



Trabajo original

Análisis de la longitud de los telómeros en obesos metabólicamente sanos



Andrea Elena Iglesias Molli^{a,*}, Andrea Millán^a, Jorge Vilariño^b,
Claudio Daniel González^c, Marta Sereday^d, Irma Slavutsky^e,
Gloria Edith Cerrone^{a,f} y Gustavo Daniel Frechtel^{a,g}

^a Laboratorio de Diabetes y Metabolismo, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo INIGEM (CONICET-Universidad de Buenos Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Cardiología, FLENI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c Departamento de Farmacología, Segunda Cátedra, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Fiorito, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^e Laboratorio de Genética de Enfermedades Linfoides, Instituto de Medicina Experimental (CONICET-Academia Nacional de Medicina), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^f Cátedra de Genética y Biología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^g Cátedra de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de enero de 2016

Aceptado el 6 de febrero de 2016

On-line el 9 de junio de 2016

Palabras clave:

Longitud telomérica

Obesos metabólicamente sanos

Síndrome metabólico

R E S U M E N

La obesidad es el principal componente del síndrome metabólico (SM) y determina la progresión de la enfermedad a las complicaciones metabólicas. Los individuos obesos metabólicamente sanos (OMS) parecen estar protegidos contra esas complicaciones. La longitud de los telómeros (LT) es un nuevo marcador del envejecimiento celular, que tiene una relación compleja con el SM. El objetivo principal de este estudio fue investigar por primera vez la LT en OMS y estudiar la asociación entre LT y el número de componentes del SM.

Se estudió a 398 mujeres con una edad media de $46,76 \pm 15,47$ años (rango: 18-86 años), que se agruparon en: individuos con normopeso sin ningún componente del SM (NP0), obesos sin SM (OMS) y de acuerdo con el número de componentes de SM en los grupos sin ningún componente de SM (0), con uno o 2 componentes (1+2) y con SM por la presencia de 3 o más componentes (SM).

La LT de los OMS no se diferenció de la de los NP0, pero fue significativamente mayor que la de los individuos con SM ($p=0,032$). Se observó una disminución de la LT con el aumento progresivo del número de componentes del SM ($p=0,004$), en donde el grupo 0 presentó una LT significativamente mayor que los grupos 1+2 ($p=0,027$) y SM ($p=0,003$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andrea.iglesiasmolli@gmail.com (A.E. Iglesias Molli).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.005>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Demostremos por primera vez que las mujeres OMS presentan una LT similar a las mujeres NP0 y más larga que aquellas mujeres con SM. Además, confirmamos que la LT se acorta con el aumento en el número de alteraciones del SM.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Analysis of telomere length in the metabolically healthy obese

A B S T R A C T

Keywords:

Telomere length

Metabolically healthy obese

Metabolic syndrome

Obesity is the principal component in Metabolic Syndrome (MetS) and determines the progression of metabolic complications. Metabolically healthy obese individuals (MHO) seem to be protected against those complications. Telomere length (TL), as a novel marker of cellular aging, has a complex relationship with MetS. The principal aim of this study was to investigate TL in MHO, and to study the association between TL and the number of MetS components.

A study was conducted on 398 women (mean age: 46.76 ± 15.47 years; range: 18 - 86 years), grouped according to the number of MetS components (0, 1+2, MetS), a group of normal-weight individuals with 0 MetS components (NW0), and a group of obese without MetS (MHO).

No differences were found in the TL of the MHO group compared to the NW0, but it was significantly higher than that of individuals with MetS ($P = .032$). A decrease in TL was observed with a progressive increase in the number of MetS components ($P = .004$), whereas the group of individuals without MetS components had significantly longer TL than the groups with 1 and 2 components ($P = .027$), and MetS ($P = .003$).

Shorter TL is not associated with MHO, but is related to MetS and with an increased number of metabolic abnormalities.

© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólico que predisponen al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV). Este conjunto de alteraciones metabólicas incluye obesidad central, hipertensión arterial, hiperglucemia y dislipidemia aterogénica, caracterizada por hipertrigliceridemia y descenso del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL). La obesidad, y fundamentalmente la obesidad de origen central o visceral, se constituye en el principal componente del SM, que determina la progresión a estas complicaciones metabólicas¹. En Argentina, al igual que en otros países latinoamericanos y en la mayoría de los países industrializados, alrededor de 2 tercios de la población general presenta sobrepeso u obesidad². Además, hemos participado de un estudio de prevalencia reciente donde hemos podido confirmar el aumento de la prevalencia de obesidad en nuestro medio³.

