

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado
en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud

Maestría en Ciencias de la Salud
Campo disciplinario: Epidemiología Clínica

**IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES NEUROINMUNOENDOCRINAS Y
SU RELACIÓN CON POSIBLES ALTERACIONES EN LAS BARRERAS
CEREBRALES DE NIÑOS CON OBESIDAD (R-2019-785-003)**

TESIS

Que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS

Presenta:

L.N Karol Iliana Ávila Soto

Tutor principal: Acad. Dr. Miguel Cruz López
Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Bioquímica
Hospital de Especialidades – CMN SXXI

Comité tutorial:

Dra. Gabriela Hurtado Alvarado
Facultad de Medicina - UNAM

Dr. Miguel Klünder Klünder
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
Definición, prevalencia y complicaciones de la obesidad	4
El sistema neuroinmunoendocrino y su relación con la obesidad	5
La participación de las barreras cerebrales en la comunicación neuroinmunoendocrina	10
La barrera hematoencefálica como interfaz entre el cerebro y el sistema neuroinmunoendocrino	12
Biomarcadores de alteración de la barrera hematoencefálica	19
Biomoléculas asociadas a obesidad y su efecto en la permeabilidad de la BHE	23
ANTECEDENTES	26
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
JUSTIFICACIÓN	28
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
HIPÓTESIS	29
OBJETIVOS:	29
Objetivo general	29
Objetivos específicos	29
DISEÑO METODOLÓGICO	30
Tamaño de muestra	31
Criterios de inclusión, de exclusión y de eliminación	32
Diagrama de trabajo	33
Operacionalización de las variables	34
Análisis estadístico de los resultados	39
RESULTADOS	39
Tabla 1. Características generales de la población de estudio	40
Tabla 2. Concentraciones de los marcadores bioquímicos	41
Tabla 3. Concentraciones de los marcadores de alteración en la permeabilidad de barrera hematoencefálica	43
Tabla 4. Concentraciones de las hormonas y neuromoduladores	44
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES NEURO-INMUNO-ENDOCRINAS Y SU RELACIÓN CON POSIBLES ALTERACIONES EN LAS BARRERAS CEREBRALES DE NIÑOS CON OBESIDAD

RESUMEN

En adultos con obesidad se ha evidenciado un incremento en las concentraciones séricas de biomarcadores como S100 β (proteína derivada de astrocitos) y la Enolasa Neuronal Específica (proteína derivada de neuronas), los cuales se han relacionado con disfunción de la Barrera Hematoencefálica (BHE). La disfunción de la BHE se ha asociado con alteraciones cognitivas, metabólicas e inmunológicas. En condiciones de obesidad infantil, se ha demostrado la presencia de biomarcadores proinflamatorios como las interleucinas, el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. Además de la elevación de marcadores bioquímicos como la glucosa, los lípidos en sangre, la insulina, etc. Aumentando también las concentraciones de algunas hormonas y neuromoduladores como la leptina, la resistina y la adiponectina, que hasta ahora en condiciones de obesidad se desconocen sus efectos en la alteración de la permeabilidad de la BHE. En este trabajo, determinamos los niveles circulantes de los biomarcadores S100 β y NSE, así como su correlación con parámetros antropométricos, parámetros bioquímicos y concentraciones de hormonas y neuromoduladores, en niños de la Ciudad de México en edad escolar (6 a 12 años). Se analizaron datos de un total de 80 niños divididos en dos grupos: niños con obesidad (IMC \geq percentil 97) y niños con peso normal (IMC entre el percentil 5 y 85). Los resultados muestran que los niños con obesidad presentan un incremento en las concentraciones de S100 β y de NSE. Estos marcadores de alteración de la permeabilidad de la BHE correlacionaron con mediciones antropométricas incluyendo el peso y el IMC. No encontramos correlación con los marcadores inmunoendocrinos evaluados en este estudio. El presente trabajo sugiere que en condiciones de obesidad infantil la función de la BHE podría encontrarse comprometida.

INTRODUCCIÓN

Definición, prevalencia y complicaciones de la obesidad

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente una cuarta parte de la población mundial adulta tiene sobrepeso y más de 500 millones de adultos en todo el mundo tiene obesidad. ¹⁸ Está bien descrito que la obesidad es un factor de riesgo para enfermedades potencialmente mortales, que incluyen enfermedad de las arterias coronarias, aterosclerosis, hipertensión arterial, diabetes tipo 2 (DT2), cáncer y múltiples trastornos autoinmunes.

La obesidad es una enfermedad crónica generada por el incremento en los niveles de adiposidad, causada por un balance positivo de energía que se produce cuando la ingesta de energía excede al gasto energético, lo cual está modulado por factores fisiológicos, genéticos y epigenéticos¹⁻³. La alta disponibilidad y accesibilidad de alimentos con elevada densidad energética, el consumo de bebidas azucaradas y el bajo consumo de agua, frutas, verduras, cereales de grano entero y leguminosas también contribuyen con el desarrollo de obesidad ^{4,5} El progreso de obesidad se relaciona con alteraciones endocrinas, metabólicas y conductuales. Estas alteraciones se caracterizan por un incremento en el peso corporal, aumento de la masa grasa, hiperfagia, aumento de glucocorticoides, hiperinsulinemia y/o insulinoresistencia e hiperleptinemia y/o leptinoresistencia^{6,7}. Aunado a esto, en condiciones de obesidad se han identificado alteraciones en los mecanismos neuroinmunoendocrinos, en la desregulación de algunos ejes neuroendocrinos, del control del apetito y del gasto energético^{8,9}.

El sistema neuroinmunoendocrino y su relación con la obesidad

Para que el organismo funcione de manera óptima es necesaria la interacción y coordinación del sistema nervioso central (SNC), el sistema inmunológico y el sistema endocrino.¹⁰ Estos sistemas actúan recíprocamente, respondiendo a los estímulos de una manera bidireccional, siendo el SNC el principal coordinador entre el organismo y el medio que lo rodea. En conjunto estos sistemas forman un complejo sistema de integración funcional denominado sistema neuroinmunoendocrino^{11,12}

El sistema neuroinmunoendocrino comprende distintos tejidos incluyendo el hipotálamo, las glándulas endocrinas (hipófisis, tiroides, adrenales, gónadas, páncreas, etc.), y el tejido linfoide que entre muchas otras funciones regulan el crecimiento, la alimentación, la reproducción, la conducta sexual, los niveles de electrolitos, las respuestas al estrés y la respuesta inmunológica^{11,13}. De esta forma, favoreciendo la conservación y adaptación a través de distintos mensajeros químicos con diferentes estructuras y mecanismos de acción como neurotransmisores, neuropéptidos, péptidos hormonales, hormonas hipofisarias y del aparato digestivo, esteroides y citocinas, los cuales son endógenos al cerebro, al sistema endocrino y al sistema inmune (figura 1)¹⁴.

Las modificaciones metabólicas asociadas a la obesidad promueven alteraciones en la interacción del sistema neuroinmunoendocrino. Se ha determinado que a nivel de SNC, el núcleo caudado y el hipotálamo (regiones involucradas en el control del apetito) están afectados, derivado del consumo de dietas ricas en grasas e hidratos de carbono que comienzan a generar un proceso inflamatorio en estas regiones, modificando la comunicación entre las neuronas y los astrocitos lo cual altera la homeostasis celular.¹⁵ Además, diferentes estudios han establecido la conexión entre la obesidad y el deterioro cognitivo. En este sentido, se ha demostrado la presencia de alteraciones morfológicas y cambios en la expresión génica en las neuronas del hipocampo, región cerebral involucrada en procesos de memoria y aprendizaje^{15,16}

El desequilibrio entre el flujo de energía y nutrientes ocasionado por la obesidad y enfermedades metabólicas como las dislipidemias y la DT2 desregulan la función glial, lo que lleva a una falla para poder responder a las demandas de energía de las neuronas, generando así daño neuronal. Algunos ejemplos de patologías en las que el sistema nervioso es afectado por los desórdenes metabólicos son las mielopatías metabólicas, las neuropatías periféricas, los síntomas cognitivos y psiquiátricos.¹⁶

A nivel inmunológico, la obesidad produce alteraciones inmunitarias con efectos negativos que afectan tanto a la inmunidad humoral, principalmente en la secreción de anticuerpos, como a la inmunidad celular.¹⁷ La obesidad provoca una desregulación en el sistema inmunológico, lo que afecta el equilibrio y los niveles de citocinas, adipocinas y células inmunitarias innatas y adaptativas. El tejido adiposo, además de constituir un almacén de reservas energéticas, tiene importantes funciones como órgano endocrino y es productor de diversas hormonas y otras moléculas de señalización como la leptina y la adiponectina. Dentro de las principales alteraciones en el tejido adiposo asociado a la obesidad se presentan la resistencia a la insulina y el aumento en la secreción de leptina.¹²

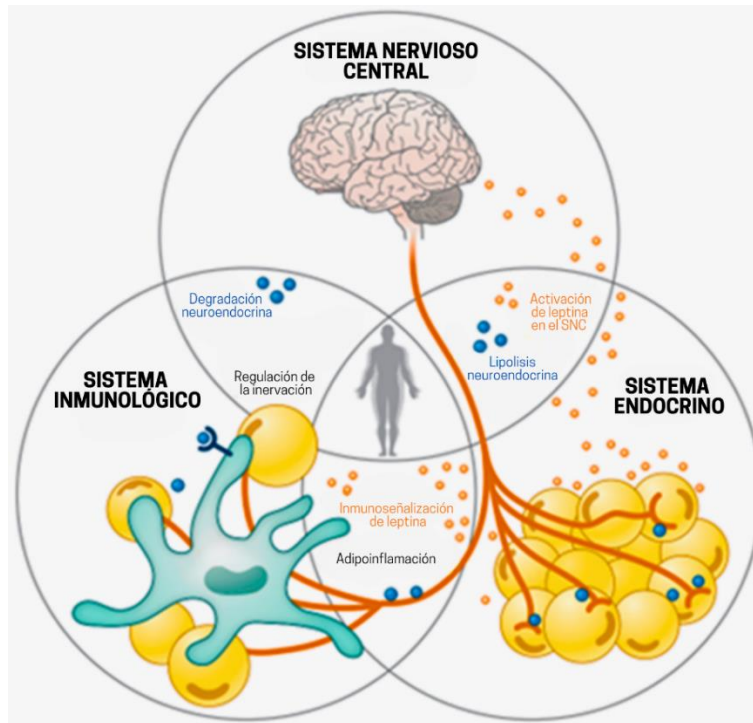


FIGURA 1. SISTEMA NEUROINMUNOENDOCRINO

TOMADO Y MODIFICADO DE: A TALE OF THREE SYSTEMS: TOWARD A NEUROIMMUNOENDOCRINE MODEL OF OBESITY. ANNU REV CELL DEV BIOL. 2021 OCT 6; 37:549-573.

El sistema nervioso central, el sistema inmunológico y el sistema endocrino convergen de manera bidireccional y tridireccional para regular el metabolismo sistémico en humanos y regular el gasto energético. La señalización proveniente de las fibras nerviosas simpáticas tiene varios efectos inmunomoduladores y desencadena la lipólisis en el tejido adiposo. Los macrófagos asociados a las neuronas simpáticas catabolizan para inhibir este proceso y, por lo tanto, inhibir la pérdida de peso. La leptina derivada del tejido adiposo es la señal aferente en un bucle de retroalimentación negativa neuroendocrina que controla la homeostasis del tejido adiposo. La leptina también tiene efectos en el gasto de energía en la periferia y es un potente inmunomodulador de varias células inmunitarias innatas. El tejido adiposo en sí mismo es un órgano endocrino dinámico, formado en la obesidad en gran parte por macrófagos que promueven la inflamación y predisponen al individuo a la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

La obesidad ha sido asociada al desarrollo de enfermedades metabólicas y cognitivas. Entre las hipótesis propuestas se considera que el proceso inflamatorio aunado a los cambios metabólicos repercute en la función cerebral¹⁹. Por ejemplo, la obesidad está asociada con problemas cognitivos atribuidos por algunos autores al incremento de citocinas proinflamatorias como: la interleucina (IL)- 1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, el factor de necrosis tumoral (TNF- α), leptina y proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés), además de la desregulación de hormonas involucradas en la ingesta de alimentos como la grelina y el péptido similar al glucagón (GLP-1)^{12,13}.

La disfunción del tejido adiposo es una característica de la obesidad asociada con un estado inflamatorio de bajo grado.²¹ Las células inmunitarias como los linfocitos, los monocitos, las células natural killer (NK) y los macrófagos se acumulan en el tejido adiposo, ocasionando una secreción excesiva de citocinas proinflamatorias. Esta secreción excesiva reduce la capacidad de los adipocitos para absorber el exceso de nutrientes y Triacilglicéridos^{22,23}. En la obesidad, los leucocitos inducen un estado inflamatorio a través de la infiltración del tejido adiposo y la posterior expresión de citocinas proinflamatorias²⁴.

En esa misma línea se ha descrito ya que la obesidad central, en particular, está estrechamente relacionada con trastornos metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina,²⁵ misma que a su vez se asocia con hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia^{25,26}. Las citocinas pro y antiinflamatorias tienen un papel fundamental en las etapas primarias de la inflamación, en las que la insulina funciona como un factor antiinflamatorio a través de la inhibición de la respuesta inmune²⁷.

En la obesidad, la fuente más importante de citocinas proinflamatorias proviene de los macrófagos que se infiltran en el tejido adiposo en respuesta al crecimiento de los adipocitos, la disminución del riego sanguíneo, la hipoxia y la necrosis tisular. Estos eventos predisponen colectivamente a una inflamación sistémica que es en sí misma un factor potencial desencadenante de la patogenia de las morbilidades relacionadas con la obesidad²⁸. El tejido adiposo libera señales que viajan a la entrada a los circuitos neuronales que regulan el almacenamiento y el gasto de energía²⁹ además de ser un depósito de células estromovasculares, células del tejido nervioso y células inmunitarias.³⁰ En condiciones de obesidad, el crecimiento de los adipocitos en el tejido adiposo blanco y particularmente en el tejido adiposo visceral⁷⁵, ocasiona que se produzcan más ácidos grasos libres, que promueven el reclutamiento de macrófagos y mastocitos al tejido adiposo^{30,31}. Los adipocitos son órganos endocrinos e inmunomoduladores que participan en la señalización paracrina y endocrina a través de la producción de adipocinas, incluida la adiponectina, varias citocinas y notablemente adipocinas proinflamatorias que regulan el metabolismo como la leptina,

TNF- α , IL-1 β e IL-6, induciendo así una mayor activación del sistema inmunitario³², ocasionando que se activen células del sistema inmunológico y que se produzcan citocinas proinflamatorias especialmente en el tejido adiposo visceral, causando tanto inflamación de bajo grado local como sistemática, afectando la salud vascular periférica y cerebral alterando el flujo sanguíneo^{33,34}.

