

## POLIMORFISMO GLY972ARG DEL GEN IRS1 EN PACIENTES CON OBESIDAD MORBIDA

Hellen Rangel<sup>1</sup> , Gleinys Fernández<sup>2</sup> , José Pestana<sup>3</sup> ,  
Gustavo Benítez Pérez<sup>4</sup> , María Fátima Garces<sup>5</sup> .

<sup>1</sup>Licenciado en Bioanálisis. Profesor Instructivo de la Cátedra de Bioquímica "B" de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. <sup>2</sup>Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. <sup>3</sup>Médico Cirujano, Especialista en cirugía bariátrica, Clínica Sanatrix, Chacao, Miranda. <sup>4</sup>Médico Cirujano, Dr. en Gerencia, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Jefe del Departamento de Cirugía HUC-UCV. <sup>5</sup>Licenciada en Bioanálisis, Doctor en Bioquímica. Profesor Titular. Cátedra de Bioquímica "A". Directora del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 12 mayo 2023. Aceptado: 10 junio 2023

### RESUMEN:

**Introducción:** Existen numerosos genes asociados a enfermedades metabólicas, entre estos se encuentran el gen codificante del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) (rs1801278), que es un componente importante de la cascada de transducción de señales de la insulina y podría estar relacionado con las alteraciones de los parámetros bioquímicos asociados al síndrome metabólico. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 y la obesidad y/o resistencia a la insulina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica del Hospital Universitario de Caracas. **Materiales y Métodos:** La población estuvo conformada por 96 individuos con obesidad mórbida y 125 individuos normopeso, como grupo control. Se realizaron mediciones antropométricas, determinaciones bioquímicas y moleculares. La determinación de los polimorfismos fue realizada mediante técnicas de PCR-RFLP. **Resultados y Discusión:** En los pacientes las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol y triglicéridos disminuyeron posterior a la cirugía con una diferencia estadísticamente significativa. Los individuos con el genotipo heterocigoto Gly/Arg, del gen IRS1, presentaron concentraciones de insulina basal más elevadas ( $30,67 \pm 32,39$ ), con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los individuos con el genotipo Gly/Gly ( $15,10 \pm 12,45$   $\mu$ UI/mL), presentando, además, los portadores de este genotipo mayor riesgo a presentar obesidad y resistencia a insulina (RI) (2,51 IC 95%=1,28-4,98). **Conclusión:** La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad mórbida, los pacientes pierden peso rápidamente después de la cirugía y está vinculado a una mejora significativa en el control metabólico, disminuyendo las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos e incrementando las concentraciones de HDL-C. Los resultados sugieren una posible asociación entre la presencia del genotipo Gly972Arg del gen IRS1 con obesidad y resistencia a la insulina.

**Palabras clave:** Cirugía bariátrica, Polimorfismo, IRS1, obesidad, resistencia a la insulina.

## POLYMORPHISM GLY972ARG OF THE IRS-1 GENE IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY

### ABSTRACT

**Introduction:** There are numerous genes associated with metabolic diseases, among these are the gene encoding insulin receptor substrate 1 (IRS1) (rs1801278), which is an important component of the insulin signal transduction cascade and could be related with alterations in biochemical parameters associated with metabolic syndrome. **Objective:** To evaluate the association between the Gly972Arg polymorphism of the IRS1 gene and obesity and/or insulin resistance in patients with morbid obesity undergoing bariatric surgery at the University Hospital of Caracas. **Materials and Methods:** The population was made up of 96 individuals with morbid obesity and 125 normal weight individuals, as a control group. Anthropometric measurements, biochemical and molecular determinations were carried out. The determination of polymorphisms was carried out using PCR-RFLP techniques. **Results and Discussion:** In the patients, the concentrations of glucose, insulin, cholesterol and triglycerides decreased after surgery with a statistically significant difference. Individuals with the heterozygous genotype Gly/Arg, of the IRS1 gene, presented higher basal insulin concentrations ( $30.67 \pm 32.39$ ), with a statistically significant difference compared to individuals with the Gly/Gly genotype ( $15, 10 \pm 12.45$   $\mu$ U/mL), also presenting carriers of this genotype with a higher risk of obesity and insulin resistance (IR) (2.51 95% CI=1.28-4.98). **Conclusion:** Bariatric surgery is an effective treatment for morbid obesity, patients lose weight rapidly after surgery and is linked to a significant improvement in metabolic control, decreasing concentrations of glucose, insulin, total cholesterol and triglycerides and increasing HDL-C concentrations. The results suggest a possible association between the presence of the Gly972Arg genotype of the IRS1 gene with obesity and insulin resistance.

**Keywords:** Bariatric surgery, Polymorphism, IRS1, obesity, insulin resistance.

Solicitar copia a: María Fátima Garces (mariafatimagarcesdasilva@gmail.com)

## Introducción

La obesidad es un grave problema de salud pública porque es importante factor de riesgo para enfermedades no transmisibles, que son las de mayor carga de morbimortalidad en el mundo (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una enfermedad crónica no transmisible (ECNT) que inicia a edades tempranas, con un origen multicausal. En el 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso (39% de los hombres y un 40% de las mujeres %), de los cuales, más de 650 millones (13%) eran obesos (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) (2).

Según las cifras de la Federación Mundial de Obesidad mil millones de personas en todo el mundo, incluyendo 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 7 hombres, vivirán con obesidad para 2030, estimando que Bermudas, Estados Unidos, Puerto Rico y República Dominicana encabezan la lista de los primeros países con obesidad, mientras Venezuela se encuentra entre los países con menor incidencia de obesidad con 32% (3).

