



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**

*La Universidad Católica de Loja*

**ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA**

**TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Estudio del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* en la población lojana y su asociación a rasgos metabólicos.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**AUTOR:** León Serrano, Luis David.

**DIRECTORA:** Arévalo Jaramillo, Ana Paulina, Mg.

**LOJA- ECUADOR**

**2017**



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2017

## APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Magister.

Ana Paulina Arévalo Jaramillo.

**DOCENTE DE LA TITULACIÓN**

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: Estudio del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* en la población lojana y su asociación a rasgos metabólicos, realizado por León Serrano, Luis David ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, Octubre 2017

f).....

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo León Serrano Luis David declaro ser autor del presente trabajo de titulación: Estudio del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* en la población lojana y su asociación a rasgos metabólicos, de la Titulación de Bioquímica y Farmacia, siendo Mg. Ana Paulina Arévalo Jaramillo directora del presente trabajo; eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f).....

Autor: León Serrano, Luis David

Cédula: 1104884190

## DEDICATORIA

Dedico mi presente trabajo de investigación fruto de mi esfuerzo dedicación y empeño:

A Dios por iluminar cada día de mi vida dándome fortaleza para continuar, permitiéndome conocer lo maravilloso de la vida, a mis padres Manuel y Lina, parte fundamental de mi vida, por ser esa fuente inagotable de apoyo, guiándome siempre y en todo momento, a mi hermano Jimmy y mi cuñada Andrea por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida, a mis queridos sobrinos Mateo y Thiago, porque me inspiran toda la ternura del mundo, por ser mi fuerza, mi luz y mi inspiración, a mi abuelitos Luis Héctor y Carmen Olivia que desde mis primeros pasos supieron ser mi compañía y mi guía, a mis tíos/as que son parte misma de mi familia y de mi diario vivir, a mis primas Tanya, Jackeline que me brindaron todo su apoyo de manera incondicional para poder cumplir con mi objetivo, especialmente a mi prima favorita Gaby por esos momentos que vivimos juntos, que sin duda alguna han marcado nuestras vidas, a mis mejores amigo/as Mariuxi y Byron, por ser el soporte afectivo de motivación dándome diariamente su aliento y respaldo para el cumplimiento de mis sublimes éxitos, a cada uno de ustedes, Gracias.

*“El hombre nunca sabe de lo que es capaz hasta que lo intenta” (Charles Dickens).*

Luis David León Serrano.

## AGRADECIMIENTOS

Expreso mi agradecimiento a Dios y la Virgen María por darme la fortaleza necesaria para cumplir una meta más en mi vida.

A mis padres por sus sabios consejos y por enseñarme día tras día, que la única forma de cumplir las metas es el esfuerzo y la constancia. De manera especial a mi querida Tutora Mg. Ana Paulina Arévalo Jaramillo que gracias a sus conocimientos, amistad, paciencia y experiencia científica en un marco de confianza y afecto logro ayudarme a concluir con éxito esta meta tan anhelada.

Mi eterna gratitud a mis compañeras de laboratorio: Cristina, Helen y Lola por las palabras de aliento, por el apoyo moral y desinteresado, por su amistad y colaboración.

A la Universidad Técnica Particular de Loja que durante 5 años me preparó intelectual y espiritualmente para enfrentarme al reto de la vida profesional, a cada uno de mis docentes por impartir sus conocimientos, valores y amistad, de manera especial a la Mg. Paola Dalgo y Mg. Gabriela Cevallos quienes, con sus conocimientos, aportaron grandes ideas para poder culminar con éxito este trabajo.

También me gustaría agradecer a mis amigos/as: James, Carla, Josselyn, Luisa, Karen y Mónica por esos momentos de alegría que sin duda alguna marcaron nuestras vidas, por su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos de nuestra vida Universitaria.

A todas aquellas personas que forman parte de mi vida les agradezco infinitamente por estar junto a mí.

*“La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar” (Thomas Chalmers).*

Luis David León Serrano.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS .....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS .....	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS .....	vii
ÍNDICE DE TABLA .....	viii
RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I .....	5
MARCO TEÓRICO .....	5
1.1. Receptores activados por proliferadores peroxisomas (PPAR).....	6
1.1.1. Estructura de los receptores PPAR.....	7
1.2. Receptor Gamma Activado por Proliferador de Peroxisomas (PPARG ). .....	7
1.2.1. Funcion del PPARG. ....	8
1.2.2. Mecanismo de accion de los receptores. ....	9
1.3. Variantes Genéticas del gen <i>PPARG</i> .....	10
1.4. Síndrome Metabolico.....	11
CAPÍTULO II .....	13
MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
2.1 Población .....	14
2.2 Parámetros Bioquímicos y Antropométricos .....	14
2.3 Identificación del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG .....	14
2.4 Análisis Estadístico .....	15
CAPÍTULO III .....	16
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
3.1. Características generales de la población.....	17
3.2. Análisis Genético: Frecuencias alélicas y genotípicas de Pro12Ala .....	17
3.3. Asociación de Pro12Ala con Síndrome Metabólico.....	18
3.4. Polimorfismo Pro12Ala y parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos.....	18
Discusión .....	19
CONCLUSIONES .....	21
RECOMENDACIONES.....	22
BIBLIOGRAFIA .....	23

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Esquema de los distintos factores que activan a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). .....	6
<b>Figura 2</b> Representación esquemática de los receptores del PPAR. ....	7
<b>Figura 3</b> Estructura de PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2, Dominios.. ....	8
<b>Figura 4</b> Mecanismo de accion de los receptores PPAR.....	9

## ÍNDICE DE TABLA

<b>Tabla 1</b> Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de la población.....	17
<b>Tabla 2</b> Frecuencias alélicas y genotípicas de Pro12Ala.....	17
<b>Tabla 3</b> Frecuencias alélicas y genotípicas de Pro12Ala en personas con y sin síndrome metabólico.....	18
<b>Tabla 4</b> Asociación de Pro12Ala con SM.....	18
<b>Tabla 5</b> Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos según genotipos de PPARG.....	18

## RESUMEN

El síndrome metabólico es una enfermedad no transmisible, poligénica y multifactorial, cuya presencia aumenta significativamente el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, enfermedades coronarias y cerebrovasculares, las cuales constituyen las principales causas de muerte a nivel mundial. El gen *PPAR-G* juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa y los lípidos, por lo que el objetivo de este trabajo fue identificar el polimorfismo Pro12Ala de este gen, determinar sus frecuencias y evaluar su relación con síndrome metabólico en población lojana. La frecuencia alélica encontrada fue de 87,62% y 12,37% para 12Pro y 12Ala, respectivamente; mientras que las frecuencias genotípicas fueron del 79,20% para Pro/Pro, 16,83% para Pro/Ala, y 3,96% para Ala/Ala, el alelo Pro y el genotipo Pro/Pro fueron los más frecuentes. Aunque no se encontró asociación del polimorfismo Pro12Ala con síndrome metabólico, se observó que los portadores del alelo 12Ala presentan niveles más altos de LDL al compararlos con los individuos de genotipo Pro/Pro.