La leptina es una hormona que actúa para regular el apetito y el equilibrio energético³⁵. El papel de la leptina en el metabolismo es importante ya que es una de las primeras proteínas secretadas por el tejido adiposo^{35,36}, y secretada principalmente en proporción a la masa grasa³⁷. La leptina ejerce varios efectos sobre el balance energético, como aumentar el gasto energético a través de sus efectos sobre el hipotálamo, influir en el metabolismo de los lípidos y la glucosa, alterar la función neuroendocrina y disminuir la ingesta de alimentos.³⁸

La adiponectina es una hormona producida por los adipocitos. En obesidad, los niveles séricos de adiponectina se encuentran en cantidades bajas, a diferencia de la leptina³⁹ y se ha demostrado previamente que la adiponectina tiene efectos sensibilizantes a la insulina. Los estudios clínicos han implicado a la adiponectina como una posible causa factor en la etiología de múltiples enfermedades. Este marcador derivado de los adipocitos en plasma muestra una correlación inversa con la masa grasa^{40,41} distinguiéndose de todas las demás citocinas secretadas por tejido adiposo (adipocinas, incluida la leptina), que muestran una correlación positiva con la masa grasa⁴². Otros estudios han establecido correlaciones inversas entre la adiponectina plasmática y varios estados clínicos fisiopatológicos de la enfermedad, como la diabetes tipo 2 (DT2), tanto de forma prospectiva como transversal^{43,44}, así como la enfermedad arterial coronaria⁴² y el infarto de miocardio⁴³.

Otra citocina muy importante es la resistina mediador entre el tejido adiposo, la inflamación y la inmunidad. La resistina, es una hormona secretada por el tejido adiposo, que aparece como un vínculo de conexión entre la obesidad visceral y la diabetes.⁴⁵ Esta hormona resiste la acción de la insulina y altera la homeostasis de la glucosa. Esto, a su vez, contribuye al desarrollo de diabetes tipo 2.^{46,47} Se sugiere que

la resistina actúa como una adipocitocina proinflamatoria que aumenta durante la actividad física extenuante.

Los procesos cognitivos involucran la coordinación de la función neuronal con múltiples glías cerebrales. Una de las funciones gliales más importantes es brindar soporte metabólico y asegurar un suministro de energía adecuado para las neuronas. En condiciones de obesidad y enfermedades metabólicas por la dieta o por el metabolismo desregulado, se producen múltiples cambios patológicos en la glia, incluida la pérdida de oligodendrocitos y la mielinización alterada, cambios en la autofagia de los astrocitos, liberación de neurotransmisores y activación microglial. De forma conjunta, estas alteraciones patológicas deterioran las interacciones metabólicas de la glia y las neuronas conduciendo a una falla en la cadena de suministro de energía a las neuronas, lo que puede resultar en un daño neuronal ocasionando a un deterioro cognitivo.^{19,20,21} En este sentido, el mantenimiento del microambiente cerebral es esencial y está regulado principalmente por barreras cerebrales.

La participación de las barreras cerebrales en la comunicación neuroinmunoendocrina

El cerebro humano es un órgano altamente complejo que, debido a su alta actividad metabólica, depende de un continuo suministro energético⁴⁸ y requiere de muchos nutrientes esenciales para su funcionamiento correcto. Dentro de estos nutrientes se encuentran: la glucosa, que el cerebro utiliza preferentemente,⁴⁹ y las vitaminas del grupo B como la vitamina B1 o tiamina, la vitamina B6 o piridoxina y la vitamina B12 o cianocobalamina^{50,51}. Además, otros micronutrientes contribuyen al funcionamiento normal de las membranas celulares, como el fósforo, el ácido docosahexaenoico, el yodo, el ácido pantoténico, el ácido fólico, el calcio, la biotina, la vitamina C, el cobre, el magnesio, el potasio, el hierro, el zinc, oxígeno y agua^{52,53}.

La obesidad induce una reducción del volumen cerebral y promueve la pérdida de la integridad tanto de materia gris total como de materia blanca, teniendo como consecuencia un riesgo mayor de deterioro cognitivo y demencia a largo plazo ¹⁵

Las barreras cerebrales son complejos celulares encargados de mantener un microambiente cerebral óptimo para la función del organismo. Además de proveer de los nutrientes necesarios se estas barreras limitan el paso de moléculas potencialmente tóxicas al SNC. Las moléculas involucradas en la comunicación neuroinmunoendocrina requieren atravesar las barreras cerebrales y son capaces de modificar su función incrementando la permeabilidad de estas o promoviendo neuroprotección a través de mantener la función de barrera.

Para que el cerebro obtenga los nutrientes que necesita de forma segura existen diferentes barreras que protegen al cerebro.⁵⁷ Las barreras cerebrales como la barrera hematoencefálica (BHE), la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (LCR) y la barrera hemato-hipotálamica son interfaces reguladoras críticas en la comunicación entre los tejidos periféricos que adquieren, detectan o almacenan nutrientes con núcleos especializados en el SNC, estas barreras regulan la alimentación y el metabolismo, ya que muchas de las señales entre los tejidos periféricos y el SNC son transmitidas por la sangre.⁵⁸ Las barreras cerebrales son necesarias para el mantenimiento del microambiente cerebral, estas barreras responden a moléculas circulantes que pueden actuar de manera autocrina, paracrina o endócrina. ^{59,60} Las células endoteliales, epiteliales y taníciticas confieren la propiedad de barrera física a cada sistema debido a la expresión de uniones estrechas y de barrera química a través de la expresión específica de transportadores de nutrientes de cerebro a sangre para mantener las funciones normales del SNC ^{61,62}

La barrera hematoencefálica como interfaz entre el cerebro y el sistema neuroinmunoendocrino

El mantenimiento de la salud del individuo depende de la preservación de los sistemas nervioso, inmunológico y endocrino, así como de su interacción recíproca⁶³. En conjunto, forman un sistema de integración funcional denominado neuroinmunoendocrino^{62,63}. Los componentes humorales del sistema nervioso (p.ej. neurotransmisores, neuropéptidos), del sistema inmunológico (p.ej. citocinas), y del sistema endocrino (p.ej. hormonas) interactúan con los órganos blanco para regular procesos metabólicos y cognitivos en respuesta a las demandas del ambiente^{63,64,65}.

La BHE está constituida por diferentes tipos celulares, que conforman una estructura semipermeable altamente especializado, que separa la sangre que circula a través de todos los vasos sanguíneos que llegan al sistema nervioso central - cerebro y medula espinal - del fluido extracelular cerebral. La BHE se encuentra en el 99% de la microvasculatura cerebral y es la barrera de intercambio directo entre la sangre y el cerebro.^{66,67} Junto con las neuronas, la BHE forma la unidad neurovascular, que es un importante sistema dinámico que en función a la actividad cerebral y a la respuesta a moléculas periféricas ajusta las funciones del organismo a las demandas inmunológicas, nerviosas y endocrinas de este.⁶⁸ La BHE regula de manera selectiva la entrada y la salida de moléculas en el cerebro, es altamente susceptible a moléculas circulantes que pueden actuar de forma autocrina, paracrina o endocrina y están encargadas de mantener un microambiente óptimo para el buen funcionamiento del cerebro.⁶⁹

Las células del SNC adulto se pueden clasificar en dos grandes grupos: neuronas y glia. Las células gliales (oligodendrocitos, microglia y astrocitos) comparten una característica común, la incapacidad de producir un impulso eléctrico.⁷⁰ Los oligodendrocitos están especializados en la producción de mielina, la microglia son macrófagos residentes en el SNC y los astrocitos se consideraban tradicionalmente

como células involucradas en el soporte de las neuronas.^{71,72} Los diferentes tipos de células de la unidad neurovascular (UNV), incluidas las células vasculares [p. ej., células endoteliales y murales, incluidos los pericitos y las células del músculo liso, la glia (p. ej., astrocitos, microglia) y las neuronas contribuyen a la regulación de la permeabilidad de la BHE, acoplamiento neurovascular, interacciones célula-matriz, recambio de neurotransmisores y angiogénesis y neurogénesis.⁷³ La BHE está situada en el centro de la UNV (figura 2) y está formada por una monocapa de células endoteliales herméticamente selladas a lo largo del árbol vascular que expresa una baja permeabilidad paracelular y transcelular. En el cerebro humano, la longitud total de los vasos sanguíneos cerebrales es de ~400 millas y los capilares contribuyen al 85% de la longitud del vaso y proporcionan ~12 m² del área de superficie endotelial disponible para los intercambios de transporte.⁷⁴

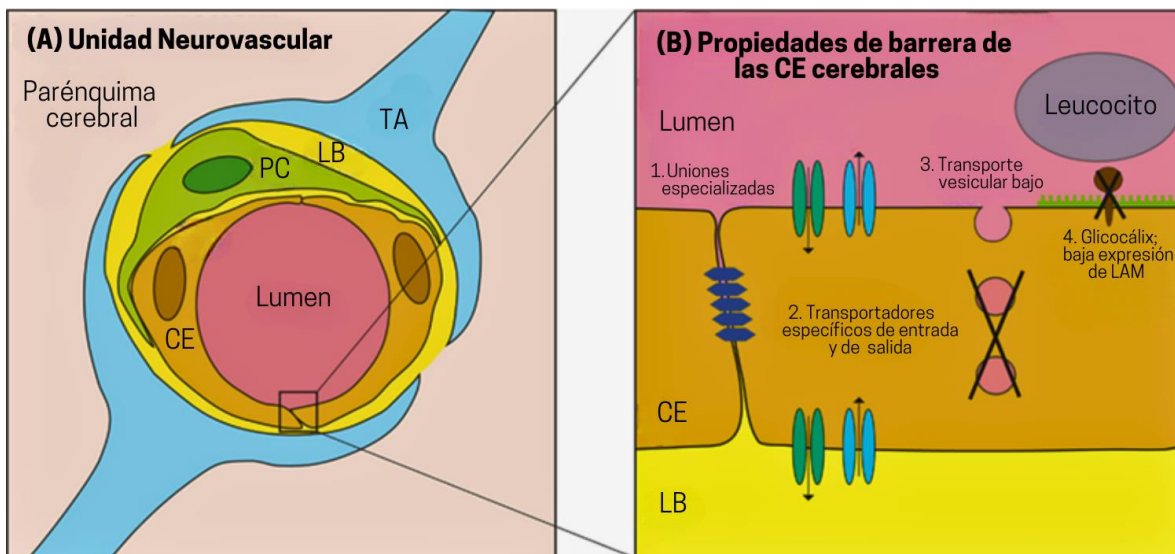


FIGURA 2. COMPONENTES DE LA UNIDAD NEUROVASCULAR (UNV)

TOMADO Y MODIFICADO DE: DEVELOPMENT AND CELL BIOLOGY OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER. ANNU REV CELL DEV BIOL. 2019 OCT 6; 35:591-613.

La unidad neurovascular. (A) Ilustración esquemática de una sección transversal a través de la unidad neurovascular. Las células endoteliales capilares (CE) que forman las paredes de los vasos están fuertemente envueltas por pericitos (PC), estas células están incrustadas en la membrana basal (LM) y están envueltas por pies astrocíticos (TA). (B) Esquema del endotelio del SNC destacando las cuatro propiedades únicas de la barrera hematoencefálica. LAM denota molécula de adhesión de leucocitos

La BHE está formada por componentes celulares y acelulares (figura 3). Los componentes celulares son las células endoteliales de los capilares encefálicos, los astrocitos, los pericitos y la microglia. Los componentes acelulares son la lámina basal y el glicocálix.⁷⁵ Las células endoteliales en el cerebro exhiben un fenotipo único en comparación con las células de otras regiones vasculares. Las características únicas de las células endoteliales del cerebro están reguladas por los pericitos y los pies astrocíticos, que se encuentran muy cerca ^{75,76}. Estas células se caracterizan por una apariencia aplanada, la expresión de uniones estrechas interendoteliales, la presencia de muy pocas caveolas en la superficie luminal, moléculas de adhesión de unión y mecanismos de transporte específicos para limitar las sustancias polares.⁷⁶ Este tipo de células se originan a partir del mesodermo. Son células epiteliales escamosas simples alteradas que revisten las paredes de los capilares ⁷⁷, caracterizadas por tener abundantes mitocondrias, cruciales para generar ATP y controlar los gradientes iónicos necesarios para las funciones de transporte ⁷⁸.

Además, las células endoteliales cerebrales tienen un metabolismo vascular distinto, lo que crea una barrera al cambiar las características físicas de las sustancias, modificando sus características de solubilidad, reactividad y transporte.⁷⁹ Están selladas por uniones estrechas especiales, que están entre 50 y 100 veces más cerca que las de los capilares periféricos, lo que restringe la transmisión pasiva de moléculas al cerebro y hace que los vasos sanguíneos tengan una resistencia eléctrica transendotelial extremadamente alta ⁸⁰

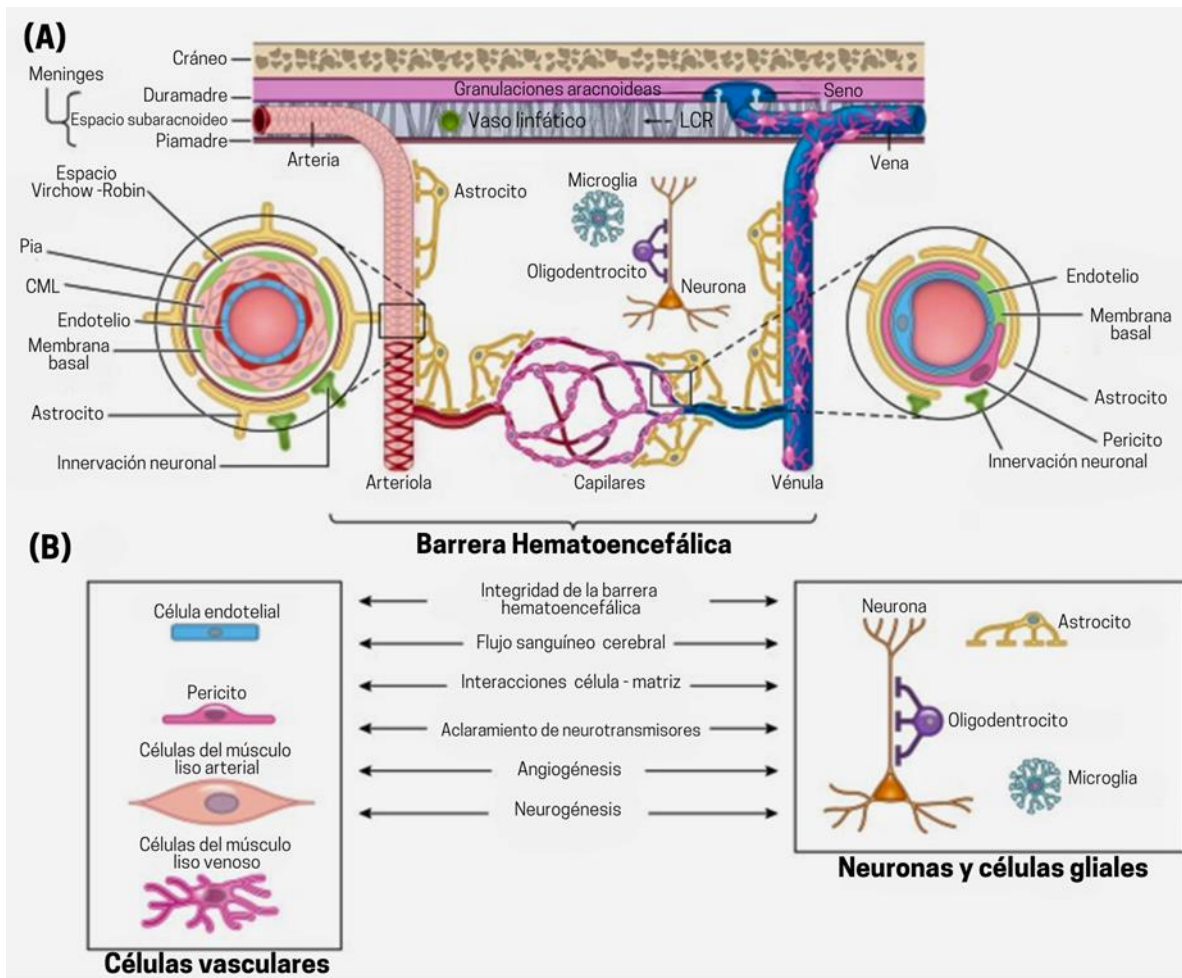


FIGURA 3. COMPONENTES DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)

TOMADO Y MODIFICADO DE: BLOOD-BRAIN BARRIER: FROM PHYSIOLOGY TO DISEASE AND BACK. PHYSIOL REV. 2019 JAN 1;99(1):21-78.

