

Efectos de la moderada y subsecuente progresiva pérdida de peso

sobre la función metabólica y la biología del tejido adiposo en humanos con obesidad

Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. *Cell Metab.* 2016 April 12; 23(4): 591–601.

La obesidad es asociada con una constelación de anomalías cardiometabólicas incluyendo resistencia a la insulina, disfunción de células β , enfermedad por hígado graso no alcohólico, dislipidemia e hipertensión arterial, así como diabetes tipo 2 y la enfermedad coronaria. La mayoría de las guías de tratamiento, incluyendo aquellas recientemente propuestas por varias sociedades científicas y médicas, recomiendan una pérdida moderada de peso de 5-10% para lograr mejoras en la función metabólica y en la salud. Sin embargo, es mucho más fácil lograr una pérdida de peso de 5% que de 10%, así que es importante entender los beneficios cardiometabólicos que ocurren con una pérdida de peso del 5% y beneficios adicionales si se puede lograr una pérdida de peso mayor.

Los mecanismos responsables de los efectos benéficos de la pérdida de peso en los resultados cardiometabólicos son desconocidos, pero presumiblemente involucran una regresión de los mecanismos responsables de los efectos adversos de la ganancia de peso. Ha sido propuesto que una expansión patológica de la masa del tejido adiposo causa un incremento en la inflamación de este tejido, manifestado por alteraciones en la respuesta inmune celular del tejido adiposo y un incremento de la expresión génica de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, las cuales causan una inflamación sistémica y resistencia a la insulina.

El propósito de este estudio fue conducir un ensayo aleatorio controlado en personas con obesidad y con evidencia de resistencia a la insulina para determinar: **1)** los efectos terapéuticos de la pérdida de peso del 5% en los resultados cardiometabólicos, incluyendo la composición corporal (masa grasa, volumen de grasa intraabdominal y contenidos de triglicéridos intrahepáticos), presión arterial ambulatoria de 24 horas, perfil de lípidos sanguíneos, función de las células β y la sensibilidad a la insulina en multiórgano (tejido adiposo, hígado y músculo); **2)** si los beneficios cardiometabólicos inducidos por la pérdida de peso del 5% están asociados con una reducción sistémica o del tejido adiposo subcutáneo de los marcadores inflamatorios; y **3)** los efectos progresivos de la pérdida de peso del 5%, 10% y 15% sobre los resultados cardiometabólicos y el perfil de la expresión génica del tejido adiposo.

Resultados y discusión

Los objetivos de la pérdida de peso fueron logrados efectivamente

Cuarenta hombres y mujeres sedentarios (<2 horas de ejercicio/semana) (44 ± 12 años) que eran obesos (Índice de Masa Corporal = $37,9 \pm 4,3$ kg/m²) participaron en este estudio. Diecinueve sujetos en el grupo de pérdida de peso lograron la pérdida de peso objetivo inicial del 5% ($5,1 \pm 0,9\%$ de pérdida de peso real); 9 de estos sujetos lograron con éxito los objetivos de pérdida de peso subsiguientes de ~10% y ~15% (las pérdidas de peso medias reales alcanzadas fueron $10,8 \pm 1,3\%$ y $16,4 \pm 2,1\%$).

La pérdida de peso del 5% mejora la composición corporal y múltiples factores de riesgo de enfermedades cardiometabólicas y la pérdida de peso progresiva genera más beneficios.

Con la pérdida de peso del 5% se logró una disminución de $8 \pm 3\%$ de la masa grasa, $7 \pm 12\%$ del volumen del tejido adiposo intraabdominal, $40 \pm 21\%$ del contenido intrahepático de triglicéridos y $2 \pm 2\%$ de la masa libre de grasa. Se obtuvo disminución de algunos factores de riesgo cardiometabólicos (glucosa, insulina, triglicéridos, alanin-transaminasa y leptina). También disminuyó la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica. Con la pérdida de peso del 16%, disminuyó la proteína C reactiva, los ácidos grasos libres y aumentaron los niveles de adiponectina.

