

Estudio de asociación del polimorfismo -866 G/A del gen UCP2 con obesidad en una población de Valledupar

Association Study of the -866 G/A UCP2 Gene Polymorphism with Obesity in a Valledupar Population

Estudo de associação do polimorfismo -866G/A do gene UCP2 com obesidade em uma população de Valledupar

María Isabel Mosquera-Heredia MSc¹, Lina María de Armas-Daza. Mgs.¹, Luis Fernando José Ospino-Fernández²

Recibido: 27 de noviembre de 2012 • Aprobado: 29 de enero de 2014

Doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud12.2.2014.02](https://doi.org/10.12804/revsalud12.2.2014.02)

Para citar este artículo: Mosquera-Heredia MI, De Armas-Daza LM, Ospino-Fernández LFJ. Estudio de asociación del polimorfismo -866 G/A del gen UCP2 con obesidad en una población de Valledupar. Rev Cienc Salud. 2014;12(2): 157-67. doi: [dx.doi.org/10.12804/revsalud12.2.2014.02](https://doi.org/10.12804/revsalud12.2.2014.02)

Resumen

La obesidad es una enfermedad multifactorial que se relaciona con estilos de vida y factores medioambientales y genéticos. Uno de los genes candidatos de la obesidad es el UCP2. Su polimorfismo -866G/A se ha asociado con obesidad en algunas poblaciones. Sin embargo, se han reportado resultados contradictorios alrededor del mundo, lo cual indica la necesidad de nuevas investigaciones al respecto. *Objetivo:* Analizar el polimorfismo -866G/A del gen UCP2 asociado con obesidad en adultos de la ciudad de Valledupar. *Materiales y métodos:* Se estudiaron 103 individuos con sobrepeso u obesidad y 100 con normopeso. El polimorfismo de UCP2 -866G/A fue determinado por PCR-RFLP. Se evaluaron también medidas antropométricas, perfil de lipoproteínas y glucemia basal. *Resultados:* Se observó que el alelo mutado y su genotipo homocigoto fueron significativamente más frecuentes en pacientes con IMC > a 25 kg/m². [A: OR= 2,9 (IC 95%= 1,765-4,751) y AA: OR=5,8 (IC 95%= 1,264-2,745)]. No se encontraron diferencias significativas entre UCP2 -866G/A y las variables clínicas estudiadas en individuos obesos. Sin embargo, se observa que los sujetos con alelos y genotipos mutados presentaron cifras más elevadas de triglicéridos, glucemia e ICC y menor promedio de cHDL. *Conclusiones:* la mutación -866G/A del gen UCP2 se asocia a obesidad en la población estudiada y aunque no parece influir en las medidas antropométricas y bioquímicas en sujetos obesos, podría estar relacionado con aumento de ICC, glucosa y triglicéridos y disminución de cHDL.

Palabras clave: polimorfismo, UCP2 -866G/A, proteína desacoplante 2, obesidad, PCR-RFLP.

1 Departamento de Investigación, Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Santander sede Valledupar, Cesar. Correspondencia: mariaisabel2805@yahoo.es

2 Fundación Diabetes y Obesidad, Valledupar, Cesar.

Abstract

Obesity is a multifactorial disease that is related to lifestyles, and environmental and genetic factors. One of the candidate genes for obesity is the UCP2. Its polymorphism -866G/A was associated with obesity in some populations. However, conflicting results have been reported around the world, indicating the need for further investigations. *Objective:* To analyze the polymorphism -866G/A UCP2 gene associated with obesity in adults in the city of Valledupar. *Materials and methods:* We studied 103 overweight or obese individuals and 100 normal weight. The polymorphism of UCP2 -866G/A was determined by PCR-RFLP. Anthropometric measures were also evaluated, lipoprotein profile and fasting glucose. *Results:* We found that the mutated allele and homozygous genotype were significantly more frequent in patients with BMI > 25 kg/m². [A: OR = 2.9 (95% CI= 1,765 to 4,751) and AA: OR= 5.8 (95% CI = 1,264 to 2,745)]. No significant differences were found between UCP2 -866G/A and the clinical variables studied in obese individuals. However it is observed that subjects with mutated alleles and genotypes had higher triglycerides, glucose and ICC and lower average HDL cholesterol. *Conclusions:* mutation -866G/A UCP2 gene is associated with obesity in the population studied, and although it seems to influence the anthropometric and biochemical measures in obese subjects could be related to increased ICC, glucose and triglycerides and decreased HDL.