(A) La unidad neurovascular comprende células vasculares que incluyen células endoteliales y células murales tales como pericitos en capilares cerebrales, vénulas y arteriolas precapilares; células musculares vasculares lisas en arteriolas, arterias pequeñas y venas; células gliales tales como astrocitos, microglia y oligodendrocitos; y neuronas. Al nivel de las arterias penetrantes (recuadro izquierdo), las células endoteliales forman la capa interna de la pared del vaso. La membrana basal separa el endotelio de 1 a 3 capas de células musculares vasculares lisas que están envueltas por la pia. El espacio de Virchow-Robin se encuentra entre la piamadre y la glia limitante formada por los extremos de los pies astrocíticos. A nivel arteriolar, las células musculares vasculares lisas se reducen a una sola capa, mientras que la capa endotelial muestra una continuidad con el endotelio de las arterias y capilares penetrantes. A nivel capilar (recuadro derecho), los pericitos y las células endoteliales comparten una membrana basal y exhiben diferentes tipos de conexiones celulares. Tanto la pared de los vasos arteriulares como los capilares está cubierta por los pies astrocíticos. Las células musculares vasculares lisas, los pericitos y los astrocitos tienen inervación neuronal. La BHE está situada en el centro de la unidad neurovascular y está formada por una monocapa de células endoteliales herméticamente selladas que se extiende a lo largo del árbol vascular y expresa una baja permeabilidad paracelular y transcelular a nivel de los capilares cerebrales y a lo largo del eje arteriovenoso. (B): Diferentes células de la unidad neurovascular regulan la integridad de la BHE, el flujo sanguíneo cerebral, las interacciones de la matriz extracelular y la eliminación de neurotransmisores y participan en la angiogénesis y la neurogénesis

La glucosa, los aminoácidos y otros nutrientes ingresan al cerebro a través de transportes mediados por transportadores (figura 4). Los transportes especializados como el paracelular, que permite el paso de sustancias hidrosolubles; el transporte por difusión, y el transporte mediado por proteínas o por transcitosis ⁸¹. Por el contrario, la captación de moléculas más grandes como la insulina, la leptina y la transferrina de hierro se facilita a través de la endocitosis mediada por receptores ⁸².

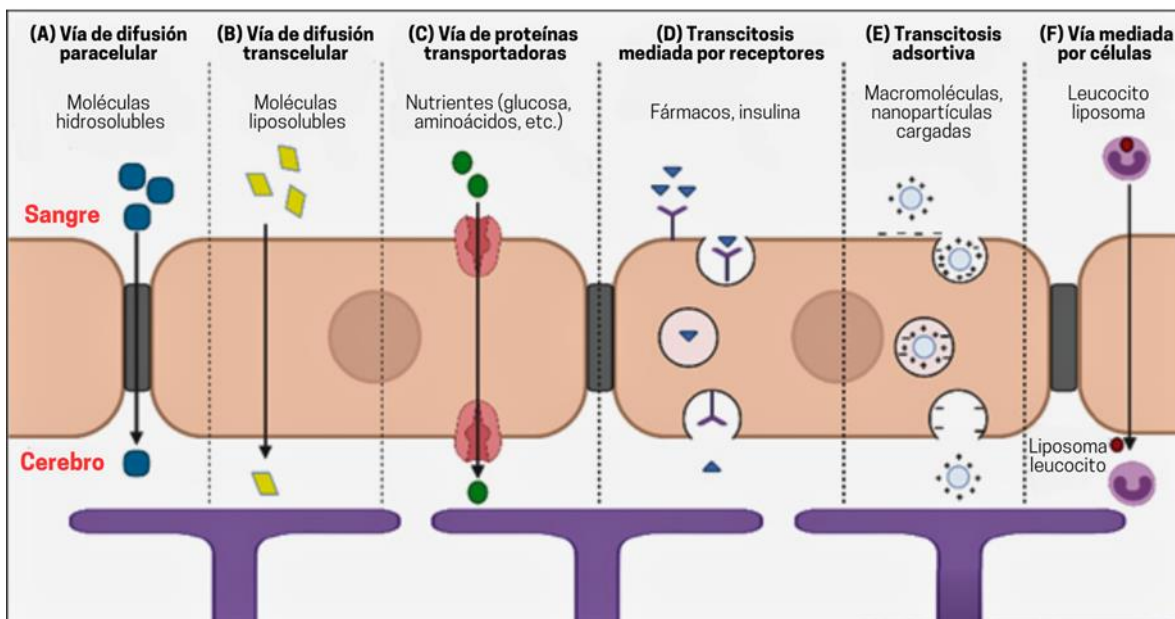


FIGURA 4. TIPOS DE TRANSPORTE EN LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)

TOMADO Y MODIFICADO DE: BLOOD-BRAIN BARRIER OVERVIEW: STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CORRELATION. NEURAL PLAST. 2021 DEC 6;2021:6564585

Diagrama esquemático de las células endoteliales que forman la BHE y sus asociaciones con los extremos perivasculares de los astrocitos mostrando caminos a través de la BHE. (A) Generalmente, las uniones estrechas evitan que pasen los productos químicos solubles en agua. (B) Por otro lado, la enorme superficie de las membranas lipídicas del endotelio proporciona una vía de difusión excelente para las sustancias liposolubles. (C) En el endotelio se encuentran proteínas transportadoras de glucosa, aminoácidos, bases de purina, nucleósidos, colina y otras sustancias químicas. (D) La endocitosis y la transcitosis mediadas por receptores específicos captan fármacos y proteínas particulares, como la insulina y la transferrina. (E) Transcitosis mediada por adsorción para el transporte de macromoléculas y agentes cargados al cerebro. (F) Vía de transcitosis mediada por células depende de los leucocitos para pasar la BHE.

Los astrocitos son un tipo de célula glial y son los más abundante en el SNC, realizan funciones complejas en la salud y la enfermedad.⁸³ Son células clave para la formación adecuada del cerebro y la regulación del flujo sanguíneo cerebral, así como el mantenimiento del metabolismo neuronal, la síntesis y exocitosis de neurotransmisores

y la transmisión sináptica. ⁸⁴ Estas células se encargan de transportar a las neuronas los nutrientes que pasan a través de la célula endotelial. Los astrocitos se unen a la UNV durante la etapa de maduración y brindan soporte adicional, incluida la formación de pies astrocíticos perivasculares alrededor de los capilares y el límite glial que envuelve las arteriolas penetrantes ^{84,85}. Los astrocitos también fortalecen la membrana basal al producir laminina $\alpha 1$ y $\alpha 2$, que son importantes para estabilizar a los pericitos ⁸⁵. Además, los astrocitos secretan ácido retinoico, que regula transcripcionalmente la expresión génica en las células endoteliales y mejora la formación de funciones de unión intercelular ⁸⁶.

Los pericitos son células murales vasculares que crecen muy cerca de las células endoteliales del cerebro, envuelven los vasos sanguíneos capilares en su lado abluminal, están incrustadas en la membrana basal cubriendo ~90% del lecho capilar, entre las células endoteliales, los astrocitos y las neuronas. ⁸⁷. Estructuralmente, los pericitos extienden procesos desde su cuerpo celular, cubriendo varias células endoteliales. Este tipo de células constituyen una población celular heterogénea, y actualmente se desconoce el papel de cada subclase en la función UNV. A nivel capilar comparten una membrana basal con células endoteliales y mantienen la integridad de la BHE, dan apoyo estructural y capacidad vasodinámica a la red microvascular y, además, contribuyen a la estabilidad de la pared vascular, regulando la vasoconstricción del capilar. ⁸⁸ Son constituyentes esenciales del capilar cerebral con diferentes frecuencias en diferentes lechos vasculares regulan la angiogénesis, la estabilización de los vasos y contribuyen a la formación de BHE y hematorretiniana, son más abundantes en el SNC, particularmente en la retina ⁸⁹

La microglia es la primera línea inmunológica de defensa en el SNC. Son células procedentes de la médula ósea y representantes del sistema inmunológico en el SNC. ^{89,90} Se encuentran en todas las regiones del SNC, participando en la respuesta inmune. Se distribuyen de forma ubicua en el cerebro, son las principales células inmunitarias innatas y las primeras en responder a las agresiones patológicas. ⁹⁰

Vigilan e inspeccionan constantemente el SNC, siendo muy sensibles a los cambios en su entorno. En condiciones fisiológicas normales, las células de la microglia se encargan de limpiar los desechos celulares y las células apoptóticas por fagocitosis.⁹¹ Sin embargo, en condiciones inflamatorias tales como cuando hay un daño neuronal, agentes invasores infecciosos o agregados de proteínas patógenas (producidas habitualmente en trastornos neurodegenerativos), las células de la microglia alcanzan una fase “activa”.⁹² Con la microglia en fase activa, los monocitos de tipo M1 promueven un estado proinflamatorio, en el que la microglia responde a la lesión o infección mediante la producción de citoquinas proinflamatorias.⁹³ Por ejemplo: interferones (IFN) tipo I, IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α y quimiocinas proinflamatorias, para inducir la infiltración de leucocitos periféricos en el tejido, con el fin de combatir y eliminar la infección o lesión. Las otras células participantes son los monocitos de tipo M2 que promueven un estado antiinflamatorio, en el que se produce justo el efecto contrario con la secreción de citoquinas antiinflamatorias⁹⁴, que facilitan la fagocitosis de los restos celulares y promueven la reconstrucción de la matriz extracelular y la reparación de tejidos, liberando por ejemplo el factor transformador de crecimiento (TGF- β) y la IL-10.^{94,95}

Tanto los astrocitos como los pericitos y la microglia producen moléculas capaces de regular la permeabilidad de la BHE permitiendo que ciertas sustancias puedan pasar o no.⁸⁶ La entrada masiva de moléculas potencialmente neurotóxicas puede inducir procesos de oxidación mediante la sobreproducción de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), excitotoxicidad, neuroinflamación, muerte neuronal y neurodegeneración.^{86,87}

La lamina basal es un componente no celular que forma parte de la BHE, se ubica en el espacio perivascular y regula el aclaramiento de proteínas a través del sistema linfático/glinfático meníngeo.⁸⁷ La lámina basal regula activamente la integridad de la BHE y la función linfática/glinfática meníngeo tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, lo que sugiere que puede desempeñar un papel importante en la patogénesis y/o progresión de los trastornos neurodegenerativos.⁸⁸

El glicocálix endotelial o glucocálix es la capa más luminal del vaso sanguíneo, que crece sobre y dentro del endotelio vascular. Es rica en hidratos de carbono, específicamente proteoglicanos, glucosaminoglicanos y glicoproteínas,^{88,89} los cuales se encuentran formando una red y son sintetizados en la célula endotelial. Al unirse a las proteínas plasmáticas circulantes, como la albúmina, se forma la capa superficial endotelial.⁸⁹ Esta capa es crucial para el mantenimiento y funcionamiento de la barrera vascular, la microcirculación y la perfusión de órganos por igual. En consecuencia, el desprendimiento o deterioro de esta estructura juega un papel central en la fisiopatología de numerosas enfermedades.⁹⁰ Además, participa en el mantenimiento de la integridad vascular, desempeñando una función fundamental en la regulación de la resistencia y la permeabilidad vascular, la filtración glomerular, la permeabilidad de macromoléculas, el mantenimiento del hematocrito capilar y el flujo sanguíneo capilar, las cascadas de fibrinólisis y la coagulación vascular.⁹¹

Biomarcadores de alteración de la barrera hematoencefálica

La BHE es una barrera física, inmunológica y metabólica que aísla al SNC del resto del organismo y que está constituida por células endoteliales especializadas que recubren el sistema vascular cerebral (figura 5). Es una estructura capaz de responder rápidamente a cambios en el cerebro o en la sangre⁹². En condiciones normales tiene 4 funciones principales: separar y proteger al cerebro de compuestos circulantes en el resto del organismo, transportar de forma selectiva compuestos necesarios para el cerebro, detectar cambios en la sangre y comunicar estos cambios al cerebro y, por último, metabolizar sustancias presentes en el cerebro y en la sangre (figura 6)⁹³.

Los cambios en la permeabilidad de la BHE están estrechamente ligados al desarrollo de un microambiente potencialmente tóxico (si la entrada a moléculas inespecíficas incrementa), o al déficit en moléculas de señalización y nutrientes (si la entrada de moléculas específicas disminuye) impidiendo el acceso a las sustancias⁹⁴. Que la permeabilidad de la BHE se encuentre en óptimas condiciones es importante, ya que de esta forma se evita que ingresen componentes neurotóxicos del plasma, las células

sanguíneas y los patógenos al cerebro.⁹⁵ Al mismo tiempo, que se regula el transporte de moléculas dentro y fuera del SNC, que mantiene estrictamente controlada la composición química del medio neuronal, que se requiere para el funcionamiento neuronal adecuado.^{96,97}

En adultos con obesidad existe poca evidencia de la alteración en la permeabilidad de la BHE, sin embargo, se ha descrito previamente que la inflamación local y sistémica inducida por la obesidad causa efectos de gran alcance en la disfunción de la BHE, una disminución de la eliminación de desechos y un aumento de la infiltración de las células inmunitarias afectando la comunicación entre la periferia y el SNC^{98,99}. Así mismo, no se ha reportado aún evidencia que muestre, si existe alguna alteración en la permeabilidad de BHE en los niños con obesidad a pesar de que se ha demostrado que existe una correlación entre la función de la barrera y las concentraciones de los marcadores neuroinmunoendocrinos.⁹⁹

Entre los diversos biomarcadores que se han estudiado, la proteína S100 β y la Enolasa Específica Neuronal (NSE, por sus siglas en inglés), potencialmente podrían ser marcadores periféricos de la permeabilidad de la BHE. La S100 β es una pequeña proteína de unión de calcio de la familia S100 que se localiza principalmente en la astroglia y en las células de Schwann, es secretada por los astrocitos como una citocina con efecto neurotrófico y gliotrófico.⁵⁴ Se expresa principalmente en los astrocitos, los oligodendrocitos maduros, las células dendríticas y las células de Schwann. También se expresa en otros tipos celulares incluyendo las células epiteliales de los riñones, los endotelios, los condrocitos, los adipocitos y los melanocitos⁵⁵ desempeñando un papel importante en la respuesta inflamatoria en el SNC.