Un subgrupo de individuos obesos, denominados obesos metabólicamente sanos (OMS), parece estar protegido contra el desarrollo del SM⁴. La existencia de individuos OMS fue propuesta por primera vez por Sims en 2001⁵, quien consideró que alrededor del 15 al 20% de las personas con obesidad pueden estar libres de las alteraciones metabólicas que constituyen el SM por un período no determinado en esa época. Distintos autores han propuesto diferentes definiciones del fenotipo

OMS de acuerdo con la presencia de las anormalidades metabólicas del SM. En este sentido, una de las definiciones más apropiadas y aceptadas es la que surge de un consenso internacional de sociedades médicas, la que define a los individuos OMS como aquellos individuos obesos que presentan como máximo 2 de las alteraciones metabólicas características del SM⁶. Actualmente, la prevalencia de OMS en los diferentes trabajos publicados se encuentra entre un 10 y un 40%. Esta amplia variación es debida a la utilización de diferentes criterios de reclutamiento a partir del empleo de diferentes definiciones y a diferencias étnicas, sociales y genéticas⁷. Este es un nuevo concepto a partir del cual un individuo presenta un fenotipo obeso pero sin el acompañamiento de las otras alteraciones metabólicas que caracterizan al SM y, por lo tanto, no presentan un riesgo incrementado de mortalidad, ECV o DM2⁸. Recientemente fue reconocido en un metaanálisis que el riesgo de desarrollar ECV entre los OMS era significativamente menor que en el grupo obeso metabólicamente enfermo (OR = 1,24, IC del 95% = 1,02-1,55 vs. OR = 2,65; IC del 95% = 2,18-3,12, respectivamente⁹). Un seguimiento durante 12 años de 61.299 individuos en Noruega determinó que los OMS no tenían mayor riesgo de infarto agudo de miocardio¹⁰.

Otro punto importante a tener en cuenta con respecto a los individuos OMS es si se mantienen metabólicamente sanos a lo largo del tiempo. En este sentido, un estudio longitudinal que siguió a estos pacientes durante 8,2 años estableció que el 67% mantenía un estado metabólico sano¹¹.

En su conjunto, las enfermedades metabólicas crónicas, como la obesidad, el SM y la DM2, están característicamente relacionadas con aquellas alteraciones moleculares que se relacionan con el envejecimiento. La longitud telomérica (LT) constituye un nuevo biomarcador de envejecimiento celular, donde una LT menor indica un aumento de la edad biológica y se ha asociado con un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular¹². Los telómeros son complejos núcleo-proteicos localizados en los extremos de los cromosomas eucariotas, compuestos por un tándem repetitivo de ADN (TTAGGG) y proteínas asociadas, que desempeñan un papel esencial en la integridad y la estabilidad del cromosoma, constituyéndose en un factor crítico de la sobrevivencia celular¹³. Durante la replicación celular, el tamaño de los telómeros puede sufrir una reducción de alrededor de 20 a 40 kilopares de bases (kpb) por año. Estudios *in vitro* han demostrado que cuando el tamaño de los telómeros alcanza un umbral de acortamiento crítico, se detiene la división celular y se promueve la senescencia replicativa, contribuyendo así al envejecimiento y a la subsecuente muerte de la célula¹⁴.

La LT es menor en situaciones patológicas como el SM y se relaciona con situaciones biológicas de estrés oxidativo y envejecimiento, con impacto funcional sobre tejidos clave como el tejido adiposo, el hígado y el páncreas¹⁵. No se ha estudiado la LT en grupos particulares como OMS e individuos con normopeso sin componentes del SM (NP0). En este contexto, el objetivo principal de este estudio fue investigar la LT en un grupo de individuos con OMS, comparado con un grupo de obesos con SM y un grupo control de individuos NP0. La importancia de contar con una adecuada identificación clínica, bioquímica y genética de los individuos con OMS radica en el hecho que este grupo presenta una menor progresión a ECV que los obesos con presencia de alteraciones metabólicas. Un segundo objetivo del estudio fue evaluar la LT de acuerdo al número de componentes del SM.

