

A

Asociación de variante alélica Pro12Ala del gen ppar γ 2 con obesidad y componentes del síndrome metabólico en una población de Maracaibo

Association of ppar γ 2 GENE Pro12Ala allelic variant with obesity and metabolic syndrome components in a population of Maracaibo

18

Nailat Arráiz, Msc, PhD^{1,2}, Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD¹, Joselyn Rojas, MD, MSc¹, Endrina Mujica, BSc^{1,3}, Daimar Perez², María Ramos², Carem Prieto, MSc¹, Andrea Mujica, BSc^{1,3}, Estevan Marín¹, Rafael Marcucci², Baldimiro Urdaneta², María Patricia Sanchez¹

¹ Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.
² Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.
³ Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Resumen

Introducción: En este estudio se evaluó la asociación de la variante alélica rs1801282, g. 68777C>G (Pro12Ala), del gen PPAR γ 2 con alteraciones antropométricas y metabólicas en una cohorte de individuos con Síndrome Metabólico (SM) del Municipio Maracaibo.

Materiales y Métodos: La muestra fue constituida por 127 individuos (81 con diagnóstico de SM, según los criterios unificados de paneles de expertos de IDF/AHA/NHLBI y 46 individuos sanos). Las versiones polimórficas del gen PPAR γ 2 fueron analizadas por PCR-RFLP.

Resultados y Discusión: La frecuencia del polimorfismo del gen PPAR γ 2 en la población evaluada fue de 89% para el genotipo homocigoto Pro12Pro y 11% para el genotipo heterocigoto Pro12Ala. Ningún exhibió el alelo homocigoto Ala12Ala. El genotipo heterocigoto Pro12Ala se observó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo SM, sin diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas ($p=0,528$) ni alélicas ($p=0,602$) entre grupos SM y control. Los portadores del genotipo Pro12Ala exhibieron un mayor porcentaje de grasa corporal, circunferencia abdominal y HDL-C, así como valores promedio más bajos de presión arterial, colesterol total, triacilglicéridos, LDL-C y VLDL-C; más no hubo diferencia estadística. Se observó un mayor valor promedio de IMC en los portadores del genotipo Pro12Ala de PPAR γ 2 ($p=0,038$), no obstante este polimorfismo no tuvo mayor efecto sobre el perfil metabólico de estos individuos. El 42,9% de los individuos portadores del genotipo Pro12Ala y 30% de los portadores Pro12Pro reportaron antecedentes familiares de obesidad.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio sugieren la asociación del genotipo Pro12Ala con riesgo de obesidad y ausencia de asociación entre el polimorfismo del gen PPAR γ 2 con síndrome metabólico, con solo efectos modestos sobre componentes individuales.

Palabras clave: PPAR γ 2, rs1801282, Pro12Ala, síndrome metabólico, obesidad.

Abstract

Introduction: In this study the association of rs1801282 allelic variant, g. 68777C G (Pro12Ala) of PPAR γ 2 gene with anthropometric and metabolic abnormalities was evaluated in a cohort of individuals with Metabolic Syndrome (MS) in Maracaibo Municipality.

Methodology: The sample consisted of 127 individuals (81 with a diagnosis of MS, according to standardized criteria of expert panels IDF / AHA / NHLBI and 46 healthy subjects). Polymorphic versions of PPAR γ 2 gene were analyzed by PCR-RFLP.

Results: The frequency of the polymorphism of PPAR γ 2 gene in the study population was 89 % for the Pro12Pro homozygous genotype and 11 % for Pro12Ala heterozygous genotype. The Ala12Ala homozygous variant genotype was not detected. The Pro12Ala heterozygous genotype was observed more frequently in patients in the MS group, although no significant genotypic ($p=0.528$) or allelic ($p = 0.602$) frequencies differences between SM and control groups was found. Pro12Ala genotype exhibited a higher average value in percentage of body fat, waist circumference and HDL-C, as well as lower values of blood pressure, total cholesterol, triglycerides, LDL-C and VLDL-C, however there was no statistical difference. Higher average value of BMI in PPAR γ 2 Pro12Ala genotype carriers ($p=0.038$) was observed. Nevertheless this polymorphism had no greater effect on the metabolic profile in these individuals with high BMI. 42.9% of the individuals carrying the Pro12Ala genotype and 30% of Pro12Pro carriers reported a family history of obesity, which may indicate a contribution or interaction of other genetic components.

