

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Análisis de la longitud telomérica como biomarcador del riesgo y progresión de enfermedades metabólicas

*Analysis of telomere length as a biomarker of risk and progression of metabolic diseases.*

Millán, Andrea Liliana<sup>1,2\*</sup>; Pautasso, María Constanza<sup>2</sup>; Rojo, Mailén<sup>1,2</sup>; Frechtel, Gustavo Daniel<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Inmunología y Biotecnología, Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Laboratorio de Diabetes y Metabolismo, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM)-CONICET, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>División Nutrición, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Millán, Andrea Liliana. Instituto de Inmunología Genética y Metabolismo (INIGEM-UBA-CONICET). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; amillan@docente.ffyb.uba.ar; [lic.andreamillan@gmail.com](mailto:lic.andreamillan@gmail.com)

## Resumen

**Objetivos:** Analizar la longitud telomérica (LT) como biomarcador del riesgo y la progresión de enfermedades metabólicas. Evaluar la LT de acuerdo con el número de alteraciones metabólicas y factores de riesgo ambientales. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio transversal en individuos categorizados de la siguiente manera: con obesidad metabólicamente sanos (OMS); obesidad y síndrome metabólico (OSM) y un grupo control normopeso (NP). Se hicieron determinaciones bioquímico-clínicas y antropométricas y se infomaron presencia de factores de riesgo del estilo de vida y enfermedades preexistentes. La LT absoluta se determinó en ADN de sangre periférica por PCR cuantitativa. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 20.0 con  $p < 0.05$ . **Resultados:** La menor LT se asoció a la presencia de anomalías del SM y al aumento progresivo del número de componentes ( $p < 0.001$ ). Los OMS presentaron una LT significativamente menor que los NP ( $p = 0.034$ ) y mayor que los OSM ( $p = 0.004$ ). La menor LT se asoció con la mayor cantidad de años de ser fumador ( $p = 0.003$ ). Por último, el tercil más bajo de LT se asoció con mayor riesgo de presentar circunferencia de cintura aumentada (OR=2.13;  $p < 0.001$ ), triglicéridos altos (OR=1.68;  $p = 0.034$ ), dislipidemia (OR=1.86;  $p = 0.039$ ), obesidad (OR=2.41;  $p < 0.001$ ) y SM (OR=2.12;  $p < 0.001$ ). **Conclusión:** la LT puede resultar un biomarcador útil de riesgo y progresión de enfermedades metabólicas, como la enfermedad cardiovascular y la DT2.

**Palabras clave:** telómeros, enfermedades metabólicas, diabetes, obesidad.

## Abstract

**Objectives:** To analyze telomere length (TL) as a biomarker of risk and progression of metabolic diseases and to evaluate the TL according to the number of metabolic alterations and environmental risk factors. **Materials and Methods:** We performed a cross-sectional study of 1006 individuals categorized into: metabolically healthy individuals with obesity (OMS); obesity and metabolic syndrome (OSM) and a normal weight control group (NP). Biochemical-clinical and anthropometric determinations were made and the presence of lifestyle risk factors and pre-existing diseases were self-reported. The absolute TL in peripheral blood DNA was determined by quantitative PCR. Statistical analysis was performed with SPSS v20.0 with  $p < 0.05$ . **Results:** A lower TL was associated with the presence of metabolic syndrome abnormalities and the progressive increase in the number of components ( $p < 0.001$ ). The OMS individuals presented a significantly lower TL than the NP individuals ( $p = 0.034$ ) and higher than the OSM ones ( $p = 0.004$ ). The lowest TL was associated with the highest number of years of smoking ( $p = 0.003$ ). Finally, the lowest tercile of TL was associated with a higher risk of presenting increased waist circumference (OR=2.13;  $p < 0.001$ ), high triglycerides (OR=1.68;  $p = 0.034$ ), dyslipidemia (OR=1.86;  $p = 0.039$ ), obesity (OR=2.41;  $p < 0.001$ ) and metabolic syndrome (OR=2.12;  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** LT may be a useful biomarker of risk and progression of metabolic diseases such as cardiovascular disease and type 2 diabetes.

**Keywords:** Telomeres, Metabolic Diseases, Diabetes, Obesity

## Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una constelación de factores de riesgo de origen metabólico que se acompañan de un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y diabetes tipo 2 (DT2)<sup>1</sup>. Sin embargo, la utilidad del SM como entidad predictora de riesgo cardiovascular ha sido cuestionada, especialmente en comparación con el riesgo conferido por la suma de sus componentes individuales<sup>2-4</sup>.

Existe un fenotipo particular de obesidad, denominado *obesidad metabólicamente saludable* (OMS), que describe a individuos con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> que no presentan las alteraciones metabólicas características del SM<sup>5</sup>. Este fenotipo representa entre el 10% y el 40% de las personas con obesidad y, en términos de riesgo cardiometabólico, se ha reportado que presentan un menor riesgo de desarrollar ECV y DT2 en comparación con aquellos individuos con obesidad y SM<sup>6,7</sup>.