Material y métodos

Población

De un total de 641 individuos de la población general de Venado Tuerto, provincia de Santa Fe, reclutados aleatoriamente en 2011 a través de un diseño de muestreo polietápico estratificado, se seleccionó a 398 mujeres para su inclusión en el presente estudio. Esta población se separó en 3 grupos: 1) SM según los criterios del ATP III¹; 2) OMS como individuos con obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m²), pero sin SM⁶, y 3) un grupo de individuos con peso normal (IMC < 25 kg/m²) y sin ningún componente del SM (NP0). Con el fin de estudiar la asociación entre la LT y el empeoramiento de la condición metabólica, se crearon 2 grupos extra: individuos sin ningún componente del SM (grupo 0) e individuos con uno o 2 componentes del SM (grupo 1 + 2).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Venado Tuerto. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

Las medidas antropométricas (altura, peso y circunferencia de la cintura) y presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD, respectivamente) se determinaron mediante un

protocolo estandarizado. El IMC se calculó como el peso (kg)/altura (m)².

Después de 12 h de ayuno, se tomaron las muestras de sangre venosa (20 ml) a cada individuo. Una alícuota de sangre se congeló a -20 °C y se reservó para la extracción de ADN. La alícuota restante se centrifugó y se analizó inmediatamente.

La glucemia sérica en ayunas se determinó mediante un método de glucosa-oxidasa (GLU glucosa GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) en un autoanalizador Hitachi 727. La insulinemia sérica en ayunas se midió por inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia con un kit comercial (insulina, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) en un Cobas E411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), con un límite de detección de 2 mU/ml.

Como indicador de insulinoresistencia se utilizó el índice Homoeostasis Model Assessment (HOMA), calculado como glucemia (mM) × insulinemia (mUI/l)/22,5.

Los triglicéridos (TG) y el cHDL se determinaron en suero utilizando procedimientos estandarizados por métodos enzimáticos con kits comerciales (TG Triglicéridos GPO-PAP, COL Colesterol CHOD-PAP y fosfatotungstato precipitante, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), utilizando un autoanalizador Hitachi 727. Los intra-CV (coeficiente de variación) para TG y CT fueron del 1,3 y el 1,1%, respectivamente, y los inter-CV fueron del 2,4 y el 1,5%, respectivamente.

Los niveles séricos de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) se midieron utilizando inmunonefelometría (Cardio Phase® hsCRP, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, EE. UU.) en un Siemens BN perspectiva Nefelómetro (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, EE. UU.). Consideramos que los valores de PCR-us > 10 mg/l representan una respuesta inflamatoria aguda¹⁶.

Determinación de la longitud telomérica absoluta

La medición de la LT absoluta se llevó a cabo por PCR cuantitativa en tiempo real como se ha descrito previamente¹⁷, en un sistema LightCycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Brevemente, el ADN genómico fue extraído de leucocitos de sangre periférica. Para cada muestra de ADN se realizaron 2 reacciones consecutivas: la primera para amplificar un fragmento de 75 pb del gen RPLPO (proteína ribosomal grande PO), un gen de copia única, y la segunda para la secuencia telomérica. Ambas PCR se realizaron en un volumen final de 20 µl que contenían 20 ng de DNA, 1X SYBR Green Master Mix (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) y 250 nM o 100 nM de primers de RPLPO y telómeros, respectivamente. Las condiciones de PCR fueron: 10 min a 95 °C, 45 ciclos de 15 s a 95 °C y 1 min a 60 °C. La curva de fusión se realizó con un ciclo de 20 s a 95 °C, 15 s a 50 ° y 98 °C con una rampa de temperatura de 0,1 °C/s.

Cada muestra se analizó por duplicado y todas las determinaciones incluyeron la determinación de curvas de calibración y un control negativo sin templado, en el que el ADN fue sustituido por el agua. Las curvas de calibración se construyeron utilizando 5 diluciones seriadas de oligonucleótidos sintetizados que contienen el producto RPLPO y un oligonucleótido que contienen la secuencia telomérica TTAGGG repetida 14 veces para la PCR de telómeros. Los valores que se obtuvieron de las curvas estándar fueron copias diploides del genoma/reacción para la PCR de RPLPO y kpb/reacción para PCR de los

telómeros. El valor de kpb/reacción se divide por el número de copias diploides del genoma/reacción para calcular la LT absoluta en kpb de secuencias teloméricas por genoma diploide humana (relación T/S).