Conclusions: The results of this study suggest the association of Pro12Ala genotype with risk of obesity and lack of association between polymorphism of the PPAR γ 2 gene with metabolic syndrome, with only modest effects on individual components

Key words: PPAR γ 2, rs1801282, Pro12Ala, metabolic syndrome, obesity

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa¹. Se estima que en 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo¹. La Organización Panamericana de la Salud en el 2007 reportó 1,6 millones de muertes, de las cuales 30% fueron prematuras; es decir en personas entre 30-69 años². Por otro lado, 43% fueron por enfermedades isquémicas del corazón, 22% enfermedades cerebro vasculares, seguidas de 9% por falla cardíaca o enfermedades hipertensivas y un 17% por enfermedades cardiovasculares desconocidas². En Venezuela, para el año 2011 se reportó que la causa principal de muerte fueron las ECV con un 21,3%; y en el estado Zulia, éstas enfermedades se perfilan también como la primera causa de deceso con 23,4%³.

Las ECV y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) pueden desencadenarse por la exposición a factores de riesgo primarios o secundarios al estilo de vida. Muchos de estos factores predisponentes, tales como obesidad, hipertensión, altos niveles de triglicéridos, disminución HDL-C han sido agrupados por paneles de expertos de diversas instituciones como síndrome metabólico (SM)⁴⁻⁸. Se ha señalado que los pacientes con SM exhiben un incremento de dos veces de desarrollar ECV y de cinco veces de padecer DM2⁴.

En años recientes se han llevado a cabo diversos estudios de asociación de variantes de secuencias de nucleótidos de algunos genes con SM, entre ellos genes codificantes de Leptina (LEP) y receptor de leptina (LEPR), proteínas desacoplantes, factor de necrosis tumoral α (TNF), adiponectina (ADIPOQ), resistina (RETN), cobrando gran interés el gen codificante de receptores activados por proliferación de peroxisomas-gamma o PPAR γ ⁹⁻¹³. Los PPAR son factores de transcripción que regulan genes importantes en la diferenciación celular y diversos procesos metabólicos, especialmente de lípidos y la homeostasis de la glucosa, los cuales actúan mediante sobre numerosos genes "blanco" luego de haber ocurrido heterodimerización con el receptor de retinoides X (RXR)¹⁴. Los PPARs se caracterizan molecular, estructural y farmacológicamente como alfa (α), delta ó beta (Δ o β), llamado también NUC1), y gamma (γ), formando una parte de la superfamilia de receptores nucleares¹⁴.

Teniendo en cuenta la amplia gama de acciones sobre la glucosa, metabolismo de los lípidos y la proliferación celular/apoptosis, procesos fisiológicos que están relacio-

nados con componentes del síndrome metabólico, el objetivo de este estudio evaluar la frecuencia de la variante alélica Pro12Ala del gen PPAR γ -2 y establecer su posible asociación con componentes del síndrome metabólico en pacientes que asistieron Jornadas de evaluación realizadas por el Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" (CIEM) de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

Población y Muestra

En este trabajo se incluyeron 81 pacientes (47 mujeres, 34 hombres) consecutivos, sin relación parental, procedentes del municipio Maracaibo que asistieron a consulta al Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas y que una vez evaluados exhibían al menos tres componentes del SM de acuerdo a criterios de la IDF/NHLBI/AHA-2009⁴. Con fines comparativos se seleccionó al azar una muestra de 46 individuos (29 mujeres, 17 hombres) sin alteraciones metabólicas ni antropométricas, incluidos como "grupo control". Fueron excluidos del estudio, pacientes con diagnóstico previo de trastornos endocrinos y metabólicos como Diabetes Mellitus, hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los pacientes seleccionados firmaron un consentimiento previa información de los objetivos del estudio y el proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética del Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", siguiendo los postulados de la Declaración de Helsinki¹⁵.