En concentraciones normales, la proteína s100 β estimula la proliferación de células gliales y la regeneración de los nervios dañados. Existe evidencia de que las bajas concentraciones de S100 β tienen un efecto protector en el SNC, evitando la degeneración neuronal y asegurando el mantenimiento y la supervivencia neuronal.⁵⁶

⁵⁷ Por otra parte, las altas concentraciones de S100 β son indicativas de toxicidad neuronal, a través de la producción de ERO y la inducción de apoptosis. En condiciones

patológicas, la permeabilidad de la BHE se modifica y S100 β es liberado a la circulación. Esta alteración se ha visto en patologías como esclerosis múltiple, demencia, diabetes, algunos tipos de cáncer, esquizofrenia y apnea obstructiva de sueño²⁷⁻²⁹. De manera preliminar, existe evidencia de que tanto en obesidad y resistencia central y periférica a la insulina, promueven la elevación de S100 β ³⁰. La proteína S100 β modula procesos inflamatorios en el cerebro, estudios *in vitro* mostraron que promueve la producción de mediadores inflamatorios en adipocitos y macrófagos²⁷. El incremento de estos mediadores inflamatorios está asociado con un aumento en la permeabilidad de la BHE, por lo cual la medición de S100 β puede indicar indirectamente cambios en su integridad, debido a la extravasación de S100 β del cerebro hacia la sangre y a que los astrocitos presentan características proinflamatorias que promueven un desbalance metabólico. Estudios realizados en adultos con síndrome metabólico indican una asociación con el incremento de S100 β en sangre, lo cual correlaciona con un mayor IMC, hipertensión arterial y mayores concentraciones en los niveles circulantes de triacilgliceroles³¹.

La NSE es una isoenzima específica de la enzima glucolítica enolasa que se encuentra principalmente en el citoplasma de las neuronas, en células neuroendocrinas y, en menor cantidad, en plaquetas y eritrocitos.¹⁰⁰ Esta isoenzima se expresa de forma tardía en la diferenciación neural durante la maduración del sistema nervioso. La NSE es un marcador muy específico para las neuronas y las células neuroendocrinas periféricas, por lo que encontrar concentraciones elevadas de NSE puede presentarse con un incremento de células malignas¹⁰¹, por lo cual sería útil en el diagnóstico y tratamiento de alteraciones neuroendocrinas. La NSE es liberada de forma pasiva tras la ruptura celular (figura 7). Además, el incremento en los niveles periféricos de esta isoenzima es considerado un biomarcador importante de daño cerebral, ya que existe evidencia de que las concentraciones de NSE proporcionan medidas cuantitativas de daño cerebral, mejorando el diagnóstico en accidentes cerebrovasculares isquémicos, hemorragia intracerebral, convulsiones, etc.¹⁰²

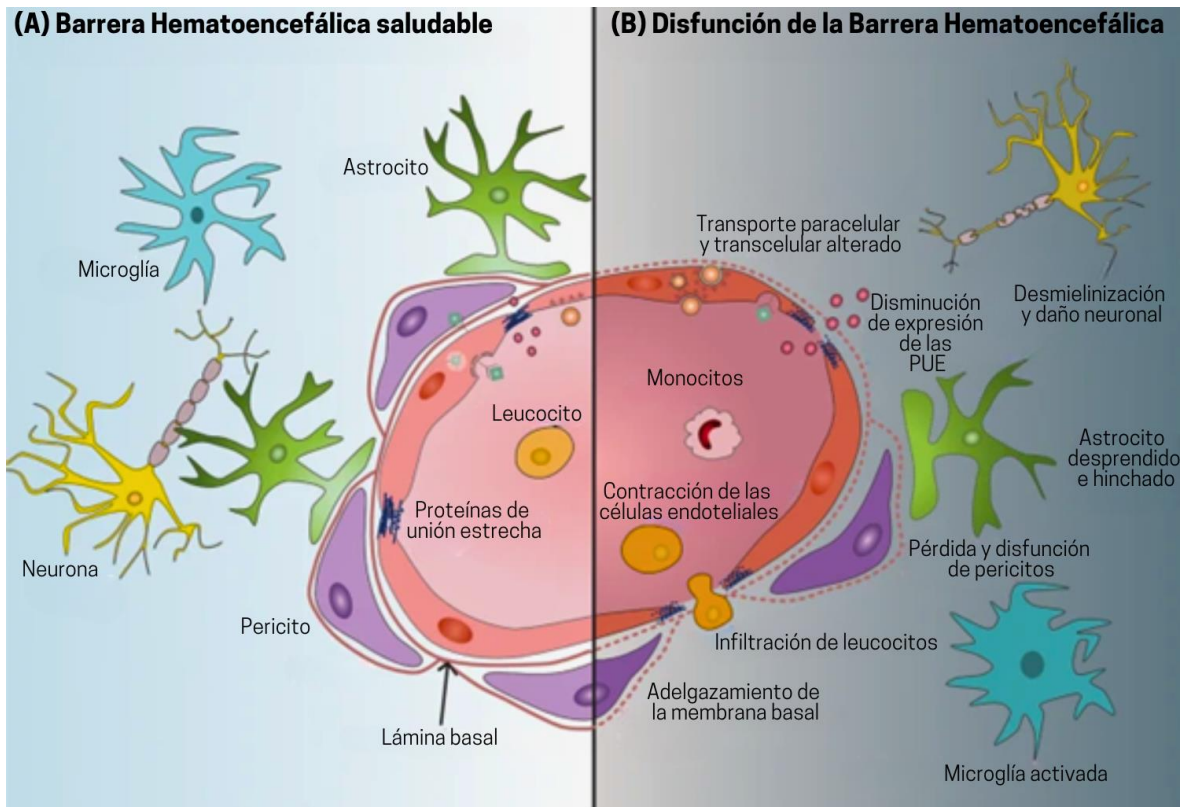


Figura 6. BARRERA HEMATOENCEFÁLICA EN CONDICIONES NORMALES Y PATOLÓGICAS

TOMADO Y MODIFICADO DE: THE BLOOD-BRAIN BARRIER IN AGING AND NEURODEGENERATION. MOL PSYCHIATRY. 2022 JUN;27(6):2659-2673.

Representación esquemática de la BHE en un estado saludable y durante una alteración en la permeabilidad. (A) Una estructura de la BHE sana e intacta, células circundantes y componentes clave. Las células endoteliales forman la principal barrera física que recubre los vasos sanguíneos del cerebro con proteínas de unión estrecha entre ellas. Los leucocitos están en constante circulación. Las células endoteliales están rodeadas por la lámina basal que también incluye pericitos que están en estrecho contacto con las células endoteliales. Los pies astrocíticos interactúan estrechamente con las células endoteliales y los pericitos y ayudan a mantener la integridad de la BHE. La microglía inactivada y las neuronas funcionales están presentes en una unidad neurovascular sana. (B) Durante la alteración en la permeabilidad de la BHE, su integridad puede verse comprometida en varios niveles. Las características de alteración de la BHE incluyen alteraciones de las células endoteliales, como pérdida de proteínas de unión estrecha, contracción de las células endoteliales, cambios en el transporte molecular a nivel paracelular y, en algunos casos, a nivel transcelular, y aumento de la infiltración de leucocitos. En algunos modelos la disfunción o pérdida de pericitos es evidente, así como los cambios en los astrocitos, como la hinchazón o el desprendimiento de los pies. La microglía también puede activarse y las neuronas pueden experimentar desmielinización o dañarse.

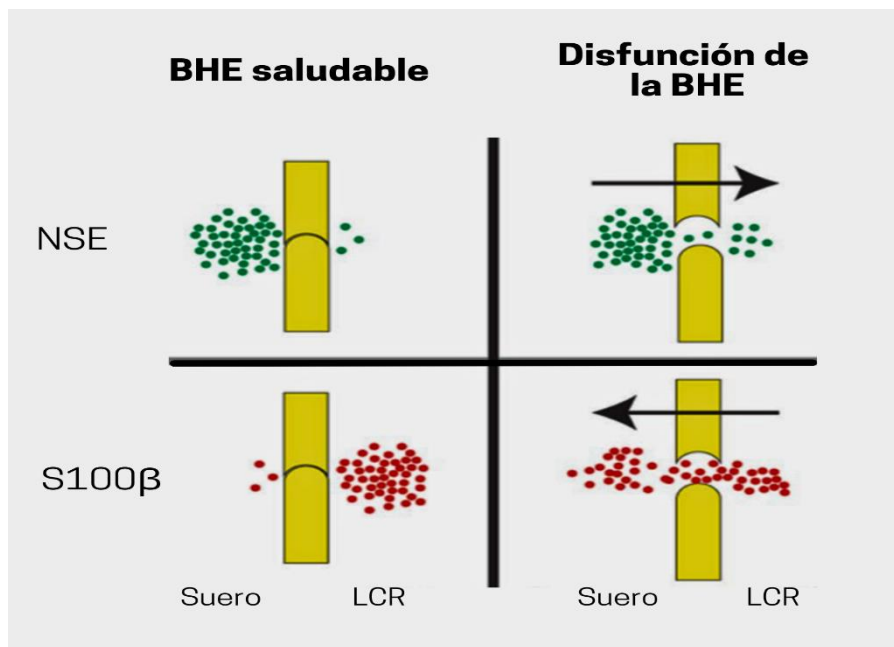


Figura 7. PASO DE S100β Y NSE A TRAVÉS DE LA BHE

TOMADO Y MODIFICADO DE: A BLOOD-BRAIN BARRIER OVERVIEW ON STRUCTURE, FUNCTION, IMPAIRMENT, AND BIOMARKERS OF INTEGRITY. FLUIDS BARRIERS CNS. 2020 NOV 18;17(1):69.

Biomoléculas asociadas a obesidad y su efecto en la permeabilidad de la BHE

La BHE es altamente susceptible a mediadores solubles, incluyendo neurotransmisores, citocinas y hormonas que promueven su mantenimiento o disfunción^{15, 21}. Algunas de las hormonas que regulan la alimentación y el balance energético como insulina, adiponectina, leptina y grelina llegan al cerebro a través de sistemas de transporte especializados en las barreras cerebrales.

El tejido adiposo produce citocinas, llamadas adipocinas que potencialmente pueden alterar la sensibilidad periférica a la insulina. Estas adipocinas son: leptina, adiponectina, resistina, visfatina, IL- 6 y TNF α , que tienen múltiples funciones, especial afectan la sensibilidad a la insulina, alteran los mecanismos de saciedad y al metabolismo de grasas e hidratos de carbono.¹⁰³ Aproximadamente entre los 6 y los 12 años, 1 de cada 4 niños presenta una disminución en la sensibilidad a la insulina, mayor

riesgo de padecer diabetes tipo 2 en edades tempranas, particularmente en aquellos niños que tienen antecedentes familiares de diabetes.¹⁰⁴

La obesidad y específicamente adipocinas y citocinas del tejido adiposo se han relacionado con enfermedades crónicas desde la infancia.¹⁰⁵ Está bien establecido que la obesidad tiene efectos negativos en estas moléculas. Por ejemplo, los niveles de adiponectina, que es un mediador antiinflamatorio son más bajos en condiciones de obesidad e incrementan cuando disminuye el peso corporal.^{106,107} La asociación inversa entre los niveles plasmáticos de las concentraciones de adiponectina, la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio. La evidencia indica que, al aumentar los niveles de adiponectina, mejora la resistencia a la insulina aunado a la reducción del peso corporal.¹⁰⁸ También se ha descrito que, en condiciones de obesidad, las concentraciones de citocinas proinflamatorias como el TNF- α se incrementan⁴³. Tanto la adiponectina como el TNF- α son capaces de regular la integridad de la BHE, ya que TNF- α induce ruptura al alterar las uniones estrechas y promover la migración de células del sistema inmunológico hacia el cerebro (figura 8)^{35, 44}. Además, las concentraciones bajas de adiponectina favorecen la ruptura de la BHE en condiciones inflamatorias⁴⁵, ya que lo que adiponectina hace confiere protección neuronal contra eventos de excitotoxicidad preservando la integridad de la BHE y puede inhibir la liberación de interleucina-6 de las células endoteliales del cerebro⁴⁶.

Con base en todo lo anterior, es importante considerar a la obesidad no solo como una condición clínica causada por la acumulación de grasa, sino como una condición más compleja en la que la disfunción metabólica afecta el sistema nervioso central.

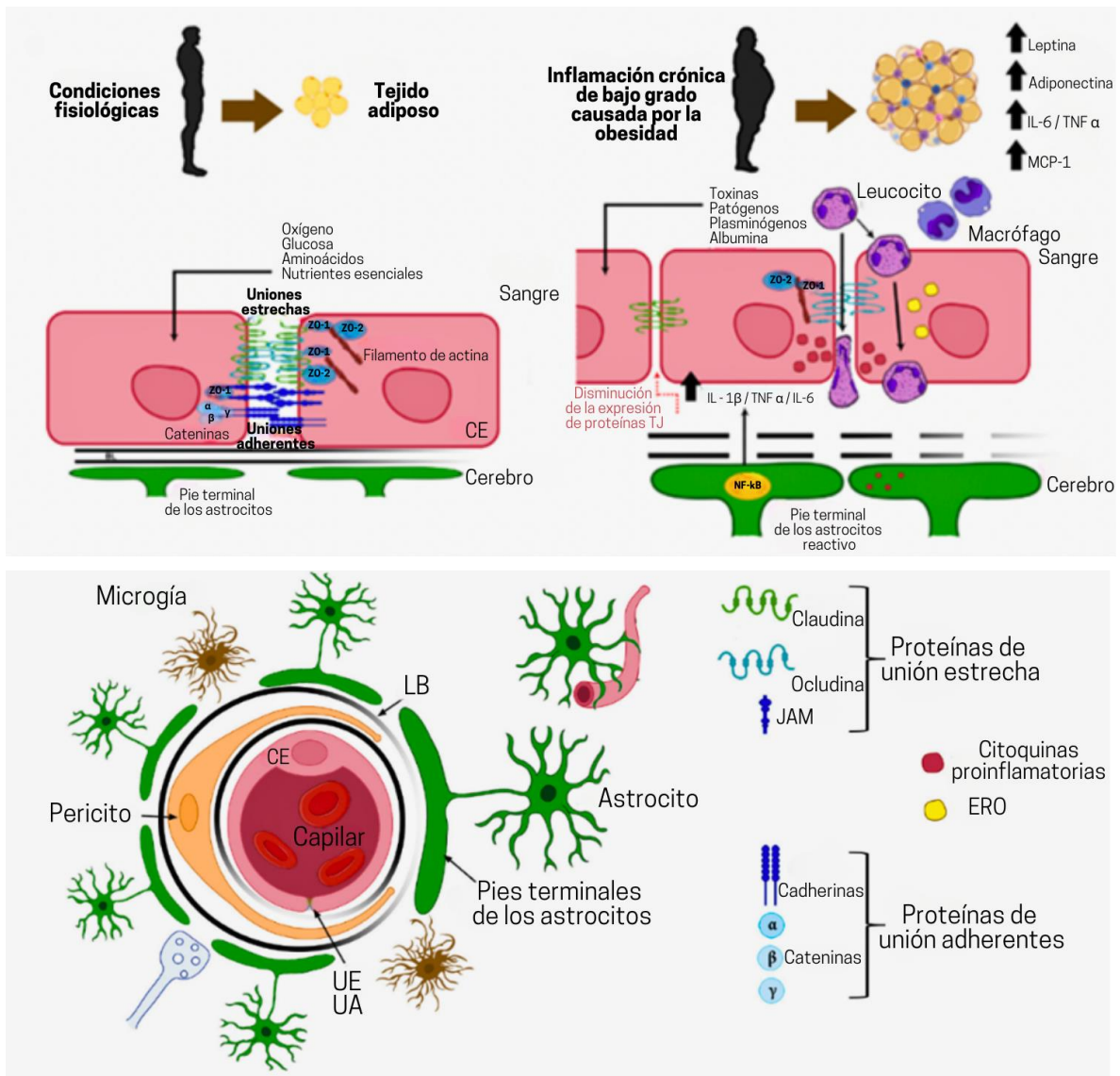


FIGURA 8. ALTERACIÓN DE LA BHE EN CONDICIONES DE OBESIDAD.