El síndrome metabólico (SM) se considera un estado fisiopatológico crónico y progresivo, que representa a un grupo de factores de riesgo como dislipidemia aterógena (trastorno de los lípidos que favorece la aterosclerosis), altas cifras de presión arterial (HTA), resistencia a la insulina (RI) con o sin hiperglicemia, obesidad abdominal, estado pro-trombótico y bajo grado de inflamación crónica, que incrementan el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) y enfermedad cardiovascular (ECV) (4).

Diferentes estudios muestran que el SM está influenciado por un fuerte componente genético, con gran variabilidad en diferentes grupos étnicos. Recientemente, se ha demostrado que el efecto de la interacción entre factores genéticos y ambientales es mayor que el de estos componentes por separado (5).

Dada la importancia y la gran diversidad de proteínas que participan en el transporte y en el metabolismo de los lípidos, es de esperar que cualquier defecto en los genes codificantes para estas proteínas constituyan condicionantes genéticos que pueden, o no, predisponer la aparición de dislipidemias y traer como consecuencia la aparición o desarrollo de enfermedades cardiovasculares (6).

Debido a la heterogeneidad genética que interviene en el desarrollo de la obesidad mórbida, se seleccionó de el

gen IRS1 que codifica la proteína Sustrato del Receptor de Insulina 1 (IRS-1), localizado en el cromosoma 2 (2q36), cuyos polimorfismos afectan el equilibrio de los carbohidratos y/o de los lípidos y está asociado a SM. El IRS-1 se expresa de forma ubicua en los tejidos que son responsables de la producción y captación de glucosa, como el hígado, el músculo esquelético y las células  $\beta$ -pancreáticas. Almind y colaboradores (7) describieron por primera vez el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 (rs1801278, Gly972Arg), caracterizado por la sustitución del nucleótido Guanina por Adenina en el exón 1, codón 972, el cual genera un cambio de aminoácido, glicina por arginina (Gly/Arg), en la posición 972 de la proteína IRS-1. En pacientes con DMT 2 este polimorfismo posee una frecuencia 3 veces mayor con respecto al grupo control (7).

La proteína IRS-1 actúa de intermediario entre el receptor de la insulina y la cascada de señales que determinan la incorporación a la membrana de la proteína GLUT-4, la cual es una proteína transportadora de glucosa, regulada por la insulina en cuya ausencia las membranas son impenetrables a la glucosa (7).

Por otro lado, algunos estudios han tratado de establecer la relación entre la presencia de polimorfismos de genes asociados a obesidad en pacientes sometidos a cirugía bariátrica (CB), la cual es recomendada por consenso, a pacientes con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a los 40 kg/m<sup>2</sup> (obesidad mórbida) o en pacientes con un IMC igual o mayor 35 kg/m<sup>2</sup>, con comorbilidades asociadas. Sin embargo, el cirujano desconoce con frecuencia los aspectos genéticos que debe considerar al momento de evaluar a un individuo obeso, principalmente si éste cuenta con antecedentes familiares o sospecha de alteraciones genéticas (8).

La herencia es responsable del 40-75% de todas las causas de obesidad, porcentaje modulado por la epigenética. A través de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), una serie de variantes genéticas y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en más de 120 genes se han relacionado con la conducta alimentaria, el gasto energético, la respuesta a la dieta o las intervenciones en el estilo de vida. Como cada variante por sí sola tiene poco efecto sobre el peso corporal, la predisposición genética está condicionada por la presencia simultánea de SNP en múltiples genes. La posibilidad de dilucidar la mejor combinación de SNP responsables de la variabilidad de la respuesta a CB en términos de pérdida de peso ofrece la oportunidad de diseñar estrategias de terapia individualizadas (9).

Es por esto que nos planteamos como objetivo en el presente estudio evaluar la asociación entre el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con la obesidad y/o resistencia a la insulina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica en la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica (UNIBAROS) del Hospital Universitario de Caracas.

## Métodos

### Tipo y nivel de la investigación

El presente es un estudio descriptivo-correlacional, de cohorte de casos y controles. Los individuos participantes fueron pacientes operados de Cirugía Bariátrica de la Unidad de UNIBAROS, del Hospital Universitario de Caracas.

### Aspectos éticos y administrativos

El estudio fue realizado en el Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V).

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la 29th World Medical Assembly, Tokio 1995 (10). Contó con la aprobación del comité de Bioética de la institución y con el consentimiento informado de los participantes.

### Población

La población en estudio quedó conformada por 96 adultos no relacionados entre sí, los cuales presentaban obesidad mórbida y fueron sometidos a cirugía bariátrica en el servicio de UNIBAROS del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y se les extrajo muestras de sangre en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero 2016.

Por otra parte, la población control estuvo conformada por 125 individuos aparentemente sanos, normopeso y no relacionados entre sí, de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron sujetos que poseían cardiopatía congénita y patología de base de tipo inmunológica.

### Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas

A los individuos seleccionados se les extrajo 10 mL

de sangre en ayunas (10-12 horas aproximadamente), colectada en un tubo sin anticoagulante y un tubo con anticoagulante (EDTA). La muestra sin anticoagulante fue centrifugada a 600× g por 15 min y el suero obtenido fue congelado a -20 °C hasta su procesamiento. La muestra con anticoagulante fue centrifugada 600× g por 15 min para la extracción del ADN.