El estrés oxidativo y la inflamación de bajo grado desempeñan un papel clave en la fisiopatología del síndrome metabólico (SM), y ambos procesos están estrechamente relacionados con el envejecimiento celular acelerado y el desarrollo de enfermedades metabólicas<sup>8</sup>. En el nivel celular, la longitud telomérica (LT) se considera un indicador de senescencia replicativa y, evaluada en leucocitos, resulta un potente biomarcador de envejecimiento celular y enfermedades relacionadas con la edad<sup>9,10</sup>.

Los telómeros son estructuras nucleoproteicas con mayor susceptibilidad al daño por estrés oxidativo debido a su secuencia rica en guaninas y a la menor eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN, lo que puede acelerar el envejecimiento biológico<sup>11</sup>.

A medida que aumentan los componentes del SM, se ha observado un incremento en los niveles de estrés oxidativo e inflamación, lo que podría contribuir a un mayor acortamiento de las secuencias teloméricas<sup>12</sup>. Además, la LT es una variable dinámica determinada por factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, como el sueño, el ejercicio, el consumo de tabaco y el consumo de alcohol<sup>13,14</sup>. Sin embargo, en muchos estudios, estas variables no se han considerado adecuadamente, lo que ha impedido una mejor comprensión de la relación entre el SM y la LT. Por este motivo, el objetivo de este estudio fue investigar la LT en individuos OMS, en comparación con individuos con obesidad y SM, así como con individuos con normopeso. También, evaluar la LT de acuerdo con la presencia del SM, sus componentes individuales y el número creciente de alteraciones, además de analizar la relación entre la LT más corta y la prevalencia de trastornos cardiometabólicos.

## Metodología

### Diseño del estudio

Se reclutaron adultos no relacionados de ambos sexos entre junio de 2017 y noviembre de 2019 mediante un diseño de muestreo probabilístico, estratificado, en varias etapas, basado en unidades habitacionales según el censo de

población y vivienda de 2010. Los participantes firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las normativas bioéticas nacionales (Disposición ANMAT 5330/97, Ley de Protección de Datos Personales N.º 25.326) e internacionales (última versión de la Declaración de Helsinki, Código de Núremberg y Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética y el Ministerio de Salud.

### Determinaciones clínicas, bioquímicas, antropométricas y factores ambientales

Cada participante completó un cuestionario sobre las características demográficas, los antecedentes personales y familiares de enfermedades, como diabetes tipo 2, hipertensión y dislipidemia, además de la medicación utilizada. Personal capacitado realizó las mediciones antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura) y calculó el índice de masa corporal (IMC). La presión arterial se midió dos veces, y se registró la segunda lectura.

Después de 12 horas de ayuno, se tomaron muestras de sangre para análisis bioquímicos. Se midieron glucemia en ayunas, HbA1c, colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos utilizando métodos estándar. Una fracción de sangre fue congelada para análisis de ADN.

El diagnóstico de síndrome metabólico (SM) se realizó según criterios del ATP III y se definió por la presencia de al menos tres de cinco factores: circunferencia de cintura elevada, triglicéridos altos, colesterol HDL bajo, hipertensión y glucosa elevada<sup>15</sup>.

Se conformaron de esta manera 3 grupos: uno de individuos con peso normal y sin componentes del SM, que formó el grupo control, llamado *NPO* (NP: normopeso, O: sin componentes del SM); otro de individuos con obesidad y SM, llamado *OSM* (O: obeso, SM: síndrome metabólico) y el tercero, *OMS*, (O: obesidad, MS: metabólicamente sanos) conformado por individuos con obesidad y que presentaban hasta 2 de las alteraciones metabólicas características del SM de acuerdo con el Consenso Internacional de Sociedades Médicas<sup>16</sup>.

Los criterios para diabetes, obesidad y dislipidemia fueron: glucemia  $\geq 126$  mg/dL, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y colesterol total  $\geq 200$  mg/dL o triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, respectivamente<sup>17,18</sup>.

Adicionalmente, se evaluaron factores de riesgo ambientales, como tabaquismo, actividad física y consumo de alcohol. La actividad física se midió con el cuestionario IPAQ corto y se categorizó como sedentarios a quienes la realizaban hasta dos veces por semana. El tabaquismo se evaluó mediante el cálculo de paquetes/año<sup>19</sup>.