La pérdida de peso del 5% mejora la sensibilidad a la insulina en múltiples órganos, y la pérdida de peso progresiva tiene efectos específicos en órganos.

Los resultados obtenidos de las pruebas sensibles órgano-específicas de la acción a la insulina fueron satisfactorios ya que incrementó la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, hígado y músculo.

Estos datos muestran que la relación entre la pérdida de peso y la mejora de la sensibilidad a la insulina es específica del órgano; los beneficios máximos en la supresión mediada por insulina de la producción de glucosa hepática y la actividad lipolítica del tejido adiposo ocurren después de una pérdida de peso del 5%, mientras que la captación de glucosa muscular estimulada por insulina continúa aumentando con mayores cantidades de pérdida de peso.

La pérdida de peso incrementa el aclaramiento de la insulina y mejora la función de las células β .

La pérdida de peso del 5% mejoró la función general de las células β , determinada por una evaluación de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de glucosa en relación con la sensibilidad a la insulina.

La pérdida de peso progresiva disminuyó el AUC (área bajo la curva de concentración vs. tiempo) de la insulina durante la OGTT (prueba de tolerancia a la glucosa) después de una pérdida de peso del 16%, pero no afectó la respuesta secretora de insulina a la glucosa plasmática.

La disminución de la insulina plasmática se debió principalmente a un aumento en el aclaramiento de insulina, no a una disminución en la secreción de insulina. El índice general de función de las células β aumentó con la pérdida de peso progresiva junto con la mejora en la sensibilidad a la insulina muscular.

La pérdida de peso 5% no afecta los marcadores de inflamación del tejido adiposo sistémico o subcutáneo, pero la pérdida de peso progresiva provoca cambios progresivos en las vías metabólicas del tejido adiposo subcutáneo involucradas en la regulación del metabolismo de los lípidos, la remodelación de la matriz extracelular y el estrés oxidativo.

La pérdida de peso del 5% no redujo las concentraciones plasmáticas de varios marcadores inflamatorios circulantes, como IL-6, MCP1, PCR o recuento de leucocitos y no alteró significativamente, o tendió a aumentar, la expresión génica del tejido adiposo subcutáneo de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), quimiocinas principales (MCP1 y reguladas en la activación de células T normales expresadas y secretadas [RANTES]) y marcadores de macrófagos (CD68 y EMR1).

La pérdida de peso reguló significativamente la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y el estrés oxidativo. La pérdida de peso progresiva provocó un aumento progresivo en la expresión de genes involucrados en el flujo de colesterol dentro del tejido adiposo subcutáneo y una disminución progresiva en la expresión de genes involucrados en la síntesis de lípidos, la remodelación de la MEC y el estrés oxidativo en el tejido adiposo. Además, la pérdida progresiva de peso disminuyó moderadamente (COL3A1) o no afectó (COL1A1 y COL6A1) la expresión génica de los marcadores estructurales de la MEC y disminuyó la expresión génica de marcadores seleccionados de adipogénesis (PPARG y CEBPA) en el tejido adiposo subcutáneo.

La pérdida de peso progresiva tendió a regular a la baja la expresión de genes implicados en la inflamación en el tejido adiposo subcutáneo después de una pérdida de peso del 11% al 16%.