Key words: Polymorphism, UCP2 -866G/A, Uncoupling Protein 2, Obesity, PCR-RFLP.

Resumo

A obesidade é uma doença multifatorial que se relaciona com estilos de vida, e fatores meio ambientais e genéticos. Um dos genes candidatos da obesidade é o UCP2. Seu polimorfismo -866G/A tem se associado com obesidade em algumas populações. No entanto, tem se reportado resultados contraditórios ao redor do mundo, o qual indica a necessidade de novas pesquisas a respeito. *Objetivo:* analisar o polimorfismo -866G/A do gene UCP2 associado com obesidade em adultos da cidade de Valledupar. *Materiais e métodos:* estudaram-se 103 indivíduos com excesso de peso ou obesidade e 100 com normopeso. O polimorfismo UCP2 -866G/A foi determinado por PCR-RFLP. Avaliaram-se também medidas antropométricas, perfil de lipoproteínas e glicemia basal. *Resultados:* observou-se que o alelo mudado e seu genótipo homocigoto foram significativamente mais frequentes em pacientes com IMC > a 25 Kg/m². (A: OR= 2,9 (IC 95%= 1,765-4,751) y AA: OR=5,8 (IC 95%= 1,264-2,745)). Não se encontraram diferenças significativas entre UCP2 -866G/A e as variáveis clínicas estudadas em indivíduos obesos. No entanto, observa-se que os sujeitos com alelos e genótipos mudados apresentaram cifras mais elevadas de triglicérides, glicemia, ICC e menor média de cHDL. *Conclusões:* a mutação -866G/A do gene UCP2 associa-se a obesidade na população estudada, e ainda que não parecesse influir nas medidas antropométricas e bioquímicas em sujeitos obesos, poderia estar relacionado com aumento de ICC, glicose, triglicérides e diminuição de cHDL.

Palavras-chave: Polimorfismo, UCP2 -866G/A, Proteína desacoplante 2, obesidade, PCR-RFLP.

Introducción

La obesidad es un trastorno metabólico crónico caracterizado por excesiva formación de tejido graso que conlleva un aumento de peso corporal con respecto al valor esperado según sexo, talla y edad (1). Esta alteración es el quinto factor principal de riesgo de defunción en el mundo. Cada año fallecen por lo menos 2,8 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso u obesidad (2). Además, a medida que aumenta el Índice de Masa Corporal (IMC) aumenta también el riesgo de padecer otras patologías. Es así como el 44 % de la carga de diabetes, el 23 % de la carga de cardiopatías isquémicas y entre el 7 % y el 41 % de la carga de algunos cánceres son atribuibles a este trastorno (2).

La obesidad es una enfermedad compleja y de origen multifactorial, producida principalmente por malos hábitos alimenticios combinados con sedentarismo. Sin embargo, también se ha relacionado con la presencia de mutaciones y polimorfismos en diferentes genes candidatos. Uno de estos genes codifica la proteína desacoplante UCP2, la cual se expresa en tejidos muy importantes para el gasto energético tales como el músculo esquelético, hígado y grasa parda, participa en el metabolismo de los lípidos y actúa disipando el gradiente de protones de la cadena de transporte electrónico en forma de calor, aunque la función fisiológica de UCP2 es todavía tema de debate e investigación (3).

Se han descrito tres polimorfismos de este gen: una inserción/delección de 45 nucleótidos, uno que origina un reemplazo de alanina por valina en el aminoácido 55 y un cambio del nucleótido guanina por adenina en la posición -866. Este último polimorfismo podría tener efectos relevantes en la etiopatogenia de la obesidad (3); debido a que es un elemento proximal del promotor del gen con posible sitio de unión a factores de transcripción, razón por la cual al

sustituirse una guanina por una adenina se podría presentar un funcionamiento diferente por disminución en la expresión de la proteína (4). Wang y colaboradores, demostraron que los individuos portadores del genotipo AA tenían niveles disminuidos de mRNA en el tejido adiposo al compararlos con sujetos portadores del genotipo GG (5). La mayor expresión en los niveles de transcripción puede resultar en una disminución de la producción de UCP2, lo que reduce el gasto de energía y, por lo tanto, aumenta la acumulación de la grasa corporal (6, 7). Este estudio tiene por objetivo analizar el polimorfismo -866G/A del gen UCP2 asociado con obesidad en adultos de la ciudad de Valledupar, Colombia.

