se encontró asociación de Ad36 con porcentaje de grasa pero menores niveles de insulina después de 10 años (12). En población adulta de Chile se reportó mayor riesgo (OR=2.67; IC95%: 1.58–4.51) de presentar obesidad en aquellos positivos a Ad36, además las personas sin obesidad que resultaron positivas para Ad36 tenían menores niveles de triglicéridos y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y aquellos que presentaban obesidad y eran positivos para Ad36 tenían menores niveles de leptina, insulina y glucosa (13). En México, segundo lugar en obesidad infantil, hay sólo dos estudios que han evaluado la presencia de anticuerpos contra Ad36, con resultados contradictorios en la asociación con obesidad y con componentes del perfil lipídico (14,15).

En el estado de Durango la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil es de 35.7% (16) y la mayoría de los niños tiene antecedentes familiares de obesidad, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Por

lo que en este trabajo se evaluó la presencia de anticuerpos contra Ad36 como factor de riesgo para el desarrollo de obesidad y el papel que juega en el desarrollo de comorbilidad asociada a ésta.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo de estudio y muestra

Se llevó a cabo un estudio transversal, donde participaron 299 niños (150 niños y 144 niñas, de 6.1 a 12.3 años), de 10 escuelas primarias del régimen público, de las ciudades de Gómez Palacio y Lerdo, Durango, aparentemente sanos, que no hubiesen cursado con enfermedad en la última semana, con integridad anatómica, y que solo participará un niño de la misma familia. El muestreo se realizó por conveniencia en los meses de enero a junio de 2012.

### Mediciones antropométricas

La medición de peso se hizo con ropa ligera y sin calzado usando un monitor de composición corporal Tanita (Tanita BC-545, Arlington, EUA) y la estatura se midió con estadímetro portátil de 0.1 cm de precisión (SECA 206, Hamburgo, Alemania). Con estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC, peso/estatura<sup>2</sup>, kg/m<sup>2</sup>). La clasificación de los niños en peso normal, sobrepeso y obesidad se realizó con base en el puntaje z de IMC para edad y sexo, de acuerdo con las referencias de la OMS (17). La circunferencia de cintura y brazo se midió con cinta antropométrica con 0.1 cm de precisión (Gülick, Michigan, EUA). El índice cintura/estatura es un mejor predictor del riesgo metabólico que el IMC (18) y se calculó dividiendo la circunferencia de cintura (cm) por la estatura (cm). El panículo tricípital se midió en el brazo derecho con plicómetro con 0.1mm de precisión (Lange, California, EUA). Las mediciones de hicieron de acuerdo con el protocolo establecido para estudios de nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) por duplicado (19).

### Parámetros bioquímicos

Las muestras de sangre se tomaron en ayuno de 12 horas. Los niveles séricos de glucosa (Randox Laboratories Ltd. Ardmore, Crumlin, UK),

colesterol total, colesterol-HDL (CHOD-PAP, Randox Laboratories Ltd. Ardmore, Crumlin, UK) y triglicéridos (Pointe Scientific Inc. Detroit, Michigan, EUA) se midieron por método enzimático colorimétrico. Los niveles séricos de colesterol-LDL se calcularon de acuerdo a la fórmula de Friedewald (20). Los niveles séricos de glucosa se midieron en las primeras dos horas de la obtención de la muestra y se congeló el suero a -20°C hasta el análisis de los demás parámetros bioquímicos. Se usó como referencia para valores normales los de la Federación Internacional de Diabetes (21).