Para el análisis de la LT se calculó el logaritmo natural de la LT (lnLT) y lo transformó en una variable cualitativa ordinal teniendo en cuenta la media de la población (M) y su desviación estándar (DE). De esta manera, generamos 5 grupos de acuerdo con los siguientes rangos: $\ln LT < M - 2 DE$; $M - 2 DE < \ln LT < M - DE$; $M - DE < \ln LT < M + DE$; $M + DE < \ln LT < M + 2 DE$, y $\ln LT > M + 2 DE$.

Evaluación estadística

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, EE. UU.). De acuerdo con el teorema central del límite, debido al número de pacientes incluidos, se trataron todas las variables como con distribución normal. Utilizamos ANOVA de una vía y test *post hoc* DMS para comparar las características bioquímicas, clínicas, antropométricas y la LT de cada grupo. Se realizó regresión lineal para evaluar la relación entre la LT y la edad en la población general. El análisis de la LT en cada grupo según sus alteraciones metabólicas se realizó mediante regresión lineal múltiple y el estudio de variables ficticias, con la edad como variable independiente con el fin de eliminar su influencia. Un valor de *p* inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

La población estudiada en este trabajo consistió en 398 mujeres con una edad media $\pm$ DE de $46,76 \pm 15,47$ años (tabla 1). Las determinaciones bioquímicas, clínicas, antropométricas y de la LT permitieron caracterizar a la población general y a cada grupo (tabla 1).

El promedio de la LT de la población general fue 1.453 ± 1.045 kpb. En el estudio de la LT en función de la edad para la población general, se observó una disminución significativa de la LT con la progresión de la edad ($p=0,001$; $\beta=-11.505$; IC del 95% $\beta=-18.041/-4.969$) (fig. 1).

El 13,82% de las mujeres ($n=55$) fueron NP0, el 13,32% ($n=53$) fueron OMS y el 32,66% ($n=130$) presentó SM. El 40,20% restante ($n=160$) no presentó características de ninguno de los grupos, por lo cual no fue considerado en esta parte del estudio. Todas las características bioquímico-clínicas analizadas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La prueba *post hoc* mostró que estas diferencias se mantienen significativas al comparar los grupos NP0 y SM. La comparación entre grupos OMS y NP0 no mostró diferencias en LT, glucemia, HOMA y TG. Entre los grupos OMS y SM, hubo diferencias en la edad, LT, glucemia, insulinemia, HOMA, cHDL, TG, PAS y PAD (tabla 1).

En la tabla 1 se puede observar que el estudio de la LT entre los grupos NP0, OMS y SM mostró diferencias significativas entre los 3 grupos ($p=0,005$) y la prueba *post hoc* mostró diferencias en particular entre los OMS vs. SM ($p=0,019$) y NP0 vs. SM ($p=0,004$). No se encontraron diferencias entre los grupos NP0 y OMS ($p=0,680$). La media del lnLT fue $7,07 \pm 0,64$, con lo cual se utilizaron los siguientes rangos para generar

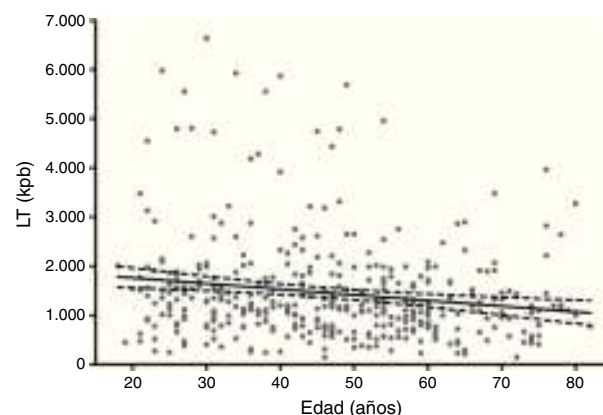


Figura 1 – Longitud telomérica en función de la edad para la población general.

Regresión lineal, con la media (—) y la desviación estándar (- -).

LT: longitud telomérica.

5 grupos de lnLT: inferiores a 5,77; entre 5,78 y 6,42; entre 6,43 y 7,72; entre 7,73 y 8,37, y mayor que 8,38. Con el uso de la edad como covariable para eliminar su influencia, encontramos diferencias significativas entre los grupos OMS y SM ($p=0,032$; $\beta=0,240$; IC del 95% $\beta=0,021/0,460$) (fig. 2A).