### Determinación de los parámetros bioquímicos

Las muestras de suero fueron procesadas en el equipo Modular Analytics de Roche Diagnostics. Se determinaron las concentraciones de glucosa, triglicéridos, colesterol total y fraccionado. La concentración de insulina se determinó con la técnica de ELISA, empleando el estuche comercial Insulin ELISA tipo sándwich de la casa DRG Diagnostics.

### Genotipificación

La extracción del ADN se realizó por el método de Bunce modificado (11), se midió la concentración de ADN en un biofotómetro (*BioPhotometer Plus eppendorf®*) a 260 nm de longitud y almacenado a -20°C hasta la amplificación del ADN, la cual fue realizada por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en un termociclador (*Lab cycler de senso Quest, Alemania*). La amplificación del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 se realizó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Ribalta, 2005 (12). Los iniciadores utilizados, *Forward: 5'-CTTCTGTCAGGTGTCCATCC-3'* y *Reverse: 5'-TGGCGAGGTGTCCACGTAGC-3'*, abarcan una región de 263 pb. Se preparó un volumen final de reacción de 25µl, que contiene 0,4 µg de ADN genómico, 1,5 µM de MgCl, 0,2 µM de dNTPs, 0,5 mM de cada iniciador, 5 µl buffer de PCR 5x green (Promega) y 0,1 u Taq-Pol Promega. Las condiciones de la PCR fueron las siguientes: desnaturalización a 94°C por 10 minutos, seguido de 30 ciclos de desnaturalización de 94 °C por 1 minuto, alineamiento a 60°C por 1 minuto, extensión a 72 °C por 1 minuto y una extensión final a 72 °C por 10 minutos. Los productos amplificados se verificaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio, y visualizados en el equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

Posteriormente, los polimorfismos fueron detectados a través de la técnica RFLP (polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción), utilizando la enzima *BstOI*, para la digestión. Las muestras digeridas fueron separadas por electroforesis en gel de poliácridamida y coloradas por tinción con nitrato de plata y visualizadas

en un sistema de fotodocumentación digital, equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

#### Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media (x), con la desviación estándar (DS), se empleó el programa excel 2007 (copyright Microsoft office, Washington, USA) para estadística descriptiva.

La resistencia a la insulina se determinó a través del modelo de registro homeostático (HOMA), la fórmula utilizada para realizar su cálculo es la siguiente:  $HOMAIR = \text{Insulina (mU/L)} \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22,5$ . El diagnóstico resistencia a la insulina es asignado a sujetos con un HOMA mayor a 2,5 (13).

Las frecuencias alélicas (FA) y genotípicas (FG) se obtuvieron por contaje directo a partir de los fenotipos asignados a cada individuo. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado con el programa MAXLIK para evaluar el modelo de equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W).

La asociación entre los alelos y genotipos del polimorfismo Gly972Arg con obesidad y/o resistencia a la insulina se estimó por la prueba chi-cuadrado usando tablas de contingencia 2x2. Los valores de *p* corregidos por Bonferroni (*pc*) se obtuvieron multiplicando los valores de *p* por el número total de variables analizadas y se consideraron significativos cuando *p* < 0,05 (14). La intensidad de la asociación se calculó como Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95%. Los valores de probabilidad (*p*) se consideraron significativas cuando el valor era menor de 0,05 (*p* < 0,05). El riesgo relativo con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) se calculó como odds ratio (OR) según la herramienta para el análisis de estudios de asociación (15).

## Resultados

### Características de la población estudiada

La población en estudio quedó conformada por 96 adultos no relacionados entre sí, con edades comprendidas entre 20 y 69 años, con una edad promedio de 43 años ± DS, los cuales presentaban obesidad mórbida y fueron sometidos a cirugía bariátrica en el servicio de UNIBAROS del Hospital Universitario de Caracas (HUC). De los 96 individuos incluidos, 6 (6,25%) eran hombres y 90 (93,75%) mujeres.

La población control estuvo conformada por 125 individuos aparentemente sanos, normopeso y no relacionados entre sí de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital que aceptaron participar en el estudio, con edades comprendidas entre 20 y 69 años, con una edad promedio de 37 años ± DS, de los cuales 80 (64%) eran mujeres y 45 (36%) hombres.

Con respecto al Índice de Masa Corporal (IMC), los sujetos obesos antes y después de la operación presentaban un IMC mayor estadísticamente significativo (*p* < 0,001) que los sujetos del grupo control ( $44,54 \pm 2,11$ ;  $30,95 \pm 1,50$ ;  $23,23 \pm 1,30$  respectivamente). Por otra parte, el IMC después de la operación disminuyó significativamente (*p* < 0,001) con respecto a antes de la operación ( $30,95 \pm 1,50$  vs  $44,54 \pm 2,11$ ).