### Determinación de la longitud absoluta de telómeros

La longitud absoluta de los telómeros (LTLa) en leucocitos periféricos se determinó mediante PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) utilizando el método SYBR Green, como se describió previamente<sup>20</sup>. Para cada muestra de ADN

**Tabla I.** Características de la población estratificada de acuerdo con presencia de SM y obesidad.

	NP	OMS	OSM	P
N	113	98	120	
Edad	37 ± 14*	45 ± 15*	51 ± 12 *	<0.001
Sexo F/M, n (%)	69/44 (61.1/38.9)	44/54 (44.9/55.1)	34/86 (28.3/71.7)*	<0.001
Factores de estilo de vida				
Fumador, n (%)	36 (31.9)	24 (24.5)	32 (26.7)	0.466
Consumo de alcohol, n (%)	19 (16.8)*	30 (30.6)	34 (28.3)	0.041
Sedentarismo, n (%)	68 (60.2)	66 (67.3)	95 (79.2)*	0.006
Componentes del SM				
CC [cm]; p. femenina	76.72 ± 7.11*	101.82 ± 13.33	111.32 ± 22.39*	<0.001
CC [cm]; p. masculina	81.18 ± 6.38*	101.11 ± 10.07*	113.59 ± 15.83*	<0.001
GPA (mg/dL)	95 ± 31	93 ± 10	115 ± 40*	<0.001
TG (mg/dL)	89 ± 44*	107 ± 40*	183 ± 114*	<0.001
c-HDL (mg/dL); p. femenina	62 ± 12	58 ± 13	46 ± 12*	<0.001
c-HDL (mg/dL); p. masculina	47 ± 9	51 ± 12	41 ± 9*	<0.001
PA sistólica (mmHg)	112 ± 13*	124 ± 17*	139 ± 22*	<0.001
PA diastólica (mmHg)	72 ± 10*	79 ± 11*	88 ± 14*	<0.001
Enfermedades prevalentes				
Diabetes, n (%)	5 (4.4)	8 (8.2)	32 (26.7)*	<0.001
Dislipemia, n (%)	72 (63.7)	72 (73.5)	117 (97.5)*	<0.001
Hipertensión, n (%)	8 (7.1)*	30 (30.6)*	80 (66.7)*	<0.001

▶ Los valores se expresan como media ± desvío estándar para variables continuas o número de casos y porcentajes (%) para variables cualitativas. CC, circunferencia de la cintura; GPA, glucosa plasmática en ayunas; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de alta densidad; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica. Análisis estadístico: ANOVA de un factor y comparaciones múltiples mediante la prueba post hoc de Tukey para variables cuantitativas; prueba Chi Cuadrado para comparar proporciones.

▶ \* Indica diferencias significativas con el resto de los grupos a un nivel del 0,05.

▶ † Indica proporción o valor de la variable que difiere significativamente con el subgrupo NP a un nivel del 0,05.

genómico, se amplificaron un fragmento de 75 pb del gen de copia única *RPLPO* y las secuencias teloméricas. Cada muestra se analizó por duplicado, incluyendo un control negativo sin ADN y la amplificación de estándares de concentración conocida para ambos *targets*, con el fin de construir curvas de calibración. Las reacciones se realizaron en un volumen de 20 µl, con 20 ng de ADN, SYBR Green Master Mix y *primers* en concentraciones específicas.

Las condiciones de la PCR consistieron en 10 minutos a 95°C, seguidos de 45 ciclos de amplificación (95°C por 15 segundos y 60°C por 1 minuto). La LTL se calculó dividiendo el valor de Kpb/reacción obtenido de la curva de telómeros por el número de copias del genoma diploide/reacción,

resultante en la relación T/S, expresada en Kpb por genoma diploide humano.

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando SPSS (versión 20.0). La normalidad de las variables continuas se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y los datos se expresaron como media ± desviación estándar. Se aplicaron transformaciones logarítmicas cuando fue necesario para cumplir con la normalidad y realizar análisis paramétricos. La comparación de características clínicas, bioquímicas y antropométricas entre grupos estratificados por obesidad y SM se realizó mediante ANOVA de un factor, seguido de prue-

**Tabla II.** Riesgo relativo de factores no modificables, estilo de vida, anomalías del SM y enfermedades prevalentes en individuos con tercil más bajo de LT

	OR	IC OR	P
Edad >40 años	0.629	0.395/1.001	0.050
Sexo M/F	0.893	0.569/1.403	0.623
<b>Factores de estilo de vida</b>			
Fumador	0.973	0.592/1.600	0.914
Consumo de alcohol	1.133	0.688/1.865	0.624
Sedentarismo	1.156	0.715/1.870	0.553
<b>Anormalidades del SM</b>			
Alta CC, >102 cm/88 cm	2.133	1.357/3.354	<0.001
Alta GPA, >100 mg/dL	1.009	0.622/1.637	0.970
Altos TG, >150 mg/dL	1.680	1.039/2.717	0.034
Bajo c-HDL, <40 mg/dL/<50 mg/dL	1.080	0.691/1.688	0.735
Hipertensión, >130 mmHg y >85 mmHg	1.536	0.974/2.422	0.064
<b>Enfermedades Prevalentes</b>			
Diabetes	1.654	0.894/3.057	0.106
Dislipemia	1.861	1.026/3.376	0.039
Hipertensión	1.536	0.974/2.422	0.064
Obesidad	2.409	1.449/4.005	0.001
SM (ATPIII)	2.124	1.345/3.354	0.001

► CC, circunferencia de la cintura; GPA, glucosa plasmática en ayunas; TG, triglicéridos; c-HDL, colesterol de alta densidad; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; OR, riesgo relativo; IC, Intervalo de confianza.

bas *post hoc* de Tukey. Para variables cualitativas, como factores de estilo de vida y enfermedades prevalentes, se utilizó la prueba de Chi cuadrado.