Materiales y métodos

Población y muestra:

El estudio se llevó a cabo en 203 adultos oriundos de la ciudad de Valledupar divididos en dos grupos; uno conformado por 103 individuos que tenían sobrepeso u obesidad (IMC entre el percentil 85-95 y >95, respectivamente), los cuales fueron seleccionados a través de las consultas médicas realizadas en la Fundación Diabetes y Obesidad de Valledupar. El otro grupo estuvo conformado por 100 sujetos con $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$.

La totalidad de los participantes de este estudio carecen de antecedentes personales y familiares en primer grado de diabetes mellitus y dislipidemia, por lo tanto ninguno de ellos consume medicamentos para el control de estas enfermedades. En el caso de los sujetos con sobrepeso u obesidad, esto fue confirmado por el médico diabetólogo de la Fundación Diabetes y Obesidad de Valledupar de donde fueron captados. Y en el caso de los sujetos con $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$, la información fue suministrada por cada uno de ellos. Estos últimos hacen parte

de la comunidad académica de la Universidad de Santander UDES, sede Valledupar.

Los sujetos presentaron el consentimiento informado de acuerdo con la declaración de Helsinki y el estudio contó con la aprobación del comité de bioética de la Universidad de Santander UDES, sede Valledupar.

Genotipificación:

Se obtuvo ADN genómico utilizando el kit comercial UltraClean™ Blood DNA Isolation Kit (Non-Spin) siguiendo las instrucciones del fabricante. El análisis del polimorfismo -866G/A del gen UCP2 se realizó por el método PCR-RFLP descrito por Esterbauer (8). Las secuencias de los primers utilizados fueron 5'-CAC GCT GCT TCT GCC AGG AC-3' y 5'-AGG CGT CAG GAG ATG GAC CG-3'. La mezcla de reacción para la PCR contenía: ADN genómico (30-100 ng), dNTPs 0,18 mM, Buffer PCR 1X (20mM TRis- HCl pH 8,4, 50 mM KCl), MgCl₂ 1,5 mM, 12,5 pmoles de cada uno de los primers y 0,5 unidades de Taq polimerasa y agua destilada para un volumen final de 25 µL. La amplificación inició con una desnaturación a 95 °C por 5 minutos y continuó con 35 ciclos con las siguientes condiciones: 95 °C por 1 minuto, 65 °C por 1 minuto, 72 °C por 1 minuto; y una extensión final a 72 °C por 7 minutos, obteniéndose un amplicón de 360 pb. Posteriormente, se mezclaron 10 µL del amplificado con 1,7 unidades de la enzima MIUI. Esta mezcla se incubó toda la noche a 37 °C para la digestión enzimática. Los fragmentos digeridos fueron separados en gel de agarosa al 2 % teñido con bromuro de etidio y visualizados con luz ultravioleta. Si el genotipo G/G estaba presente, se observaban en el corrido electroforético dos fragmentos de 290 y 70 pb, en el caso del genotipo A/A solo se visualizaba una banda de 360 pb, cuando se trataba del genotipo

G/A se observaban las tres bandas (360, 290 y 70 pb) (figura 1).