EFFECTO DEL EFECTO DEL 5% DE LA PÉRDIDA DE PESO SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS

	Mantenimiento del peso (n=14)		Pérdida de peso (n=9)		Efecto del tiempo Valor de P
	Basal	Mantenimiento del peso	Basal	Pérdida de peso 5%	
Peso (kg)	106.6 ± 15.0	106.7 ± 14.7	106.2 ± 16.8	100.8 ± 16.2*	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m²)	37.9 ± 4.4	38.0 ± 4.4	37.8 ± 4.4	35.9 ± 4.3*	<0.001
Grasa corporal (%)	45.4 ± 6.3	45.6 ± 6.5	47.9 ± 4.9	46.3 ± 5.2*	<0.001
Masa grasa (kg)	48.7 ± 11.6	49.0 ± 11.8	51.0 ± 10.1	46.7 ± 9.6*	<0.001
Masa libre grasa (kg)	57.1 (53.3, 63.4)	56.9 (53.2, 62.4)	53.0 (46.7, 56.8)	51.5 (47.0, 55.5)*	0.032
Tejido adiposo intraabdominal (cm³)	456 ± 593	1585 ± 733*	1409 ± 508	1294 ± 431*	0.004
Triglicéridos hepáticos (%)	7.5 (4.1, 16.2)	6.0 (3.4, 16.8)	6.7 (3.3, 11.2)	3.8 (1.5, 7.8)*	0.023
Ácidos grasos libres, basal (mmol/L)	0.48 (0.40, 0.52)	0.49 (0.44, 0.59)	0.55 (0.47, 0.58)	0.54 (0.45, 0.66)	0.341
Glucosa, basal (mg/dL)	98 (91, 101)	98 (93, 104)	95 (92, 103)	91 (88, 96)*†	0.040
Insulina, basal (mU/L)	20.6 (15.7, 29.0)	21.3 (19.1, 26.7)	16.7 (13.3, 22.6)	15.0 (9.6, 18.9)*†	0.028
PAS, 24 horas (mmHg)	117 ± 12	121 ± 13	122 ± 11	118 ± 11*	0.028
PAD, 24 horas (mmHg)	67 (58, 72)	67 (65, 72)	72 (66, 77)	71 (66, 74)	0.176
FC, 24 horas (lpm)	78 ± 9	79 ± 6	78 ± 9	74 ± 9*	0.034
Triglicéridos (mg/dL)	107 (86, 141)	114 (63, 158)	153 (106, 201)	105 (69, 162)*	0.023
HDL-colesterol (mg/dL)	47 ± 17	46 ± 15	41 ± 8	40 ± 7	0.724
LDL-colesterol (mg/dL)	19 (88, 136)	105 (91, 114)	100 (90, 126)	98 (86, 121)	0.888
Alanin-transaminasa (U/L)	17.0 (12.5, 30.5)	17.0 (14.8, 25.5)	18.0 (13.5, 23.5)	15.0 (12.0, 17.0)*†	0.048
Leptina (ng/mL)	5 (25.9,48.8)	40.4 (27.9, 55.9)	47.3 (25.2, 57.8)	38.2 (26.7, 46.2)*	0.006
Adiponectina (µg/mL)	36 (2.38, 8.31)	4.89 (2.88, 8.95)	6.06 (4.58, 6.85)	6.06 (4.72, 7.44)	0.408
Proteína C reactiva (mg/L)	3.59 (1.21, 4.92)	4.36 (8.21, 6.13)	3.70 (2.34, 5.90)	4.68 (2.38, 7.30)	0.538
Interleucina 6 (ng/mL)	2.5 ± 1.0	2.7 ± 1.5	2.0 ± 0.5	2.2 ± 0.7	0.909
MCP-1 (pg/mL)	150 (125, 194)	174 (149, 190)*	136 (115, 168)	144 (123, 166)*	0.260
Conteo de CB (10³/mL)	6.2 ± 1.4	6.1 ± 1.7	6.8 ± 1.8	7.0 ± 1.7	0.466

Los datos son medidas ± SD para variables distribuidas normalmente o medianas (cuartil 1, cuartil 3) para variables no distribuidas normalmente. El efecto del tiempo (antes vs. después) y las diferencias entre grupos (mantenimiento de peso vs. pérdida de peso) se evaluaron con análisis de varianza de medidas repetidas para variables con distribución normal o la prueba de Friedman para variables con distribución no normal. Las interacciones significativas de tiempo por grupo fueron seguidas por pruebas post hoc apropiadas dentro y entre grupos.

*P<0.05 vs. basal;
†P<0.05 grupo de mantenimiento del peso después de la intervención. No hubo diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio.

Abreviaciones: PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; FC: Frecuencia Cardíaca; HDL: *High-Density Lipoprotein*; LDL: *Low-Density Lipoprotein*; MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*; CB: Células Blancas.