Tomado y modificado de: A. Blood-Brain Barrier Overview: Structural and Functional Correlation. Neural Plast. 2021 Dec 6; 2021:6564585

Efectos de la obesidad en el transporte a través de la BHE, la inflamación del SNC y los mediadores metabólicos. La reversión de la obesidad da como resultado muchas mejoras metabólicas, incluidas mejoras en la resistencia a la insulina, los niveles de leptina, adiponectina, interleucinas proinflamatorias, etc. Estas mejoras se extienden al SNC en el que se restaura el transporte de péptidos periféricos a través de la BHE y se reduce la inflamación, no solo en la periferia sino también en el SNC.

ANTECEDENTES

El número de niños y adolescentes de entre 5 y 19 años que presentan obesidad ha incrementado diez veces en el mundo en los últimos cuarenta años.⁶ La OMS indicó en 2021 que aproximadamente 150 millones de niños y jóvenes en el mundo tienen obesidad⁷ haciendo estimaciones que para el 2030 serán 254 millones.¹⁰ El estudio realizado por el Imperial College de Londres y la OMS indican que, si se mantienen las tendencias actuales habrá más población infantil y adolescente con obesidad.⁸ En México, de acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños en edad escolar (de 5 a 12 años) es de 38.2%⁹ (figura 9), situación que es aún más preocupante debido a que en la Ciudad de México (CDMX) la prevalencia de obesidad en niños ha aumentado considerablemente.¹⁰

El alto número de niños con obesidad es alarmante, algunos estudios sugieren que esta población está en riesgo de padecer obesidad en la vida adulta con la posibilidad de desarrollar alguna patología. Según un modelo de simulación en población infantil de los Estados Unidos de Norteamérica publicado en *The New England Journal of Medicine* mostró que el riesgo de presentar obesidad en la vida adulta incrementa en relación con el IMC, la dieta alta en grasas e hidratos de carbono y el estilo de vida sedentario. Con lo cual, se plantea que más de la mitad de la población entre 2 y 19 años serán obesos a la edad de 35 años¹¹.

Al igual que en los adultos, los niños con obesidad presentan altos niveles de glucosa en ayuno, incremento en los niveles de triacilgliceroles y de citocinas proinflamatorias propias de la inflamación sistémica de bajo grado que caracteriza a la obesidad^{158, 59}. En México, una tercera parte de la población infantil tiene concentraciones elevadas de triacilgliceroles circulantes³⁶ lo que es alarmante; ya que nuevos estudios indican que estos ácidos grasos atraviesan rápidamente la BHE y pueden inducir resistencia de los receptores de insulina y de leptina en el SNC; así como alteraciones cognitivas incluyendo modificaciones en el proceso de memoria y aprendizaje³⁷.

Con todos estos antecedentes y tomando en cuenta que hasta ahora no existen estudios en los que se haya reportado que en los niños con obesidad se presenten alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, se propone identificar marcadores de alteración de la barrera hematoencefálica y su correlación con neuromoduladores, citocinas, hormonas y neuromoduladores.

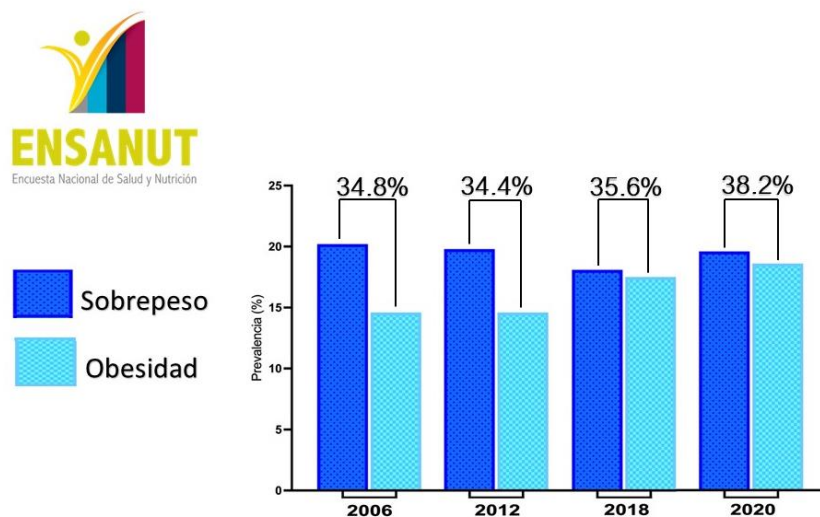


FIGURA 9. PREVALENCIA COMBINADA DE SOBREPESO Y OBESIDAD EN NIÑOS MEXICANOS EN EDAD ESCOLAR

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de obesidad y comorbilidades asociadas son un serio problema de salud pública en México. Esto implica un mayor riesgo de mortalidad por estos trastornos y se asocia con una menor esperanza de vida, discapacidad y mayores gastos relacionados con la salud, lo cual afecta la calidad de vida e implica importantes gastos económicos. El incremento en la prevalencia de obesidad infantil ha conducido a un aumento paralelo en la prevalencia de formas pediátricas de enfermedades crónicas como la DT2, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. Además, es un factor de riesgo para el desarrollo de problemas neurológicos tempranos, al alterar el

funcionamiento cerebral como consecuencia de las modificaciones fisiológicas en el metabolismo que inducen alteraciones, repercutiendo en la interacción del sistema neuroinmunoendocrino modificando los mecanismos neuroinmunoendocrinos, la desregulación de algunos ejes neuroendocrinos, del control del apetito y del gasto energético.

Los cambios patológicos en la BHE que ocurren en la obesidad pueden agravar la condición y sus comorbilidades causando alteraciones en el SNC, como la neuroinflamación y el deterioro cognitivo. Por ello es necesario identificar posibles indicadores relacionados con la permeabilidad de la BHE y sus interacciones con el sistema neuroinmunoendocrino en niños con obesidad.

JUSTIFICACIÓN

México ocupa el primer lugar en obesidad infantil, sin embargo, en nuestro país no existen estudios que integren la detección de mediadores del sistema neuroinmunoendocrino, particularmente aquellos que han sido relacionados con alteración de las barreras cerebrales y que se consideran biomarcadores de riesgo para alteraciones cognitivas, cardiovasculares y neurodegenerativas. El estudio de biomarcadores relacionados con disfunción en la permeabilidad de las barreras cerebrales y su futura correlación con alteraciones cognitivas darán un panorama general del individuo con obesidad infantil que servirá para evaluar los factores de riesgo en enfermedades metabólicas y neurodegenerativas. Por lo cual, este estudio es importante porque sentará las bases para futuras investigaciones que evalúen el estado cognitivo de los niños con obesidad y para proponer estrategias que permitan controlar el desarrollo de futuras enfermedades neurodegenerativas en niños en los cuales las barreras cerebrales podrían estar comprometidas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en las concentraciones circulantes de biomarcadores de permeabilidad de la BHE y moduladores neuroinmunoendocrinos entre niños de edad escolar de la Ciudad de México con peso normal y con obesidad?

¿Existe una asociación entre los biomarcadores de permeabilidad de la BHE y las medidas antropométricas y/o marcadores bioquímicos en los niños con obesidad?

HIPÓTESIS

Los niños con obesidad presentan niveles más elevados de marcadores de disfunción de la BHE en comparación con los niños con peso normal, y estos marcadores se correlacionan con las concentraciones de los componentes moleculares del sistema neuroinmunoendocrino.

OBJETIVOS:

Objetivo general

Analizar los niveles circulantes de marcadores de alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (S100 β y NSE) y asociarlos con las concentraciones de componentes moleculares del sistema neuroinmunoendocrino en niños de la CDMX en edad escolar.

Objetivos específicos

- 1) Determinar los parámetros antropométricos y las concentraciones de los marcadores moleculares del sistema neuroinmunoendocrino en el grupo de niños con obesidad y el grupo de niños de peso normal.

- 2) Determinar las concentraciones de NSE y S100 β en el grupo de niños con obesidad y compáralas con el grupo de niños con peso normal
- 3) Correlacionar los parámetros antropométricos y las concentraciones de moléculas del sistema neuroinmunoendocrino con las concentraciones de NSE y S100 β .

DISEÑO METODOLÓGICO

La pregunta de investigación se respondió mediante un estudio transversal analítico. Para la realización de este estudio se invitó a participar a niños de la Ciudad de México en edad escolar (de 6 a 12 años). A los niños que aceptaron participar se les pidió que firmaran la carta de asentimiento informado y a sus padres o tutores el consentimiento informado (anexo 1).

El total de niños que participaron se dividió en dos grupos a comparar; el grupo de niños con obesidad (con IMC \geq percentil 97) y el grupo de niños con peso normal (con IMC entre el percentil 5 y 85 según criterios de la OMS).

A los niños se les realizó un historial clínico, se les aplicó un cuestionario de antecedentes heredofamiliares, se les realizaron mediciones antropométricas y se les tomó una muestra de sangre para la determinación de los biomarcadores. Todo esto fue realizado por personal calificado.

- **Mediciones antropométricas:** peso (kg), talla (m), IMC (kg/m^2), circunferencia de cintura/cadera (cm) e ICC.
- **Marcadores bioquímicos:** glucosa (mg/dL), colesterol total (mg/dL) c-HDL(mg/dL), c-LDL(mg/dL), Triacilglicéridos(mg/dL) por ensayos colorimétricos e insulina ($\mu\text{UI}/\text{mL}$) por quimioluminiscencia.
- **Concentración de hormonas y neuromoduladores:** resistina(mg/dL) , adiponectina (mg/dL) y leptina(mg/dL) por ELISA.

- **Marcadores de alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica:**
La identificación indirecta de las posibles alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica se llevó a cabo mediante la cuantificación sérica de s100 β (pg/mL) y NSE (ng/mL) por ELISA.

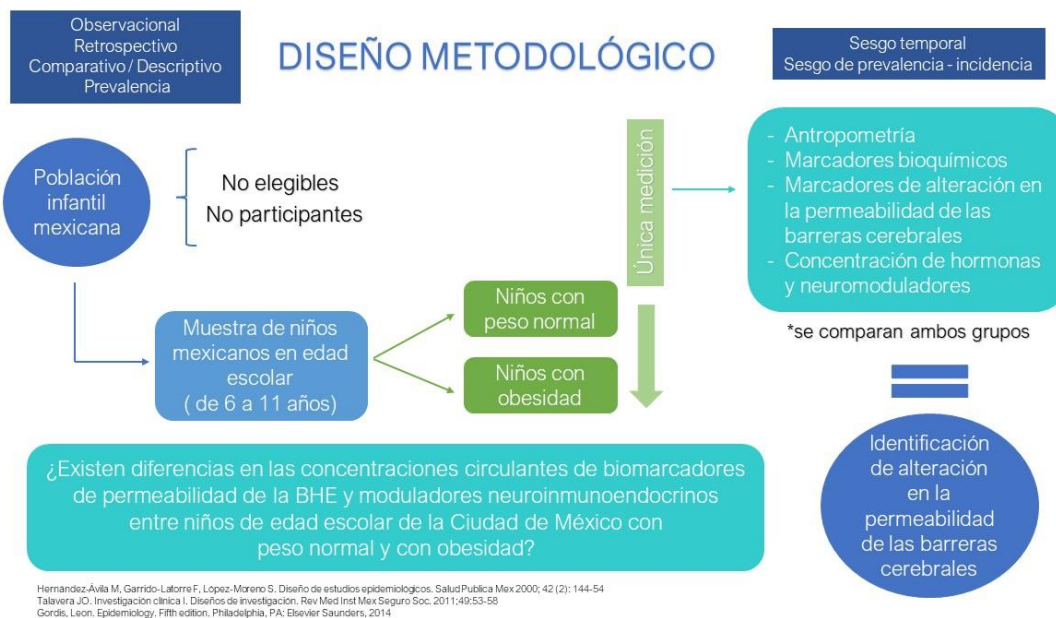


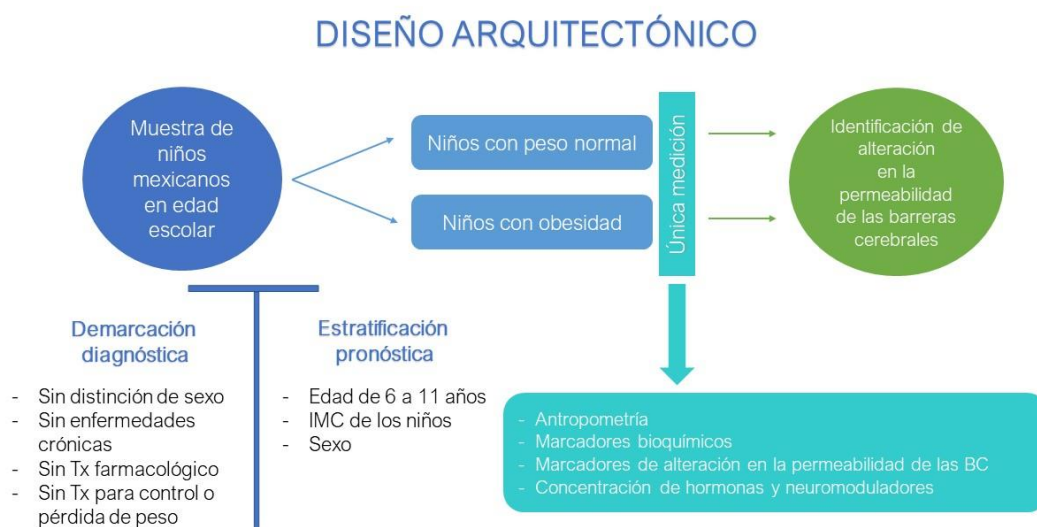
FIGURA 10. DISEÑO METODOLÓGICO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de muestra para comparación de dos medias se realizó tomando como referencia estimaciones de Tae-Roh, 2016. Siendo una muestra necesaria de al menos 46 niños (23 en cada grupo).