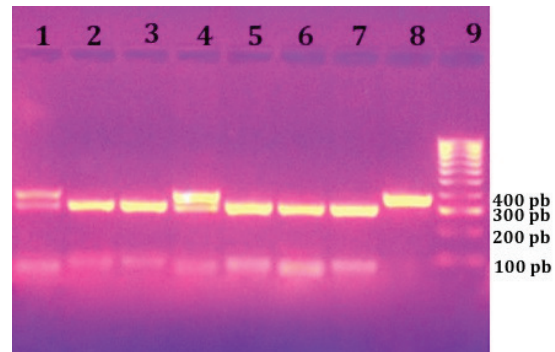


Figura 1. En la posición 9 se observa el marcador de peso molecular (100 pb); en las posiciones 1-8 se observan muestras de algunos individuos participantes en este estudio: posición 1 y 4 genotipo A/G (tres bandas: 360, 290 y 70 pb), posición 2-3 y 5-7 genotipo G/G (dos bandas: 290 y 70 pb), y posición 8 genotipo A/A (una banda: 360 pb)

Evaluación antropométrica:

Los pacientes fueron pesados con ropa ligera sin zapatos y después de vaciar la vejiga, utilizando una balanza electrónica con una precisión de 100 g, Tanita BF-556 (Tanita Corporation de América, Arlington Heights, IL). El peso se registró en kilogramos con un decimal. La estatura se midió con tallímetro de madera y se registró en centímetros con un decimal. El perímetro de cintura y cadera se midió utilizando cinta métrica. Cada medida se evaluó y se registró dos veces. El índice de masa corporal se calculó como kg/m². Se consideró a los participantes con sobrepeso cuando el IMC estuvo entre el percentil 85-95 y obesos cuando superaron el percentil 95 (9).

Pruebas sanguíneas (glucemia y perfil lipídico):

Se obtuvieron muestras de suero por venopunción convencional, previo ayuno mayor de 12-14 horas. El colesterol total, los triglicéridos y la glucemia se determinaron por métodos

enzimáticos fotocolorimétricos comerciales (Biosystems); al igual que el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL) previa precipitación de las demás lipoproteínas con fosfato fosfotungstico. El colesterol de la lipoproteína de baja densidad (c-LDL) se calculó empleando la ecuación de Friedewald en aquellos pacientes que tenían triglicéridos inferiores a 400 mg/dL (10).

El control de calidad interno se efectuó con sueros controles nivel I y nivel II (Biosystems) y el control de calidad externo fue contratado con el Instituto Nacional de Salud para garantizar la veracidad de los resultados.

Análisis estadístico

La estimación de las frecuencias alélicas se realizó mediante conteo alélico. La prueba de chi cuadrado se utilizó para comprobar si las frecuencias alélicas observadas estaban de acuerdo con las esperadas según la ley de equilibrio de Hardy-Weinberg. Se estableció la asociación entre los alelos y genotipos del polimorfismo -866G/A del gen UCP2 con la obesidad calculando el odds ratio (OR) con un intervalo de

confianza del 95 %. Finalmente, se compararon los niveles de lípidos y glicemia en sangre, así como el promedio de las medidas antropométricas de los sujetos con sobrepeso u obesidad con los genotipos y alelos del polimorfismo estudiado, utilizando el análisis de varianza Anova. El valor de significancia estadística se estableció a partir de $p < 0,05$. Para esto se empleó el software estadístico SPSS versión 17.0

Resultados

Se estudiaron 103 individuos con IMC $>$ a 25 kg/m², de los cuales el 54,4% pertenecían al sexo femenino y el 45,6% al masculino con edad promedio de 42±13 años. En el grupo de sujetos con IMC \leq a 25 kg/m² (n=100) se observó un promedio de edad de 39±11 años. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de la población estudiada.

Las frecuencias relativas de los alelos G y A fueron 0,768 y 0,231. Estas frecuencias están de acuerdo con las esperadas según la ley de Hardy-Weinberg. En la tabla 2 se expone la frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo UCP2 -866G/A en los sujetos objeto de estudio,

Tabla 1. Características clínicas de la población estudiada

Variable	Individuos con IMC $>$ 25 kg/m ²	Individuos con IMC \leq 25 kg/m ²	Valor de p
Sexo (Femenino/Masculino) %	54,4% / 45,6%	80% / 20%	0,001
IMC	32,48 ± 5,0 Kg/m ²	21,83 ± 2,6 Kg/m ²	0,001
Perímetro de cintura	103,7 ± 12 cm	73,72 ± 9,2 cm	0,003
Perímetro de cadera	106,6 ± 12 cm	85,8 ± 11 cm	0,001
ICC	0,98 ± 0,16	0,79 ± 0,08	0,001
Colesterol total	201,8 ± 42 mg/dL	173,0 ± 55,7 mg/dL	0,005
Triglicéridos	137,5 ± 74 mg/dL	134,1 ± 48 mg/dL	0,699
cHDL	37,26 ± 11 mg/dL	42,06 ± 6,2 mg/dL	0,002
cLDL	137,0 ± 44 mg/dL	123,2 ± 41 mg/dL	0,024
Glicemia en ayunas	90,9 ± 17 mg/dL	90,5 ± 8,7 mg/dL	0,855