Se llevaron a cabo análisis multivariados (ANCOVA) con ajustes por factores no modificables (sexo y edad) y modificables (estilo de vida y enfermedades, dicotomizados como: presencia = 1 y ausencia = 0). La relación entre LTLa y edad, así como entre LTLa y años de tabaquismo, se evaluó mediante regresión lineal, mientras que la regresión lineal múltiple se utilizó para identificar predictores de la variabilidad de LTLa.

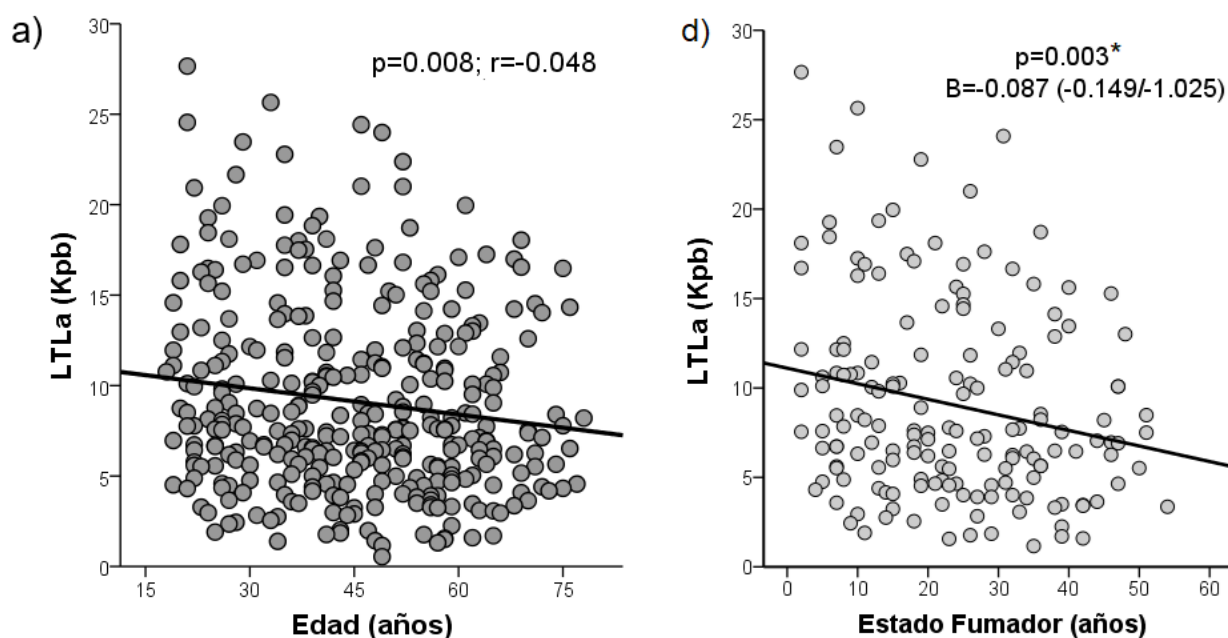
Se realizaron análisis de correlación de Pearson y correlación parcial para estudiar la asociación entre LTLa y los componentes del SM, con ajustes por factores no modificables y de estilo de vida. La LTLa se comparó entre los grupos NP, OMS y OSM utilizando regresión lineal múltiple, ajustada por factores relevantes. Los terciles de LTLa se calcularon para identificar el tercil más bajo, y se estimó el riesgo relativo (OR) de anomalías metabólicas mediante tablas de contingencia por la prueba de Chi cuadrado. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

### Caracterización fenotípica de acuerdo con la presencia de SM y obesidad

Se estudiaron 147 mujeres y 203 hombres (42% y 58%, respectivamente) con una edad media de  $45 \pm 15$  años. De acuerdo con los criterios del ATPIII y el IMC, el 32,3% ( $n=113$ ) de los individuos conformó el grupo NPO, el 28% ( $n=98$ ), el grupo OMS y el 34,3% ( $n=120$ ), el grupo OSM. El 5,4% de los individuos ( $n=19$ ) no pudo incluirse en ninguna de las categorías por datos incompletos o porque no podían ser incluidos en ninguna de las categorías, como en el caso de individuos con normopeso y SM.