**Palabras Clave:** Síndrome metabólico, *PPARG*, polimorfismo, Pro12Ala, genotipos.

## ABSTRACT

Metabolic syndrome is a non-transmissible, polygenic and multifactorial disease, whose presence significantly increases the risk of type 2 diabetes mellitus, coronary and cerebrovascular diseases, which are the main causes of death worldwide. The PPAR-G gene plays an important role in glucose and lipid homeostasis, so the aim of this work was to identify the Pro12Ala polymorphism of this gene, to determine its frequencies and to evaluate its relationship with metabolic syndrome in the lojana population. The allelic frequency found was 87.62% and 12.37% for 12Pro and 12Ala, respectively; while genotype frequencies were 79.20% for Pro / Pro, 16.83% for Pro / Ala, and 3.96% for Ala / Ala, Pro allele and Pro / Pro genotype were the most frequent. Although no association of the Pro12Ala polymorphism with the metabolic syndrome was found, 12Ala allele carriers showed higher levels of LDL when compared to individuals of Pro / Pro genotype.

**Key Words:** Metabolic syndrome, *PPARG*, polymorphism, Pro12Ala, genotypes.

## INTRODUCCIÓN

El Receptor Activado por Proliferadores Peroxisomales, subtipo gamma (PPAR-G) pertenece a la familia de los receptores nucleares, que son proteínas con capacidad de enlazamiento al ácido desoxirribonucleico (ADN), estructuralmente relacionadas con la familia de los receptores de esteroides, glucocorticoides, mineralocorticoides, receptores de la vitamina D y del ácido retinoico (Sáez Lopez, 2016). PPAR-G regula la diferenciación de las células precursoras de los adipocitos y favorece la acumulación de triglicéridos en ellos, dada su función en la modulación de la transcripción de genes involucrados en la homeostasis de la glucosa y los lípidos, se lo ubica como un elemento crucial de ciertas disfunciones metabólicas, como la obesidad (Wang, Xin, & Yu, 2016).

Los PPAR son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión de numerosos genes diana a través de su unión a elementos de secuencia específicos presentes en la región reguladora de los genes (Sandoval, Manzur, Gómez, & Gómez, 2009). PPAR presenta tres isotipos diferentes: alfa (PPAR $\alpha$ ), beta/delta (PPAR $\beta/\delta$ ) y gamma (PPAR $\gamma$ ), que son sensibles al estado lipídico celular; los isotipos de los PPAR se distinguen por su distribución en los tejidos, la especificidad del ligando y los genes blanco (Martínez, Mazzucco, & Kurtz, 2011).

El gen *PPAR-G*, codifica una proteína de aproximadamente 56 kD, compuesta de tres dominios principales: la región NH<sub>2</sub> terminal, el dominio de unión al DNA (DBD) y el dominio de unión al ligando (LBD) (Parra & Mejía, 2001). Existe dos isoformas proteicas distinguibles PPAR-G tipo 1, de más amplia expresión tisular y PPAR-G tipo 2, que se produce por empalme alternativo del RNAm, generando una proteína con 30 aminoácidos adicionales en la región NH<sub>2</sub> terminal, este se encuentra en el tejido adiposo, en tanto que el tipo 1 se expresa más ampliamente en el cerebro, los tejidos vasculares, el intestino delgado y los tejidos linfáticos (Muñoz, 2014). PPARG juega importantes y diversos roles tales como inducir y controlar la diferenciación de fibroblastos o pre-adipocitos a adipocitos, afectar la sensibilidad a la insulina y regular la homeostasis de glucosa, controlar la incorporación, el transporte, el depósito y la disposición de lípidos (Goszczynski, 2014).

El polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* está presente en el exón 6 y se caracteriza por el cambio de una citosina (C) por una guanina (G) en la posición 216 de los nucleótidos del gen, dando como resultado la sustitución del aminoácido Prolina (Pro) por el aminoácido Alanina (Ala) en la posición 12 de la proteína codificada por el gen, esta variante ocasiona un cambio en la proteína dando como resultado una excesiva acumulación de lípidos en los adipocitos

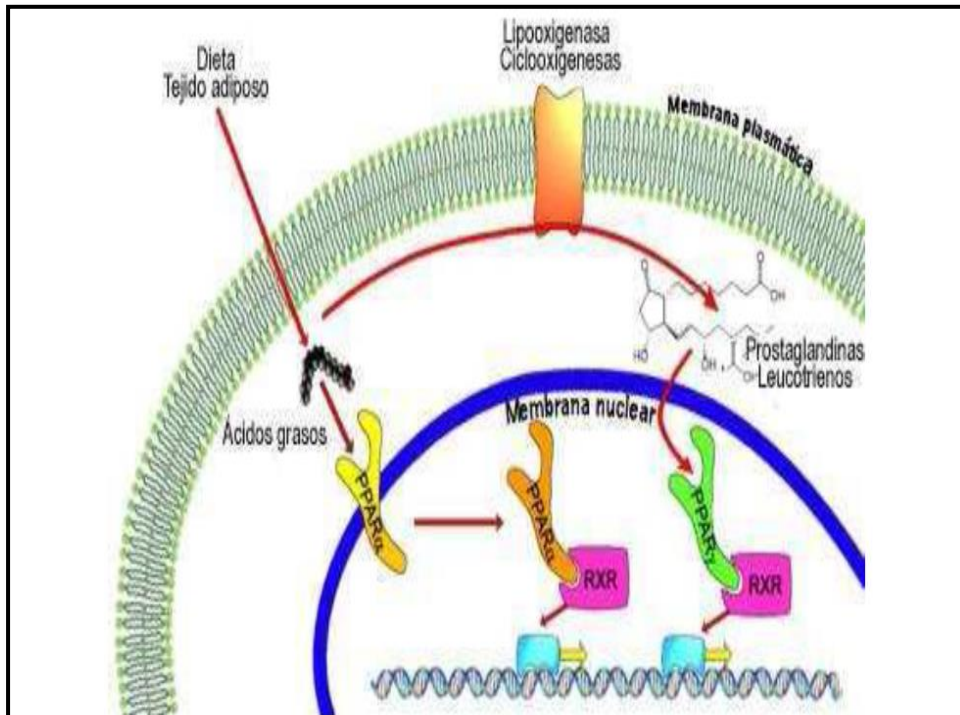
(Schoonjans, Staels, & Auwerx, 1996). La estructura y en consecuencia la función de la proteína puede ser afectados por este cambio de aminoácidos, ya que la Alanina favorece la formación de  $\alpha$ -hélice mientras que la Prolina lo impide. Este polimorfismo se encuentra cerca de la región NH<sub>2</sub>-terminal de la proteína, en el dominio de activación independiente de ligando, y se lo ha encontrado relacionado con una reducción de la afinidad en la unión del ADN y a una alteración transcripcional en los genes diana, y se ha asociado al desarrollo de obesidad, incremento del Índice de Masa Corporal (IMC), susceptibilidad a padecer Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), enfermedades coronarias, cáncer de mama y enfermedades neurodegenerativas (Parra & Mejía, 2001; Sandoval et al., 2009).

Por su participación en el metabolismo celular, el presente trabajo de investigación plantea estudiar el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* en la población lojana y evaluar su relación con alteraciones metabólicas como síndrome metabólico y parámetros bioquímicos relacionados.