A excepción del sexo, los datos son reportados en promedio ± desviación estándar. cHDL y cLDL: colesterol de las lipoproteínas de alta y baja densidad respectivamente, IMC: Índice de Masa Corporal, ICC: Índice de Cintura/Cadera. Valor de p. fue calculado con ANOVA comparando las medias de cada variable clínica entre los grupos. Para el sexo el valor de p fue calculado con chi cuadrado.

Tabla 2. Asociación del polimorfismo UCP2 -866G/A con obesidad

Polimorfismo	Individuos con IMC >25 kg/m ²	Individuos con IMC ≤25 kg/m ²	Valor de p	OR (IC 95%)
Genotipos				
G/G	46,6%	75%	0,001	0,003 (0,000 - 0,026)
G/A	42,7%	23%	0,005	2,3 (1,293 - 4,314)
A/A	10,7%	2%	0,012	5,8 (1,264-2,745)
Alelos				
G	68%	86%	0,016	0,3 (0,210-0,567)
A	32%	14%	0,016	2,9 (1,765-4,751)

Valor de p calculado con Chi cuadrado.

así como su asociación de riesgo para la obesidad. Se observa que el alelo mutado fue más frecuente en pacientes obesos o con sobrepeso con respecto a los normales (32 % frente a 14 %) $p < 0,05$; sucediendo lo mismo con los genotipos portadores de este alelo (G/A y A/A) (42,7 % frente a 23 % y 10,7 % frente a 2 %, respectivamente). De la misma manera, se pudo evidenciar una asociación significativa del polimorfismo con la obesidad, puesto que aquellos sujetos con alelo A y genotipo A/A presentaron 2,9 (IC 95 % = 1,765-4,751) y 5,8 (IC 95 % = 1,264-2,745) veces más riesgo de padecer esta alteración, respectivamente.

Por otra parte, también se analizó la influencia que el polimorfismo UCP2 -866G/A ejerce en las medidas antropométricas y pruebas bioquímicas en sujetos obesos o con sobrepeso. Se encontró que los participantes portadores del alelo y genotipos mutados (A, G/A y A/A) presentaron cifras más elevadas de triglicéridos, glicemia en ayunas, perímetro de cintura y de cadera e índice cintura cadera (ICC). Por el contrario, el colesterol total, el cLDL y el cHDL fueron más bajos en estos individuos con respecto a los portadores del alelo G y su genotipo homocigoto $p > 0,05$ (tabla 3).

Discussion

La frecuencia relativa del alelo mutado en la población estudiada (0,231) coincide con la reportada por Mancini en sujetos obesos italianos siendo ligeramente inferior a la reportada en poblaciones como Dinamarca, Alemania y sujetos del noroeste colombiano (4, 11, 13).

El polimorfismo -866G/A del gen UCP2 se ha asociado con obesidad en otras poblaciones. Algunos estudios informan una mayor prevalencia del alelo A en sujetos obesos, mientras que otros reportan un efecto protector de este alelo frente a la obesidad y otros no reportaron asociación alguna (4, 8, 14-18).