Criterios de inclusión, de exclusión y de eliminación

- Se incluyeron niños que al momento del estudio tenían de 6 a 12 años, que no tenían parentesco y que aceptaron participar en el estudio con consentimiento informado de los padres o tutores y el asentimiento del participante.
- Se excluyó del estudio a los niños que presentan alguna enfermedad crónica o infecciosa aguda y/o que se encuentran bajo algún programa específico de reducción de peso, con o sin tratamiento farmacológico.
- Se eliminó en casos en que la muestra fue insuficiente o inadecuada.



Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. Salud Pública Mex 2000; 42 (2): 144-54
Talavera JO. Investigación clínica I. Diseños de investigación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011;49:53-58
Gordis, Leon. Epidemiology, Fifth edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014.

FIGURA 11. DISEÑO ARQUITECTÓNICO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Diagrama de trabajo



FIGURA 12. DIAGRAMA DE TRABAJO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Operacionalización de las variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Variables antecedentes				
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Por interrogatorio directo	na	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Por interrogatorio directo con los años cumplidos al momento del estudio	años	Cuantitativa continua de razón
Peso	Medida de la masa corporal	Obtenido por medio de báscula electrónica con capacidad para 150Kg	kg	Cuantitativa continua de razón
Talla	La longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en centímetros.	Medición en cm utilizando un estadiómetro (cinta métrica adosada en una estructura firme)	m	Cuantitativa continua de razón
Índice de masa corporal (IMC)	Indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para evaluar el estado nutricional	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kg entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²)	kg/m ²	Cuantitativa continua de razón

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Variables antecedentes (continuación)				
Circunferencia de cintura	Medida antropométrica utilizada en la práctica clínica para valorar la grasa visceral y el riesgo cardiovascular	Circunferencia de la cintura en cm medida de pie en el punto medio entre el punto medio entre la espina iliaca anterosuperior y el margen costal inferior	cm	Cuantitativa continua de razón
Circunferencia de cadera	Medida antropométrica utilizada en la práctica clínica para valorar la grasa visceral y el riesgo cardiovascular	Circunferencia de la cadera en cm medida de pie con los brazos relajados a cada lado en el lugar más ancho a nivel de la prominencia glútea	cm	Cuantitativa continua de razón
Índice cintura-cadera	Medida antropométrica específica para medir los niveles de grasa intraabdominal	Indica la tendencia o predisposición personal a acumular grasa e incide en la probabilidad de padecer cualquier tipo de enfermedades cardíacas, diabetes o problemas de tensión arterial, etc.	índice	Cuantitativa continua de razón

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
-----------------------	-----------------------	------------------------	--------------------	--------------------

Variables independientes

S100β	Proteína específica de la glia y se expresa principalmente por los astrocitos	Molécula estudiada en el diagnóstico y pronóstico del daño cerebral	pg/mL	Cuantitativa continua de razón
Enolasa Específica Neuronal (NSE)	Enzima glucolítica que está presente casi exclusivamente en las neuronas y células neuroendocrinas	Molécula estudiada en el diagnóstico y pronóstico del daño cerebral	ng/mL	Cuantitativa continua de razón

Variable dependiente

Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Peso para la estatura con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS	percentiles	Cualitativa nominal dicotómica
-----------------	---	---	-------------	--------------------------------

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
-----------------------	-----------------------	------------------------	--------------------	--------------------

Variables de correlación

Glucosa	Concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón
c-Total	Sustancia cerosa que se encuentra en la sangre y que en niveles altos puede aumentar el riesgo de sufrir una enfermedad cardíaca	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón
c-LDL	Lipoproteína de baja densidad	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón
c-HDL	Lipoproteína de alta densidad	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón
Triacilglicéridos	Éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón

Insulina	Hormona liberada por el páncreas como respuesta a la presencia de glucosa en la sangre	Por espectrofotometría	μUI/mL	Cuantitativa continua de razón
HOMA – IR	Método para evaluar la función de las células β, la sensibilidad y resistencia a la insulina por medio de las concentraciones de glucosa basal e insulina	Mediante fórmula validada	Sin unidad de medición	Cuantitativa continua de razón
Adiponectina	Hormona sintetizada por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón
Resistina	Hormona secretada por monocitos, macrófagos y adipocitos que induce resistencia a la insulina y reduce la tolerancia a la glucosa interfiriendo con la captación de glucosa en el hígado	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón
Leptina	Hormona sintetizada en el tejido adiposo con receptor en el hipotálamo que influye en la ingesta y gasto energético	Por espectrofotometría	mg/dL	Cuantitativa continua de razón

Análisis estadístico de los resultados

La población estudiada se categorizó en relación con la clasificación del IMC. En cada grupo se buscaron los valores atípicos y se mantuvieron o eliminaron del análisis siguiendo las recomendaciones de la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Para estudiar si los datos seguían la distribución normal se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. La búsqueda de diferencias estadísticamente significativas entre las variables se realizó mediante las pruebas de la t de Student y U de Mann-Whitney, mientras que, para analizar los cambios de las variables entre los grupos, se utilizó el análisis de la varianza, la corrección de Bonferroni y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La homogeneidad de varianzas entre grupos se valoró mediante la prueba de Levene. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman entre las variables dependiendo de su distribución. El nivel de significancia estadística establecido es $p < 0.05$. El procesamiento de los datos y el análisis estadístico se efectuó mediante el programa GraphPad Prism versión 9. Para el análisis de correlación se realizó un heatmap para la visualización de los datos.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características generales de la población de estudio. De los 80 niños que se incluyeron en el análisis el 50% ($n=40$) fueron del sexo femenino, con una media de edad en ambos grupos de 8 ± 1.43 . Con relación a las mediciones antropométricas que se les realizaron, podemos observar que existen diferencias entre ambos grupos y esta variación resulta significativa. Los niños con obesidad presentan un peso casi del doble del que tienen los niños con peso normal, con valores de estatura, IMC, circunferencia de cintura – cadera y presión arterial similares. Sin embargo, es importante destacar que de acuerdo con los puntos de corte para la

población infantil tanto la circunferencia de cintura como el Índice cintura – cadera se encuentra fuera del rango en ambos grupos.

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

VARIABLE	PESO NORMAL (n= 40)	OBESIDAD (n= 40)	p value
Femenino (%)	50		
Edad (años)	8 ± 1.43	8 ± 1.43	>0.9999
ANTROPOMETRÍA			
Peso (kg)	23.87 ± 5.05	46.73 ± 12.0	<0.0001
Talla (m)	1.23 ± 0.10	1.36 ± 0.11	<0.0001
IMC (kg/m ²)	15.53 ± 1.18	24.86 ± 3.40	<0.0001
C. de cintura (cm)	54.50 ± 4.33	79.6 ± 8.35	<0.0001
C. de cadera (cm)	65.10 ± 5.91	87.2 ± 9.04	<0.0001
ICC	0.84 ± 0.04	0.91 ± 0.04	<0.0001
PAS	92.00 ± 9.09	102.00 ± 12.10	0.0001
PAD	63.10 ± 7.77	69.00 ± 9.36	0.0033

Los datos se expresan como media ± desviación estándar y N (%). Abreviaturas adicionales; IMC, Índice de Masa Corporal; ICC, Índice Cintura Cadera; PAS, Presión arterial sistólica; PAD, Presión arterial diastólica. Se evaluó la normalidad de los datos y las diferencias en las medias se analizaron mediante la prueba t de Student.

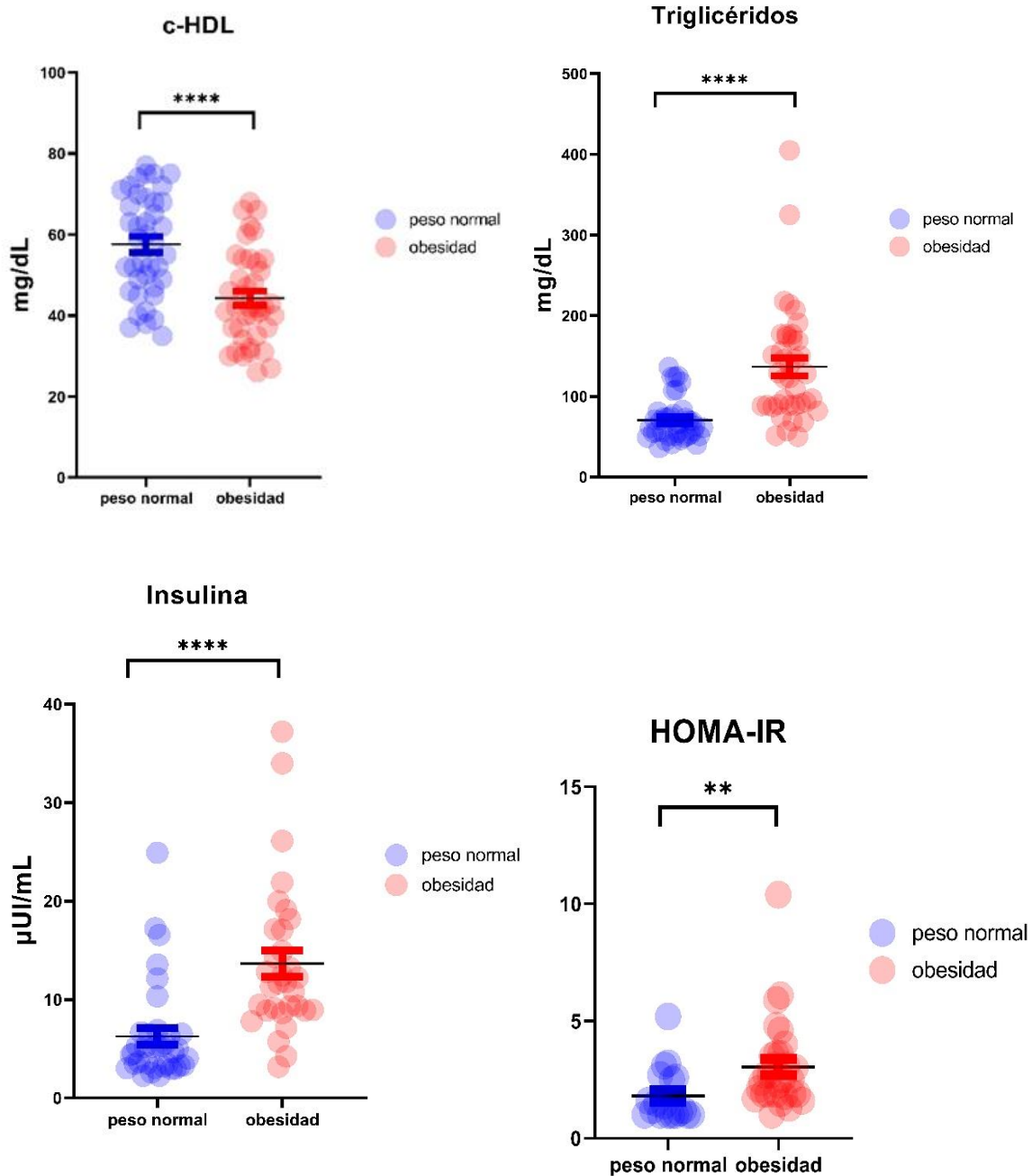
En la tabla 2 y en la figura 13, tenemos los resultados de las concentraciones de los marcadores bioquímicos. Con relación a las concentraciones de glucosa, c – Total y c – LDL no presentan una variación estadísticamente significativa, sin embargo, es importante destacar que las concentraciones de glucosa se encuentran dentro del

rango de normalidad, pero las concentraciones de c – Total en los niños con obesidad y las concentraciones de c – LDL se encuentran por arriba de los valores establecidos. Los niveles de c – HDL, de Triacilglicéridos, de insulina y el HOMA – IR sí presentan variación estadísticamente significativa, destacando que aunado a esto los Triacilglicéridos y el HOMA – IR en los niños con obesidad se encuentran por arriba del punto de corte, lo que nos podría indicar resistencia a la insulina.

Tabla 2. Concentraciones de los marcadores bioquímicos

VARIABLE	PESO NORMAL (n= 40)	OBESIDAD (n= 40)	p value
MARCADORES BIOQUÍMICOS			
Glucosa (mg/dL)	79.3 ±10.6	83.5 ± 10.8	0.0827
c - Total (mg/dL)	164 ± 33.9	170 ± 34.9	0.3813
c - LDL (mg/dL)	106 ± 30.0	116 ± 26.3	0.0960
c - HDL (mg/dL)	57.5 ±12.5	44.3 ± 11.4	<0.0001
Triacilglicéridos (mg/dL)	64 [51 – 75.8]	126 [89 - 171]	<0.0001
Insulina (µUI/mL)	4.45 [3.04 – 6.32]	9.40 [5.35 – 14.5]	<0.0001
HOMA - IR	0.85 [0.57 – 1.20]	1.90 [0.95 – 3.10]	0.0026

Los datos se expresan como media ± desviación estándar y como mediana y rango intercuartil dependiendo de la normalidad de los datos. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba t de Student y prueba U de Mann-Whitney.



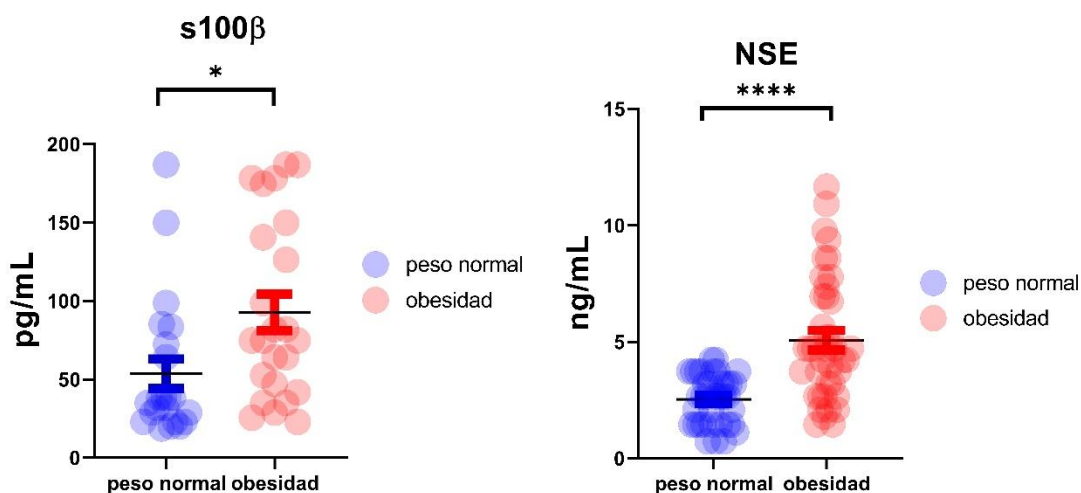
La tabla 3 y la figura 14 nos muestran las concentraciones séricas de S100 β y NSE en los niños de peso normal y los niños con obesidad. Las concentraciones de S100 β nos muestran diferencias estadísticamente significativas y se muestra que los niños con obesidad tienen concentraciones de casi el doble en comparación con los niños de

peso normal (niños con peso normal: 31.80 [20.80 – 57.60] pg/mL y niños con obesidad: 69.40 [30. 30 – 137.00] pg/mL). Además, los valores obtenidos de las concentraciones de NSE fueron más altas en los niños con obesidad en comparación con los niños con peso normal (niños con peso normal: 2.53 ± 1.06 ng/mL y niños con obesidad: 5.07 ± 2.66 ng/mL).