**CAPÍTULO I**  
**MARCO TEÓRICO**

### 1.1. Receptores activados por proliferadores peroxisomas (PPAR).

Los PPAR son proteínas de aproximadamente 56 kD, pertenecen a la familia de receptores nucleares que se activan por la unión de diversos factores, algunos de estos factores son naturales como insulina, ácido araquidónico y metabolitos eicosanoides, mientras que otros son sintéticos como fibratos, herbicidas, plasticidas industriales y diversas drogas como las glitazonas, según como se indica en la figura 1 (Faut, 2014).



**Figura 1 Esquema de los distintos factores que activan a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR).**

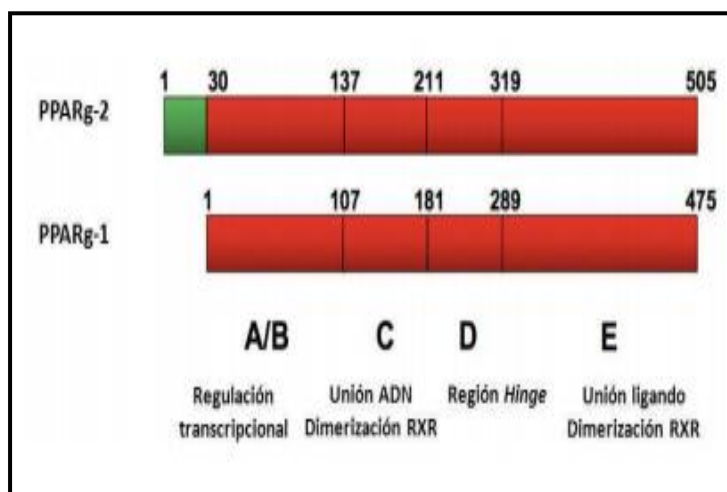
**Fuente:** Faut, 2014.

**Elaboración:** Faut, 2014.

Los PPAR son factores de transcripción activados por la unión de ligandos específicos provenientes del exterior de la célula y que regulan la transcripción de diferentes genes (Carvajal, Hernández-Esquivel, & Moreno-Sánchez, 2007). Los receptores PPAR presentan tres isotipos diferentes: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ , cada uno de ellos es transcrito a partir de un gen diferente. Particularmente, el gen *PPAR $\gamma$*  genera dos isoformas *PPAR $\gamma$ 1* y *PPAR $\gamma$ 2*, dadas por splicing alternativo del ARNm (Ballesteros Martín, 2013). PPAR $\alpha$  se localiza principalmente en hígado, corazón, músculo estriado, riñón y endotelio, PPAR $\beta/\delta$  se expresa mayoritariamente en intestino, riñón y corazón, mientras que PPAR $\gamma$  (*PPAR $\gamma$ 1* y *PPAR $\gamma$ 2*) se expresa predominantemente en tejido adiposo, donde lleva a cabo su papel más relevante, el control del metabolismo lipídico (Dreyer C, 1992).



ligando (LBD) y de transactivación (AF-2), responsables de la actividad de transactivación del receptor, como se muestra en la Figura 3 (Palomer Tarridas, 2007). Existen dos isoformas de esta proteína, PPAR $\gamma$ 2 codifica 30 aminoácidos adicionales en el extremo N-terminal, con respecto a la variante PPAR $\gamma$ 1, pero comparten una estructura similar (Faut, 2014).



**Figura 3 Estructura de PPAR $\gamma$ 1 y PPAR $\gamma$ 2, Dominios.**  
A/B: Dominio regulador Transcripcional; C: Dominio de Unión al ADN; D: Región bisagra; E: Dominio unión al ligando.

**Fuente:** Muñoz, 2014  
**Elaboración:** Muñoz, 2014

### 1.2.1. Función de PPAR-G.

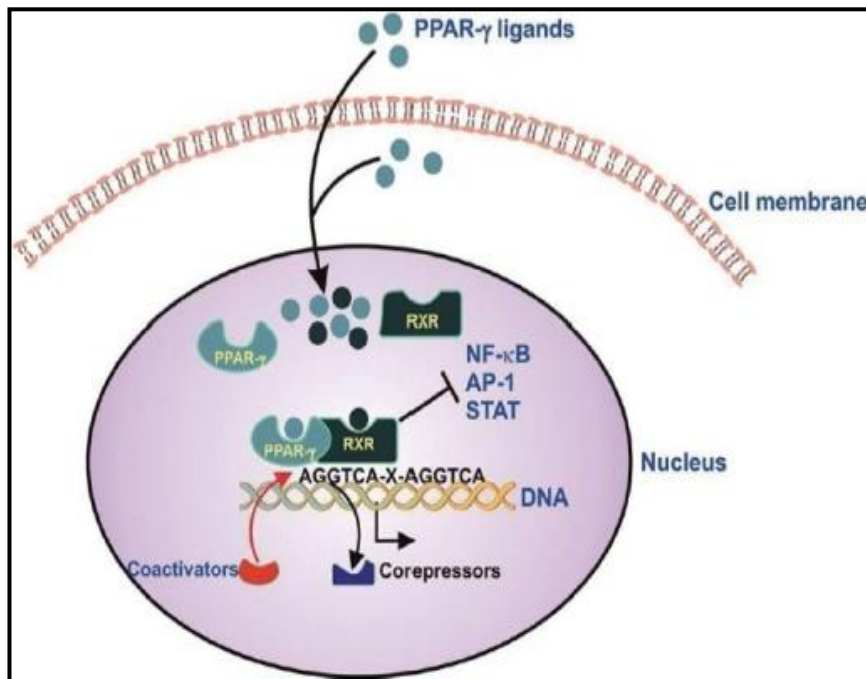
PPARG se sintetiza en el tejido adiposo, predominantemente en los adipocitos, también es sintetizado en mamas, colon, células vasculares, y en cantidades pequeñas en órganos como el corazón (Dreyer C, 1992). PPARG constituye parte de la maquinaria de regulación de la expresión de genes implicados en la respuesta a la insulina, los cuales son necesarios para activar la captura celular de glucosa, además intervienen en el proceso de inducir y controlar la diferenciación de fibroblastos o pre-adipocitos a adipocitos (Goszczyński, 2014).

La función de PPARG está involucrada en el mantenimiento adecuado del nivel de expresión de las moléculas reguladoras del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, así como de otras proteínas involucradas en los procesos de señalización desencadenados por la insulina, propiciando un estado de sensibilidad normal a la insulina (Parra & Mejía, 2001). La activación de PPARG también provoca efectos antiinflamatorios debido a su capacidad de inhibir la producción de citocinas pro inflamatorias y de estimular la producción de adiponectina (Palomer Tarridas, 2007).

### 1.2.2. Mecanismo de acción de los receptores PPAR.

Los ligandos PPAR-G procedentes de fuera o dentro de la célula se unen al receptor PPAR $\gamma$ , estimulando la formación de un heterodímero con el receptor retinoide X (RXR). El heterodímero PPAR $\gamma$ -RXR se unen al ADN en la región reguladora de los genes, donde interactúan con secuencias de ADN específicas conocidas como elementos de respuesta al receptor del proliferador peroxisomal (PPRE) (figura 4). Por interacción directa con diferentes factores de transcripción y proteínas coactivadoras o correpresoras, los PPAR pueden actuar como factores de transcripción para modular, de manera positiva o negativa, la expresión de genes involucrados en procesos de diferenciación, crecimiento, reproducción y homeostasis metabólica (Sandoval et al., 2009).