Como se puede observar en la Tabla N° 1 la concentración de glucosa, insulina, colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c y triglicéridos estaba elevada en los pacientes antes de la operación con respecto a la concentración determinada un año después de la

Tabla 1. Características bioquímicas de los sujetos en estudio

Parámetros	Control (n=125)	Obesos Preoperatorio (n=96)	Obesos Postoperatorio (n=96)
Glucosa Basal (mg/dL)	81,25 ± 7,47	103,31 ± 43,89*	81,78 ± 17,76†
Insulina Basal (μUI/mL)	7,65 ± 3,36	25,83 ± 36,75**	20,34 ± 23,81**
HOMA	1,53 ± 0,70	6,12 ± 13,61**†	3,92 ± 4,67**
TG (mg/dL)	69,66 ± 25,38	124,09 ± 46,74*	95,55 ± 35,31*†
Colesterol total (mg/dL)	140,30 ± 21,41	181,61 ± 32,99*	166,41 ± 28,38*‡
HDL-c (mg/dL)	43,92 ± 8,96	44,08 ± 9,18	53,22 ± 14,08*†
LDL-c (mg/dL)	82,98 ± 18,67	110,26 ± 33,43*	94,60 ± 27,49**†
VLDL-c (mg/dL)	13,02 ± 5,28	24,28 ± 9,94*	19,11 ± 7,06*†

\* *p* < 0,001 con respecto al grupo control

†*p* < 0,001 con respecto al grupo preoperatorio

\*\* *p* < 0,01 con respecto al grupo control

‡*p* < 0,01 con respecto al grupo preoperatorio

intervención quirúrgica, y a las concentraciones del grupo de controles normopeso.

*Tipificación de la variante Gly972Arg del gen del sustrato del receptor de insulina 1 sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1).*

En la Figura N° 1, se visualizan los productos amplificados correspondientes a la región del gen Gly972Arg del gen IRS1.

En la Figura N° 2 se visualiza el producto de digestión de los fragmentos amplificados por PCR del gen IRS1, con la enzima de restricción BstOI (Promega).

*Estimación del equilibrio de Hardy Weinberg (H-W) para el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1*

La prueba de H-W se estimó para el sitio polimórfico estudiado, ya que se desconoce la fase gamética por ausencia de los datos familiares asociados a cada muestra. En el grupo control se pudo constatar la existencia de equilibrio de Hardy – Weinberg para la distribución genotípica del sitio polimórfico estudiado en el gen IRS1 ( $X^2 = 2,93, p = 0,087$ )

Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante Gly972Arg del gen IRS1 en los dos grupos de adultos estudiados

Como se observa en la Tabla N°2, en los dos grupos estudiados, sólo se observó la presencia de dos (Gly/Gly, Gly/Arg) de los tres genotipos posibles (Gly/Gly, Gly/Arg, Arg/Arg). Presentando el genotipo heterocigoto Gly/Arg una frecuencia incrementada en los adultos obesos con respecto al grupo control 0,34 vs. 0,17, respectivamente, OR: 2,51; IC 95%: 1,27-4,97;  $p: 0,002$ ;  $pc: 0,004$ ]. En contraste, se observó una frecuencia incrementada del genotipo homocigoto



Figura N° 1. Productos amplificados por PCR del gen de IRS1. El carril 1 corresponde al marcador de tamaño molecular de 100 pb (Promega). Los carriles identificados como A y B corresponden a los productos amplificados del gen IRS1 (263 pb).

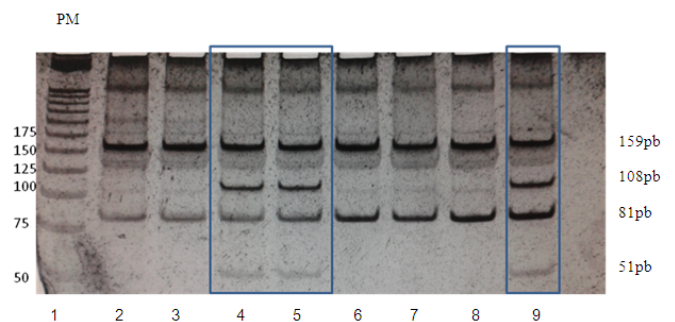


Figura N° 2. Producto de digestión del fragmento amplificado por PCR del gen de IRS1. El carril 1 corresponde al marcador de tamaño molecular (MP) de 25 pb (Promega). Los carriles encuadrados en un rectángulo corresponden a individuos que presentan el genotipo Gly/Arg, por la presencia de los fragmentos de 159 pb, 108 pb, 81 pb, 51 pb y 23 pb, el resto corresponden a individuos con el genotipo Gly/Gly, por la presencia de los fragmentos de 159 pb, 81 pb y 23pb. Los fragmentos de 23 pb difundieron completamente del gel y no se ven en la foto.

Tabla 2. Comparación de los diferentes genotipos y alelos del gen IRS1 en obesos con respecto al grupo control.

Grupos en estudio	Control (n=125)	Obesos (n=95)	Total (n= 220)	OR IC 95%	P	pc
Genotipo						
Gly/Gly	0.83 (104)	0.66 (63)	0.76 (167)	0.39 (0.20-0.78)	0.002	0.004
Gly/Arg	0.17 (21)	0.34(32)	0.24 (53)	2.51 (1.27-4.97)	0.002	0.004
Alelo						
Gly	0.92 (229)	0.83(158)	0.88 (387)	0.45 (0.24-0.84)	0.07	0.011
Arg	0.08 (21)	0.17(32)	0.12 (53)	2.20 (1.18-4.13)	0.07	0.011

NOTA: Los valores mostrados en paréntesis representan el número de veces que se repite el alelo o el número de individuos portadores del genotipo para el sitio polimórfico estudiado. La frecuencia está expresada en porcentaje.

Gly/Gly en el grupo control con respecto al grupo de adultos obesos [0,83 vs. 0,66; respectivamente; OR: 0,39; IC 95%: 0,20-0,78;  $p < 0,005$ ;  $pc: 0,004$ ]. Sugiriendo que la presencia del genotipo Gly/Arg confiere un mayor riesgo de desarrollar obesidad. En contraste, el genotipo Gly/Gly confiere un efecto protector frente a la posibilidad de desarrollar obesidad.