El análisis genético realizado en este estudio indica que el alelo y los genotipos mutados predominaron significativamente en los sujetos con IMC > a 25 kg/m², presentando mayor riesgo de sufrir obesidad que aquellos que no lo portaban. En este sentido, los individuos con alelo A y genotipo A/A presentaron 2,9 y 5,8 veces el riesgo de padecer esta alteración con respecto a los demás participantes ($p < 0,05$). Estos resultados coinciden con lo reportado por Martínez-Hervas y colaboradores quienes en 2012 estudiaron la asociación del polimorfismo

Tabla 3. Pruebas Bioquímicas y medias antropométricas según alelos y genotipos del polimorfismo UCP2 -866G/A en sujetos obesos o con sobrepeso

	Colesterol total mg/dL	Triglicéridos mg/dL	cHDL mg/dL	cLDL mg/dL	Glicemia mg/dL	IMC Kg/m ²	Perímetro de cintura cm	Perímetro de cadera cm	ICC
GENOTIPOS									
G/G	204 ± 48	128 ± 76	38 ± 11	140 ± 52	89 ± 18	32,3 ± 5,5	103 ± 12	106 ± 12	0,97 ± 0,14
G/A	203 ± 39	140 ± 81	37 ± 11	136 ± 38	91 ± 14	32,2 ± 4,8	104 ± 14	107 ± 11	0,98 ± 0,18
A/A	189 ± 29	148 ± 71	32 ± 13	129 ± 38	99 ± 28	34,4 ± 3,8	106 ± 9,0	111 ± 16	0,99 ± 0,17
Valor de p	0,584	0,442	0,229	0,769	0,229	0,427	0,768	0,463	0,975
ALELOS									
G	204 ± 45	134 ± 75	38 ± 11	139 ± 48	90 ± 17	32,3 ± 5,2	103 ± 12	106 ± 12	0,98 ± 0,16
A	198 ± 36	145 ± 73	36 ± 11	134 ± 37	94 ± 20	32,9 ± 4,6	105 ± 12	108 ± 13	0,99 ± 0,18
Valor de p	0,429	0,311	0,129	0,476	0,144	0,370	0,497	0,244	0,833

Los datos son reportados en promedio ± desviación estándar. cHDL y cLDL: Lipoproteínas de alta y baja densidad respectivamente, IMC: Índice de Masa Corporal, ICC: Índice de Cintura /Cadera. Valor de p. Debojo de cada columna fue calculado con Nova comparando los medios de cada variable clínica entre los grupos de alelos y genotipos de UCP2 -866 G/A.

UCP2 -866G/A en dos poblaciones españolas, y concluyeron que este puede influir en el aumento de la circunferencia de cintura y en la susceptibilidad a la obesidad central (19).

Así mismo, Srivastava y colaboradores, informaron que el alelo A se asociaba con obesidad e hiperinsulinemia en población del norte de India (7); y en un estudio realizado en tres grupos étnicos de Asia se concluyó que los portadores del genotipo A/A se encontraban en mayor riesgo de desarrollar obesidad central y síndrome metabólico, así como las complicaciones asociadas a la obesidad (6). Por su parte, Zurbano y colaboradores informaron que los sujetos con alelo A y su genotipo homocigoto presentaron valores más altos para los pliegues triplicital y subescapular; indicando que el polimorfismo de UCP2 -866G/A podría tener un papel en la distribución de la grasa corporal, favoreciendo el crecimiento de los depósitos grasos subcutáneos (20). Otras investigaciones coinciden en reportar al genotipo A/A con diferentes grados de obesidad, resistencia a la insulina, aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, de presión arterial y del estrés oxidativo en población caucásica (14, 15, 21).

En contraste, en otras poblaciones no se encontró asociación del alelo y genotipo mutados con obesidad. Por ejemplo, Otabe y colaboradores analizaron la presencia de este polimorfismo en caucásicos franceses con obesidad mórbida y no reportaron asociación significativa (22). Estos mismos resultados se encontraron en población danesa, indígenas Pima y adolescentes caucásicos de Europa (4, 22, 23).

Otros estudios reportan que el genotipo homocigoto del alelo A se asocia con disminución de IMC, lo que sugiere un efecto protector de este genotipo para la obesidad al compararlo con G/G (8, 24).

Estas discrepancias quedan demostradas en el meta-análisis realizado por Li Qian y colabo-

radores, donde se concluyó que UCP2 -866G/A se asocia con obesidad en población europea, pero no en sujetos asiáticos (25).

La diferencia en los resultados de estos estudios se puede deber a que cada población está expuesta a diferentes factores medioambientales o de estilo de vida, los cuales son fundamentales para definir la influencia del polimorfismo sobre la obesidad. Es necesario realizar estudios adicionales con muestras más grandes, e incluir el estilo de vida en el análisis estadístico, para aclarar la contribución que el polimorfismo UCP2 -866G/A hace sobre el IMC.