Se observaron diferencias significativas entre los grupos NP, OMS y OSM en características demográficas, factores de estilo de vida y componentes del SM (Tabla I). Se evidenció un aumento de la edad y el estado sedentario en relación con la presencia de obesidad y SM. Además, los individuos del grupo OSM presentaron un peor perfil cardiometabólico, con mayor circunferencia de cintura (CC), glucosa plasmática en ayunas (GPA), triglicéridos (TG), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), y menores niveles de colesterol HDL (c-HDL). El grupo OMS presentó un perfil más

**Figura 1.** Distribución de la longitud absoluta de los telómeros.

► Distribución de la longitud absoluta de los telómeros en relación con la edad (a) y con la cantidad de años de fumador (b). Rectas de regresión lineal:  $r$ , coeficiente de regresión;  $\beta$ , coeficiente de regresión estandarizado; LTLa, longitud telomérica leucocitaria absoluta; Kbp, kilo pares de bases.

saludable, con valores normales para la mayoría de los componentes del SM, excepto la CC.

En términos de enfermedades prevalentes, el grupo OSM tuvo mayor prevalencia de diabetes, hipertensión y dislipidemia en comparación con los otros grupos. Los grupos NP y OMS mostraron proporciones similares de diabetes tipo 2 y dislipidemia, aunque el grupo OMS presentó más hipertensión que el NP. Estas diferencias continuaron siendo significativas tras ajustar por medio de factores no modificables, como sexo y edad.

#### Estudio de la LTLa

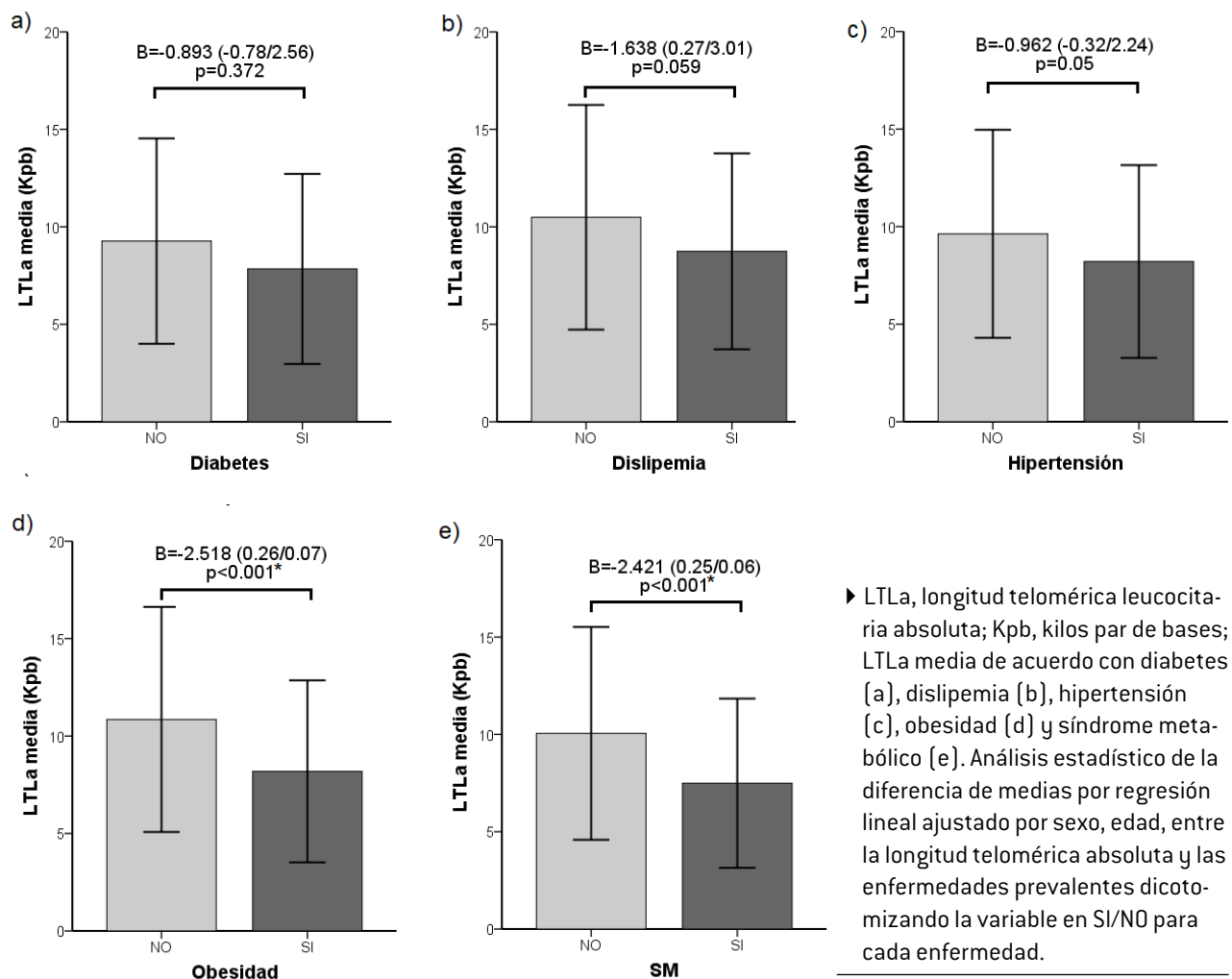
Se encontró una asociación negativa entre la LTLa y la edad [Figura 1a], que se mantuvo incluso después de ajustar por sexo y factores de estilo de vida [como consumo de alcohol, actividad física y estado de fumador] tanto de manera individual como combinada. Sin embargo, al incluir enfermedades prevalentes como factor de ajuste, se perdió la asociación entre LTLa y edad ( $p=0.376$ ). Al evaluar los factores de estilo de vida, se encontró una asociación entre la menor LTLa y la mayor cantidad de años de fumador [Figura 1b], lo que indica una tasa de acortamiento telomérico de 0,087 Kbp (87 pb) por año. La LTLa no resultó significativamente diferente en relación con el consumo de alcohol ( $p=0,88$ ;  $\beta=0,342$ ; IC95% $\beta=-1,01/1,69$ ), el estado fumador ( $p=0,61$ ;  $\beta=-0,211$ ; IC95% $\beta=-1,45/1,02$ ) y el sedentarismo, ( $p=0,68$ ;  $\beta=0,048$ ; IC95% $\beta=-1,13/1,22$ ); [datos no mostrados]. En relación con la presencia de enfermedades, la obesidad y el SM en los individuos, se asociaron significativa-