#### Parámetros bioquímicos postoperatorio de los pacientes agrupados por el genotipo del gen IRS1

En la Tabla N° 3 se muestran los parámetros bioquímicos postoperatorio de los pacientes agrupados por genotipo, observándose en los pacientes con el genotipo Gly/Gly concentraciones significativamente menores de insulina con respecto a los pacientes con el genotipo Gly/Arg ( $15,10 \pm 12,45$   $\mu\text{UI/mL}$  y  $30,67 \pm 32,39$   $\mu\text{UI/mL}$  respectivamente). Asimismo, los pacientes con el genotipo Gly/Gly presentan un índice HOMA significativamente menor ( $2,85 \pm 2,36$ ) con respecto a los pacientes con el genotipo Gly/Arg ( $6,08 \pm 6,32$ ).

Tabla 3. Parámetros bioquímicos postoperatorio de los pacientes agrupados por el genotipo del gen IRS1

Parámetros	Gly/Gly (n=63)	Gly/Arg (n=32)
Glucosa Basal (mg/dL)	$81,59 \pm 15,47$	$82,22 \pm 21,58$
Insulina Basal $\mu\text{UI/mL}$	$15,10 \pm 12,45$	$30,67 \pm 32,39^*$
HOMA	$2,85 \pm 2,36$	$6,08 \pm 6,32^*$
TG (mg/dL)	$92,74 \pm 37,32$	$99,03 \pm 31,39$
Colesterol (mg/dL)	$165,20 \pm 28,13$	$168,80 \pm 29,11$
HDL-c (mg/dL)	$54,86 \pm 13,81$	$50,00 \pm 14,29$

\*  $p < 0,05$

#### Discusión

La obesidad es una enfermedad multifactorial y compleja, causada por la contribución e interacción de factores ambientales y genéticos (5,6). Actualmente, el bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) es la terapia más eficaz para la obesidad grave. Sin embargo, la pérdida de peso después de la cirugía es muy variable y está influenciada genéticamente. Por tanto, la identificación

de nuevos factores predictivos de respuesta al CB parece ser la estrategia a seguir para identificar a los mejores candidatos a la CB, optimizando así los recursos sanitarios (9).

En este estudio, se observó una disminución del IMC en un 30%, transcurrido un año de la CB, en concordancia a los resultados descritos por Auguet y colaboradores (16) y Gupta y colaboradores (17). Con respecto a los parámetros bioquímicos, observamos que las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos estaban significativamente elevados en los pacientes antes de la operación con respecto a los valores obtenidos un año después de la intervención quirúrgica. Además, estos valores son significativamente elevados con respecto al grupo control. Por otra parte, los pacientes obesos, transcurrido un año de la intervención quirúrgica, presentaron una disminución del 19%, 24% y 24%, en las concentraciones de glucosa, triglicéridos y colesterol, respectivamente, observándose un 22% de incremento en la fracción de HDL-C. Estos resultados están en concordancia a los descritos en la literatura (18-23).

El gen sustrato de receptor de insulina 1 (IRS1) puede ser considerado un gen candidato en el que se podría establecer las bases genéticas para el desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina, obesidad, teniendo en cuenta su importante función biológica en el mecanismo de acción de la insulina (24). La asociación entre el polimorfismo Gly972Arg de IRS1 y la DM2 ha sido estudiada en distintas poblaciones y el papel de este SNP en la patogenia de la DM2 muestra gran variabilidad entre las mismas. Para algunas de ellas el alelo Arg972 se asocia con altas concentraciones de glucosa e insulina (24), en otras con alteración de la tolerancia a la glucosa (22), DM2 recién diagnosticada (25) y riesgo a desarrollar DM2 en población asiática y caucásica (26). Un metanálisis publicado en el año 2003, en el cual se incluyó 27 estudios independientes realizados en distintas poblaciones (mayoritariamente de origen caucásico), mostró un incremento en el riesgo de desarrollar DM2 en los sujetos portadores del alelo Arg972. Sin embargo, estudios posteriores, en los que se incluyó un número grande de casos y controles, no lograron corroborar estas asociaciones, por lo cual el papel de esta variante polimórfica en la patogénesis de la DM2 sigue siendo un aspecto controversial dependiendo del grupo poblacional estudiado (23).

En el presente estudio, la distribución de frecuencia del polimorfismo Gly972Arg se encontró en equilibrio de H-W, indicando que la población estudiada es genéticamente homogénea. El análisis de frecuencia mostró que una frecuencia significativamente incrementada del genotipo heterocigoto Gly/Arg en los adultos obesos con respecto al grupo control (0,34 vs. 0,17, respectivamente, OR: 2.51, IC 95%=1.28-4.98; p: 0.002; pc 0.004). En contraste, se observó una frecuencia significativamente incrementada del genotipo homocigoto Gly/Gly en el grupo control con respecto al grupo de adultos obesos (0.83 vs. 0.66, respectivamente, OR= 0.39, IC 95%=0.20-0.78; p: 0.002, pc=0.004]. Estos resultados sugieren que el genotipo Gly972Arg confiere un mayor riesgo de desarrollar obesidad y el genotipo Gly/Gly confiere un efecto protector frente a la posibilidad de desarrollar obesidad. Resultados similares fueron observados en otro estudio, realizado en Venezuela en niños pre púberes con obesidad (27). En mujeres polacas embarazadas obesas se observó asociación entre el polimorfismo Gly972Arg del IRS-1 y el riesgo de obesidad (28).