En la población agrupada de acuerdo con el número de componentes del SM, el 22,11% ($n=88$) de las mujeres no presentaron ningún componente del SM (grupo 0) y el 45,23% ($n=180$) presentó uno o 2 componentes (grupo 1+2). Todas las características bioquímico-clínicas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. La comparación *post hoc* entre cada par de grupos mostró las mayores diferencias entre los grupos 0 y SM. No se encontraron diferencias estadísticas para la glucemia, la insulinemia, el HOMA y CT entre los grupos 0 y 1+2, y la LT no se diferencia al comparar los grupos 1+2 vs. SM (tabla 1). La comparación de la LT también mostró diferencias significativas entre los 3 grupos ($p=0,002$, tabla 1). Se observó una disminución de la LT con el aumento progresivo en el número de componentes SM, donde el estudio *post hoc* mostró diferencias en particular entre los grupos 0 vs. 1+2 ($p=0,005$) y 0 vs. SM ($p<0,001$), pero no entre los grupos 1+2 y SM ($p=0,137$). Esta asociación entre la LT y el número de componentes del SM sigue siendo significativa incluso con la corrección de la edad ($p=0,004$; $\beta=-212.405$; IC del 95% $\beta=-357.535/-67.276$). El estudio de variables ficticias confirmó las diferencias entre los grupos 0 vs. 1+2 ($p=0,027$; $\beta=304.108$; IC del 95% $\beta=34.955/573.262$) y 0 vs. SM ($p=0,003$; $\beta=442.408$; IC del 95% $\beta=148.774 / 736.042$) (fig. 2 B).

Discusión

Hemos descripto por primera vez que el grupo de mujeres OMS no presentó diferencias en la LT con respecto a los NP0, mientras que sí presentó diferencias significativas con respecto al grupo con SM. De esta forma, los OMS se definirían como un subgrupo de pacientes obesos con un genotipo metabólico similar al de los individuos NP0, pero significativamente diferente del de las personas obesas con SM.

Tabla 1 – Características bioquímicas, clínicas y antropométricas para la población general y los grupos de individuos con normopeso sin ningún componentes del síndrome metabólico, obesos metabólicamente sanos, síndrome metabólico, individuos sin ningún componente de síndrome metabólico e individuos con uno y 2 componentes de síndrome metabólico

	Población general	Grupos					Comparación estadística							
		NP0	OMS	SM	0	1 + 2	NP0 vs. OMS vs. SM	Test post hoc			0 vs. 1 + 2 vs. SM	Test post hoc		
								NP0 vs OMS	OMS vs SM	NP0 vs SM		0 vs 1 + 2	1 + 2 vs. SM	0 vs SM
	M ± DE	M ± DE	M ± DE	M ± DE	M ± DE	M ± DE	p	p	p	p	p	p	P	p
n	398	55	53	130	88	180								
LT (kpb)	1.453 ± 1.045	1.699 ± 1.203	1.622 ± 1.147	1.251 ± 754	1.807 ± 1.353	1.428 ± 1.017	0,005	0,680	0,019	0,004	0,002	0,005	0,137	<0,001
Edad (años)	47 ± 16	38 ± 13	47 ± 16	52 ± 14	38 ± 12	47 ± 16	<0,001	0,002	0,023	<0,001	<0,001	<0,001	0,006	<0,001
IMC (kg m ⁻²)	29,09 ± 7,08	22,29 ± 1,89	35,25 ± 7,00	33,97 ± 6,96	24,24 ± 3,18	28,01 ± 6,46	<0,001	<0,001	0,204	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Circunferencia de cintura (cm)	96 ± 15	80 ± 8	105 ± 10	107 ± 14	84 ± 10	93 ± 12	<0,001	<0,001	0,262	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Glucemia (mg dl ⁻¹)	98 ± 31	85 ± 8	90 ± 8	115 ± 47	86 ± 8	92 ± 12	<0,001	0,436	<0,001	<0,001	<0,001	0,074	<0,001	<0,001
cHDL (mg dl ⁻¹)	53 ± 14	65 ± 12	56 ± 13	45 ± 10	65 ± 11	53 ± 13	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TG (mg dl ⁻¹)	126 ± 79	78 ± 26	95 ± 35	185 ± 102	80 ± 27	106 ± 43	<0,001	0,272	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	<0,001
PAS (mmHg)	122 ± 22	103 ± 13	124 ± 21	135 ± 21	104 ± 12	121 ± 21	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PAD (mmHg)	75 ± 13	65 ± 9	77 ± 13	82 ± 12	66 ± 9	74 ± 13	<0,001	<0,001	0,017	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Insulinemia (μU ml ⁻¹)	12,91 ± 11,05	7,75 ± 3,68	12,57 ± 7,24	18,10 ± 14,96	9,75 ± 7,82	10,67 ± 7,06	<0,001	0,033	0,004	<0,001	<0,001	0,500	<0,001	<0,001
HOMA	3,29 ± 3,79	1,64 ± 0,80	2,80 ± 1,62	5,26 ± 5,69	2,09 ± 1,78	2,45 ± 1,69	<0,001	0,161	0,001	<0,001	<0,001	0,447	<0,001	<0,001
PCR-us (mg l ⁻¹)	2,88 ± 2,44	1,33 ± 1,41	2,85 ± 2,42	4,01 ± 2,56	1,81 ± 1,68	2,64 ± 2,40	<0,001	0,002	<0,001	0,006	<0,001	0,011	<0,001	<0,001