PPAR-G regula de manera positiva la expresión de genes implicados en el metabolismo de lípidos en el adipocito, como aP2/FABP4, acil CoA sintetasa, proteína transportadora de ácido graso y lipoproteína lipasa; por otro lado, PPARG reprime la expresión de genes implicados en la lipólisis y la liberación de ácidos grasos tales como el receptor  $\beta$ 3-adrenérgico ( $\beta$ 3-AR) y de adipocitocinas como leptina y TNF- $\alpha$ ; PPARG también regula efectivamente la expresión de genes implicados en la respuesta a la insulina, incluyendo el receptor de insulina y los sustratos del receptor de insulina (IRS-1, IRS-2), los cuales son necesarios para activar la captura celular de glucosa estimulada por insulina y mediada por el transportador de glucosa GLUT4 (Sandoval et al., 2009).



**Figura 4 Mecanismo de acción de los receptores PPAR.**

**Fuente:** Sandoval, 2009

**Elaboración:** Sandoval, 2009

### 1.3. Variantes Genéticas del gen *PPARG*.

El gen *PPAR-G*, se encuentra en el cromosoma 3, en la posición 3p25. Este gen está formado por nueve exones y ocho intrones, con una extensión de 238.167 nucleótidos (Parra & Mejía, 2001). En el exón 6 se encuentra la variante Pro12Ala (rs1801282), esta variante se caracteriza por un cambio de una citosina (C) por una guanina (G), dando como resultado una sustitución de Prolina por la Alanina en la proteína, esta variación puede causar un cambio conformacional en la proteína que puede afectar su actividad, lo que conduce a una reducción de la afinidad en la unión del ADN y a una alteración transcripcional en los genes diana (Torres-Espinola, 2016).

Arráiz et al., (2014) menciona que el alelo 12Ala es menos frecuente y oscila en un rango de 1,7% a 21,6%, en la mayoría de las poblaciones; en individuos caucásicos se ha reportado una frecuencia que oscila entre el 5,9% al 21,6%, en poblaciones de origen asiático frecuencias de 1,7% a 9,3%, en mexicano-americanos del 10%, en africano-americanos del 3%, en chinos del 1% y en población brasileña del 9% (Souto, 2014).

El gen *PPAR-G* puede mediar el desarrollo de obesidad y la resistencia a la insulina, por lo tanto, es posible que el alelo de tipo salvaje del gen *PPAR-G* interactúe con factores ambientales y se incremente la probabilidad de desarrollar DMT2. Estudios realizados han demostrado que la variante Pro12Ala se asocia con una disminución del riesgo de desarrollar DMT2 y constituye una protección contra la resistencia a la insulina, González Sánchez et al., (2002) menciona que estudios realizados en italianos, españoles, daneses, franceses, rusos y chinos de Hong Kong han correlacionado positivamente al alelo 12Ala con una mayor sensibilidad a la insulina y/o menor predisposición a la DMT2.

El alelo Pro12 junto con los hábitos de vida sedentarios y el excesivo consumo de calorías entre otros factores, llevan a un balance calórico positivo continuo con la consecuente generación de obesidad y sus patologías asociadas, el alelo 12Ala por su parte, al generar una variante con menor actividad funcional, tendría entonces un rol protector, se podría hipotetizar a nivel evolutivo, que la baja frecuencia de este alelo en las poblaciones podría deberse a un insuficiente tiempo de evolución hacia el alelo Ala, el cual no ha podido acompañar la rapidez en el cambio del estilo de vida de los últimos tiempos (Lyssenko et al., 2005)

Torres-Espinola et al., (2016) muestran que la variante genética Pro12Ala, conduce a una reducción de la afinidad en la unión del ADN y a una alteración transcripcional en los genes diana, asociándolo con un aumento del IMC; Rojas et al., (2014) por su parte reporta que los portadores del alelo 12Ala exhiben mayores valores de grasa corporal, circunferencia abdominal y niveles séricos altos de HDL.

*PPAR-G* es considerado uno de los factores claves en el proceso de adipogénesis, su activación promueve la diferenciación y la activación de genes en adipocitos, particularmente, aquellos genes relacionados con la lipogénesis, incorporación y acumulación de triglicéridos; a su vez *PPAR-G* es un importante modulador del metabolismo de la glucosa y los lípidos desempeñando papeles claves en la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, la regulación del número de adipocitos y la actividad lipogénica, por lo que este receptor está implicado en el correcto almacenamiento del exceso de lípidos dietarios en tejido adiposo (Park & Ge, 2016).

El polimorfismo Pro12Ala ha sido estudiado como una de las principales variantes genéticas con amplio impacto puesto que se ha relacionado con diferentes alteraciones metabólicas asociadas al síndrome metabólico (SM). Un estudio realizado en pacientes caucásicos demostró que en mujeres que presentan el alelo 12Ala tienen una asociación positiva con el alto consumo de ácidos grasos y un mejor control de los fenotipos asociados con el metabolismo de la glucosa, como resistencia a la insulina y bajas concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa en plasma (Ylonen, 2008). El trabajo realizado por Heikkinen et al., (2009), donde se analizaron los efectos del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPAR-G*, concluye que los individuos homocigotos para 12Ala presentan menor grasa corporal; por otro lado, (Brodbæk, 2002), ha encontrado asociaciones de la variante Pro12Ala con alteraciones en los lípidos séricos, en un grupo de ancianos finlandeses los portadores homocigotos del alelo 12Ala exhibieron niveles significativamente más bajos de triglicéridos en suero y niveles más altos de colesterol HDL. De manera similar, Douglas et al., (2001) en un estudio realizado en Finlandia con pacientes diabéticos tipo 2, se mostró que los portadores del alelo 12Ala (heterocigotos y homocigóticos) habían disminuido los niveles de triglicéridos en suero, en este caso independiente del índice de masa corporal.

#### **1.4. Síndrome Metabólico (SM).**

El SM es una entidad clínica compleja condicionada por factores ambientales asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física (Alonzo, 2006). La prevalencia del SM oscila aproximadamente entre el 20 y 25 % de la población adulta a nivel mundial, y esta va aumentando progresivamente con la edad, considerándose también el sexo, el origen étnico y el estilo de vida como factores relacionadas (Elías-Calles, Domínguez, Trimiño-Fleitas, & Armas-Rodríguez, 2012).

En América Latina, en una investigación realizada en población chilena la prevalencia de SM fue del 31,6 % (Valenzuela, et al., 2010). En México en el 2008, en un estudio de adultos mayores se evidencia un 46.5% (González et al., 2008). En Colombia, el National Health and

Nutrition Examination Survey (NHANES) reportó la prevalencia del SM en un 30 % (Sinay et al., 2007). En Perú, se encontró que la frecuencia para síndrome metabólico es de 22,2 % en población adulta (Aliaga, et al., 2014), y para Ecuador, los datos proporcionados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) evidencian una prevalencia de 53% para la población en general (Freire, et al., 2013). Considerando la edad, los valores de prevalencia de la enfermedad aumentan progresivamente, siendo la prevalencia de un 24% a los 20 años, de un 30% o más en los mayores de 50 años y mayor del 40% por encima de los 60 años (Díaz, 2006).