Varios estudios han encontrado asociación entre el polimorfismo Gly972Arg con DM2, resistencia a la insulina, obesidad y mal control glucémico. Huri y colaboradores, describieron en portadores del genotipo Gly/Arg un riesgo 4.5 mayor de desarrollar RI, así como un riesgo de 6 con un desorden mayor en el metabolismo glucémico en pacientes con DM2, asociándose este polimorfismo a una deficiente utilización de la insulina y control de glucosa plasmática (29). Por otra parte, Martínez-Gómez, encontraron en individuos mexicanos una asociación entre el polimorfismo Gly972Arg y DM2 (30). Albegali y colaboradores encontraron asociación entre el polimorfismo rs1801278 del gen IRS-1 y la resistencia a la insulina en la DM2 en una población paquistaní (31). En un estudio realizado por Alharbi y colaboradores, se observó un incremento en la frecuencia del polimorfismo Gly/Arg en mujeres con diabetes gestacional comparado con las que no presentaban diabetes, por lo que asociaron el polimorfismo a una mayor probabilidad de desarrollar diabetes durante el embarazo (32).

Siendo IRS1 un gen candidato para el desarrollo de patologías como la RI, en el presente estudio se observó que un mayor porcentaje de pacientes resistentes a la insulina eran portadores del polimorfismo Gly/Arg. Además, los individuos portadores de este polimorfismo tuvieron un promedio de índice HOMA

antes de la operación de 27,71 y luego de la intervención quirúrgica disminuyó a 6,08. Los pacientes portadores del genotipo Gly/Gly antes de operación tenían en promedio un índice HOMA de 4,29 y luego de la misma este valor disminuyó a 2,85. Esto puede deberse a que la obesidad está relacionada con la RI, y los pacientes al ser sometidos a la cirugía y disminuir su masa corporal, el índice HOMA y la concentración de insulina en sangre disminuirá consecuentemente. Por otro lado, los individuos portadores del alelo Gly/Arg presentaron concentraciones de insulina significativamente superiores a los portadores del alelo Gly/Gly.

Se determinó que existe una diferencia significativa en la insulina basal e índice HOMA entre los individuos estudiados según su genotipo. Siendo ambos parámetros mayores en el grupo de individuos con genotipo Gly/Arg antes y después de ser sometidos a la CB. La presencia de este genotipo podría conferir susceptibilidad al desarrollo de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. Porzio y colaboradores, compararon la secreción de insulina en sujetos tolerantes a la glucosa y observaron que la secreción de insulina en individuos con el polimorfismo Gly/Arg era significativamente menor que los individuos con el genotipo silvestre Gly/Gly. Sugiriendo que el polimorfismo Gly972Arg en IRS1 se asocia con una disminución de la secreción de insulina en respuesta a glucosa, debido a que es posible que este polimorfismo cause resistencia a la insulina a nivel de las células  $\beta$  y contribuya a la etiología poligénica de la diabetes tipo 2 (33).

Los resultados sugieren una asociación del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con las alteraciones metabólicas (obesidad y RI) que se presentan en el SM, las cuales son consideradas marcadores de riesgo en el desarrollo de la DM2 y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la presencia de este polimorfismo facilita la identificación temprana de un marcador genético asociado a SM, por lo que se deben tomar medidas en los individuos para evitar el desarrollo de estas patologías y sus consecuencias, entre las que podemos citar los cambios en el estilo de vida (dieta baja en carbohidratos y grasas, realizar ejercicio, entre otras).

En un estudio realizado en hijos de pacientes diabéticos tipo 2, se encontró la variante Arg972 en IRS1 estaba asociada con un perfil aterogénico en dichos individuos. En donde los portadores del genotipo Gly/Arg de IRS1 muestran muchas características del síndrome de resistencia a la insulina, incluidos valores más altos para los triglicéridos en suero ( $P < 0,01$ ), de ácidos grasos

libres ( $P < 0,04$ ) y presión arterial sistólica ( $p < 0,04$ ). Estos resultados sugieren que el genotipo Gly/Arg podría contribuir con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas asociadas con la diabetes tipo 2, mediante la producción de un conjunto de anormalidades metabólicas relacionadas con la resistencia a insulina (34). Esto es interesante, debido a que al ser heredable se debería incluir el estudio de polimorfismos en pacientes con obesidad (obesidad mórbida) y en sus hijos para así predecir y reducir el riesgo de desarrollo de RI, DM2, y otras enfermedades cardiovasculares.

Cabe destacar, que la sustitución de Gly972Arg contribuye a la resistencia a la insulina y la susceptibilidad a la diabetes, probablemente debido a una mayor asociación de IRS-1 G972R con el receptor de insulina y la inhibición de la autofosforilación del receptor de insulina que conduce a una reducción de la señalización posterior a lo largo de la vía PI 3-quinasa (35). Marchetti y colaboradores, mostraron una reducción significativa de la sensibilidad de insulina (evaluada mediante la técnica de Clamp hiperinsulinémico) en los pacientes portadores de la variante Arg972 comparado con los pacientes con el genotipo (Gly/Gly). Además, portadores de la variante Arg972 presentaban varios rasgos del SM, incluyendo concentraciones elevadas de triglicéridos, ácidos grasos, relación colesterol total/HDL-C, y presión arterial (36). Estos resultados se encuentran en concordancia con estudios previos, donde se evidencia que los portadores de la variante Arg972 presentan un IMC, insulina en ayuna y triglicéridos significativamente más elevados, así como RI. (37,38).

