

## DNA damage in obesity: a short review

**Dr. Ioannis A. Delimaris**

Dr. Med. Sci, MSc (ClinChem), BSc (BiolSc), PGCE, QTS.

Biologist NKUA, Athens, Attica

E-mail: [dr.i.delimaris@gmail.com](mailto:dr.i.delimaris@gmail.com)

### Abstract

The purpose of this study is to provide a brief literature review so as to investigate the potential relationship between DNA damage and obesity. The study material included topic articles found in international databases such as Google Scholar and Pubmed, using the appropriate keywords: DNA damage, obesity, body-mass index, oxidative stress, and a combination of these. People with obesity appear to be more likely to show increased levels of DNA damage, as documented by the use of many biological markers. However, additional well-designed molecular epidemiology studies are needed to further clarify this relationship.

**Keywords:** DNA damage, obesity , body-mass index, BMI, oxidative stress, biomarkers.

---

### Βλάβη του DNA στην παχυσαρκία: μια σύντομη ανασκόπηση

**Δρ. Ιωάννης Α. Δελημάρης**

Dr. Med. Sci, MSc (ClinChem), BSc (BiolSc), PGCE, QTS.

Βιολόγος ΕΚΠΑ, Αθήνα, Αττική

E-mail: [dr.i.delimaris@gmail.com](mailto:dr.i.delimaris@gmail.com)

### Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη διερεύνηση της δυνητικής σχέσης μεταξύ των βλαβών DNA και της παχυσαρκίας. Το υλικό μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα, που βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και Pubmed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: DNA damage, obesity, body-mass index, oxidative stress (βλάβες DNA, παχυσαρκία, δείκτης μάζας σώματος, οξειδωτικό stress) , καθώς και ένα συνδυασμό αυτών. Φαίνεται ότι τα άτομα με παχυσαρκία έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA, όπως τεκμηριώνεται με τη χρήση πολλών βιολογικών δεικτών (biomarkers). Ωστόσο, απαιτούνται επιπρόσθετες καλά σχεδιασμένες μελέτες μοριακής επιδημιολογίας για την περαιτέρω διαλεύκανση της σχέσης.

**Λέξεις ευρετηρίου:** DNA damage, obesity , body-mass index, BMI, oxidative stress, biomarkers.

## 1. Εισαγωγή

Οι βλάβες (ή βλάβη) του DNA (DNA damage) ορίζονται ως μεταβολές στη δομή του DNA που είναι ικανές να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη (Kaufmann & Paules, 1996) και μπορεί να συμβούν ως αποτέλεσμα των ενδογενών μεταβολικών αντιδράσεων του κυττάρου, της αντιγραφής ή από εξωγενείς πηγές όπως η ακτινοβολία και διάφορες χημικές ενώσεις (Mehta & Haber, 2014). Επίσης, θεωρείται ότι οι υπερβολικά αυξημένες συγκεντρώσεις ελευθέρων ριζών και το έντονο οξειδωτικό στρες κατά τη διάρκεια μιας χρόνιας φλεγμονής μπορεί να διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην εμφάνιση βλαβών στο DNA (Kawanishi, et al., 2006).

Ένα άτομο θεωρείται ότι έχει παχυσαρκία αν ο δείκτης μάζας σώματος [ $\Delta\text{M}\Sigma = (\text{μάζα σε kg}) / (\text{ύψος σε m})^2$ ] είναι 30-35 (ή μεγαλύτερος) και υπερβαρότητα αν ο  $\Delta\text{M}\Sigma$  είναι 25-29,9. Ο  $\Delta\text{M}\Sigma$  έως 25 είναι ο "επιθυμητός" (Nuttall, 2015). Πολλές έρευνες έχουν διεξαχθεί αναφορικά με τη σχέση της παχυσαρκίας με το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή (Fernández-Sánchez et al. 2011· Delimaris, 2011· Delimaris & Piperakis, 2014), ωστόσο λίγα είναι γνωστά αναφορικά με την πιθανή σχέση των βλαβών DNA και της παχυσαρκίας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη διερεύνηση της δυνητικής σχέσης μεταξύ των βλαβών DNA και της παχυσαρκίας. Το υλικό μελέτης περιελάμβανε άρθρα σχετικά με το θέμα, που βρέθηκαν σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως οι Google Scholar και Pubmed, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις-κλειδιά: DNA damage, obesity, body-mass index, oxidative stress (βλάβες DNA, παχυσαρκία, δείκτης μάζας σώματος, οξειδωτικό stress), καθώς και ένα συνδυασμό αυτών.

