

Trabajo Original

Área Básica | Obesidad

CAMBIOS EN LA LONGITUD TELOMÉRICA DE PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA LUEGO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICAMILLÁN, AL; PAUTASSO, MC; IGLESIAS MOLLI, AE; CERRATO GARCÍA, M; ROJO, M; GUTT, S; FRECHTEL, GD; CERRONE, GE.
Universidad de Buenos Aires – CONICET. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM)

TOR0191 - Día: Miércoles 23 de octubre. Hora: 8:00. Lugar: AUDITORIO 3

R E S U M E N**Introducción y Objetivos**

Según a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad constituyen uno de los factores de riesgo de muerte en el mundo, causando al menos 3 millones de muertes por año.

Los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen mayor probabilidad de presentar distintas comorbilidades de acuerdo con la magnitud del exceso de peso y a su localización central o periférica. Entre estas comorbilidades, se distinguen aquellas dependientes de alteraciones metabólicas, como la dislipemia aterogénica, la diabetes tipo 2 (DM2) la hipertensión arterial, el hígado graso no alcohólico y el síndrome de ovario poliquístico (1).

La obesidad central se vincula estrechamente con inflamación, una menor sensibilidad a la insulina y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). En este contexto, se afecta el metabolismo lipoproteico y se produce un aumento del estrés oxidativo que, a nivel celular puede desencadenar una serie de efectos deletéreos que afectan tanto a la morfología como a la función de las células (2).

Los telómeros son complejos núcleo-proteicos ubicados en los extremos de los cromosomas eucarióticos, compuestos de repeticiones en tándem de un hexanucleótido de ADN no codificante, que desempeñan un papel esencial en la integridad y estabilidad del cromosoma, constituyendo un factor crítico de la sobrevivencia celular, por lo que se convierte en un marcador de envejecimiento celular. La longitud telomérica (LT) es menor en situaciones patológicas como el síndrome metabólico (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 páncreas.

Existen diferentes alternativas para el tratamiento de la obesidad: cambios en la dieta, implementación de una rutina de actividad física, terapia farmacológica y cirugía. Entre las distintas técnicas de cirugía bariátrica (CB) disponibles, las dos más utilizadas son la gastrectomía en mangay el bypass gástrico en Y-Roux (BGYR).

Nuestro objetivo fue determinar la longitud telomérica absoluta (LTa) en personas con obesidad mórbida en

comparación con personas obesas sometidas a CB a través de un estudio retrospectivo.

Materiales y Métodos**Población**

Se diseñó un estudio retrospectivo en personas obesas mórbidas y obesas antes y después de cirugía bariátrica. El reclutamiento se realizó en la Sección Nutrición del Servicio de Clínica Médica y Sección Esófago-Gástrica del Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Se estudiaron 33 individuos con indicación de cirugía bariátrica por BGYR o gastrectomía en manga. Se realizaron mediciones de variables bioquímico-clínicas y antropométricas en el momento basal, entre 7 a 10 días previos a la cirugía (T0, pre-quirúrgico), y a 30 días (T30, post-quirúrgico).

Se realizó el diagnóstico de SM siguiendo los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP III) (3). El cálculo del IMC se realizó como $\text{peso}(\text{kg})/[\text{altura}(\text{m})]^2$ para determinar la presencia de obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$). Los individuos que presentaron una respuesta inflamatoria aguda determinada por valores de PCR-us $> 10 \text{ mg/l}$ no fueron considerados para este estudio.

Determinación de la LT absoluta

La determinación de la LTa se llevó a cabo por PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) como se ha descrito previamente (16), en ADN genómico de leucocitos de sangre periférica. Para cada muestra de ADN, se realizó la amplificación mediante primers específicos, de un fragmento de 75 pb de un GCU (gen de copia única, RPLPO) y de las secuencias teloméricas. Cada muestra se analizó por duplicado y en todos los ciclos se incluyeron curvas de calibración con estándares de concentración conocida tanto para telómero como para el GCU (oligonucleotídico de 14 repeticiones TTAGGG y fragmento de 75 pb de GU, respectivamente) A partir de la curva del oligonucleótido control se obtuvo el valor de $\text{kpb} / \text{reacción}$, y de la curva del GCU se obtuvo el número de copias del genoma diploide / reacción. El valor de $\text{kpb} / \text{reacción}$ se dividió por el número de copias del genoma diploide / reacción para calcular la LTa en kpb por genoma diploide humana (relación T/S).

Análisis estadístico

Los resultados se analizaron estadísticamente por ANOVA para medidas repetidas y regresión lineal, en SPSS v20.0 con un nivel de significación de 0,05. A través de la prueba t para muestras relacionadas se evaluaron las variaciones pre y postquirúrgicas de la LTA y las variables bioquímico-clínicas y antropométricas.