Según la bibliografía, desde el punto de vista genético, en el desarrollo del SM están involucrados una amplia variedad de genes, entre ellos tenemos aquellos genes involucrados en la diferenciación adipositaria, que codifican para las proteínas relacionadas con las vías de síntesis y degradación de triacilglicéridos como: fosfoenol piruvato carboxicinas, acil CoA sintasa, proteína-1 transportadora de ácidos grasos y receptores  $\beta 2$  y  $\beta 3$  adrenérgicos; genes como los que codifican para el sustrato del receptor de insulina (IRS) (Carvalho et al., 1999), la glucógeno sintetasa (Fredriksson et al., 2007), y la proteína desacoplante UCP 1 (Fisler & Warden, 2006), y el grupo de genes involucrados en la proliferación y diferenciación de adipocitos como factores de transcripción en donde el gen *PPARG* está implicado en la homeostasis de la glucosa y los lípidos (Schnell, Dominguez, & Carrera, 2007). Por lo que el estudio de estos factores genéticos constituye una herramienta importante en la comprensión de la enfermedad.

**CAPÍTULO II**  
**MATERIALES Y MÉTODOS**

### **2.1. Población.**

El estudio se llevó a cabo en población lojana y fue de tipo observacional; la confirmación de los participantes se realizó con la firma de un consentimiento informado. Se estudiaron un total de 203 voluntarios que cumplieron con los siguientes criterios: ser oriundos de Loja, tener 50 años de edad o más, y estar en ayuno de 8 a 12 horas.

De todos los participantes voluntarios se tomó una muestra de sangre periférica para determinar parámetros bioquímicos y extraer ADN genómico.

### **2.2. Parámetros Bioquímicos y Antropométricos.**

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el “Laboratorio de Bioquímica Clínica de la UTPL”, utilizando procedimientos estandarizados y los reactivos comerciales de la marca Human. Se cuantificó: glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL utilizando el espectrofotómetro Humalyzer 3000 de Human; en cada una de las determinaciones se utilizaron controles y se realizaron las curvas de calibración correspondientes.

Se tomaron además datos de presión arterial y medidas antropométricas tales como peso, talla, cintura y cadera.

### **2.3. Identificación del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG.**

Se realizó la extracción de DNA genómico a partir de las muestras de sangre utilizando el kit comercial “*Wizard Genomic DNA Purification*” de Promega, el producto obtenido fue cuantificado utilizando un espectrofotómetro Nanodrop ND 2000c de la casa comercial Thermo Scientific.

Para la determinación del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* se realizó mediante (*Polymerase Chain Reaction*) (PCR) - Secuenciación. Una región del exón 6 (400pb) fue amplificado usando primers específicos (Forward: 5'-CAAGCCCAGTCCTTTCTGTG-3' y Reverse: 5'-CCAGTATTTTAATGCTTAG-3'). Las condiciones de la PCR fueron: desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, 35 ciclos que consistieron de una desnaturalización a 95°C por 30 segundos, anillamiento a 57°C por 30 segundos y una extensión a 72°C por 30 segundos; finalmente una extensión a 72°C por 7 minutos. El producto fue verificado por electroforesis en gel de agarosa 2% con marcador de peso molecular Promega de 100pb. Posteriormente, se realizó la secuenciación del fragmento en el analizador genético *Genetic Analyzer* (Modelo 3500 de Life Technologies), las secuencias fueron analizadas utilizando el programa Codon Code Aligner.

#### **2.4. Análisis Estadístico.**

El análisis de resultados se lo realizó mediante estadística descriptiva para los datos generales de la población, se calculó el equilibrio de Hardy Weinberg en la población, se evaluó la relación del polimorfismo con SM mediante OR y se aplicaron pruebas no paramétricas para analizar diferencias de los parámetros bioquímicos y/o clínicos según el genotipo. Para los cálculos se utilizó el programa estadístico SPSS v15.0. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

**CAPÍTULO III**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### 3.1 Resultados

#### 3.1.1 Características generales de la población.

La población estudiada consta de 203 individuos, de los cuáles 133 son mujeres y 70 varones; en la tabla 1 se muestra la media y desviación estándar y porcentaje de los parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos de la población estudiada según el sexo.

**Tabla 1. Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de la población.**

Parámetros	Población General	Masculino n (70)	Femenino n (133)	Valores de referencia OMS
Edad	69,29 ± 11,55	73,00 ± 12,13	69,29 ± 11,55*	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,31 ± 4,59	26,72 ± 3,54	27,59 ± 5,01	<25,0 kg/m <sup>2</sup>
ICC	0,89 ± 0,11	0,94 ± 0,10	0,88 ± 0,11*	M= 0,78 – 0,94 F = 0,71 – 0,84
PAS (mmHg)	125,92 ± 19,58	128,74 ± 22,78	124,49 ± 17,68	< 120mmHg
PAD (mmHg)	71,57 ± 10,75	72,12 ± 11,90	71,30 ± 10,17	< 80mmHg
Glucosa (mg/dL)	106,26 ± 27,81	103,41 ± 22,67	107,95 ± 30,13	< 110 mg/dL
TG (mg/dL)	173,96 ± 86,21	176,08 ± 93,07	172,86 ± 82,77	<150 mg/dL
CT (mg/dL)	170,47 ± 48,06	159,77 ± 43,50	176,10 ± 49,52*	< 200 mg/dL
HDL (mg/dL)	51,74 ± 18,95	48,93 ± 18,77	53,23 ± 18,95	M >40; F >50
LDL (mm/dL)	87,87 ± 44,36	80,57 ± 37,71	91,67 ± 47,14	< 100 mg/dL
Obesidad (%)	20,75	14,0	27,5*	
Diabetes Tipo 2 (%)	17,24	17,1	17,3	
Hipertensión (%)	41,05	41,3	40,8	
SM (%)	63,40	58,5	68,3	

IMC: Índice de masa corporal, ICC: índice cintura cadera, PAS= Presión arterial Sistólica, PAD=Presión arterial diastólica, TG=Triglicéridos, CT=Colesterol total, HDL=Lipoproteína de alta densidad, LDL=Lipoproteína de baja densidad, M= Masculino, F= Femenino. \*valor de *p-valué* calculado con la prueba U de Mann-Whitney. \**p*< 0,05

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

#### 3.1.2 Análisis Genético: Frecuencias alélicas y genotípicas de Pro12Ala.

Los genotipos encontrados en la población analizada fueron C/C, C/G y G/G, siendo el más frecuente el genotipo homocigoto C/C, y el alelo más frecuente el C. El equilibrio de Hardy Weinberg no se mantiene en la población analizada, la frecuencia de genotipos heterocigoto y homocigoto para el polimorfismo es menor a la esperada (*p*=0,001). La distribución de las frecuencias para la población en general se detalla en la tabla 2.

**Tabla 2. Frecuencias alélicas y genotípicas de Pro12Ala**

Polimorfismo	Alelos/ Genotipos	N	%
Pro12Ala	C	354	87,62
	G	50	12,37
	C/C	160	79,20
	C/G	34	16,83
	G/G	8	3,96

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

### 3.1.3 Asociación de Pro12Ala con Síndrome Metabólico.

En la tabla 3 se puede observar la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo en personas con y sin síndrome metabólico; en la tabla 4 se muestra los valores de OR los cuales no indican valores significativos.