mente con una menor LTLa, mientras que no se encontraron diferencias en la LTLa con la prevalencia de dislipidemia, HA y DT2 [Figura 2].

Por regresión lineal múltiple, utilizando el método de selección de variables por pasos sucesivos, se evaluó cuáles de las enfermedades prevalentes y/o factores de estilo de vida posibilitan predecir la variabilidad de la LTLa. Este análisis permitió determinar que la presencia de obesidad ( $\beta=-2,12$ ;  $p=0,001$ ) y la de SM ( $\beta=-1,78$ ;  $p=0,007$ ) contribuyeron negativamente, y juntos permitieron predecir el 9,1% de la variabilidad en la LTLa de los individuos ( $R^2=0,091$ ;  $R=0,301$ ;  $p<0,001$ ).

La LTLa se correlacionó de manera negativa y significativa con la CC ( $r=-0,201$ ;  $p<0,001$ ), los niveles de TG ( $r=-0,199$ ;  $p=0,001$ ), y los valores de PAS ( $r=-0,153$ ;  $p=0,004$ ) y PAD ( $r=-0,165$ ;  $p=0,002$ ); mientras que no se encontraron correlaciones significativas entre la LTLa y los niveles de GPA ( $r=0,082$ ;  $p=0,129$ ) y c-HDL ( $r=0,108$ ;  $p=0,053$ ). Además, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la menor LTLa y el aumento del número de componentes del SM en los individuos [Figura 3]. Las correlaciones de la LTLa con las variables bioquímicas, clínicas y antropométricas, así como la asociación con el número de componentes, pierden significancia cuando se utiliza como covariable la presencia de enfermedades, lo que indican un efecto importante de las enfermedades prevalentes en la LTLa.

La comparación de la LTLa en individuos estratificados de acuerdo con la presencia de obesidad y SM mostró que los individuos OSM presentaron una LTLa significativamente

**Figura 2.** Longitud telomérica leucocitaria absoluta media.

te menor que los individuos NP [ $9,32 \pm 4,50$  Kpb vs.  $11,17 \pm 5,35$  Kpb,  $p=0,034$ ], pero esta fue significativamente mayor en comparación con los individuos OSM [ $9,32 \pm 4,50$  Kpb vs.  $7,50 \pm 3,09$  Kpb,  $p=0,004$ ]. Estos resultados se mantuvieron con el ajuste de factores no modificables (sexo y edad) y factores de estilo de vida (Figura 4).

Finalmente, los individuos en el tercil más bajo de LTLa (media =  $4,14 \pm 1,42$  Kbp) mostraron un mayor riesgo de circunferencia de cintura aumentada, triglicéridos elevados, dislipidemia, obesidad y SM; como se puede observar en la Tabla II.

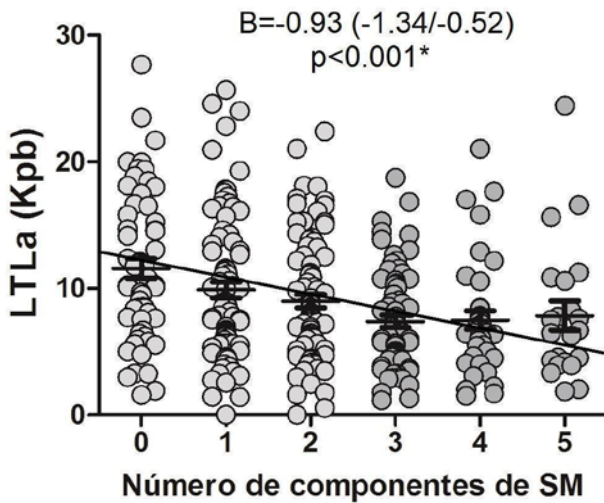
## Discusión

En América Latina, el síndrome metabólico (SM) representa un grave problema de salud pública, con un incremento alarmante en su prevalencia<sup>21-23</sup>. Este estudio forma parte de un análisis epidemiológico realizado durante 20 años en Venado Tuerto, Santa Fe, que reveló un aumento significativo en el IMC, la glucemia, el colesterol y la presión arterial, junto con un incremento del 50% en la prevalencia de diabetes tipo 2 (DT2) y del 40% en obesidad<sup>24</sup>. Los