Los resultados obtenidos concuerdan con lo expuesto anteriormente, donde se observa que el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 está asociado con la presencia o mayor riesgo al padecimiento de RI y obesidad, aumentando el riesgo a desarrollar enfermedades cardiometabólicas, como DM2, dislipidemias y aterosclerosis.

Es por ello, que es de vital importancia establecer lineamientos para la definición e identificación temprana de los factores de riesgo, considerados como “cardiometabólicos”, en sus etapas iniciales e imperceptibles para los individuos que lo padezcan, para lograr una intervención precoz que permitan la prevención de su progresión y la aparición de las posteriores complicaciones en el estado de salud del individuo.

Los resultados obtenidos sugieren la asociación del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con la obesidad y la resistencia a la insulina, que es un factor de riesgo cardiometabólico que se presenta en el SM y es considerada como marcador de riesgo en el desarrollo de la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. La presencia de este polimorfismo facilita la identificación temprana de un marcador genético asociado a la susceptibilidad a desarrollar SM, por lo que se deben tomar medidas preventivas para evitar el desarrollo de estas patologías y sus consecuencias, entre las que podemos citar los cambios en el estilo de vida (dieta baja en carbohidratos y grasas, realizar ejercicio, entre otras).

## Conclusiones

El genotipo Gly/Arg, del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1, confiere un mayor riesgo de desarrollar obesidad. En contraste, el genotipo Gly/Gly confiere un efecto protector frente a la posibilidad de desarrollar obesidad. Además, los individuos con el genotipo Gly/Arg presentan concentraciones de insulina e índice HOMA superiores a los individuos con el genotipo Gly/Gly, lo que les confiere más riesgo a presentar resistencia a la insulina.

## Referencias

1. Malo-Serrano Miguel, Castillo M Nancy, Pajita D Daniel. La obesidad en el mundo. *An Fac Med* [Internet]. 2017;78(2):173-178. [citado 04 Marzo 2023]; Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832017000200011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200011&lng=es). <http://doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Publicado Junio 2021. [citado 04 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. World Obesity Atlas 2022. [citado 04 Marzo 2023]. Disponible en: [https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World\\_Obesity\\_Atlas\\_2022\\_WEB.pdf](https://www.worldobesityday.org/assets/downloads/World_Obesity_Atlas_2022_WEB.pdf)
4. Carvajal Carvajal Carlos. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. Publicado Marzo 2017 [citado 04 Marzo 2023]; 34(1):175-193. [citado 04 Marzo 2023]. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=en).



5. Terán-García M, Bouchard C. Genetics of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:89-114. <https://doi.org/10.1139/h06-102>.
6. Rodríguez N. Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular. *Rev Lat HTA* 2010;5:63-70. [citado 06 Marzo 2023]. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-02642007000100002](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100002)
7. Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald S, Pedersen O. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet* 1993;342:828-832. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92694-o](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92694-o).
8. Rivas A, Velázquez D. Importancia de los aspectos genéticos de la obesidad en la cirugía bariátrica. *Medigraphic* 2008;(9):170-177. [citado 06 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endosco/ce-2008/ce084e.pdf>
9. Ciudin A, Fidilio E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Caixàs A, Vilarrasa N, Pellitero S, et al. A Clinical-Genetic Score for Predicting Weight Loss after Bariatric Surgery: The OBEGEN Study. *J Pers Med*. 2021;11(10):1040. <https://doi.org/10.3390/jpm11101040>.
10. The World Medical Association ethics unit declaration of Helsinki. [citado 21 enero 2023]. Disponible en: <http://www.wma.net/e/ethicsunit..>
11. Viso M, Rodríguez Z, Aponte L, Barboza A, Barreto P, Villamizar M, et al. Insulinorresistencia, obesidad y síndrome metabólico. Cohorte CDC de Canarias en Venezuela. *Salus* 2013;17(1):18-24. [citado 06 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3759/375933972005.pdf>
12. Welsh KI and Bunce M. Molecular Typing for the MHC with PCR-SSP. *Rev Immunogenet* 1999;1:157-176. [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253945/>
13. Ribalta J, Halkes C, Salazar J, Masana L, Cabezas M. Additive Effects of the PPAR $\alpha$ , APOE, and FABP-2 Genes in Increasing Daylong Triglycerides of Normolipidemic Women to Concentrations Comparable to Those in Men. *Clinical Chemistry* 2005;51:5:864-871. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.044347>.
14. Svejgaard A, Ryder LP. HLA and disease associations: Detecting the strongest association. *Tissue Antigens*. 1994;43:18-27. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1994.tb02291.x>.
15. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006;22:1928-1929. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>.
16. Auguet T, Terra X, Hernández M, Sabench F, Porrás JA, Orellana-Gavaldà JM, et al. Clinical and adipocytokine changes after bariatric surgery in morbidly obese women. *Obesity* 2014;22(1):188-194. <https://doi.org/10.1002/oby.20470>.
17. Gupta SR, Zhou Y, Wadden TA, Berkowitz R, Chao A. A Systematic Review of Genetic Correlates of Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obes Surg* 2021;31:4612-4623. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05585-6>
18. Ocón J, García B, Benito P, Gimeno S, García R, López P. Efecto del bypass gástrico en el síndrome metabólico y en el riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2010;25(1):67-71. [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112010000100010&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000100010&lng=es).
19. Gálvez Valdovinos R, Marín Santillán E, Funes Rodríguez F, Mendoza Rodríguez A, Arellano G, Flores Martínez J, et al. Estudio prospectivo comparativo de bypass gástrico laparoscópico vs gastrectomía vertical laparoscópica. Efectos sobre el síndrome metabólico. Resultados a un año. *Cirujano General* 2010;32(2):83-89. [citado 08 Marzo 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2010/cg102c.pdf>
20. Ahima RS, Park HK. (2023). Bariatric Surgery. In: Ahima, R.S. (eds) *Metabolic Syndrome*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-12125-3\\_45-2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-12125-3_45-2)
21. Domínguez Alvarado GA, Otero Rosales MC, Cala Duran JC, Serrano-Gómez S, Carrero Barragan TY, Domínguez Alvarado PN, et al. The effect of bariatric surgery on metabolic syndrome: A retrospective cohort study in Colombia. *Health Sci Rep*. 2023;6(2):e1090. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1090>.
22. Baroni MG, D Andrea MP, Montali A, Pannitteri G, Barillá F, Campagna F, et al. A Common Mutation of the Insulin Receptor Substrate-1 Gene Is A Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 1999;19:2975-2980. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.12.2975>.
23. Burguette-García AI, Cruz-López M, Madrid-Marina V, López-Ridaura R, Hernández-Ávila M, Cortina B, et al. Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of national health survey in Mexico: candidate gene study. *Metab Clin Experimental*. 2010;59:38-45. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.007>.
24. Yousef AA, Behiry EG, Allah WMA, Hussien AM, Abdelmoneam AA, ImamMH, et al. IRS-1 genetic polymorphism (R.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance. *Appl Clin Genet*. 2018;11:99-106. <https://doi.org/10.2147/TACG.S171096>.
25. Shakeri H, Khoshi A, Kaffash Bajestani M, Farahi A, Javadzadeh MS, Hosseini Z, et al. Association of IRS1 GLY971ARG gene polymorphism with insulin resistance in Iranian newly diagnosed diabetic adults. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(3):317-322. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.317>
26. Li Q, Qiao Y, Wang C, Zhang G, Zhang X, Xu L. Associations between two single-nucleotide polymorphisms (rs1801278 and rs2943641) of insulin receptor substrate 1 gene and type 2