**Tabla 3. Frecuencias alélicas y genotípicas de Pro12Ala en personas con y sin síndrome metabólico**

Alelos/Genotipos	Con SM n (%)	Sin SM n (%)
<b>C</b>	201 (88,93)	153 (85,95)
<b>G</b>	25 (11,06)	25 (14,04)
<b>C/C</b>	98 (79,0)	50 (75,8)
<b>C/G</b>	22 (17,7)	12 (18,2)
<b>G/G</b>	4 (3,2)	4 (6,1)

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

Por el bajo número de individuos con genotipo G/G de la variante Pro12Ala se utilizó el modelo dominante. Los datos fueron ajustados por sexo, edad e IMC.

**Tabla 4. Asociación de Pro12Ala con SM.**

Genotipo	OR (I.C. 95%)
C/C	1
C/G G/G	1,063 (0,486 – 2,329)

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

### 3.1.4 Polimorfismo Pro12Ala y parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos.

En la tabla 5 se muestra los valores de los parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos considerando el genotipo del polimorfismo Pro12Ala.

**Tabla 5. Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos según genotipos de Pro12Ala.**

Parámetros	Genotipos	
	C/C	C/G - G/G
<b>Edad (años)</b>	70,28 ± 11,91	71,05 ± 11,75
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,63 ± 4,73	26,39 ± 3,81
<b>ICC</b>	0,897 ± 0,124	0,898 ± 0,055
<b>PAS (mm/Hg)</b>	127,31 ± 19,24	121,54 ± 20,36
<b>PAD (mm/Hg)</b>	72,02 ± 10,70	70,23 ± 10,96
<b>HDL (mg/dL)</b>	52,53 ± 19,68	48,65 ± 15,98
<b>LDL (mg/dL)</b>	85,30 ± 44,34	98,45 ± 43,56*
<b>TG (mg/dL)</b>	172,29 ± 79,31	182,51 ± 109,06
<b>CT (mg/dL)</b>	168,50 ± 47,45	179,30 ± 49,79
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	107,14 ± 29,39	103,24 ± 21,00
<b>Obesidad (%)</b>	25,5	15,4
<b>Obesidad –Sobrepeso (%)</b>	67,9	72,5
<b>Hipertensión (%)</b>	41,4	40,5
<b>Diabetes tipo 2 (%)</b>	17,5	16,7
<b>Síndrome Metabólico</b>	62,2	61,9

Los datos representan la media y desviación estándar de los parámetros bioquímicos/clínicos: IMC= índice masa corporal; ICC= Índice Cadera Cintura; PAS= Presión arterial sistólica; PAD= Presión arterial diastólica; TG= Triglicéridos; CT= Colesterol Total; HDL= Lipoproteína de alta densidad, LDL=Lipoproteína de baja densidad; según los genotipos Pro/Pro= C/C; Pro/Ala, Ala/Ala= C/G, G/G; \*valor de *p-valué* calculado con la prueba U de Mann-Whitney. \**p*< 0,05

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

### 3.2 Discusión

El síndrome metabólico comprende una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas que en conjunto son considerados como un factor de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares (Lizazaburu Robles, 2013). La prevalencia del SM oscila entre el 20 y 25% de la población adulta a nivel mundial (Elías-Calles et al., 2012), y estudios realizados en población americana y europea indican que la prevalencia del SM aumenta con la edad en ambos sexos, especialmente a partir de los sesenta años de edad, y que sus cifras son variables dependiendo de la zona geográfica y del ambiente sociocultural (Canal-Martínez & Gómez-Cuitiva, 2008).

En América Latina el SM alcanza niveles alarmantes como, por ejemplo, para Colombia se reportó una prevalencia del 53%, en México de un 43,3% (Escobedo et al., 2009), y en Lima, Perú, del 22,2% en población adulta (Aliaga et al., 2014). En el presente estudio se encontró que el 63,40% de las personas analizadas presentaban SM, de este valor, corresponde un 68,3% para las mujeres y un 58,5% para varones, resultados cercanos a los reportados por ENSANUT-ECU 2012 para el Ecuador, en los que se muestra una prevalencia nacional de 53,0% de SM, presentándose 57,2% para las mujeres y 48,4% para varones (Freire et al., 2013).

La frecuencia de obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión en el presente estudio fue de 20,75%, 17,24% y 41,05%, respectivamente, datos que se relacionan con otros reportados para América Latina, en donde se indica que la prevalencia de obesidad es del 23%, de diabetes tipo 2 de 15,7% y de hipertensión arterial una prevalencia entre un 30 y 40% para población adulta (Sanofi, 2000).

El estudio del polimorfismo Pro12Ala en población lojana indica que el 87,62% del total de individuos analizados expresan el alelo Pro (C) mientras que el 12,37% es portador del alelo Ala (G), estos resultados concuerdan con los reportados en las bases de datos y estudios realizados en poblaciones cercanas como por ejemplo en un estudio realizado por Fernández et al., (2009) en la ciudad de Maracaibo, Venezuela, en el cual la distribución alélica fue del 88,0% para Pro y para la variante Ala fue del 12,0%; en Porto Alegre, Brasil, se mostró una prevalencia del 91,0% y 9,0% para los alelos Pro y Ala, respectivamente; así mismo, en Caracas, Venezuela la frecuencia para el alelo Pro fue de 96,0% y 4,0% para Ala (Garcés et al., 2012; Mattevi et al., 2007). De forma general, los estudios poblacionales indican que el alelo 12Ala es el menos frecuente con valores que oscilan entre 5 a 21% en poblaciones caucásicas (Fernández et al., 2009), 10% para mexicano americanos, 8% en samoanos, 3% para africano

americanos (He, 2009), mientras que en poblaciones de origen asiático se ha encontrado una menor frecuencia, alrededor del 1% (Arráiz et al., 2014).

La variante 12A1a se ha reportado como un factor protector contra la obesidad, la resistencia a la insulina, DMT2, la hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, por lo que podría ser un factor genético importante a evaluar como factor de protección frente alteraciones metabólicas (Souto, 2014; Vilma Quesada, 2013; Douglas et al., 2001; Buzzetti et al., 2005; Memisoglu et al., 2003; Lindi et al., 2002), sin embargo en el presente trabajo no se encontró relación estadística entre el polimorfismo y el síndrome metabólico, resultados que coinciden con recientes investigaciones que reportan la ausencia de asociación entre el polimorfismo del gen *PPARG* y síndrome metabólico (Rotter et al., 2016) (Arráiz et al., 2014) (Rocha, 2014).

Fernández et al., (2009) revela que los individuos portadores del alelo 12A1a presentan niveles más bajos de triglicéridos y valores de HDL más elevados, según Deeb et al., (1998) la presencia del alelo 12A1a, se relaciona con niveles más bajos de triglicéridos, una mayor sensibilidad a la insulina y niveles más altos de HDL, por su parte, Garcés et al., (2012) observa que los individuos que presentan la variante tienden a tener niveles más bajos de triglicéridos y HDL, sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociación entre el polimorfismo y estos parámetros bioquímicos, lo que se observó en el presente estudio fue una diferencia significativa en los niveles LDL de los individuos portadores del alelo Ala, quienes mostraron valores más altos que los portadores del genotipo Pro/Pro, relación que no se ha encontrado en otras poblaciones. Es de interés, en este punto resaltar que, algunas investigaciones han dirigido sus estudios de asociación de factores genéticos y entidades clínicas, junto con la interacción con el estilo de vida y otros factores influyen en el riesgo de padecer enfermedades metabólicas, ya que la evidencia indica que es difícil evaluar el efecto individual de un polimorfismo genético sobre un fenotipo determinado que puede ser modulado por otros factores genéticos y ambientales, y estas interacciones podrían explicar la variabilidad encontrada en los estudios de asociación genética en diferentes poblaciones (Arráiz et al., 2014).