Evaluación Clínica

La evaluación de parámetros clínicos, antropométricos y de laboratorio se llevó a cabo de acuerdo al protocolo estándar del CIEM, según lineamientos especificados previamente para el Estudio de Prevalencia de Síndrome Metabólico de la ciudad de Maracaibo¹⁶; esto incluyó historia clínica completa, estratificación socioeconómica, evaluación de presión arterial, y hábitos psicobiológicos. Para la obtención del peso corporal, porcentaje de grasa, masa magra en kilogramos y metabolismo basal en kilocalorías se usó una balanza electrónica marca TANITA modelo TBF 300 GS - TBF 300 MA. Para realizar la medición de la talla se utilizó el tallímetro de la balanza DETECTO® 140 Kg (Continental Scale Corporation Bridgeview. USA). El índice de masa corporal (IMC) se estimó mediante la fórmula [peso/talla², expresado en kg /m²]¹⁷. La circunferencia abdominal se realizó por medición con cinta métrica, de la región de la circunferencia abdominal comprendida entre bordes costales y cresta ilíaca, de acuerdo al protocolo de los Institutos Nacionales de Higiene de los Estados Unidos¹⁸.

Laboratorio

Para la evaluación de parámetros bioquímicos, posterior a 8-12 horas de ayuno fueron extraídas muestras de sangre mediante venopunción, distribuyéndose en dos tubos, uno con EDTA para el aislamiento de ADN genómico, y otro sin anticoagulante para realizar la evaluación bioquímica de laboratorio. Los niveles séricos glicemia basal, co-

lesterol total, triacilglicéridos (TAG) y HDL-C mediante técnica enzimática colorimétrica con equipo automatizado Human Gesellschaft Biochemica and Diagnostica MBH, Magdeburg, Germany. Asimismo se cuantificó la concentración de insulina en ayuno utilizando un Kit comercial basado en el método de ELISA (DRG internacional. Inc. USA. New Jersey), con un límite de detección <1 mU/L.

Análisis del polimorfismo (g. 68777C>G) del gen PPAR γ 2

El ADN genómico fue extraído a partir del sedimento de leucocitos mediante la técnica combinada de extracción de ADN "Salting out"¹⁹. La región de interés del gen PPAR γ 2, consistente en un fragmento de 268 pb que incluye el polimorfismo Pro12Ala (rs1801282), fue amplificada por reacción de cadena de Polimerasa (PCR), utilizando oligonucleótidos y condiciones descritas previamente²⁰. Los productos amplificados fueron detectados en geles de agarosa al 1,5%, teñidos con bromuro de etidio y visualizados en transiluminador ultravioleta. Los fragmentos del gen PPAR γ -2 que incluye el codón del aminoácido 12 (rs1801282, g. 68777C>G), fueron sometidos a análisis de restricción con la enzimas BstXI y el producto de digestión fue evaluado mediante electroforesis en geles de poliacrilamida al 12% no desnaturizante, teñidos con nitrato de plata.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). La distribución normal de las variables se comprobó mediante las pruebas de Kolmogorov – Smirnov. Se utilizaron las medidas de tendencia central y error estándar para variables de distribución normal y mediana y rango intercuatílico para variables con distribución no normal (Glicemia basal, VLDL-C, Presión arterial sistólica [PAS], Presión Arterial Diastólica [PAD]). Las diferencias de las medias se analizaron mediante T de Student y ANOVA de un factor con la corrección de Tukey en las variables con distribución Normal y la prueba U de Mann-Whitney en aquellas variables que exhibieron una distribución no normal. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para comparación de frecuencias y valores observados y esperados para evaluar equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

Debido a que las ECV y DM2, representan un problema de salud pública, es importante evaluar todos aquellos factores, tanto ambientales como genéticos que predisponen a su desarrollo. Esta investigación forma parte de estrategias de prevención primaria para detectar individuos con factores de riesgo cardiovascular de carácter primario y secundario a otras entidades clínicas. La patogénesis del SM se ha asociado con el efecto de una predisposición genética en combinación con los factores ambientales. Dada la importancia del tejido adiposo en la instalación de alteraciones que forman parte del SM, cobra gran importancia el estudio de genes relacionados con la adipogénesis. En este estudio se la posible asociación de la variante alélica rs1801282, g. 68777C>G (Pro12Ala), del gen PPAR γ 2 con alteraciones antropométricas y metabólicas en una cohorte de individuos con síndrome metabólico del Municipio Maracaibo, durante el periodo octubre de 2012 a octubre de 2013.