También se evaluó la influencia que este polimorfismo ejerce sobre las medidas antropométricas y las pruebas sanguíneas en sujetos con IMC > a 25 kg/m² (tabla 3). Respecto a la glucemia basal, es importante destacar que estudios recientes han enfocado al polimorfismo -866G/A del gen UCP2, responsable del aumento de la actividad transcripcional, como el causante de la insuficiente secreción de insulina en respuesta a la glucosa, mal funcionamiento de las células β del páncreas, un aumento severo de glucemia y, por supuesto, de diabetes (26). Esto respalda los datos obtenidos en este estudio, pues se observa que los sujetos con alelo y genotipos mutados presentaron cifras más elevadas de glucemia ($p > 0,05$).

Por su parte, Gable y colaboradores demostraron que el alelo A se relaciona con disminución del ICC en caucásicos europeos (27). Sin embargo, otros investigadores reportaron significancia estadística entre el genotipo A/A con aumento de ICC y aumento de grasa central coincidiendo con los resultados de este estudio (6, 7). Por otro lado, en diabéticos franceses se encontró que el genotipo homocigoto mutado se asoció significativamente con aumento de triglicéridos y colesterol total (28). Y tal como se reporta en este estudio (tabla 3), en población caucásica y coreana se informó que este genotipo se relaciona con disminución de colesterol total, cLDL y cHDL

(17, 29, 30); mientras que en sujetos chinos no hubo diferencia estadística entre los genotipos de UCP2 -866G/A con IMC, ICC, triglicéridos, cHDL, cLDL y relación cHDL/cLDL; sin embargo, entre los que pertenecían al grupo con diabetes mellitus tipo II, los portadores del alelo A presentaron cifras más elevadas de cLDL (31).

En conclusión, la mutación -866G/A del gen UCP2 se asocia a obesidad en la población analizada y, aunque no parece influir en las variables

clínicas estudiadas, podría estar relacionado con el aumento de ICC, glucosa, triglicéridos y disminución de cHDL. Se recomienda realizar estudios con un tamaño muestral mayor para esclarecer estos resultados.

Descargos de responsabilidad

Proyecto cofinanciado por la Universidad de Santander y la Fundación Diabetes y Obesidad convocatoria interna 2011, acta 004-11.

Bibliografía

1. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:505-9.
2. OMS. Centro de prensa. Nota descriptiva 311 [internet]. 2012 [citado 2012 jul 28]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
3. Zaninovich A. Rol de las proteínas desacoplantes UCP1, UCP2 y UCP3 en el gasto energético, diabetes tipo 2 y obesidad. Sinergismo con la tiroides. *Medicina.* 2005;65(2):163-9.
4. Dalgaard LT. Genetic Variance in Uncoupling Protein 2 in Relation to Obesity, Type 2 Diabetes, and Related Metabolic Traits: Focus on the Functional -866G>A Promoter Variant (rs659366). *J Obes.* 2011(ID 340241):1-12. doi:10.1155/2011/340241.
5. Wang H, Chu WS, Lu T, Hasstedt SJ, Kern PA, Elbein S. Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity, and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(1):E1-7.
6. Shen H, Qi L, Tai ES, Chew SK, Tan CE, Ordovas JM. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866G/A, central adiposity, and metabolic syndrome in Asians. *Obesity.* 2006;14(4):656-61.
7. Srivastava N, Prakash J, Lakhan R, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with obesity and hyperinsulinemia in northern Indians. *Mol Cell Biochem.* 2010;337(1-2):293-8.
8. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet.* 2001;28(2):178-83.
9. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. WHO: Geneva; 1997.
10. Fridewald WT, Levin RY, Fredrickson DS. Estimations of the concentration of c-LDL in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-507.
11. Mancini FP, Sabatino L, Colantuoni V, Pisanisi F, Finelli C, Contaldo F, et al. Variants of uncoupling protein-2 gene and obesity: interaction with peroxisome proliferator-activated receptor γ 2. *Clin Endocrinol.* 2003;59(6):817-22.
12. Krempler F, Esterbauer H, Weitgasser R, Ebenbichler C, Patsch JR, Miller K, et al. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes.* 2002;51:3331-5.