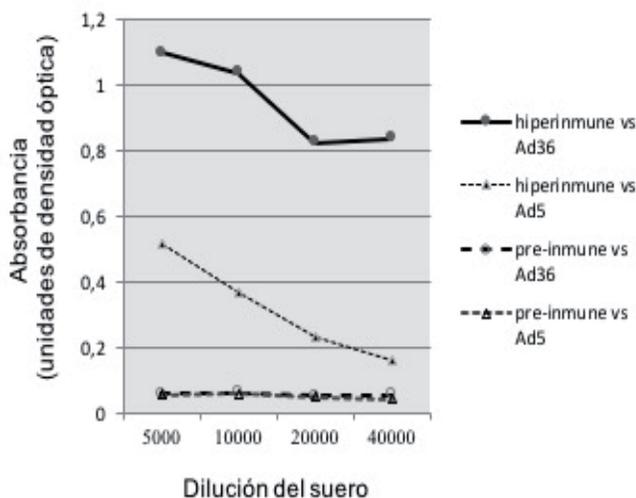
### Ambiente obesogénico

Se aplicó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos a la madre o la persona encargada de dar los alimentos a los niños, así como un cuestionario de actividad física y horas frente a pantalla, del Instituto Nacional de Salud Pública aplicados en ENSANUT 2006 (19). Los cuestionarios que fueron aplicados por encuestadores entrenados y los datos fueron procesados con el software libre a Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y Consumo de Nutrientes (SNUT), el cual calcula la ingesta energética total diaria, así como la cantidad en peso de los macro y micronutrientes (22).

### ELISA para Ad36

Se realizó un ensayo de ELISA directo, para lo cual, se propagó y tituló Ad36 (donado por Thomas Dobner. Heinrich-Pette Institute, Hamburg) en ensayos de placas en cultivo de células A549, para inocular conejos Nueva Zelanda para la producción de anticuerpos policlonales. Se obtuvieron sueros preinmune e hiperinmune, ambos fueron titulados contra Ad36 y Ad5 (como control de especificidad), en una concentración de  $5 \times 10^7$  unidades formadoras de placa (UFP) de Ad36 o Ad5 in 50 µl de PBS (137mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> and 1.8mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) por pozo y se incubó a 4°C por 16 horas. Se hicieron diluciones dobles seriadas de los sueros de conejo a partir de 1:5,000 y hasta 1:40,000; se pusieron 50 µl de cada dilución (por duplicado) en las placas incubadas con Ad36 o Ad5, se incubaron una hora a temperatura ambiente, se

lavaron tres veces con PBS y una vez con PBS/leche en polvo 0.3%. La presencia de anticuerpos anti-virus fue detectada mediante anti-IgG de conejo acoplado a peroxidasa diluido 1:2,500 y se incubó una hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con PBS y se agregó 50  $\mu$ l del sustrato o-phenilenediamina (20mg en 20ml de buffer de citrato sódico 0.15M pH4.5 más 300  $\mu$ l de peróxido de hidrógeno al 3%) por pozo. La reacción se detuvo después de una hora con HCL 1M, se leyó a la absorbancia de 450 nm, y se calibró a cero usando los valores de OD<sub>450nm</sub> de los pozos incubados con suero preinmune. Los valores de OD<sub>450nm</sub> anti-virus fueron de 2 (1:5,000 dilución) a 4.5 veces (1: 40,000 dilución) mayores para Ad36 que para Ad5 (Figura 1). Por lo que se utilizó la dilución 1:40,000 como control positivo en el ensayo de ELISA para evaluar la presencia de anticuerpos anti-Ad36 en las muestras de suero de los niños.



**Figura 1.** Titulación de suero de conejo usado, como controles positivo y negativo. Se realizó ELISA con suero pre y post-inmunización para observar reconocimiento de virus Ad36 y Ad5 y determinar concentración para ser usados como control positivo y negativo.

Para la evaluación de la presencia de anticuerpos anti-Ad36 en las muestras de los niños, se prepararon las placas de ELISA con Ad36, como se describió anteriormente y para cada placa con Ad36 se puso una placa sin virus incubada toda la noche con PBS

únicamente. Las muestras de suero se diluyeron 1:50 en PBS/leche 0.3% y se agregaron 50  $\mu$ l en cada pozo tanto de las placas con Ad36 como de las placas sin virus y el procedimiento fue como se describió antes. Se usaron suero preinmune e hiperinmune como controles negativo y positivo respectivamente.