Tuomisto, et al., (2005) menciona que los efectos reportados para los polimorfismos no siempre son consistentes en todas las poblaciones, especialmente cuando se trata de enfermedades multifactoriales, en las cuales la interacción de factores genéticos y ambientales relacionados con los hábitos/estilos de vida como el exceso en la ingesta calórica, baja actividad física, exceso de grasas saturadas, dieta con bajo contenido en fibra, excesivo consumo de alcohol y tabaquismo.

## CONCLUSIONES

Se encontró una frecuencia de 63,40% de síndrome metabólico en la población estudiada, afectando mayormente al sexo femenino.

En la población analizada el alelo Ala del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* presentó una frecuencia de 12,37% y el genotipo homocigoto Ala/Ala una frecuencia del 3,96%.

No se encontró asociación entre el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* y el síndrome metabólico, sin embargo, si se evidenció una relación con los valores de LDL, ya que los individuos que presentan el alelo Ala muestran niveles más altos de LDL frente a los portadores del genotipo de referencia Pro/Pro.

## RECOMENDACIONES

Este estudio nos permite estimar la distribución de los alelos del polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* en la población lojana, así como también proveer información útil para el desarrollo de trabajos posteriores de asociación genética a diferentes enfermedades. Por otro lado, la información que brindan los estudios genéticos es de gran ayuda al momento de establecer el riesgo o susceptibilidad que tienen las poblaciones a desarrollar enfermedades metabólicas, situación que podría transformarse en la implementación de estrategias adecuadas para disminuir su incidencia. Cabe recalcar que en la presente investigación se encontró una asociación entre el alelo 12Ala del polimorfismo Pro12Ala con LDL, es por ello la necesidad de seguir evaluando las interacciones de esta variante para confirmar esta asociación, incluyendo información sobre el estilo de vida como la ingesta calórica, la actividad física y otros factores ambientales que influyen en estos parámetros fenotípicos.

## BIBLIOGRAFIA

- Aliaga, E., Tello, T., Varela, L., & Ortiz, P. (2014). Frecuencia de síndrome metabólico en adultos mayores del Distrito de San Martín de Porres de Lima, Perú según los criterios de ATP III y de la IDF. *Revista Médica Herediano*, 142–148.
- Alonzo AA. Síndrome Metabólico. (2006) Disponible en: [www.fisterra.com/guias2/Smetabolico.asp](http://www.fisterra.com/guias2/Smetabolico.asp)
- Armas, M. J., Armas, M. C., & Hernández, R. (2006). La hipertensión en Latinoamérica, *Revista: Latinoamericana de Hipertensión*. 1, 10–17.
- Arráiz, N., Bermúdez, V., Rojas, J., Mujica, E., Pérez, D., Ramos, M., & Prieto, C. (2014). Asociación de variante alelica Pro12Ala del gen ppar  $\gamma$  2 con obesidad y componentes del síndrome metabólico en una población de Maracaibo. *Revista: Latinoamericana de Hipertensión*. Vol. 9 - Nº 1, 2014.
- Ballesteros Martín, I. (2013). Acciones anti-inflamatorias del receptor nuclear PPAR $\gamma$  en la isquemia cerebral: Papel de la 5-lipoxigenasa en la neuroprotección por rosiglitazona (tesis doctorado). Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.
- Buzzetti, R., Petrone, A., Caiazzo, A. M., Alemanno, I., Zavarella, S., Capizzi, M., ... di Mario, U. (2005). PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity. *Pediatric Research*, 57(1), 138–40. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000147728.62185.21>
- Brodbaek, K. (2002). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 3991.
- Canal-Martínez, L. F., & Gómez-Cuitiva, D. M. (2008). Comportamiento del perfil lipídico y de las Apoproteínas A-I y B100 en pacientes con Síndrome Metabólico (tesis pregrado). Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Carvalho E1, Jansson PA, Axelsen M, Eriksson JW, Huang X, Groop L, Rondinone C, Sjöström L, S. U. (1999). Low cellular IRS 1 gene and protein expression predict insulin resistance and NIDDM.
- Carvajal, K., Hernández-Esquível, M. D. L., & Moreno-Sánchez, R. (2007). PPARs, síndrome metabólico y enfermedad cardíaca, *Revista: Medigraphic Artemisa*. 77(52), 66–76.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J (1998). A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased

receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 20:284-7.

Díaz E. Síndrome X o Síndrome Metabólico. *Salud Actual* [on line] 2005 [fecha de acceso 12 de diciembre de 2006]. URL disponible en: <http://www.saludactual.cl/obesidad/sindromex.php>

Douglas JA, Erdos MR, Watanabe RM, Braun A, Johnston CL, Oeth P, Mohlke KL, Valle TT, Ehnholm C, Buchanan TA, Bergman RN, Collins FS, Boehnke M, Tuomilehto J. (2001). The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12A1a variant: association with type 2 diabetes and trait differences. *Diabetes* 50:886-90.

Dreyer C. (1992). Metilación en PPAR $\gamma$  en el binomio madre-hija en casos de sobrepeso gestacional.

Escobedo, J., Schargrodsy, H., Champagne, B., Silva, H., Boissonnet, C. P., Vinueza, R., Wilson, E. (2009). Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Revista: Cardiovascular Diabetology*, 8, 52. <http://doi.org/10.1186/1475-2840-8-52>

Elías-Calles, L. C., Domínguez, Y. A., Trimiño-Fleitas, A. A., & Armas-Rodríguez, Y. (2012). Epidemiología y prevención del síndrome metabólico. *Revista: Cubana de Higiene Y Epidemiología*, 50(2), 250–256. Retrieved from <http://scielo.sld.cu>

Faut, M. (2014). proliferadores peroxisomales gamma frente al exceso de andrógenos durante la foliculogénesis temprana (tesis doctorado). Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Fernández, E., Morales, L. M., Vargas, R., Sandrea, L., Molero-conejo, E., Fernández, V., ... Aranguren-mendez, J. (2009). Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR-  $\gamma$  2 y síndrome metabólico . Estudio preliminar Pro12Ala polymorphism of the PPAR-  $\gamma$  2 gene and the metabolic syndrome . Preliminary study, *Revista: Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 43(1), 3–9.