13. Franco-Hincapié L, Duque CE, Parra MV, Gallego N, Villegas A, Ruiz-Linares A, et al. Asociación de variantes en genes de las proteínas desacoplantes con diabetes mellitus tipo 2 en una población del nordeste colombiano. *Biomédica* 2009;29(1):108-18.
14. Ochoa MC, Santos JL, Azcona C, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, et al. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. *Mol Genet Metab*. 2007;92(4):351-8.
15. Kring SI, Larsen LH, Holst C, Toubro S, Hansen T, Astrup A, et al. Genotype-phenotype associations in obesity dependent on definition of the obesity phenotype. *Obes Facts*. 2008;1(3):138-45.
16. Jun HS., Kim IK, Lee HJ, Lee HJ, Kang JH, Kim JR, et al. Effects of UCP2 and UCP3 variants on the manifestation of overweight in Korean children. *Obesity*. 2009;17(2):355-62.
17. Cha MH, Kim IC, Kim KS, Kang BK, Choi SM, Yoon Y. Association of UCP2 and UCP3 gene polymorphisms with serum high-density lipoprotein cholesterol among Korean women. *Metabolism*. 2007;56(6):806-13.
18. Sesti G, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, D'Adamo M, Del Guerra S, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucose-tolerant subjects. *Diabetes*. 2003;52(5):1280-3.
19. Martínez-Hervas S, Mansego ML, de Marco G, et al. Polymorphisms of the UCP2 gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(2):171-8.
20. Zurbano R, Ochoa MC, Moreno MJ, Martínez JA, Marti A. Influencia del polimorfismo -866 G/A del gen de la UCP2 en población infantil obesa. *Nutr Hosp*. 2006;21(1):52-6.
21. Dhamrait SS, Stephens JW, Cooper JA, Acharya J, Mani AR, Moore K, et al. Cardiovascular risk in healthy men and markers of oxidative stress in diabetic men are associated with common variation in the gene for uncoupling protein 2. *Eur Heart J*. 2004;25(6):468-75.
22. Otabe S, Clement K, Rich N, Warden C, Pecqueur C, Neverova M, et al. Mutation screening of the human UCP2 gene in normoglycemic and NIDDM morbidly obese patients: lack of association between new UCP2 polymorphisms and obesity in French Caucasians. *Diabetes*. 1998;47(5):840-2.
23. Walder K, Norman RA, Hanson RL, Schrauwen P, Neverova M, Jenkinson CP, et al. Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians. *Hum Mol Genet*. 1998;7(9):1431-5.
24. Heidari J, Akrami SM, Heshmat R, Amiri P, Fakhrzadeh H, Pajouhi M. Association study of the -866G/A UCP2 gene promoter polymorphism with type 2 diabetes and obesity in a Tehran population: a case control study. *Arch Iran Med*. 2010;13(5):384-90.
25. Qian L, Xu K, Xu X, Gu R, Liu X, Shan S, et al. UCP2 -866G/A, Ala55Val and UCP3 -55C/T polymorphisms in association with obesity susceptibility - a meta-analysis study. *PLoS One*. 2013;8(4):e58939. doi: 10.1371/journal.pone.0058939.
26. Anedda A. Papel de la proteína desacoplante UCP2 en el estrés oxidativo provocado por la Metformina en el adipocito blanco [tesis doctoral]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2010. 187 p.
27. Gable DR, Stephens JW, Dhamrait SS, Hawe E, Humphries SE. European differences in the association between the UCP2 -866G > A common gene variant and markers of body mass and fasting plasma insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(1):130-1.
28. Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. A polymorphism in the promoter of UCP2 gene modulates lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Mol Genet Metab*. 2004;82(4):339-44.

29. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Tolppanen AM, Eriksson JG, et al. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet.* 2009;10:94. doi: 10.1186/1471-2350-10-94.
30. Yang M, Huang Q, Wu J, Yin JY, Sun H, Liu HL, et al. Effects of UCP2 -866 G/A and ADRB3 Trp64Arg on rosiglitazone response in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(1):14-22.