Para cada muestra se compararon los valores de OD<sub>450nm</sub> de los pozos incubados con virus y los que no tenían virus, y se calculó una relación con virus/sin virus, la cual se usó como variable numérica.

### Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila, se hizo una presentación de los objetivos y procedimientos del estudio a los padres o tutores, se entregó la carta de consentimiento de forma física para su revisión y el día de toma de muestra fue requisito entregar la carta de consentimiento firmada para participar. Se siguieron los lineamientos de la última actualización de la Ley de Salud 2014 (23). Además de la carta de consentimiento informado, se solicitó el permiso de manera verbal a cada participante y no se extrajo muestras sin su aprobación.

### Análisis estadístico

El análisis de los datos se hizo en el programa STATA 13.0. Se hizo prueba de normalidad Shapiro-Wilk a las variables numéricas. Para evaluar las diferencias entre los grupos se usó la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas o chi cuadrada para las variables categóricas. Se hizo un análisis de correlación de Spearman. Se consideró valor de  $p \leq 0.05$  como significativo.

## RESULTADOS

Se reclutaron 299 niños de 6 a 12 años (Me:10.40; RI:8.50-11.10); la prevalencia de sobrepeso/obesidad fue elevada (46.49%), y similar entre niñas (48.92%) y niños (45.81%). En las variables antropométricas se observó que las niñas tenían mayor estatura (Me:142.27; RI:132.42-150.10) que los varones (Me:139.40; RI:129.25-146.10), mientras que en el resto de las mediciones no hubo diferencias

(Tabla 1). Como era de esperarse las variables antropométricas fueron mayores en el grupo con sobrepeso/obesidad (Tabla 2) al igual que la edad. Al evaluar el ambiente obesogénico, considerando

la ingesta energética total y por macronutrientes, la actividad física y el tiempo frente a pantalla, no hubo diferencias por sexo, ni por presencia de sobrepeso/obesidad.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los niños estudiados comparadas por sexo

Variable	General n=299	Niñas n=144	Niños n=155
Edad (años)	10.40 (8.50-11.10)	10.40 (9.10-11.10)	10.30 (8.20-11.10)
Relación de anticuerpos Ad36	3.37 (2.66-4.10)	3.32(2.74-3.95)	3.47 (2.58-4.16)
<b>Antropométricas</b>			
Peso, Kg	36.15 (28.6-46.05)	36.32 (29.00-47.25)	35.80 (27.50-45.15)
Estatura, cm	140.85 (132.0-147.6)	142.27 (132.42-150.10)	139.40 (129.25-146.10)*
Circunferencia de cintura, cm	63.40 (56.25-72.35)	62.45 (57.05-71.47)	63.75 (56.00-72.90)
Circunferencia de brazo, cm	21.50 (18.75-24.70)	21.15 (19.10-24.97)	21.70 (18.40-24.25)
Panículo tricípital, mm	15.00 (10.00-18.00)	15.00 (10.00-18.00)	15.00 (10.00-17.50)
Índice cintura/estatura	0.45 (0.42-0.50)	0.45 (0.42-0.49)	0.45 (0.42-0.51)
IMC	17.95 (15.87-21.79)	17.81 (16.31-21.86)	18.06 (15.71-21.70)
Normopeso, n (%)	160 (53.51)	76 (47.5)	84 (52.5)
Sobrepeso/Obesidad, n (%)	139 (46.49)	68 (48.92)	71 (45.81)
<b>Bioquímicas séricas</b>			
Glucosa, mg/dl	80.56 (74.31-87.81)	81.46 (74.19-86.71)	79.79(74.38-88.54)
Triglicéridos, mg/dl	76.74 (55.33-104.62)	80.34 (56.82-100-17)	72.80 (54.90-105.42)
Colesterol total, mg/dl	147.59 (126.39-171.57)	150.13 (126.88-169.22)	146.47 (125.71-171.67)
HDL, mg/dl	53.95 (42.62-64.47)	53.95 (42.92-64.50)	53.82 (42.57-64.19)
LDL, mg/dl	74.63 (59.36-98.18)	76.93 (59.75-98.87)	73.03 (58.23-98.11)
<b>Ambiente obesogénico</b>			
	n=228	n=112	n=116
Energía total, Kcal	2112.85 (1640.24-2601.88)	2106.52 (1561.52-2621.78)	2119.76 (1674.79-2543.95)
Carbohidratos, %	47.70 (43.46-52.31)	47.03 (42.77-51.55)	48.99 (43.97-53.54)
Lípidos, %	42.64 (39.21-46.61)	43.78 (39.98-47.40)	41.55 (38.54-45.76)
Proteínas, %	13.88 (12.49-15.57)	13.99 (12.77-15.47)	13.69 (12.33-13.88)
Acrividad física, h/sem	5 (3-6)	4.5 (3-6)	5.0 (3-6)
Tiempo frente a pantalla, h/sem	17 (14-20)	17 (13-20)	17.0 (14-20)