Comparación estadística entre los grupos: ANOVA de una vía y test post hoc DMS.

cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; HOMA: Homoeostasis Model Assessment como indicador de insulinoresistencia; IMC: índice de masa corporal; LT: longitud telomérica; M: media; NP0: grupo de individuos normopeso sin ningún componente del síndrome metabólico; OMS: obesos metabólicamente sanos; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos; 0: grupo de individuos sin ningún componente del síndrome metabólico; 1 + 2: grupo de individuos con uno o 2 componentes del síndrome metabólico.

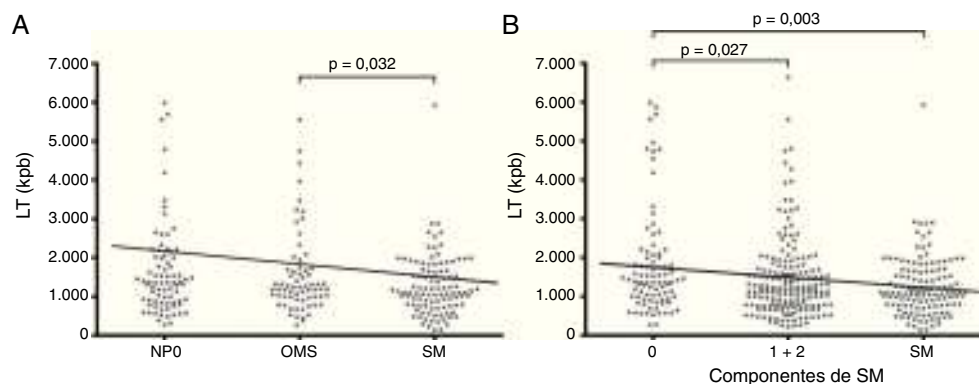


Figura 2 – Longitud telomérica de cada individuo (●) para los grupos de individuos normopeso sin ningún componentes del síndrome metabólico, obesos metabólicamente sanos y síndrome metabólico (A), y de acuerdo con el número de componentes del síndrome metabólico (B). Regresión lineal múltiple con edad como covariable (–) y estudio de variables ficticias.

LT: longitud telomérica; NP0: grupo de individuos normopeso sin ningún componente del síndrome metabólico; OMS: obesos metabólicamente sanos; SM: síndrome metabólico.

El grupo de OMS comparado con aquellas mujeres con SM presentaron IMC, circunferencia de cintura y niveles de PCR-us similares, pero presentaron niveles significativamente más bajos en las variables metabólicas, como TG, glucemia y HOMA. Así, las OMS presentan un fenotipo metabólico intermedio entre los individuos NP0 y las personas obesas con SM.

Los estudios clínicos de seguimiento para investigar el riesgo cardiovascular y la mortalidad ubican al grupo OMS como clínicamente intermedio entre aquellos individuos con peso normal y aquellos con SM. Estos pacientes no presentaron un riesgo cardiovascular aumentado con respecto a los no obesos sanos¹⁸. Otro estudio que también siguió a los pacientes por 7,4 años demostró que el grupo OMS presentó menor riesgo cardiovascular que los individuos no obesos metabólicamente enfermos¹⁹.