resultados de la caracterización indican que el grupo con obesidad metabólicamente sana (OMS) presenta un perfil metabólico intermedio entre los grupos normopeso (NP) y con obesidad metabólicamente alterada (OSM). Esto sugiere que las personas con OMS podrían tener un menor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y DT2, ya que su perfil metabólico podría estar asociado con un menor nivel de inflamación crónica y estrés oxidativo. Estos dos factores, que son componentes clave en la fisiopatología del SM, tienen un impacto directo, en el nivel celular, en el acortamiento de los telómeros, un proceso que es mucho más pronunciado en los individuos con SM y obesidad.

El desgaste telomérico, además, se ve influenciado por factores de estilo de vida, así como por el estrés oxidativo y la inflamación crónica, ambos vinculados tanto al envejecimiento como al SM<sup>25-27</sup>.

Este estudio evaluó la longitud telomérica media en leucocitos (LTLa) en relación con factores de estilo de vida y componentes del SM. No se halló asociación entre la LTL y el consumo de alcohol o el sedentarismo. Aunque estudios previos muestran telómeros más cortos en fumadores en

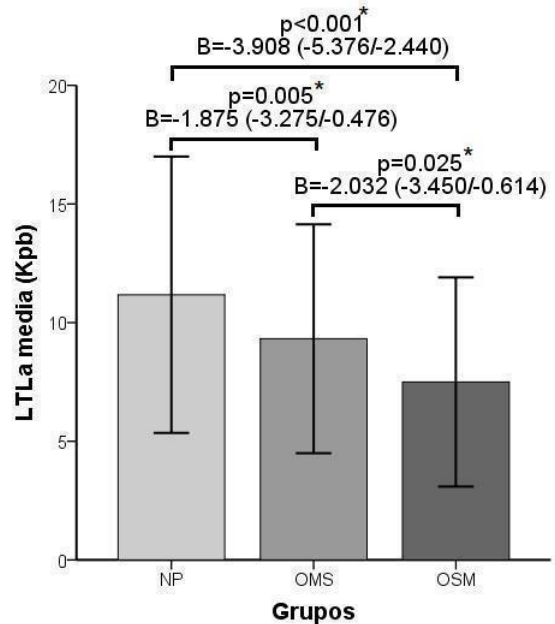
**Figura 3.** Longitud telomérica leucocitaria absoluta en función del número de componentes del SM.

► Los círculos representan el valor de LTLa de cada individuo, agrupados de acuerdo con el número de componentes del SM. Análisis estadístico: regresión lineal utilizando variables de estilo de vida, sexo y edad como covariables. LTLa, longitud telomérica leucocitaria absoluta; Kpb: kilos pares de bases.

comparación con quienes nunca fumaron<sup>28</sup>, este estudio no encontró diferencias en la LT según el estado tabáquico del individuo. Sin embargo, sí se observó un acortamiento telomérico de 87 pb/año en función de los años como fumador, el doble del valor reportado por edad en la población general. Este resultado sugiere que la LT no se ve afectada de manera inmediata por el hábito de fumar, sino que depende de la duración del tabaquismo o de la carga tabáquica total [cantidad de años fumando x cigarrillos por día].

El SM ejerce un impacto prooxidante más significativo que el envejecimiento, ya que este desequilibrio se observa en cada uno de sus componentes<sup>29</sup>. En este trabajo, se demostró que la LTLa disminuye significativamente con la presencia de SM, con cada una de las anomalías del síndrome y con un mayor número de componentes presentes en el individuo, lo que representa un perfil metabólico más grave. En la comparación de los fenotipos NP, OMS y OSM, los individuos OMS mostraron una LTLa intermedia, mientras que los OSM, con peor perfil metabólico, presentaron la LTLa más corta. Estudios previos, como el de Lejawa y colaboradores (2021), también sugieren que los fenotipos OMS tienen características intermedias, aunque no encontraron diferencias significativas en la LT debido a limitaciones en el tamaño muestral y la metodología empleada<sup>30</sup>.