Los valores se expresan en mediana (rangos intercuartílicos p25-p75). IMC: Índice de masa corporal. h/sem: horas por semana. \* $p < 0.05$

En los parámetros bioquímicos, no se encontró diferencias por sexo (Tabla 1), pero se observó (Tabla 2) que los niveles de colesterol en el grupo con sobrepeso/obesidad fueron mayores (Me:152.22; RI:127.25-184.23) que en el grupo de normopeso (Me:142.78; RI: 124.32-165.85); de forma similar se

comportaron los niveles de triglicéridos (Me:89.67; RI: 65.15-118.93 vs Me:9.11; RI: 51.41-85.74), mientras que los niveles de HDL fueron menores (Me:51.56; RI:40.35-61.56 vs. Me:56.12; RI:44.01-66.55).

**Tabla 2.** Características sociodemográficas y clínicas comparadas por presencia de sobrepeso/obesidad

Variable	General n=299	Normopeso n=181	Sobrepeso/Obesidad n=118
Sexo n (%)			
Niños	155 (51.84)	84 (52.50)	71 (51.08)
Niñas	144 (48.16)	76 (47.50)	68 (48.92)
Edad (años)	10.40 (8.50-11.10)	9.75 (7.20-10.80)	10.60 (9.70-11.30)**
Relación de anticuerpos anti-Ad36	3.37 (2.66-4.10)	3.32 (2.67-4.10)	3.38 (2.66-4.10)
<b>Antropométricas</b>			
Peso, kg	36.15 (28.6-46.05)	30.60 (25.05-36.55)	48.52 (39.40-54.05)**
Estatura, m	140.85 (132.0-147.6)	137.85 (127.60-146.25)	143.57 (137.00-151.00)**
Circunferencia de cintura, cm	63.40 (56.25-72.35)	57.25 (54.12-60.75)	73.20 (67.80-78.35)**
Circunferencia de brazo, cm	21.50 (18.75-24.70)	19.00 (17.57-20.50)	25.25 (23.15-27.75)**
Pániculo tricípital, mm	15.00 (10.00-18.00)	10.50 (8.50-14.00)	18.00 (16.00-20.00)**
Índice cintura/estatura	0.45 (0.42-0.50)	0.43 (0.40-0.45)	0.51 (0.46-0.56)**
IMC	17.95 (15.87-21.79)	16.07 (14.82-16.93)	22.10 (20.08-24.51)**
<b>Bioquímicas séricas</b>			
Glucosa, mg/dl	80.56 (74.31-87.81)	80.14 (74.34-86.48)	81.94 (74.15-89.68)
Triglicéridos, mg/dl	76.74 (55.33-104.62)	69.11 (51.41-85.74)	89.67 (65.15-118.93)**
Colesterol total, mg/dl	147.59 (126.39-171.57)	142.78 (124.32-165.85)	152.22 (127.25-184.23)
HDL, mg/dl	53.95 (42.62-64.47)	56.12 (44.01-66.55)	51.56 (40.35-61.56)*
LDL, mg/dl	74.63 (59.36-98.18)	71.66 (58.57-91.47)	76.69 (59.43-105.28)
<b>Ambiente obesogénico</b>			
	n=228	n=112	n=116
Energía total Kcal	2112.85 (1640.24-2601.88)	2187.05 (1646.98-2606.07)	2001.70 (1636.05-2569.31)
Carbohidratos %	47.70 (43.46-52.31)	48.59 (43.75-52.11)	47.16 (43.09-52.87)
Lípidos %	42.64 (39.21-46.61)	42.59 (39.21-46.01)	42.93 (39.18-47.00)
Proteínas %	13.88 (12.49-15.57)	14.41 (12.55-16.07)	13.48(12.41-15.30)
Actividad física h/sem	5.0 (3.0-6.0)	5.0 (3.0-6.0)	4.0 (3.0-6.0)
Tiempo frente a pantalla h/sem	17.0 (14.0-20.0)	16.0 (13.0-19.0)	18.0 (14.0-21.0)