Es importante resaltar que para el diagnóstico de SM, en este trabajo se utilizaron los criterios unificados de las organizaciones que agrupan los paneles de expertos de IDF/NHLBI/AHA los cuales fueron publicados en el año 2009⁴. La inexistencia de puntos de corte para circunferencia abdominal en nuestra población, limita la aplicación de los criterios del consenso en este parámetro, debido a que la IDF propone valores de 94 cm y 80 cm para individuos del sexo masculino y femenino, respectivamente en descendientes europeos, mientras que los puntos de corte para la AHA/NHLBI son 102 cm y 88 cm, respectivamente en diversas poblaciones. En este estudio se utilizaron puntos de corte de circunferencia abdominal de 80 cm y 94 cm para mujeres y hombres respectivamente, debido a que al utilizar puntos de corte de circunferencia abdominal sugeridos por AHA/NHLBI, eran excluidos del grupo de estudio 9 individuos en los cuales coexistían factores de riesgo tales como hipertensión, hiperglicemia y niveles bajos de HDL-C.

Los participantes fueron distribuidos en grupos control sin alteraciones antropométricas ni metabólicas, ni antecedentes personales de las mismas (n=46) y un grupo con alteraciones antropométricas y metabólicas que reunieron los criterios de diagnóstico de síndrome metabólico (Grupo SM, n=81) de acuerdo a criterios unificados⁴. En la Tabla 1 se muestran los valores de las medias y medianas de varios parámetros antropométricos y metabólicos en grupos de estudio y control. Las diferencias entre los grupos para todos los parámetros evaluados fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$), destacándose valores superiores en los niveles de lípidos séricos en el grupo SM, excepto para las HDL-C ($37,66 \pm 8,60$ mg/dL),

que exhibieron niveles más bajos en este grupo. En el grupo SM se observa alteraciones antropométricas como IMC ($29,88 \pm 5,67 \text{ kg/m}^2$) y la circunferencia abdominal ($101,72 \pm 13,41 \text{ cm}$), con valores que exceden los puntos de corte descritos de acuerdo al consenso de la IDF/NHLBI/AHA-2009⁴. Al estimar la frecuencia genotípica del polimorfismo del gen PPAR γ 2, se observó que el 89% del total de pacientes evaluados resultaron homocigotos para la variante Pro12Pro y ninguno de ellos exhibió la variante genotípica homocigota Ala12Ala (Tabla 2). El genotipo heterocigoto Pro12Ala se observó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo SM (12,35%), aunque no se encontró diferencias significativas entre los genotipos entre grupos SM y control ($p=0,528$).

Los resultados en la frecuencia alélica de los genes presentados en la Tabla 3, muestran que el 94,5% del total de pacientes expresan el alelo Prolina mientras solo un 5,5% es portador del alelo Alanina. No hubo diferencia significativa en la frecuencia alélica del polimorfismo evaluado entre los pacientes control y SM ($p=0,602$), para los cuales se encontró una frecuencia 12Ala de 4% y 6%, respectivamente. Esta ausencia de asociación del polimorfismo rs1801282 en el gen PPAR γ 2 ha sido reportada en estudios recientes²¹. Los resultados difieren de datos reportados en un estudio preliminar realizado en la población de Maracaibo por Fernández y cols.²², en el cual se evaluaron 22 individuos con síndrome metabólico y un grupo control ($n=28$) y se encontró una frecuencia genotípica de 76% y 24% para los genotipos Pro12Pro y Pro12Ala, respectivamente. Igualmente en ese estudio preliminar se encontró una frecuencia alélica para el alelo 12Ala de 0,16 y 0,068 para los grupos con SM y sin SM, respectivamente. Se debe destacar que la frecuencia del Alelo 12Ala en pacientes del grupo SM (0,06) en el presente estudio es 2,66 veces menor a la frecuencia encontrada por Fernández y cols.²².