## 2. Βλάβες στο DNA και παχυσαρκία

Είναι αξιοπρόσεκτο ότι η έρευνα των Cerda, et al. (2014) αναφέρει ότι τα κυκλοφορούντα μονοπύρηνια κύτταρα ατόμων με παχυσαρκία παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων και αυξημένες συγκεντρώσεις παραπροϊόντων οξειδωτικού στρες όπως η οξειδωμένη και εξαιρετικά μεταλλαξογόνος βάση 8-οξο-7,8-διϋδρο-2'-δεοξυγουανασίνη (εν συντομία 8-OHdG, βιοδείκτης της βλάβης του DNA). Τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν επίσης ορμονικές μεταβολές ως συνέπεια της αύξησης του σωματικού λίπους και αυτές οι ορμονικές αλλοιώσεις έχουν εμπλακεί στην μεταβολή των διαφόρων μηχανισμών μεταγωγής σήματος και στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Επιπλέον, σύμφωνα με τη μελέτη των Usman & Volpi (2018), υποστηρίζεται ότι η παχυσαρκία προκαλεί μια ανισορροπία στη ρύθμιση της φυσιολογικής λειτουργίας του λιπώδους ιστού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, δυσλιπιδαιμίας και φλεγμονής. Αυτές οι καταστάσεις προάγουν τη δημιουργία οξειδωτικού στρες, το οποίο επιδεινώνεται στην παχυσαρκία από τη μείωση των αντιοξειδωτικών αμυντικών συστημάτων. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να έχει αξιοσημείωτη επίδραση στο DNA, προκαλώντας σε αυτό μεταλλαξογόνες αλλοιώσεις και επιταχυνόμενη γήρανση του γονιδιώματος.

Επίσης, στην έρευνα των Setayesh, et al. (2014) εξετάστηκε αν η απώλεια βάρους βελτιώνει την ακεραιότητα του γενετικού υλικού. Ο περιορισμός της πρόσληψης θερμίδων σε υπέρβαρα ποντίκια οδήγησε σε απώλεια βάρους, η οποία ήταν παράλληλη με τη μείωση της βλάβης στο DNA. Συγχρόνως, τα αποτελέσματα των βιοχημικών αναλύσεων έδειξαν ότι η ελάττωση της βλάβης του DNA σχετίζεται με μείωση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης. Όπως προκύπτει, η μελέτη δείχνει ότι η απώλεια βάρους μπορεί να αποτρέψει τις σχετικές με την παχυσαρκία αρνητικές επιδράσεις στην υγεία λόγω της μείωσης της συνολικής βλάβης του DNA. Ας σημειωθεί ακόμη ότι στη μελέτη των Donmez-Altuntas, et al. (2014) παρατηρήθηκε αύξηση της βλάβης του DNA σε παχύσαρκα άτομα (ομάδα ελέγχου) συγκριτικά με νορμοβαρή (μάρτυρες), καθώς επίσης και θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βλάβης του DNA και του δείκτη μάζας σώματος στα παχύσαρκα άτομα, υποδηλώνοντας έτσι ότι η παχυσαρκία ενδεχομένως προκαλεί μια αύξηση της βλάβης του DNA.