Tabla 3. Concentraciones de los marcadores de alteración en la permeabilidad de barrera hematoencefálica

VARIABLE	PESO NORMAL (n= 40)	OBEESIDAD (n= 40)	p value
MARCADORES DE ALTERACIÓN EN LA PERMEABILIDAD DE LA BH			
s100β (pg/mL)	31.80 [20.80 – 57.60]	69.40 [30.30 – 137.00]	0.0395
NSE (ng/mL)	2.53 ± 1.06	5.07 ± 2.66	<0.0001

Los datos se expresan como la media ± desviación estándar. Abreviaturas adicionales; NSE, Enolasa Específica Neuronal. Se evaluó la normalidad de los datos y las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba t de Student y prueba U de Mann-Whitney.

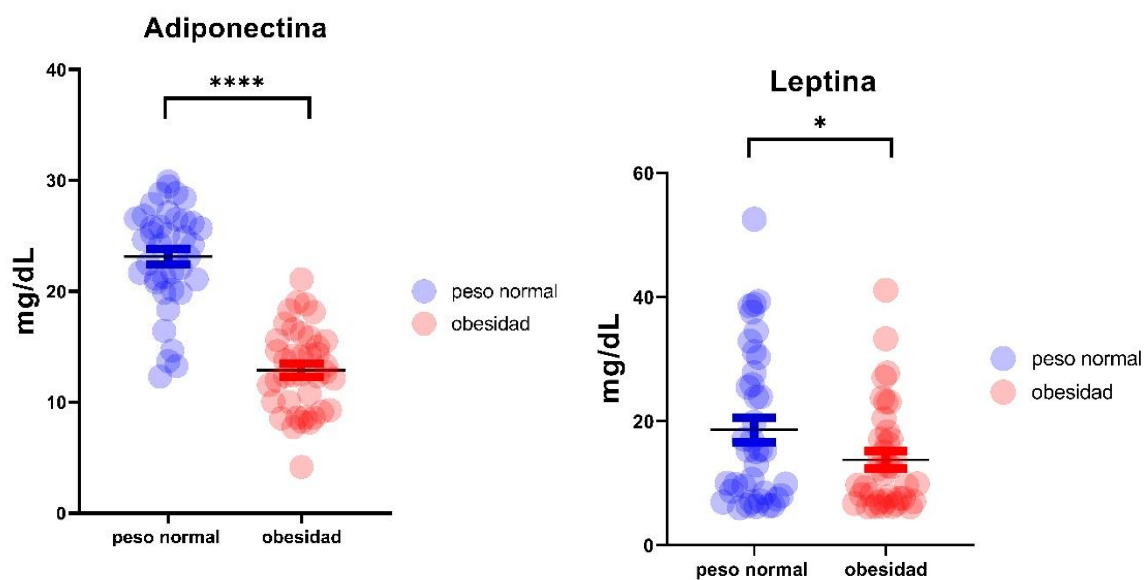


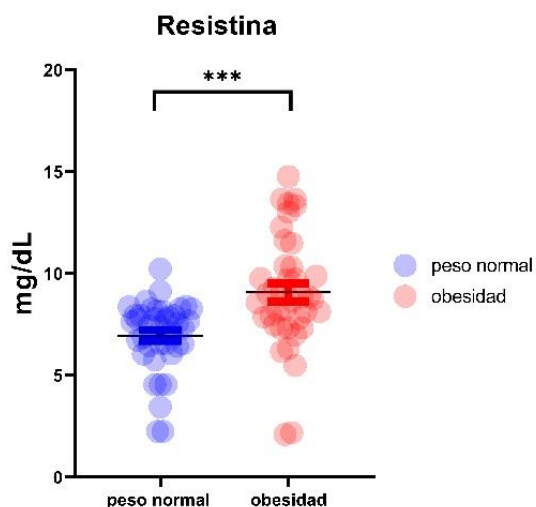
La tabla 4 y la figura 15 nos muestran los niveles séricos de las hormonas y neuromoduladores. Las concentraciones de resistina, adiponectina y leptina fueron estadísticamente significativas, tanto resistina como leptina se encuentran elevadas en los niños con obesidad y adiponectina se encuentra disminuida.

Tabla 4. Concentraciones de las hormonas y neuromoduladores

VARIABLE	PESO NORMAL (n= 40)	OBESIDAD (n= 40)	p value
HORMONAS Y NEUROMODULADORES			
Resistina (mg/dL)	6.96 ± 1.72	9.07 ± 2.79	0.0001
Adiponectina (mg/dL)	23.10 ± 4.55	12.90 ± 3.75	<0.0001
Leptina (mg/dL)	12.90 [8.21 – 23.90]	26.30 [14.00 – 28.20]	0.0499

Los datos se expresan como media ± desviación estándar y como mediana y rango intercuartil dependiendo de la normalidad de los datos. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba t de Student y prueba U de Mann-Whitney.





Del análisis de correlación de los datos se obtuvieron los siguientes resultados:

	edad	peso	talla	imc	c_cintura	c_cadera	ICC	pas_m	pad_m	triacilgliceridos	c-ldl	c-hdl	insulina	HOMA-IR	resistina	adiponectina
resistina	-0.283	0.205	-0.023	0.286	0.251	0.22	0.357	0.065	-0.049	0.089	0.000	-0.293	0.234	0.174	0.000	0.000
adiponectina	0.038	-0.593	-0.342	-0.697	-0.686	-0.625	-0.505	-0.356	-0.24	-0.411	0.000	0.391	-0.33	-0.327	-0.344	0.000
leptina	-0.025	-0.148	-0.137	-0.175	-0.205	-0.185	-0.156	-0.105	-0.033	-0.007	0.000	-0.037	-0.027	-0.046	-0.308	0.187
s100b	0.123	0.266	0.157	0.279	0.259	0.299	0.033	0.212	0.244	0.18	0.628	0.082	-0.092	-0.072	-0.276	-0.045
EEN	-0.218	0.31	0.036	0.4	0.425	0.324	0.545	0.037	-0.02	0.303	0.000	-0.199	0.107	0.099	0.283	-0.533

DISCUSIÓN

En las últimas décadas se ha observado a nivel mundial un incremento de la prevalencia de obesidad infantil y adolescente. Esta condición durante las primeras etapas de vida hace que los niños y jóvenes tengan cinco veces más probabilidades de ser obesos en la edad adulta en comparación con los niños que mantienen un peso saludable. Esto a su vez se traduce en un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades que afecta negativamente su salud.

Por otro lado, se sugiere que la disfunción neuroinmunoendocrina en el contexto de la obesidad comienza en la niñez, presentando características patológicas diferentes y

destacando factores importantes influyentes diferentes a las de los adultos. Se sabe que el cerebro es un órgano blanco en los estados de inflamación crónica de bajo grado. Además, el mantenimiento de la función de la BHE es importante para la salud del cerebro.

En este estudio, se midieron las concentraciones séricas de la proteína S100 β y NSE para evaluar la diferencia entre ambos grupos. Los dos grupos difieren en el nivel sérico de S100 β , el grupo de niños con obesidad mostró niveles séricos de S100 β mayores a los del grupo de peso normal. S100 β es producido principalmente por los astrocitos cerebrales y sus niveles elevados generalmente se relacionan con daño glial o disfunción en la barrera hematoencefálica, como suele observarse en diferentes enfermedades cerebrales. Estas concentraciones correlacionan positivamente con un incremento en el IMC. En niños no se ha reportado esta asociación, sin embargo, un estudio publicado por Pham et al. se reportan resultados opuestos; ellos concluyeron que el aumento en el IMC podría no contribuir en las concentraciones de S100 β , lo que sugiere la posible contribución de otras enfermedades relacionadas con la obesidad en la expresión de la proteína. S100 β se considera un marcador de activación de células gliales y junto con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), son factores que generalmente se consideran índices de plasticidad cerebral y que se encuentran alterados en condiciones de obesidad, en ausencia de enfermedad neurológica.

Además, las concentraciones de NSE también fueron mayores en los niños con obesidad. Dado que las concentraciones de NSE son altas en el citoplasma de las neuronas, los niveles elevados teóricamente podrían indicar disfunción neuronal, no obstante, es importante mencionar que, aunque la NSE se puede encontrar en varios tipos de células gliales, la expresión de NSE depende del tipo de célula glial y del estímulo inductor dado por citocinas y quimiocinas proinflamatorias en los sitios de lesión.

Los niveles elevados de S100 β en plasma observados en la obesidad sugieren el potencial de activación endocrina y puede contribuir a la enfermedad vascular bien

caracterizada, inflamación y comorbilidades asociadas a la obesidad. Además, en otro estudio, también se ha demostrado que S100 β induce la expresión y secreción de IL-6 en las neuronas, es decir, en concentraciones más altas, actúa como un inmunomodulador compuesto donde estimula la expresión de diversas citoquinas proinflamatorias. Es importante mencionar que s100 β también es secretado por los adipocitos y que el aumento de la liberación de esta proteína induce lipólisis que además conduce a un aumento del nivel de Triacilglicéridos y posteriormente a aterosclerosis e hipertensión. Esto es importante porque el aumento de los niveles de s100 β podría considerarse como un factor clave que contribuye en la patogenia de trastornos cardiovasculares.

Aunque no se encontró una correlación de S100 β y NSE con todos los parámetros evaluados, la presencia de S100 β y la NSE en sangre, sugiere alteraciones en la permeabilidad de la BHE en enfermedades crónicas como la obesidad. Sin embargo, considerar la medición de biomarcadores que previamente han sido reportados como moduladores de la permeabilidad de la BHE en niños con obesidad, proporciona un panorama completo del problema, considerando que la obesidad es una condición multifactorial, que involucra alteraciones metabólicas que directamente modifican las interacciones neuroinmunoendocrinas.

En adultos la obesidad incrementa los niveles circulantes de ácidos grasos, endotoxinas y mediadores inflamatorios que activan células del sistema inmunológico induciendo una sobreproducción de citocinas proinflamatorias en tejidos clave para la modulación metabólica como el hígado y el tejido adiposo³³. Además, las hormonas y neuromoduladores pueden atravesar la BHE como la leptina y la insulina, que atraviesan por medio de sus propios transportadores. Nuestro estudio evidencia que los niños con obesidad presentan mayores concentraciones de leptina, de resistina, de insulina y de Triacilglicéridos, moléculas que previamente han sido descritas como moduladores de la permeabilidad de la BHE.

La alteración del transporte de leptina ocurre en la obesidad y explica la resistencia periférica; descrito previamente en modelos experimentales en donde los ratones obesos presentan pérdida de peso cuando se les administra leptina directamente en el cerebro, pero no cuando se les administra leptina de forma periférica. La regulación del transporte de leptina a través de la BHE puede ser crucial por sus efectos sobre la ingestión de alimentos y la obesidad, de esta forma se produzca resistencia a la leptina. La resistencia a la leptina en la BHE se ha atribuido a los efectos de saturación del receptor ejercidos por el exceso de leptina o la inhibición reversible causada por factores circulantes como los Triacilglicéridos. En humanos, se sabe que el transporte de leptina también se inhibe en la inanición y por hipertrigliceridemia y que la proporción de leptina sérica/líquido ceforraquídeo en humanos obesos es de 4 a 5 veces menor en comparación con humanos de peso normal.

En el caso de la insulina, se ha descrito que la hormona utiliza dos barreras para cruzar al cerebro, la BHE y la barrera líquido ceforraquídeo, aunque la entrada a través de la BHE parece ser la ruta principal. La insulina puede unirse a los microvasos del cerebro y desencadenar la señalización intracelular a través del receptor de insulina o ser transcitada a través de las células endoteliales del cerebro por una proteína distinta del receptor de insulina. Así como la leptina, el transporte de insulina en la BHE también está regulado. Por ejemplo, se ha reportado que el tratamiento de ratones con lipopolisacáridos aumenta aproximadamente tres veces el transporte de insulina a través de la BHE. El transporte mejorado de insulina a través de la BHE podría ser un mecanismo que promueva la resistencia a la insulina, ya que muchas de las acciones de la insulina en el SNC se oponen a las de la insulina periférica y a que los lipopolisacáridos liberan citoquinas proinflamatorias.

La obesidad y específicamente adipocinas y citocinas del tejido adiposo se han relacionado con enfermedades crónicas desde la infancia. Existe evidencia de que aproximadamente entre los 6 y los 12 años, uno de cada 4 niños presenta una reducción en la sensibilidad a la insulina, ocasionando mayor riesgo de padecer DT2

desde la infancia, particularmente en aquellos que tienen antecedentes familiares de diabetes.

Resultados de nuestro estudio indican que los niños con obesidad tienen significativamente menores concentraciones de adiponectina, comparado con los niños de peso normal. Siendo importante destacar que adiponectina es una molécula asociada con la neuroprotección. En este sentido, Reinehr et al. Muestran que los niveles de adiponectina incrementan significativamente cuando hay una pérdida de peso corporal de 3.1kg y estudios realizados por Zou et al. muestran que los niveles de adiponectina disminuyen en niños con obesidad con respecto a los niveles de los niños con peso normal. Los niveles de adiponectina que se midieron en este estudio correlacionan positivamente con los niveles de leptina y como hallazgo importante encontramos que mientras los niveles de adiponectina aumentan, las concentraciones séricas de $s100\beta$ y de NSE disminuyen. Aunado a esto, los niveles de resistina en niños con obesidad son mayores en comparación con los niños de peso normal. Y se muestra una correlación negativa entre las concentraciones de resistina y las de adiponectina, leptina y $s100\beta$. Dato relevante ya que estas adipocinas que tienen el potencial de cruzar la BHE intervienen en la regulación endocrina de los procesos nerviosos centrales y existe evidencia de que también participan en el eje grasa (tejido adiposo) - cerebro.

CONCLUSIONES

Esta es la primera vez que se demuestra que los niños con obesidad tienen mayores concentraciones de biomarcadores de disfunción de la BHE. Lo que podemos concluir con este trabajo, que existe una importante diferencia tanto en las concentraciones de $S100\beta$, como en las concentraciones de NSE en niños con obesidad, es decir estos dos biomarcadores de permeabilidad de la BHE son mayores en los niños con obesidad. Este hallazgo podría llevarnos a relacionar que la obesidad está asociada a una posible alteración en la permeabilidad de la BHE. Esto está de acuerdo con los

datos publicados que informan una correlación positiva entre los niveles de S100B en plasma y el IMC en Adultos.