EFFECTO DE LA PÉRDIDA PROGRESIVA DE PESO SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS

	Pérdida progresiva de peso (n=9)				Efecto del tiempo Valor de P
	Basal	5%	11%	16%	
Peso (kg)†	103.8 ± 16.4	97.9 ± 15.7*	92.5 ± 14.4*	87.0 ± 14.9*	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m²)†	37.7 ± 4.5	35.5 ± 4.3*	33.6 ± 3.9*	31.6 ± 4.1*	<0.001
Grasa corporal (%)†	48.3 ± 4.3	46.3 ± 4.8*	44.2 ± 4.5*	42.2 ± 5.0*	<0.001
Masa grasa (kg)†	50.3 ± 10.2	45.4 ± 9.6*	41.1 ± 8.6*	36.9 ± 8.8*	<0.001
Masa libre grasa (kg)†	53.0 (46.3, 55.6)	51.5 (45.7, 54.1)*	50.2 (45.2, 53.2)*	49.0 (44.1, 51.4)*	<0.001
Tejido adiposo intraabdominal (cm³)†	1656 ± 559	1501 ± 469	1277 ± 474*	1154 ± 457*	<0.001
Triglicéridos hepáticos (%)†	8.5 (3.9, 25.9)	7.4 (3.0, 12.5)*	4.1 (1.1, 10.2)*	3.0 (1.1, 5.2)*	<0.001
Ácidos grasos libres, basal (mmol/L)†	0.56 (0.55, 0.65)	0.56 (0.48, 0.64)	0.49 (0.46, 0.58)	0.47 (0.44, 0.55)*	0.050
Glucosa, basal (mg/dL)†	92.7 ± 8.9	89.4 ± 4.9	89.3 ± 5.7	88.6 ± 2.7	0.288
Insulina, basal (mU/L)†	18.3 ± 7.7	15.5 ± 6.1	12.6 ± 5.5*	9.5 ± 2.8*	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)†	153 ± 56	130 ± 71	110 ± 59*	97 ± 39*	0.003
HDL-colesterol (mg/dL)†	43 ± 10	41 ± 7	42 ± 7	44 ± 7	0.261
LDL-colesterol (mg/dL)†	115 (95, 135)	98 (91, 127)	101 (90, 136)	91 (85, 125)	0.162
Alanin-transaminasa (U/L)†	18.0 (11.5, 25.0)	15.0 (12.0, 16.5)	11.0 (10.0, 16.0)	11.0 (9.5, 14.5)*	0.015
Leptina (ng/mL)†	43.0 ± 13.5	32.8 ± 13.6*	27.1 ± 9.9*	18.6 ± 6.5*	<0.001
Adiponectina (µg/mL)†‡	6.23 ± 2.73	6.34 ± 2.35	6.87 ± 2.63	8.30 ± 3.51*	<0.001
Proteína C reactiva (mg/L)†‡	4.69 (3.44, 7.84)	4.74 (2.40, 11.24)	5.47 (2.27, 8.30)	3.14 (1.01, 4.43)*	0.019
Interleucina 6 (ng/mL)	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.8	2.1 ± 0.7	2.3 ± 1.0	0.826
MCP-1 (pg/mL)	136 (124, 159)	144 (127, 162)	140 (122, 153)	138 (129, 173)	0.790
Conteo de CB (10³/mL)	6.8 ± 1.4	7.5 ± 1.5	7.4 ± 1.8	6.8 ± 1.3	0.056

Los datos son medidas ± SD para variables distribuidas normalmente o medianas (cuartil 1, cuartil 3) para variables no distribuidas normalmente. El efecto principal del tiempo se evaluó con análisis de varianza de medidas repetidas para variables normalmente distribuidas o la prueba de Friedman para variables no normalmente distribuidas. Los efectos significativos del tiempo fueron seguidos por contrastes simples para evaluar las diferencias desde la línea de base y el análisis de tendencias para evaluar los componentes lineales, cuadráticos y cúbicos del cambio general relacionado con el tiempo.