- diabetes susceptibility: a meta-analysis. *Endocrine*. 2016;51(1):52-62. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0770-z>
27. Garcés MF, Fung M, Rivero M, Stekman H, Hernandez C, Lopez A, et al. Polimorfismo Gly972Arg del Gen sustrato de receptor de insulina 1 en pre-púberes con riesgo cardiometabólico. *Arch Venez Puer Ped* [Internet]. 2015;78(1):18-26. [citado 10 Marzo 2023]; Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06492015000100005&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492015000100005&lng=es).
  28. Górska A, Wolek M, Czerny B, Uzar I, Seremak-Mrozikiewicz A, Olbromski P, et al. Polymorphism analysis of the Gly972Arg IRS-1 and Gly1057Asp IRS-2 genes in obese pregnant women. *Reprod Biol*. 2020;20(3):365-370. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.05.002>.
  29. Huri HZ, Makmor-Bakry M, Hashim R, Mustafa N, Wan WN. Optimisation of glycaemic control during episodes of severe/acute hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pharm* 2012;34:863-870. <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9682-7>
  30. Martínez-Gómez L, Cruz M, Martínez-Nava G, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. *Ann Hum Genet* 2011;75(5):612-620. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00668.x>.
  31. Albegali AA, Shahzad M, Mahmood S, Ullah MI. Genetic association of insulin receptor substrate-1 (IRS-1, rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population. *Mol Biol Rep*. 2019;46(6):6065-6070. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05041-w>.
  32. Alharbi K, Khan I, D Bazzi M, Al-Daghri N, Hasan T, Alnbaheen M, et al. A54T polymorphism in the fatty acid binding protein 2 studies in a Saudi population with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2014;1:13:61. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-61>.
  33. Porzio O, Federici M, Hribal ML. The Gly972Arg amino acid polymorphism in IRS 1 impairs insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Clin Invest* 1999; 104:357-364. <https://doi.org/10.1172/JCI15870>
  34. Marini MA, Frontoni S, Mineo D, Bracaglia D, Cardellini M, De Nicolais P, et al. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an atherogenic profile in offspring of type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3368-3371. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021716>.
  35. McGettrick AJ, Feener EP, Kahn CR. Human insulin receptor substrate-1 (IRS-1) polymorphism G972R causes IRS-1 to associate with the insulin receptor and inhibit receptor autophosphorylation. *J Biol Chem* 2005;280:6441-6446. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412300200>
  36. Marchetti P, Lupi R, Federici M, Marselli L, Masini M, Boggi U, et al. Insulin secretory function is impaired in isolated human islets carrying the Gly(972)>Arg IRS-1 polymorphism. *Diabetes*. 2002;51(5):1419-1424. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1419>
  37. Stumvoll M, Fritsche A, Volk A. The Gly972Arg polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene contributes to variation in insulin secretion in normal glucose tolerant humans. *Diabetes* 2001;50(Suppl. 1):882-885. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.882>.
  38. Sesti G, Federici M, Hribal ML, Sbraccia P, Lauro D, Laura R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *FASEB J* 2001;15:2099-2111. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0009rev>.