Finalmente, los individuos en el tercil más bajo de LTLa mostraron un mayor riesgo de presentar circunferencia de cintura aumentada, triglicéridos altos, dislipemia, obesidad y SM. Estos hallazgos destacan el potencial del acortamiento telomérico como un biomarcador de riesgo metabólico y sugieren que su prevención podría tener importantes implicaciones clínicas en la reducción del riesgo de enfermeda-

**Figura 4.** Longitud telomérica leucocitaria absoluta media y desvío de los grupos de individuos NP, OMS y OSM.

► LTLa media y desvío del grupo de individuos NP, OMS y OSM; LTLa, longitud telomérica leucocitaria absoluta, Kpb, kilos pares de bases. Análisis estadístico: comparación de medias por regresión lineal, ajustada por factores no modificables (sexo y edad) y por factores de estilo de vida (estado fumador, sedentarismo y consumo de alcohol).

des relacionadas con la edad. Modificar comportamientos como el tabaquismo y mejorar los rasgos metabólicos podría ralentizar el envejecimiento biológico, al establecer la reducción del desgaste telomérico como un objetivo terapéutico para prevenir desregulaciones metabólicas y mejorar la salud.

### Referencias bibliográficas

1. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1093-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.1>
2. Sundström J, Vallhagen E, Risérus U, Byberg L, Zethelius B, Berne C, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1673-1674. <https://doi.org/10.2337/dc06-0664>
3. Inchiostro S, Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Citroni N, Avogaro A. Is the metabolic syndrome a cardiovascular risk factor beyond its specific components? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(25):2465-2466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.019>
4. Elder SJ, Lichtenstein AH, Pittas AG, Roberts SB, Fuss PJ, Greenberg AS, et al. Genetic and environmental influences on factors associated with cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1917-1926. <https://doi.org/10.1194/jlr.P900033-JLR200>
5. Dobson R, Burgess MI, Sprung VS, Irwin A, Hamer M, Jones J, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity: differential effects on myocardial function according to metabolic syndrome, rather than obesity. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(1):153-161. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.151>
6. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Me-

- tabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2569-2575. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0165>
7. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res.* 2005;13(7):1116-1122. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.130>
  8. Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde TL, Aguiñiga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Telomere length and oxidative stress and its relation with metabolic syndrome components in the aging. *Biology (Basel).* 2021;10(4):253. <https://doi.org/10.3390/biology10040253>
  9. Houben JM, Moonen HJ, van Schooten FJ, Hageman GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic Biol Med.* 2008;44(3):235-246. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.001>
  10. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, Penninx BW. Telomere length as a marker of cellular aging is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4607-4615. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1851>
  11. Kawanishi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1019:278-284. <https://doi.org/10.1196/annals.1297.047>
  12. Topiwala A, Taschler B, Ebmeier KP, Smith S, Zhou H, Levey DF, Codd V, Samani NJ, Gelernter J, et al. Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects. *Mol Psychiatry.* 2022;27(10):4001-8. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01690-9>
  13. Barragán R, Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, St-Onge MP, Portolés O, Corella D. Effect of physical activity, smoking, and sleep on telomere length: a systematic review of observational and intervention studies. *J Clin Med.* 2021;11(1):76. <https://doi.org/10.3390/jcm11010076>
  14. Yubero-Serrano E, Delgado-Lista J, Peña-Orihuela P, et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Exp Mol Med.* 2013;45:e28. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.53>
  15. 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;106(25):3143-3421.
  16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, 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; International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
  17. WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. 2000. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
  18. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obesity Res.* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
  19. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8):1381-1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
  20. O'Callaghan NJ, Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biol Proced Online.* 2011;13:3. <https://doi.org/10.1186/1480-9222-13-3>
  21. Lopez-Jaramillo P, Lahera V, Lopez-Lopez J. Epidemic of cardiometabolic diseases: a Latin American point of view. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2011;5(2):119-131. <https://doi.org/10.1177/1753944711403189>
  22. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1702-1713. <https://doi.org/10.1017/S1368980010003320>
  23. Cuevas A, Alvarez V, Carrasco F. Epidemic of metabolic syndrome in Latin America. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(2):134-138. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283449167>
  24. Corna R, Fox A, Ranalli C, Ranalli M, Sandrigo S, Beluzzi C, et al. Prevalence of diabetes, obesity and other cardiovascular risk factors. *Venado Tuerto Study 3 (VT3).* *Rev ALAD.* 2021;11:101-109. <https://doi.org/10.24875/ALAD.21000020>
  25. Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, Starkweather AR, Elmore LW, Filler K, et al. Telomere length: a review of methods for measurement. *Nurs Res.* 2014;63(4):289-299. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000037>
  26. Aviv A, Valdes AM, Spector TD. Human telomere biology: pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2006;35(6):1424-1429. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl169>
  27. Richter T, Proctor C. The role of intracellular peroxide levels on the development and maintenance of telomere-dependent senescence. *Exp Gerontol.* 2007;42(11):1043-1052. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.08.004>
  28. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, Wulaningsih W, PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res.* 2017;158:480-489. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.06.038>
  29. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Peña-Orihuela P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Marin C, et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Exp Mol Med.* 2013;45(6):e28. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.53>
  30. Lejawa M, Osadnik K, Osadnik T, Pawlas N. Association of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotypes with Oxidative Stress Parameters and Telomere Length in Healthy Young Adult Men. *Analysis of the MAGNETIC Study.* *Antioxidants (Basel).* 2021;10(1):93. <https://doi.org/10.3390/antiox10010093>



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional. Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.