Los valores se expresan en mediana (rangos intercuartílicos p25-p75). IMC: Índice de masa corporal. h/sem: horas por semana. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.001$

La relación de anticuerpos anti-Ad36 fue similar tanto por sexo, como al comparar los grupos por sobrepeso/obesidad; sin embargo, mostró una correlación negativa con los niveles de colesterol total ( $-0.133, p=0.02$ ) y LDL ( $-0.166, p=0.004$ ), en cambio la correlación fue positiva con los niveles de HDL ( $0.120, p=0.037$ ) (Tabla 3), por lo que se realizó un análisis de regresión lineal (Tabla 4) ajustando por edad, sexo y presencia de sobrepeso/obesidad, y se mantiene la relación de a mayores niveles de anticuerpos contra Ad36 mayores son los niveles de HDL, mientras que los niveles de colesterol total y LDL son menores.

**Tabla 3.** Correlación entre las variables bioquímicas y la relación de anticuepros contra Ad36

Variables Bioquímicas (valores séricos)	Relación anticuerpos	
	Ad36	P
Glucosa mg/dL	-0.019	0.740
Triglicéridos mg/dL	-0.033	0.568
Colesterol total mg/dL	-0.133	0.021*
HDL mg/dL	0.120	0.037*
LDL mg/dL	-0.166	0.004*

Correlación de Spearman. \* $p<0.05$

**Tabla 4.** Asociación de la relación de anticuepros contra Ad36 con las variables bioquímicas

Variables Bioquímicas (valores séricos)	Beta	IC (95%)	p
Glucosa mg/dL	0.001	-0.043-0.046	0.952
Triglicéridos mg/dL	-0.009	-0.163-0.143	0.898
Colesterol total mg/dL	-0.089	-0.175-(-0.003)	0.041*
HDL mg/dL	0.116	0.0005-0.232	0.049*
LDL mg/dL	-0.233	-0.381-(-0.085)	0.002*

Regresión lineal ajustada por edad, sexo y presencia de sobrepeso/obesidad. \* $p<0.05$ . Variables transformadas logarítmicamente

## DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la asociación de diferentes factores con el desarrollo de obesidad y modificación de niveles séricos de algunos parámetros bioquímicos. El ambiente obesogénico (ingesta calórica, actividad física y horas frente a pantalla) no mostró asociación con las mediciones antropométricas o los niveles séricos de los parámetros bioquímicos medidos. Resultados

similares fueron reportados para población escolar de 5 a 12 años en ENSANUT2006 (24). Esto puede deberse en parte a los instrumentos utilizados, los cuales son imprecisos ya que dependen de la memoria del encuestado; sin embargo, para estudios poblacionales otras metodologías, como diarios dietéticos, pueden ser poco prácticos. Debido a esto se prefiere estudiar grupos de alimentos que son consumidos, aunque para el presente trabajo se buscaba estudiar la ingesta de energía total y por macronutrientes como un posible factor asociado a obesidad, en siguientes trabajos se evaluarán grupos de alimentos.