Otro de los hallazgos observado en nuestro trabajo fue una asociación entre menores valores de LT y un mayor número de componentes SM, lo cual apoya la relación entre el acortamiento de los telómeros y la gravedad metabólica. De acuerdo con nuestros resultados, un trabajo reciente relacionó una LT menor con un mayor número de componentes del SM, representando un perfil metabólico más grave²⁰. En un estudio de seguimiento a 7 años, los individuos con mayor LT en la etapa basal fueron los que presentaron menor incremento en el IMC y en la grasa corporal²¹.

La LT debe ser entendida como una variable dinámica, que depende, entre otras cosas, de las condiciones del estilo de vida y del estado metabólico. En un trabajo reciente de seguimiento a 6 años fueron estudiados 3.600 pacientes, de los cuales el 44% presentó un acortamiento en la LT, en el 22% se mantuvo estable y se alargó en el 34% de los individuos estudiados^{22,23}. De esta forma, la LT depende de variables no modificables como la edad, la genética y el género, y de variables modificables como los diferentes componentes del SM, la actividad física, el tabaquismo o la dieta²⁴⁻²⁶.

Para definir si el acortamiento de la LT es una causa o una consecuencia del empeoramiento de las alteraciones metabólicas, son necesarios nuevos estudios para establecer el papel de la inflamación, la resistencia a la insulina y sobre todo el

estrés oxidativo, vía final común de las alteraciones metabólicas que caracterizan el SM. En el presente estudio, los OMS y los pacientes con SM presentaron similares niveles de PCR-us pero estos últimos tuvieron menor LT.

En conclusión, estamos demostrando por primera vez que las mujeres OMS presentan una LT similar a las mujeres con peso normal y sin componentes de SM pero más larga que las mujeres con SM. Además, confirmamos que el acortamiento de la LT se asocia con la presencia de un mayor número de alteraciones del SM.

Estos hallazgos pueden ser importantes en la interpretación fisiopatológica y clínica de los pacientes OMS.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2595–600.

2. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaquer LC, et al. CARMELA Study Investigators. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American. *Am J Med.* 2008;121:58-65.
3. Vilariño J, González C, Granceli H, Damiano M, Frechtel G, Costa Gil J, et al. Increased prevalence of type 2 diabetes and obesity in central Argentina (1997-2010): A systematic multistage population based study. *VenadoTuerto 2 study (VT 2).* *Revista ALAD.* 2015;4:140-7.
4. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011;35:971-81.
5. Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism.* 2001;50:1499-504.
6. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640-5.
7. Van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: A collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders.* 2014;14:9-16.
8. Arnlov J, Sundstrom J, Ingelsson E, Lind L. Impact of BMI and the metabolic syndrome on the risk of diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 2011;34:61-5.
9. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:758-69.
10. Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE, Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1071-8.
11. Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: A cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36:2388-94.
12. Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, Wolkowitz OM, Cawthon R, Adler NE, et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:277-87.
13. Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature.* 2000;408:53-6.
14. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature.* 1990;345:458-60.
15. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation.* 2005;111:2171-3.
16. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
17. O'Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol Proced Online.* 2011;13:3.
18. Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2482-8.
19. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA, Haffner SM. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:462-8.
20. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Penninx BWJH. Telomere length as a marker of cellular ageing is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1-10.
21. Njajou OT, Cawthon RM, Blackburn EH, Harris TB, Li R, Sanders JL, et al. Shorter telomeres are associated with obesity and weight gain in the elderly. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:1176-9.
22. Huzen J, Wong L, van Veldhuisen D, Samani N, Zwinderman A, Codd V, et al. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits. *J Int Med.* 2014;275:155-63.
23. Svenson U, Nordfjall K, Baird D, Roger L, Osterman P, Hellenius ML, et al. Blood cell telomere length is a dynamic feature. *PLoS ONE.* 2011;6:e21485.
24. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet.* 2005;366:662-4.
25. Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, Thompson JR, Ford I, Shepherd J, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: A nested case-control study. *Lancet.* 2007;369:107-14.
26. Bekaert S, de Meyer T, Rietzschel ER, de Buyzere ML, de Bacquer D, Langlois M, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell.* 2007;6:639-47.