Fisler, J. S., & Warden, C. H. (2006). Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Revista: Nutrition & Metabolism*, 3(July), 38. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-3-38>

Fredriksson, J., Anevski, D., Almgren, P., Sjogren, M., Lyssenko, V., Carlson, J., Orholm-Melander, M. (2007). Variation in GYS1 interacts with exercise and gender to predict cardiovascular mortality. *PLoS ONE*, 2(3), 1–8. <http://doi.org/10.1371/journal>

- Freire, W. ., Ramírez, M. J., Belmont, P., Mendieta, M. J., Silva, M. K., & Romero, N., et al. (2013). *Revista: ENSANUT\_2011-2013. Resumen Ejecutivo* (Vol. 1). <https://doi.org/042816>
- Garcés, M. F., Najm, C., Figueroa, D., López, A., De Abreu, J., Dini, E., ... Stekman, H. (2012). Polimorfismos del gen de apolipoproteína e y polimorfismo pro12ala del gen PPAR $\gamma$ -2 en niños pre-puberes con factores de riesgo cardiometabólicos. *Archivos Venezolanos de Puericultura Y Pediatría*, 75(3), 075–083. Retrieved from [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0004-06492012000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-06492012000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- González Sánchez, J. L., Serrano Ríos, M., Fernández Pérez, C., Laakso, M., & Martínez Larrad, M. T. (2002). Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ -2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *European Journal of Endocrinology*, 147(4), 495–501. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470495>
- Goszczynski, D. E. (2014). Caracterización De Polimorfismos En Los Genes Pparg, Cebpa, Lipe, Rxra Y Fabp4 Asociados a Metabolismo Lipídico En Razas De Ganado Bovino, 166 (tesis doctorado). Universidad de la Plata, La Plata, Argentina.
- Heikkinen, S., Argmann, C., Feige, J. N., Koutnikova, H., Champy, M. F., Dali-Youcef, N., ... Auwerx, J. (2009). The Pro12Ala PPAR $\gamma$ 2 Variant Determines Metabolism at the Gene-Environment Interface. *Revista: Cell Metabolism*, 9(1), 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.11.007>
- Jeninga, E. H., Bugge, A., Nielsen, R., Kersten, S., Hamers, N., Dani, C., ... Kalkhoven, E. (2009). Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  regulates expression of the anti-lipolytic G-protein-coupled receptor 81 (GPR81/Gpr81). *Revista: Journal of Biological Chemistry*, 284(39), 26385–26393. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.040741>
- Lindi, V. I., Uusitupa, M. I. J., Lindstro, J., Louheranta, A., Eriksson, J. G., Valle, T. T., ... Keina, S. (2002). Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Revista: American Diabetes Association*, 2581–2586.
- Lizazaburu Robles, J. C. (2013). Síndrome metabólico : concepto y aplicación práctica Metabolic syndrome : concept and practical application. *Revista: Anales Venezolanos de Nutrición*, 315–320. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.2>

- Lyssenko, V., Almgren, P., Anevski, D., Orho-Melander, M., Sjögren, M., Saloranta, C., ... Groop, L. (2005). Genetic prediction of future type 2 diabetes. *PLoS Medicine*, 2(12), 1299–1308. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020345>
- Mattevi VS, Zembruski VM, Hutz MH. Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. *Revista: Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007 Jul; 40(7): 927-32.
- Martínez, N. A., Mazzucco, M. B., & Kurtz, M. A. (2011). El receptor activado por proliferadores peroxisomales- $\alpha$  y su función reguladora del metabolismo lipídico fetal y placentario. *Revista SAEGRE - Volumen XVIII - Nº 3 - noviembre de 2011*
- Memisoglu, A., Hu, F. B., Hankinson, S. E., Liu, S., Meigs, J. B., Altshuler, D. M., ... Manson, J. E. (2003). Prospective study of the association between the proline to alanine codon 12 polymorphism in the PPARgamma gene and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(10), 2915–2917. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.10.2915>
- Muñoz, R. M. M. (2014). Terapia génica y celular para la corrección de la Lipodistrofia Congénita Generalizada (tesis doctorado). Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
- Palomer Tarridas, X. (2007). Tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la modulación del PPAR //, 2(4), 191–210.
- Park, Y.-K., & Ge, K. (2016). Glucocorticoid Receptor Accelerates, but Is Dispensable for, Adipogenesis. *Revista: Molecular and Cellular Biology*, 37(October), MCB.00260-16. <https://doi.org/10.1128/MCB.00260-16>
- Parra, S., & Mejía, L. C. (2001). Implicaciones farmacológicas de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR). *Revista: Iatreia*, 14(1), 35–46.
- Rocha, R. M. (2014). Investigación del polimorfismo pro12ala en el gen del receptor activado por proliferador de peroxisomas-gama (ppary) en pacientes con síndrome metabólico (tesis doctorado). Universidad de Brasília, Brasília, Brazil.
- Rotter, I., Skonieczna-Żydecka, K., Kosik-Bogacka, D., Adler, G., Rył, A., & Laszczyńska, M. (2016). Relationships between FTO rs9939609, MC4R rs17782313, and PPAR $\gamma$  rs1801282 polymorphisms and the occurrence of selected metabolic and hormonal disorders in middle-aged and elderly men - A preliminary study. *Clinical Interventions in Aging*, 11, 1723–1732. <https://doi.org/10.2147/CIA.S120253>

- Sáez Lopez, C. (2016). Mecanismos moleculares que regulan la expresión de la shbg: Implicaciones en la obesidad (tesis doctorado). Universidad Autonoma de Barcelona, Barcelona, España.
- Safoni. (2000). Diabetes Mellitus : Situación Actual.
- Sandoval, A., Manzur, F., Gómez, C., & Gómez, D. (2009). Receptores nucleares y metabolismo de lípidos: implicaciones cardiovasculares Nuclear receptors and lipid metabolism: cardiovascular implications. *Revista: Colombiana de Cardiología Enero/Febrero, 16(1), 29–34.*
- Schnell, M., Dominguez, Z., & Carrera, C. (2007). Genetical , clinical and pathophysiological aspects of the Metabolic Syndrome. *Revista: Anales Venezolanos de Nutrición, 20(2), 92–98.*
- Schoonjans, K., Staels, B., & Auwerx, J. (1996). Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J.Lipid Res., 37(5), 907–925.*
- Sinay, I., Gil, J. C., Lúquez, H., Ramos, O., Ferreira, S., & Tambascia, M. (2007). Guía ALAD “ Diagnóstico , control , prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría .” *Consensos ALAD, XVII, 16–31.*
- Souto, J. (2014). Estudio del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 y de su relación con la insulino resistencia en una muestra de pacientes con Diabetes Mellitus (tesis pregrado). Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable Tutora. Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay.
- Torres-Espinola, F., Jeres, A., & Anjos, T. (2016). El polimorfismo materno PPARG Pro12Ala se asocia con el desarrollo neurológico del bebé a los 18 meses de edad, (April).
- Tuomisto TT, Binder BR, Ylä-Herttua S. (2005). Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research. *Ann Med.*
- Valenzuela, A., Maíz, A., Margozzini, P., Ferreccio, C., Rigotti, A., Olea, R., & Arteaga, A. (2010). Prevalencia de síndrome metabólico en población adulta Chilena: Datos de la Encuesta Nacional de Salud 2003. *Revista: Médica de Chile, 138(6), 707–714.* <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000600007>
- Vilma Quesada, F. (2013). Polimorfismos Genéticos Implicados en la predisposición a la Obesidad Infantil (tesis doctorado). Universidad de Salamanca, Salamanca, España,

113.

Wang, F., Xin, F., & Yu, Z. (2016). Epigenetics and cellular metabolism. *Genetics and Epigenetics*, 1(8), 43–51. <https://doi.org/10.4137/GEG.S32160>

Ylonen, S. L. (2008). The Pro12Ala polymorphism of the PPAR- $\gamma$ 2 gene affects associations of fish intake and marine n-3 fatty acids with glucose metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition* , 1437.