Por otro lado, los niños que presentaron niveles más altos de anticuerpos contra Ad36, mostraron menores niveles de colesterol total y LDL, así como niveles más altos de HDL. Este hallazgo es consistente con otros estudios *in vitro*, y en animales se ha observado que la proteína viral E4orf1, es suficiente para aumentar la oxidación completa de lípidos y disminuir la lipogénesis de *novo* (6,25). En estudios epidemiológicos los resultados han sido contradictorios; en un grupo de adultos chilenos se reportó que los sujetos con normopeso positivos para Ad36 tuvieron niveles más bajos de triglicéridos y VLDL (13); en Corea, también en adultos, aquellos con obesidad que eran positivos para Ad36 presentaban menores niveles de triglicéridos, colesterol total, y niveles más altos de HDL que los sujetos con obesidad pero negativos para Ad36 (26). En un grupo de control de peso para adolescentes de EUA, los sujetos positivos para Ad36 tenían menores niveles de colesterol total y triglicéridos (27). En pacientes con hígado graso no alcohólico en tratamiento nutricional, se observó una mejor respuesta al tratamiento en aquellos que eran positivos para Ad36 (28). Sin embargo, en República Checa adolescentes positivos para Ad36 presentaron niveles más altos de colesterol total y LDL que aquellos que eran negativos (29). En México existen solo dos estudios sobre Ad36, donde se reportó asociación con obesidad y síndrome metabólico en niños del estado de Guerrero (12) y en población infantil del estado de Nuevo León, y se encontraron valores mayores de IMC y de

circunferencia de cintura en aquellos que eran negativos para Ad36, y no se encontraron diferencia en los niveles séricos de glucosa, colesterol total, HDL, LDL ni en triglicéridos, tampoco en la presión arterial (15).

La relación de anticuerpos contra Ad36 fue similar al comparar por presencia de sobrepeso y obesidad, contrario a lo reportado en la mayoría de las poblaciones infantiles; en dos estudios diferentes con niños de Turquía se observó que aquellos positivos por serología para Ad36 tenían mayor riesgo para el desarrollo de obesidad; sin embargo, los niveles de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL fueron similares entre los grupos (23,24), y resultados similares fueron reportados en población adulta (25). Estudios de meta-análisis, que incluyen diferentes etnias, indican que la presencia de anticuerpos anti-Ad36 se asocia más fuertemente con obesidad en niños que en adultos (26,27). Sin embargo, en un estudio de intervención (educación nutricional y actividad física) con adolescentes hispano-americanos, no se encontró asociación de Ad36 con obesidad ni con los resultados de la intervención (11). En dos diferentes estudios con población adulta de Corea y de E.U.A no se encontró asociación de Ad36 con obesidad (19,28). Es importante mencionar que la metodología empleada en estos estudios es diferente a la usada en el presente estudio, ya que una debilidad de la prueba de ELISA empleada es que no permite separar en grupos de positivos y negativos, por lo que no es posible calcular riesgo de desarrollo de obesidad, como en los estudios antes mencionados.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad encontrada en esta muestra (46.49%), fue mayor a la reportada en las últimas Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición 2012, 2016 y 2018 (34.4%, 33.2% y 35.6% respectivamente) (29,30,31). Este resultado podría deberse a un mayor interés de participar en el estudio de aquellas escuelas donde el personal docente y los padres de familia observan que hay un problema de sobrepeso y obesidad en los alumnos.

La obesidad es una enfermedad multifactorial y poligénica, por lo que no es posible atribuir su desarrollo y las comorbilidades asociadas a un solo factor. Las poblaciones estudiadas, aun en México,

son diferentes genéticamente y en su estilo de vida, lo que explicaría los diferentes resultados.

En futuros estudios deberemos considerar incluir diferentes factores asociados a obesidad y sus comorbilidades, como la resistencia a insulina, así como el uso de la prueba de ELISA comercial. Otro aspecto importante es considerar el papel de las adipocinas, como leptina y adipocina, las cuales han mostrado encontrarse modificadas durante la infección por Ad36 (33,38), y podrían explicar parte del efecto que tiene Ad36 en el metabolismo de glucosa y lípidos.