Las diferencias en las frecuencias genotípicas y alélicas, así como la distribución diferencial de alelos entre grupos control y SM que se evidencia entre ambos estudios, podría ser explicada parcialmente por diferencias en el tamaño de las muestras evaluadas y criterios de diagnóstico de SM, así como otros criterios de inclusión para la selección de los pacientes y más importante aún es considerar que los criterios de definición de síndrome metabólico en estudios desarrollados antes del año 2009 utilizaron criterios definidos por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP), panel de expertos en detección, evaluación y tratamiento del colesterol en adultos en el año 2002 (Adult Treatment Panel III)⁸ y Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (año 2005)⁶, mientras que en el presente estudio se siguieron recomendaciones o criterios unificados de las organizaciones que agrupan los paneles de expertos de IDF/NHLBI/AHA-2009⁴. Igualmente se debe considerar que en el presente estudio, la población control no

fue definida por ausencia de SM, sino por la ausencia de alteraciones antropométricas y metabólicas, a diferencia del reporte anterior donde la población sin SM exhibe valores elevados de IMC, lo cual puede influir tanto en las frecuencias alélicas como en los resultados de asociación del polimorfismo en estudio con determinada alteración antropométrica o metabólica.

Al comparar los resultados del presente estudio con otras poblaciones, se debe resaltar que las frecuencias alélicas para este polimorfismo se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) y son similares a las encontradas en diversos grupos étnicos. Para el alelo 12Ala la frecuencia del alelo menos frecuente ("minor allele frequency"), oscila en un rango de 1,7% a 21,6%, en la mayoría de las poblaciones, de acuerdo a reportes de recientes metanálisis²³. En individuos caucásicos, se ha reportado una frecuencia del alelo 12Ala de 5,9% a 21,6%, mientras que en poblaciones de origen asiático, se ha encontrado una frecuencia menor del alelo (1,7% al 9,3%, mediana, 4,5%)²³.

Al evaluar las características antropométricas y metabólicas de los pacientes portadores de cada genotipo (Pro12Pro y Pro12Ala) y la posible asociación de los genotipos con componentes individuales del síndrome metabólico (Tabla 4), se observó que los portadores del genotipo Pro12Ala exhibieron mayores valores de % de grasa corporal, circunferencia abdominal y niveles séricos de HDL-C, sin embargo no hubo diferencias significativas en estos parámetros, consistente con lo reportado por otros autores^{9,10,21}. Los portadores del genotipo Pro12Pro de PPAR γ 2 exhibieron un menor IMC que los individuos Pro12Ala ($P=0,038$), asociándose este último a un IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$, resultados similares a otros reportes que señalan una relación entre el polimorfismo Pro12Ala con el IMC y el porcentaje de grasa corporal^{9,10,21}. Esto es consistente con los estudios a nivel celular que demuestran un papel clave de PPAR γ 2 en la regulación de la diferenciación de adipocitos, la acumulación de lípidos y la composición corporal²⁴, sin embargo, otros autores que han evaluado la posible asociación de las variantes del gen, han brindado resultados contradictorios, al señalar una asociación de la variante 12Ala con una disminución del índice de masa corporal¹¹ o ausencia de asociación¹².

Es de interés en este punto resaltar que algunas investigaciones han dirigido los estudios de asociación de factores genéticos y su interacción con el estilo de vida para modificar los factores de riesgo de obesidad. En un estudio reciente se encontró que los portadores del alelo PPAR γ 12Ala exhibían un mayor riesgo de obesidad (OR, 1.66; 95%CI, 1.01–2.74; $p=0.045$) que los individuos 12Pro, pero este riesgo incrementaba en individuos que consumían una dieta rica en carbohidratos (OR, 2.67; 95%CI, 1.3–5.46; $p=0.007$) y triplicaba el riesgo en presencia de otro polimorfismo genético en el gen FTO¹³. Estudios como estos evidencian que es difícil evaluar el efecto in-

dividual de un polimorfismo genético sobre un fenotipo determinado que puede ser modulado por otros factores genéticos y ambientales y podrían explicar la variabilidad encontrada en los estudios de asociación genética en diferentes poblaciones.