*P<0.05 vs. basal
†P<0.05 por componente lineal
‡P<0.05 por componente cuadrática

Abreviaciones: HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1; CB: Células Blancas.

EFEECTO DE LA PÉRDIDA PROGRESIVA DE PESO SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS

	Pérdida progresiva de peso (n=9)				Efecto del tiempo Valor de P
	Basal	5%	11%	16%	
Glucosa, 2 horas (mg/dL)	132.6 ± 24.6	136.8 ± 29.1	140.2 ± 24.0	143.8 ± 37.3	0.659
Glucosa, AUC (mg/dL-min)	16558 (15031, 18463)	15790 (15190, 18785)	17300 (15772, 19977)	16665 (16211, 18812)	0.182
Insulina, AUC (mU/L-min)	12365 (9025, 21012)	12950 (7352, 17370)	11137 (7965, 17654)	9534 (6548, 14417)*	0.024
Rango de secreción de insulina, AUC (pmol/L)	33269 ± 9105	33550 ± 9246	33952 ± 10172	31648 ± 8859	0.727
Φ-estática (10 ⁹ /min)	67.1 (51.5, 113.4)	59.7 (53.8, 118.7)	70.5 (62.0, 74.8)	69.4 (57.1, 84.4)	0.865
Φ-dinámica (10 ⁹)	1264 (735, 1861)	1206 (769, 1985)	1125 (981, 1605)	1243 (769, 1390)	0.435
Φ-total (10 ⁹ /min)	36.1 ± 9.3	35.7 ± 7.6	38.3 ± 9.1	36.7 ± 10.1	0.839
Rango de aclaramiento de la insulina (pools/min) †	0.36 ± 0.09	0.40 ± 0.12	0.41 ± 0.11	0.48 ± 0.14*	0.016
Función de las células β ^a	6860 ± 4808	8130 ± 3565	10607 ± 2508*	11107 ± 2666*	0.003
Palmitato basal Ra (μmol/kg FFM-min)†	2.7 ± 1.1	2.4 ± 1.0	2.0 ± 0.5*	1.9 ± 0.4*	0.022
Supresión de palmitato Ra (%)†‡	53 ± 12	63 ± 14*	67 ± 11*	62 ± 15*	0.006
Glucosa basal Ra (μmol/kg FFM-min)	16.8 ± 2.3	16.3 ± 2.3	16.4 ± 2.8	16.1 ± 1.3	0.573
Supresión de glucosa Ra (%)†	71 ± 13	77 ± 10*	76 ± 11*	80 ± 6*	0.028
Glucosa basal Rd (μmol/kg FFM-min)	17.2 ± 2.3	16.7 ± 2.3	16.8 ± 2.8	16.5 ± 1.3	0.530
Estimulación de glucosa Rd (%)†	168 (94, 297)	207 (149, 306)*	326 (233, 379)*	311 (248, 388)*	0.009

Los datos son medidas ± SD para variables distribuidas normalmente o medianas (cuartil 1, cuartil 3) para variables no distribuidas normalmente. El efecto principal del tiempo se evaluó con análisis de varianza de medidas repetidas para variables normalmente distribuidas o la prueba de Friedman para variables no normalmente distribuidas. Los efectos significativos del tiempo fueron seguidos por contrastes simples para evaluar las diferencias desde la línea de base y el análisis de tendencias para evaluar los componentes lineales, cuadráticos y cúbicos del cambio general relacionado con el tiempo.

*P<0.05 vs. basal
†P<0.05 por componente lineal
‡P<0.05 por componente cuadrática

a Se calculó un índice de la función de las células β como el producto del Φ-total evaluado durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa y el aumento de la glucosa Rd durante la infusión de insulina en dosis altas (etapa 2) del procedimiento de pinzamiento.

Abreviaciones: AUC: Área Bajo la Curva de concentración vs. tiempo; RA: Tasa de Aparición; FFM: Masa Libre de Grasa; RD: Tasa de Desaparición.