En conclusión, nuestro estudio muestra evidencia de la relación de Ad36 con menores niveles de colesterol total y LDL, así como mayores niveles de HDL, en niños mexicanos.

## AGRADECIMIENTOS

R.A. Gonzalez recibió fondos de CONACyT-BMBF (C0013-00267746). Agradecemos a Thomas Dobner del Instituto Heinrich-Pette, Instituto Leibniz de Virología Experimental por la donación del adenovirus tipo 36.

## REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Características de las defunciones registradas en México durante 2018 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 9]. Available from: [https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/pxwebv2/pxweb/es/Mortalidad/Mortalidad/Mortalidad\\_04.px/table/tableViewLayout2/](https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/pxwebv2/pxweb/es/Mortalidad/Mortalidad/Mortalidad_04.px/table/tableViewLayout2/)
2. McAllister EJ, Dhurandhar N V, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2009 Dec 10;49(10):868–913. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408390903372599>
3. Hainer V, Zamrazilová H, Kunešová M, Bendlová B, Aldhoon-Hainerová I. Obesity and Infection: Reciprocal Causality. *Physiol Res* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 26];64:105–19. Available from: [www.biomed.cas.cz/physiolres](http://www.biomed.cas.cz/physiolres)
4. Akheruzzaman M, Hegde V, Dhurandhar N V. Twenty-five years of research about adipogenic adenoviruses: A systematic review. *Obesity Reviews*. 2019.
5. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang H-M, Rathod M, Jen K-LC, et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity (Silver Spring)* [Internet].

- 2006 Nov;14(11):1905–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17135605>
6. Dhurandhar N V, Whigham LD, Abbott DH, Schultzdarken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human Adenovirus Ad-36 Promotes Weight Gain in Male Rhesus and Marmoset Monkeys. *J Nutr.* 2002;132(May):3155–60.
  7. Dhurandhar N V, Israel B a, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME, Atkinson RL. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2001 Jul;25(7):990–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11443497>
  8. Atkinson RL, Dhurandhar N V, Allison DB, Bowen RL, Israel B a, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2005 Mar [cited 2012 Oct 24];29(3):281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611785>
  9. Atkinson RL, Lee I, Shin H-J, He J. Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. *Int J Pediatr Obes* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Apr 9];5(2):157–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19593728>
  10. Na H-N, Hong Y-M, Kim J, Kim H-K, Jo I, Nam J-H. Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Apr 9];34(1):89–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19823186>
  11. LaVoy EC, Arlinghaus KR, Rooney B V., Gupta P, Atkinson R, Johnston CA. High adenovirus 36 seroprevalence among a population of Hispanic American youth. *Int J Adolesc Med Health.* 2018;0(0):2–7.
  12. Lin W, Dubuisson O, Rubicz R et al. Long Term Changes in Adiposity and Glycemic Control Are Associated With Past Adenovirus Infection. Vol. 36, *Diabetes Care.* DIABETES CARE; 2013. p. 701–7.
  13. Sapunar J, Fonseca L, Molina V, Ortiz E, Barra MI, Reimer C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. *Int J Obes* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0321-4>
  14. Parra-Rojas I, Del Moral-Hernández O, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF. Adenovirus-36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. *Int J Endocrinol.* 2013;2013.
  15. Leyva Barrera IM, Solís Pérez E, Torres López E. Adenovirus-36, Obesidad y alteraciones clínico metabólicas e escolares del estado de Nuevo León. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2016.
  16. Torres-González E de J, Zamarripa-Jáuregui RG, Carrillo-Martínez JM, Guerrero-Romero F, Martínez-Aguilar G. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños escolares. *Gac Med Mex.* 2020;156(3):182–6.
  17. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school children and adolescents [Internet]. 2007 [cited 2014 Aug 5]. Available from: [http://www.who.int/growthref/growthref\\_who\\_bull.pdf?ua=1](http://www.who.int/growthref/growthref_who_bull.pdf?ua=1)
  18. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0·5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2010;23(02):247–69. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0954422410000144](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0954422410000144)
  19. Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S R-DJ. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México; 2007.
  20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
  21. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Diabetes Voice* [Internet]. 2007;52(4):29–32. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x/full>
  22. Rivera Dommarco J, Shamah Levy T, Villalpando Hernández S, González de Cossío T, Hernández Prado B SJ. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado Nutricio de niños y mujeres de México. Cuernavaca, Morelos; 2001.
  23. Cámara de Diputados. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD [Internet]. México, México; 2014 [cited 2020 Aug 4]. Available from: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MIS.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf)
  24. Flores M, Macías N, Rivera M, Barquera S, Hernández L, García-Guerra A, et al. Energy and nutrient intake among Mexican school-aged children, Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2009 Jan;51 Suppl 4:S540-50. Available from: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2006/doctos/analiticos/EnergyNutrientEsc.pdf>
  25. Dhurandhar EJ, Krishnapuram R, Hegde V, Dubuisson O, Tao R, Dong XC, et al. E4orf1 Improves Lipid and Glucose Metabolism in Hepatocytes: A Template to Improve Steatosis & Hyperglycemia. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jun 4];7(10):e47813. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3479113&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