Con la determinación de los niveles de NSE y S100 β , en suero podrían ser un marcador valioso y fácil de determinar para obtener información sobre la integridad de la BHE y posibles alteraciones en el cerebro. Estudios futuros deberán centrarse en los efectos a nivel cerebral que se presenten como consecuencia de la obesidad para promover más y mejores estrategias de prevención o para evitar cualquier daño a nivel neurológico. Los datos de nuestro estudio resaltan la importancia de extender esta línea de investigación tanto en niños como adultos con obesidad para minimizar las consecuencias que tiene la obesidad como factor de riesgos para la disrupción de la permeabilidad de la BHE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care*. 2016; 22(7 Suppl):s176-s185.
2. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:1-17.
3. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017; 340(2):87-108.
4. Williams EP, Mesidor M, Winters K, et al. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*. 2015; 4(3):363-370.
5. Riobó Serván P. Pautas dietéticas en la diabetes y en la obesidad [Diet recommendations in diabetes and obesity]. *Nutr Hosp*. 2018; 35(Spec No4):109-115.
6. OMS. Datos y cifras sobre obesidad infantil. Organización Mundial de la salud. 2016
7. OMS. Enfermedades no transmisibles: perfiles de países. Organización Mundial de la Salud. 2014.
8. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants [published correction appears in *Lancet Glob Health*. 2019 Jan; 7(1):e36]. *Lancet Glob Health*. 2018; 6(10):e1077-e1086.
9. INEGI-INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 Ensanut – Presentación de resultados. INEGI (2019).
10. Gutiérrez JP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
11. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, et al. Simulation of Growth Trajectories of Childhood Obesity into Adulthood. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2145-2153.
12. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, et al. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:260-268.
13. Miller AL, Lee HJ, Lumeng JC. Obesity-associated biomarkers and executive function in children. *Pediatr Res* 2015; 77:143-147.
14. Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24:1982-99.
15. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010;37: 13-25.
16. Macedo F, Dos Santos LS, Glezer I, da Cunha FM. Brain Innate Immune Response in Diet Induced Obesity as a Paradigm for Metabolic Influence on Inflammatory Signaling. *Front Neurosci*. 2019; 13:342. Published 2019 Apr 24.

17. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000; 404(6778):661–71.
18. Barichello T., Collodel A., Hasbun R., Morales R. An Overview of the Blood-Brain Barrier. In: Barichello T. *Blood-Brain Barrier*. *Neuromethods*, 2019; vol 142. Humana Press, New York, NY.
19. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(1):41-53.
20. Corem N, Anzi S, Gelb S, Ben-Zvi A. Leptin receptor deficiency induces early, transient and hyperglycaemia-independent blood-brain barrier dysfunction. *Sci Rep*. 2019; 9(1):2884.
21. Obermeier B, Daneman R, & Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*. 2013; 19(12):1584-1596.
22. Sajja RK, Naik P. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil*. 2: 125.
23. Obermeier B, Verma A, Ransohoff RM. The blood-brain barrier. *Handb Clin Neurol*. 2016; 133:39-59.
24. Stranahan AM, Hao S, Dey A, Yu X, Baban B. Blood-brain barrier breakdown promotes macrophage infiltration and cognitive impairment in leptin receptor-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36(12):2108-2121.
25. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*. 2013; 19(12):1584-1596.
26. Pugazhenthii S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863(5):1037-1045.
27. Fujiya A, Nagasaki H, Seino Y, et al. The role of S100B in the interaction between adipocytes and macrophages. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22: 371-379.
28. Da Silva LG, Mottin CC, Souza DO, et al. Serum S100B but not NSE levels are increased in morbidly obese individuals affected by obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Obes Surg*. 2008; 18: 993-999.
29. Choi H, Puvenna V, Brennan C, et al. S100B and S100B autoantibody as biomarkers for early detection of brain metastases in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5:413-419.
30. Hendouei N, Hosseini SH, Panahi A et al. Negative Correlation between Serum S100B and Leptin Levels in Schizophrenic Patients During Treatment with Clozapine and Risperidone: Preliminary Evidence. *Iran J Pharm Res*. 2016;15: 323-330.
31. Kheirouri S, Ebrahimi E, Alizadeh M. Association of S100B Serum Levels with Metabolic Syndrome and its Components. *Acta Med Port*. 31 2018; (4): 201-206.
32. Zhang Y, Reichel JM, Han C, et al. Astrocytic Process Plasticity and IKK β /NF- κ B in Central Control of Blood Glucose, Blood Pressure and Body Weight. *Cell Metab*. 2017; 25(5):1091-1102.

33. Oris C, Pereira B, Durif J, et al. The Biomarker S100B and Mild Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018; 141(6).
34. Benedict C, Cedernaes J, Giedraitis V, et al. Zetterberg H, Schiöth HB. Acute sleep deprivation increases serum levels of neuron-specific enolase (NSE) and S100 calcium binding protein B (S-100B) in healthy young men. *Sleep*. 2015; 37(1):195-8.
35. Guillemot-Legris O, & Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017; 40:237-253.
36. Banks WA, Farr SA, Salameh TS, et al. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. *Int J Obes*. 2018;42(3):391
37. Banks WA 18, Burney BO, & Robinson SM. Effects of triglycerides, obesity, and starvation on ghrelin transport across the blood-brain barrier. *Peptides*. 2008; 29: 2061-2065.
38. Lopez NE, Krzyzaniak MJ, Blow C, et al. Ghrelin prevents disruption of the blood-brain barrier after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29: 385-93.
39. Mohaddes G, Abdolalizadeh J, Babri S, et al. Ghrelin ameliorates blood-brain barrier disruption during systemic hypoxia. *Exp Physiol*. 2017; 102: 376-382.
40. Kastin AJ, Akerstrom V, & Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. *J Mol Neurosci*. 18: 7-14.
41. Manell H, Staaf J, Manukyan L, et al. Altered Plasma Levels of Glucagon, GLP-1 and Glicentin During OGTT in Adolescents with Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 1181-9.
42. Fukuda S, Nakagawa S, Tatsumi R, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Strengthens the Barrier Integrity in Primary Cultures of Rat Brain Endothelial Cells Under Basal and Hyperglycemia Conditions. *J Mol Neurosci*. 2016; 59: 211-9.
43. Zeni P, Doepker E, Schulze-Topphoff U, et al. MMPs contribute to TNF-alpha-induced alteration of the blood-cerebrospinal fluid barrier in vitro. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 293: C855-64.
44. Vachharajani V, Cunningham C, Yoza B, et al. Adiponectin deficiency exaggerates sepsis induced microvascular dysfunction in the mouse brain. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20:498-504.
45. Jeon BT, Shin HJ, Kim JB, et al. Adiponectin protects hippocampal neurons against kainic acid-induced excitotoxicity. *Brain Res Rev*. 2009; 61: 81-8.
46. Song J, Choi SM, Whitcomb DJ, et al. Adiponectin controls the apoptosis and the expression of tight junction proteins in brain endothelial cells through AdipoR1 under beta amyloid toxicity. *Cell Death Dis*. 2017; 8: e3102.
47. Song F, Hurtado del Pozo C, Rosario R, et al. RAGE regulates the metabolic and inflammatory response to high-fat feeding in mice. *Diabetes*. 2014; 63: 1948-65.

48. Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2015; 23: 1725-9.
49. Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, Buzzi MP, Belvito C, Cuccia M, Geroldi D. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May;25(5):1032-7.
50. Zaki M, Kamal S, Kholousi S, et al. Serum soluble receptor of advanced glycation end products and risk of metabolic syndrome in Egyptian obese women. *EXCLI J*. 2017; 16: 973-980.
51. Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with body mass index and waist/hip ratio in the general population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 19: 129-34.
52. Erickson MA, Hartvigson PE, Morofuji Y, et al. Lipopolysaccharide impairs amyloid β efflux from brain: altered vascular sequestration, cerebrospinal fluid reabsorption, peripheral clearance and transporter function at the blood-brain barrier. *J Neuroinflammation*. 2012; 9:150.
53. Alegría-Torres JA, García-Domínguez ML, Cruz M, et al. Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene associated with insulin resistance in Mexican children. *Arch Med Res*. 2015;46: 78-83.
54. Arroyo Hernández M, Rodríguez Suárez J, Álvarez Menéndez F. Valores de referencia de la proteína S100 β en población pediátrica [Serum S100 β protein reference values in a pediatric population]. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 84(5):254-259.
55. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100 β 's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1793(6):1008-1022.
56. Branco JP, Oliveira S, Sargento-Freitas J, et al. S100 β Protein as a Predictor of Poststroke Functional Outcome: A Prospective Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27(7):1890-1896.
57. Riuzzi F, Chiappalupi S, Arcuri C, et al. S100 proteins in obesity: liaisons dangereuses. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(1):129-147.
58. Cho AY, Roh JG, Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Biochemical predictors of metabolically unhealthy obesity in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Nov 22;35(1):97-103.
59. Gasmi Amin , Noor Sadaf, Menzel Alain , Doşa Alexandru , Pivina Lyudmila and Bjorklund Geir, Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors, *Current Medicinal Chemistry* 2021; 28(4).
60. Akmaev IG, Grinevich VV. From neuroendocrinology to neuroimmunoendocrinology. *Bull Exp Biol Med*. 2001 Jan;131(1):15-23.
61. Wrona D. Neural-immune interactions: an integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *J Neuroimmunol*. 2006 Mar;172(1-2):38-58.

62. Ponce-Regalado MD, Pérez-Sánchez G, Rojas-Espinosa O, Arce-Paredes P, Girón-Peréz MI, Pavón-Romero L, Becerril-Villanueva E. NeuroImmunoEndocrinology: A brief historic narrative. *J Leukoc Biol.* 2022 Jul;112(1):97-114.
63. Gaillard RC. Les interactions immuno-neuroendocriniennes et leurs implications cliniques [Interactions between the immune and neuroendocrine systems: clinical implications]. *J Soc Biol.* 2003;197(2):89-95. French.
64. Haddad JJ, Saadé NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *J Neuroimmunol.* 2002 Dec;133(1-2):1-19.
65. Hernández-Cervantes Rosalía, Sánchez-Acosta Ana Gabriela, Ramírez-Nieto Ricardo, Morales-Montor Jorge. Regulación neuroendocrinológica de la función inmunitaria: el papel de la hipófisis y los esteroides sexuales. 2010: 13(2): 103-112.
66. Marques CG, Dos Santos Quaresma MVL, Nakamoto FP, Magalhães ACO, Lucin GA, Thomatieli-Santos RV. Does Modern Lifestyle Favor Neuroimmunometabolic Changes? A Path to Obesity. *Front Nutr.* 2021 Sep 21;8:705545.
67. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad [Adipose tissue: immune function and alterations caused by obesity]. *Rev Alerg Mex.* 2019 Jul-Sep;66(3):340-353.
68. Buckner RL, Di Nicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci.* 2019 Oct;20(10):593-608.
69. Tanaka, H., Gourley, D.D., Dekhtyar, M. et al. Cognition, Brain Structure, and Brain Function in Individuals with Obesity and Related Disorders. *Curr Obes Rep* 9, 544–549.
70. Moore K, Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc.* 2018 May;77(2):152-163.
71. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006 Sep-Oct;10(5):377-85.72.
72. West NA, Lirette ST, Cannon VA, Turner ST, Mosley TH Jr, Windham BG. Adiposity, Change in Adiposity, and Cognitive Decline in Mid- and Late Life. *J Am Geriatr Soc.* 2017Jun;65(6):1282-1288.
73. Van Bloemendaal L, Ijzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Diamant M, Veltman DJ, van Duinkerken E. Alterations in white matter volume and integrity in obesity and type 2 diabetes. *Metab Brain Dis.* 2016 Jun;31(3):621-9.
74. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol.* 2014 Sep;13(9):913-23.

75. Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec;24(12):1982-99.
76. Rodríguez-Flores M, García-García E, Cano-Nigenda CV, Cantú-Brito C. Relationship of obesity and insulin resistance with the cerebrovascular reactivity: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Jan 3; 13:2.
77. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2014 Nov; 42:10-21.
78. Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*. 2017 May;152:1728-1738.
79. Olsthoorn L, Vreeken D, Kiliaan AJ. Microbioma intestinal, inflamación y función cerebrovascular: vínculo entre obesidad y cognición. *Neurosci frontal*. 2021 6 de diciembre; 15:761456.
80. Roh HT, Cho SY, So WY. Obesity promotes oxidative stress and exacerbates blood-brain barrier disruption after high-intensity exercise. *J Sport Health Sci*. 2017 Jun;6(2):225-230.
81. J.A. Paniagua, Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome, *World J. Diabetes* 7; 2016 483–514.
82. M. Azimi-Nezhad, et al., Anthropometric indices of obesity and the prediction of cardiovascular risk factors in an Iranian population, *Sci. World J.* 9 (2009) 424–430.
83. Giovannoni F, Quintana FJ. The Role of Astrocytes in CNS Inflammation. *Trends Immunol*. 2020 Sep;41(9):805-819.
84. Trujillo-Estrada L, Gomez-Arboledas A, Forner S, Martini AC, Gutierrez A, Baglietto-Vargas D, LaFerla FM. Astrocytes: From the Physiology to the Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(8):675-698.
85. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*. 2022 May;53(5):1473-1486.
86. Benz, Fabienne. *Handbook of Experimental Pharmacology. Structure and Function of the Blood Brain Barrier (BBB)*. Chapter 404; 2020.
87. Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts. *Cell*. 2019 Oct 3;179(2):292-311.
88. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*. 2020 Nov 26;9(1):42.
89. Walsh J, Tozer DJ, Sari H, Hong YT, Drazyk A, Williams G, Shah NJ, O'Brien JT, Aigbirhio FI, Rosenberg G, Fryer TD, Markus HS. Microglial activation and blood-brain barrier permeability in cerebral small vessel disease. *Brain*. 2021;144(5):1361-1371.
90. Ronaldson PT, Davis TP. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity. *J Cereb Blood Flow Metab*. Dec;40-2020.

91. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke*. 2022 May;53(5):1473-1486.
92. Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J. Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci*. 2018 Oct;21(10):1359-1369.
93. Borst K, Dumas AA, Prinz M. Microglia: Immune and non-immune functions. *Immunity*. 2021 Oct 12;54(10):2194-2208.
94. Madore C, Yin Z, Leibowitz J, Butovsky O. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity*. 2020 Feb 18;52(2):222-240.
95. Madore C, Yin Z, Leibowitz J, Butovsky O. Microglia, Lifestyle Stress, and Neurodegeneration. *Immunity*. 2020 Feb 18;52(2):222-240.
96. Nguyen B, Bix G, Yao Y. Basal lamina changes in neurodegenerative disorders. *Mol Neurodegener*. 2021 Dec 7;16(1):81.
97. Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Dec 5;4(2):78-82.
98. Jedlicka J, Becker BF, Chappell D. Endothelial Glycocalyx. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):217-232.
99. Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care*. 2017 May;45(3):295-307.
100. Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, Ghiarone T, Aroor A, Manrique-Acevedo C, Padilla J, Martinez-Lemus L. Endothelial Glycocalyx. *Compr Physiol*. 2022 Aug 23;12(4):3781-3811.
101. Banks WA. Leptin and the Blood-Brain Barrier: Curiosities and Controversies. *Compr Physiol*. 2021 Sep 23;11(4):2351-2369.
102. Banks WA. The blood-brain barrier as a cause of obesity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(16):1606-14.
103. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci*. 2018 Dec 11; 12:930.