Resultados

Caracterización bioquímico-clínica

La población total consistió en 22 personas, con una edad media de $52,91 \pm 6,16$ años (rango = 41-63 años). El abordaje quirúrgico fue por BGYR en el 72,7% de los casos (n=16) y por gastrectomía en manga en el 27,3% (n=6). Según los criterios ATPIII, el 86,4% de los participantes del estudio presentaron SM y la proporción de sujetos con DM2 fue del 45,5%. De acuerdo a las características bioquímico-clínicas y antropométricas, luego de la cirugía bariátrica toda la población presentó una disminución significativa ($p < 0,001$) del peso y de los parámetros relacionados con la masa corporal (IMC, circunferencia de cintura, contenido de grasa, masa libre de grasa y masa de músculo esquelético). Además, se observó una mejora en los niveles de TG ($p = 0,003$), glucemia ($p = 0,006$) y HbA1c ($p = 0,005$). Se observó un aumento significativo en la insulino-sensibilidad demostrado por un descenso del HOMA ($p = 0,017$) y una disminución significativa en el nivel de inflamación medido por la PCR-us al mes de la cirugía ($0,015$).

Variación de la LTA después de la cirugía

Del los 22 pacientes, el 54,5% fueron obesos mórbidos (n=12) y el 45,5% fueron obesos (n=10). Previa a la cirugía la LTA media no difiere significativamente entre los obesos mórbidos y los obesos ($3,13 \pm 1,06$ Kpb vs $3,17 \pm 1,36$ Kpb, $p = 0,949$), en cambio, luego de la intervención quirúrgica independientemente del procedimiento, los obesos no cambiaron significativamente la LTA media (T0: $3,13 \pm 1,06$ Kpb y T30: $3,09 \pm 1,31$ Kpb $p = 0,766$) mientras que los obesos mórbidos presentaron un aumento significativo en la LTA media (T0: $3,17 \pm 1,36$ Kpb, T30: $4,17 \pm 1,06$ Kpb, $p = 0,012$) ver Figura 1. Los pacientes obesos mórbidos al mes de la cirugía presentaron un menor nivel de inflamación medida por PCR-us (T0: $5,95 \pm 4,51$ mg/l y T30: $3,51 \pm 2,32$ mg/l, $p = 0,026$) y un menor IMC (T0: $41,60 \pm 4,80$ kg/m² y T30: $35,96 \pm 3,80$ kg/m², $p < 0,001$). Los pacientes obesos por otro lado si bien disminuyeron significativamente el IMC (T0: $38,17 \pm 1,86$ kg/m² y T30: $33,42 \pm 2,41$ kg/m², $p < 0,001$), no presentaron cambios significativos en los niveles de inflamación (T0: $3,46 \pm 2,39$ mg/l y T30: $2,49 \pm 2,10$ mg/l, $p = 0,329$).

No se encontró ninguna correlación significativa entre la

variación de la LTA y el cambio de alguna variable bioquímica-clínica y antropométrica analizada, así como tampoco cambios debidos a la presencia de Dm2.

Conclusiones

Mostramos el impacto del estado de inflamación sobre la longitud de los telómeros. El tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida ya sea a través de la manga gástrica o del BGYR, no solo redundaría en beneficios a nivel del estado metabólico sino que también revierte el acortamiento telomérico al menos a corto plazo.

Citas bibliográficas

- 1.Arteaga A. Overweight and obesity as an universal health problem. Rev. Med. Clin. Condes. 2012. 23:145-53.
- 2.Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes. EndocrinolMetabClin North Am. 2008. 37(3), 559-79
- 3.National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

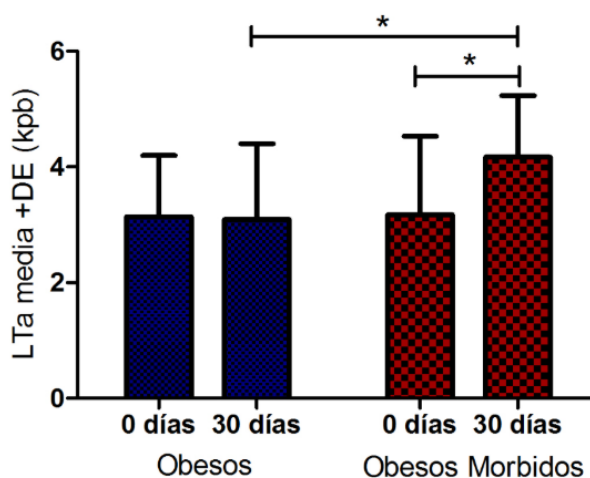


Figura 1: LTA media a T0 y T30 de la CB en pacientes obesos y obesos mórbidos. Diferencias significativas con valores de $p < 0,05$