26. Na H-N, Kim J, Lee HS, Shim KW, Kimm H, Jee SH, et al. Association of human adenovirus-36 in overweight Korean adults. *Int J Obes (Lond)* [Internet]. 2012 Feb [cited 2014 Apr 9];36(2):281–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21587203>
27. Vander Wal J, Huelsing J, Dubuisson O, Dhurandhar N. An observational study of the association between adenovirus 36 antibody status and weight loss among youth. *Obes Facts*. 2013;6(3):269–78.
28. Trovato GM, Martines GF, Trovato FM, Pirri C, Pace P, Garozzo A, et al. Adenovirus-36 seropositivity enhances effects of nutritional intervention on obesity, bright liver, and insulin resistance. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2012 Feb [cited 2012 Oct 24];57(2):535–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21953137>
29. Aldhoon-Hainerová I, Zamrazilová H, Atkinson RL, Dušátková L, Sedláčková B, Hlavatý P, et al. Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. *Int J Obes* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 24];38(2):285–91. Available from: [www.nature.com/ijo](http://www.nature.com/ijo)
30. Cakmakliogullari EK, Sanlidag T, Ersoy B, Akcali S, Var A, Cicek C. Are human adenovirus-5 and 36 associated with obesity in children? *J Investig Med* [Internet]. 2014;62(5):821–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24987976>
31. Kocazeybek B, Dinc HO, Ergin S, Saribas S, Ozcabi BT, Cizmecigil U, et al. Evaluation of Adenovirus-36 (Ad-36) antibody seropositivity and adipokine levels in obese children. *Microb Pathog*. 2017;108:27–31.
32. Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, et al. The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microb Pathog* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 24];80(1):57–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2015.02.008>
33. Shang Q, Wang H, Song Y, Wei L, Lavebratt C, Zhang F, et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: A meta-analysis involving 5739 subjects. *Obesity*. 2014;22(3):895–900.
34. Xu MY, Cao B, Wang DF, Guo JH, Chen KL, Shi M, et al. Human adenovirus 36 infection increased the risk of obesity: A meta-Analysis update. *Med (United States)*. 2015;94(51):1–7.
35. Broderick M, Hansen C, Irvine M, Metzgar D, Campbell C, Baker C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes*. 2010;34:302–308.
36. Gutiérrez J., Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. ENSANUT2012ResultadosNacionales. Cuernavaca, Morelos: Insituto Nacional de Salud Pública; 2012.
37. Shamah-Levi T, Cuevas-Nasu L, Dommarco-Rivera J, Hernandez-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Inst Nac Salud Pública [Internet]. 2016;2016(Ensanut):151. Available from: [http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos\\_2016/ensanut\\_mc\\_2016-310oct.pdf](http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf)
38. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes* [Internet]. 2007 Jan [cited 2012 Oct 24];31(1):87–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703005>