Ιδιαίτερα σημαντικό θεωρείται ότι σε μια ερευνητική εργασία αναφορικά με τη διερεύνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ της βλάβης του DNA και της παχυσαρκίας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, οι Al-Aubaidy & Jelinek (2011) κατέληξαν σε αποτελέσματα που υποδεικνύουν ότι η 8-υδροξυ 2'-δεοξυγουανοσίνη του ορού αυξάνεται ήδη στον προδιαβήτη, υποδηλώνοντας έτσι ότι υπάρχει βλάβη DNA ακόμα και παρουσία μιας μικρής αύξησης των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Η στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της 8-OHdG ορού και του δείκτη μάζας σώματος στα διαβητικά άτομα υποδεικνύει ότι η παχυσαρκία ίσως έχει μια αθροιστική επίδραση στην αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος που συμβάλλει στη βλάβη του DNA. Αξίζει να τονιστεί η σημασία της μελέτης των Bankoglu, et al. (2014) σκοπός της οποίας ήταν η σύγκριση της βλάβης του DNA πριν και μετά τη βαριατρική χειρουργική σε παχύσαρκους ασθενείς. Τα ευρήματά της έρευνας έδειξαν μια μειωμένη καταστροφή του DNA στα λεμφοκύτταρα παχύσαρκων ασθενών μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Επιπροσθέτως, στη μελέτη των Scarpato, et al. (2011) δείχτηκε ότι τα κύτταρα του περιφερικού αίματος υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα θραύσεων διπλής αλυσίδας DNA (DSBs). Επίσης, οι μέσες τιμές των δεικτών φλεγμονής ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ήταν σημαντικά υψηλότερες στα παχύσαρκα και τα υπέρβαρα παιδιά (ομάδα ελέγχου) συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όπως προκύπτει σύμφωνα με τους Scarpato, et al. (2011) ο χαρακτηρισμός της φλεγμονής της παιδικής παχυσαρκίας θα μπορούσε να εφαρμοστεί χρησιμοποιώντας μοριακούς δείκτες της βλάβης του DNA.

### **3. Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι τα άτομα με παχυσαρκία έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα βλαβών στο DNA, όπως τεκμηριώνεται με τη χρήση πολλών βιολογικών δεικτών (biomarkers). Ωστόσο, απαιτούνται επιπρόσθετες καλά σχεδιασμένες μελέτες

μοριακής επιδημιολογίας για την περαιτέρω διαλεύκανση της σχέσης, η οποία έχει ιδιαίτερη σημασία για τη δημόσια υγεία.

#### 4. Βιβλιογραφία

1. Al-Aubaidy, H. A., & Jelinek, H. F. (2011). Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*, 164(6), 899-904.
2. Bankoglu, E. E., Arnold, C., Hering, I., Hankir, M., Seyfried, F., & Stopper, H. (2018). Decreased chromosomal damage in lymphocytes of obese patients after bariatric surgery. *Scientific reports*, 8(1), 11195.
3. Cerdá, C., Sánchez, C., Climent, B., Vázquez, A., Iradi, A., El Amrani, F., ... & Sáez, G. T. (2014). Oxidative stress and DNA damage in obesity-related tumorigenesis. In *Oxidative Stress and Inflammation in Non-communicable Diseases-Molecular Mechanisms and Perspectives in Therapeutics* (pp. 5-17). Springer, Cham.
4. Delimaris, I. (2011). The role of nutrition in the prevention of LDL-oxidation: a short-review. *E-Journal of Science and Technology*, 6, 7-74.
5. Delimaris, I., & Piperakis, S. M. (2014). The importance of nutritional factors on human male fertility: a toxicological approach. *Journal of Translational Toxicology*, 1(1), 52-59.
6. Donmez-Altuntas, H., Sahin, F., Bayram, F., Bitgen, N., Mert, M., Guclu, K., ... & Diri, H. (2014). Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 771, 30-36.
7. Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., ... & Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*, 12(5), 3117-3132.
8. Kaufmann, W. K., & Paules, R. S. (1996). DNA damage and cell cycle checkpoints. *The FASEB Journal*, 10(2), 238-247.
9. Kawanishi, S., Hiraku, Y., Pinlaor, S., & Ma, N. (2006). Oxidative and nitrate DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biological chemistry*, 387(4), 365-372.

10. Mehta, A., & Haber, J. E. (2014). Sources of DNA double-strand breaks and models of recombinational DNA repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(9), a016428.
11. Nuttall, F. Q. (2015). Body mass index: obesity, BMI, and health: a critical review. *Nutrition today*, 50(3), 117.
12. Scarpato, R., Verola, C., Fabiani, B., Bianchi, V., Saggese, G., & Federico, G. (2011). Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the  $\gamma$ -H2AX focus assay and micronucleus test. *The FASEB Journal*, 25(2), 685-693.
13. Setayesh, T., Mišák, M., Langie, S. A., Godschalk, R., Waldherr, M., Bauer, T., ... & Haslberger, A. (2019). Impact of Weight Loss Strategies on Obesity Induced DNA Damage. *Molecular nutrition & food research*, 1900045.
14. Usman, M., & Volpi, E. V. (2018). DNA damage in obesity: Initiator, promoter and predictor of cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 778, 23-37.