Con relación a otros parámetros evaluados, se observaron valores más bajos de presión arterial así como concentraciones séricas menores de colesterol, triacilglicéridos y lipoproteínas LDL-C y VLDL-C en los portadores del genotipo Pro12Ala (Tabla 4), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). La ausencia de asociación estadística del alelo 12Ala con SM ha sido controversial, pero apoyada por diversas investigaciones, que reconocen solo una modesta contribución del alelo a componentes individuales del SM²⁵⁻²⁷.

Al comparar los portadores del genotipo Pro12Ala considerando el sexo del paciente, no se encontró diferencia significativa en los parámetros evaluados ($p > 0,05$), aunque las mujeres exhibieron valores mayores de porcentaje de grasa corporal y niveles de glicemia que el grupo de hombres con el mismo genotipo. La baja frecuencia del alelo 12Ala, limita el análisis de subgrupos en la población evaluada. Algunos autores han reportado mayor índice de masa corporal y riesgo de obesidad en hombres, pero no en mujeres portadoras del alelo 12Ala, sin otras diferencias significativas en niveles de glicemia y lípidos séricos entre ambos sexos²⁸.

Para investigar factores de riesgo clínicos relacionados con la familia, lo cual ha sido propuesto por algunos autores como información indirecta valiosa sobre determinantes genéticos²⁹, en este estudio se analizó la asociación

de los genotipos de PPAR γ con antecedentes familiares considerados factores de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular (Tabla 5), pero la prevalencia de los antecedentes evaluados se distribuyó con relativa uniformidad entre los grupos portadores de ambos genotipos ($p > 0,05$). El único hallazgo fue una mayor frecuencia de antecedentes de obesidad en los portadores del genotipo Pro12Ala, pero la diferencia no fue significativa ($p = 0,332$). Los resultados del presente estudio coinciden con recientes investigaciones que reportan la ausencia de asociación entre el polimorfismo del gen PPAR γ 2 con síndrome metabólico, con solo efectos modestos sobre componentes individuales²⁵⁻²⁷. Un reciente meta-análisis incluyó diez estudios con un total de 4.456 casos y 10.343 controles, no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo Pro12Ala y riesgo de síndrome metabólico en todos los modelos genéticos aplicados (modelo homocigoto: OR=0,83, 95%IC=0,62 a 1,12; modelo de heterocigotos: OR=1,04, 95%IC =0,94-1,14; modelo dominante: OR=1,02, 95%IC=0,93 a 1,12; modelo recesivo: OR=0,83, 95%IC=0,62-1,11). Tampoco se observó evidencia estadística de asociación al estratificar por grupo étnico, por definición de síndrome metabólico y otros aspectos relacionados con características propias de los estudios incluidos en el análisis²⁵.

Las limitaciones del estudio en cuanto al tamaño de la muestra no permitió establecer asociación entre diferentes subgrupos de combinaciones de criterios de síndrome metabólico. Otra limitación relacionada con el tamaño de la muestra es la dificultad de evaluar el efecto del alelo 12Ala en ausencia del alelo 12Pro, debido a la ausencia de individuos homocigotos Ala12Ala para el gen PPAR γ 2.

TABLA 1. Parámetros antropométricos y metabólicos de la población de estudio.

	SM	Control	p
Peso (Kg)	81,70 \pm 20,39	63,62 \pm 13,49	0,001
Talla (m)	1,62 \pm 0,09	1,63 \pm 0,08	0,719
IMC (kg/m²)	29,88 \pm 5,67	23,29 \pm 3,62	0,001
% de grasa corporal	35,87 \pm 8,81	25,77 \pm 8,40	0,001
Circunferencia abdominal (cm)	101,72 \pm 13,41	82,17 \pm 9,79	0,001
Colesterol Total (mg/dL)	208,15 \pm 52,32	159,20 \pm 32,72	0,001
Triacilglicéridos (mg/dL)	199,88 \pm 158,04	71,82 \pm 30,88	0,001
HDL-C (mg/dL)	37,66 \pm 8,60	56,77 \pm 15,51	0,001
LDL -C(mg/dL)	132,62 \pm 46,05	102,07 \pm 30,05	0,003
Glicemia Basal* (mg/dL)	102 (93 - 119)	87,50 (83 - 94)	0,001
VLDL* (mg/dL)	35,2 (29,3 - 45,3)	13 (9,6 - 18,15)	0,001
Presión Arterial Sistólica (PAS)* (mm Hg)	130 (120 - 140)	110 (108,75 - 120)	0,001
Presión Arterial Diastólica (PAD)* (mm Hg)	80 (80 - 90)	70 (65 - 76)	0,001

*Para las variables Glicemia basal, VLDL, PAS, PAD se reporta mediana y rango intercuartílico debido a que exhibieron distribución no normal. HDL: lipoproteína de alta densidad. LDL: lipoproteínas de baja densidad. VLDL: lipoproteína de muy baja densidad. IMC: índice de masa corporal

TABLA 2. Frecuencia genotípica del polimorfismo del gen PPAR γ 2 en la población de estudio

	Pro/Pro		Pro/Ala	TOTAL	
	n	%	N	%	
Pacientes Control	42	91,3	4	8,7	46
Pacientes con SM	71	87,65	10	12,35	81
Total de pacientes	113	88,97	14	11,03	127

TABLA 3. Frecuencia alélica del polimorfismo del gen PPAR γ 2 en la población de estudio

	Prolina		Alanina		TOTAL
	n	%	n	%	
Pacientes Control	88	96	4	4	92
Pacientes con SM	152	94	10	6	162
Total de pacientes	240	94,5	14	5,5	254

TABLA 4. Correlación de los genotipos con los componentes del síndrome metabólico

	Pro/Pro	Pro/Ala	p
Peso	80,32 \pm 20,86	88,08 \pm 17,75	0,267
Talla	1,63 \pm 0,09	1,61 \pm 0,06	0,493
IMC	29,87 \pm 5,67	34,02 \pm 6,77	0,038
% de grasa corporal	35,68 \pm 8,86	42,18 \pm 10,86	0,705
Circunferencia abdominal	100,95 \pm 13,68	106,10 \pm 11,94	0,263
Colesterol Total	209,87 \pm 53,30	205,30 \pm 45,89	0,797
Triglicéridos	156,9 \pm 149,64	140,06 \pm 82,4	0,543
HDL-C	37,49 \pm 8,55	41,00 \pm 8,40	0,228
LDL-C	133,74 \pm 46,92	129,06 \pm 41,89	0,766
Glicemia Basal*	94 (85,84 - 108)	101 (88 - 114,5)	0,290
VLDL	28,6 (15,18 - 40,7)	31,3 (12 - 38,7)	0,859
Presión Arterial Sistólica (PAS) mmHg*	120 (110 - 130)	124 (110 - 140)	0,508
Presión Arterial Diastólica (PAD) mmHg*	80 (70 - 85)	80 (70 - 87)	0,851

*Para las variables Glicemia basal, VLDL, PAS, PAD se reporta mediana y rango intercuartílico debido a que exhibieron distribución no normal.
 HDL: lipoproteína de alta densidad. LDL: lipoproteínas de baja densidad. VLDL: lipoproteína de muy baja densidad. IMC: índice de masa corporal.

TABLA 5. Correlación de los genotipos con antecedentes familiares de riesgo cardiometabólico

	Pro/Pro n (%)	Pro/Ala n (%)	p
Diabetes	57 (50,4)	7 (50)	0,877
Infarto al miocardio	62 (54,9)	7 (50)	0,881
Angina	15 (13,3)	2 (14,3)	0,838
Enfermedad cerebro vascular	24 (21,2)	2 (14,3)	0,543
Hipertensión arterial	74 (65,5)	9 (64,3)	0,929
Obesidad	34 (30)	6 (42,9)	0,332

Agradecimiento

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CONDES) por el cofinanciamiento del proyecto de investigación CC-0397-10, para el estudio de variaciones genéticas asociadas con la obesidad.

Referencias

- Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. Editor: World Health Organization, 2011. Disponible en http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/.
- Pan American Health Organization. Cardiovascular diseases mortality by major groups of causes, 2007. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6683&Itemid=2391&lang=es.
- Instituto Nacional de Estadística (National Institutes of Statistics) – Venezuela. Disponible en <http://www.ine.gov.ve/registrosvitaales/estadisticasvitaales.asp>
- Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. 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;120:1640-45.
- The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Nutrition* 1997;13:65.
- 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;106:3143-3421.
- Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 2003;40:773-80.
- Fornage M, Jacobs DR, Steffes MW, Gross MD, Bray MS, Schreiner PJ. Inverse effects of the PPAR (gamma) 2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites. The CARDIA study. *Metabolism* 2005;54:910-7.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J.A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20:284-7.
- Hara M, Higaki Y, Taguchi N, Shinchi K, Morita E, Naito M, Hamajima N, Takashima N, Suzuki S, Nakamura A, Ohnaka K, Uemura H, Nishida H, Hosono S, Mikami H, Kubo M, Tanaka H on behalf of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-ICC) Study Group. Effect of the PPARG2 Pro12Ala Polymorphism and Clinical Risk Factors or Diabetes Mellitus on HbA1c in the Japanese General Population. *J Epidemiol* 2012;22:523-31.
- Galbete C, Toledo J, Martínez-González MA, Martínez JA, Guillén-Grima F, Martí A. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPARG2 and FTO variants in an elderly population: a cross-sectional analysis in the SUN Project. *Genes Nutr* 2013;8:61-7.
- Bermúdez V, Finol F, Parra N, Parra M, Pérez A, Peñaranda L, Vélchez D, Rojas J, Arráiz N, Velasco M. PPAR-gamma agonists and their role in type 2 diabetes mellitus management. *Am J Ther* 2010;17:274-83.
- World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, 2013. Disponible en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Acceso Octubre 2013.
- Bermúdez V, Marcano RP, Cano C, Arráiz N, Amell A, Cabrera M, Reyna N, Mengual E, Vega L, Finol F, Luti Y, Sánchez D, Sánchez W, González J, Montes J, Rojas E, Cano J, Cano R, Velasco M, Miranda JL. The Maracaibo City Metabolic Syndrome Prevalence Study: Design and Scope. *Am J Ther* 2010;17 288-94.
- World Health Organization. The World Health Report 2003. Available at: <http://www.who.int/whr/2003/en/>
- Health Statistics. NHANES III reference manuals and reports (CDROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes3/cdrom/NHCS/MANUALS/ ANTHRO.pdf>

- 18 Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215-1218.
- 19 Miller M, Rhyne J, Chen H, Beach V, Ericson R, Luthra K, Dwivedi M, Misra A. APOC3 Promoter Polymorphisms C-482T and T-455C Are Associated with the Metabolic Syndrome. *Arch Med Res* 2007;38:444-51.
- 20 Passaro A, Dalla Nora E, Marcello C, Di Vece F, Morieri ML, Sanz JM, Bosi C, Fellin R, Zuliani G. PPARg Pro12Ala and ACE ID polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:112.
- 21 Fernández E, Morales LM, Vargas R, Sandra L, Molero-Conejo E, Fernández V, Zambrano M, Connell L, Campos G, Aranguren-Mendez. Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR-g2 y síndrome metabólico. Estudio preliminar. *J Acta Bioquim Clín Latinoam* 2009;43:3-9.
- 22 Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH, Yates J, Sandhu MS, Higgins JP. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:645-55.
- 23) Feige JN, Gelman L, Michalik L, Desvergne B, Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. *Prog Lipid Res* 2006;45:120-59.
- 24 Zhang R, Wang J, Yang R, Sun J, Chen R, Luo H, Liu D, Cai D. Effects of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 gene on metabolic syndrome risk: a meta-analysis. *Gene* 2014;535:79-87.
- 25 Dongxia L, Qi H, Lisong L, Jincheng G. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome. *Circ J* 2008;72:551-7.
- 26 Montagnana M, Fava C, Nilsson PM, Engström G, Hedblad B, Lippi G, Minuz P, Berglund G, Melander O. The Pro12Ala polymorphism of the PPARG gene is not associated with the metabolic syndrome in an urban population of middle-aged Swedish individuals. *Diabet Med*. 2008;25:902-8.
- 27 Morini E, Tassi V, Capponi D, Ludovico O, Dallapiccola B, Trischitta V, Prudente S. Interaction between PPARgamma2 variants and gender on the modulation of body weight. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1467-70.
- 28 Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2220-32.

Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,
UCV

Aumenta la visibilidad de tus investigaciones
Ingresa a saber.ucv.ve

