

POLIMORFISMO *PRO12ALA* DEL GEN *PPARG2* EN PACIENTES CON OBESIDAD MORBIDA

Angela Gomes¹ , Daniela Gavidia¹ , José Pestana² ,
Gustavo Benítez Pérez³ , Maria Fatima Garces⁴ .

¹Licenciada en Bioanálisis, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis. ²Médico Cirujano, Especialista en cirugía bariátrica, Clínica Sanatrix, Chacao, Miranda. ³Médico Cirujano, Dr. en Gerencia, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Jefe del Departamento de Cirugía HUC-UCV. ⁴Licenciada en Bioanálisis, Doctor en Bioquímica. Profesor Titular. Cátedra de Bioquímica "A". Directora del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis. Coordinadora Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.
Recibido para publicación 2 marzo 2022. Aceptado: 30 abril 2022

RESUMEN:

Introducción: Existen numerosos genes que regulan diferentes funciones en el organismo y cuya expresión se ve afectada por factores ambientales, determinando el fenotipo del individuo. Entre estos se encuentran el gen *PPARG2*, que es un factor de transcripción implicado en el mantenimiento de la homeostasis de los lípidos, regulando las vías anabólicas. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el polimorfismo *Pro12Ala* (rs1801282) del gen *PPARG2* con la obesidad, resistencia a la insulina y/o dislipidemia en pacientes adultos sometidos a cirugía bariátrica del Hospital Universitario de Caracas. **Materiales y Métodos:** Se incluyeron 81 individuos con obesidad mórbida, que fueron sometidos a cirugía bariátrica, y 125 individuos normopeso, como grupo control. A todos los individuos se les realizaron mediciones antropométricas y determinaciones bioquímicas. La determinación del polimorfismo *Pro12Ala* (rs1801282) del gen *PPARG2* fue realizada por PCR-RFLP. **Resultados y Discusión:** En los pacientes, después de la cirugía bariátrica, se observó una disminución estadísticamente significativa de las concentraciones de glucosa, triglicéridos y colesterol. Asimismo, un año después de la cirugía, presentaron una disminución del 43% y 8% de las concentraciones de triglicéridos y colesterol, respectivamente, y un incremento del 23% en las concentraciones de HDL-c. No se observaron asociaciones entre el polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* con obesidad o pérdida de peso después de un año de la cirugía bariátrica. **Conclusión:** La cirugía bariátrica tiene una repercusión positiva sobre la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y el control de la glicemia. El polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* no está asociado con la obesidad, ni con la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica.

Palabras claves: Cirugía bariátrica, Polimorfismo, *PPARG2*, obesidad, resistencia a la insulina.

"*PRO12ALA* POLYMORPHISM OF THE *PPARG2* GENE IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY"

SUMMARY

There are numerous genes that regulate different functions in the organism and whose expression is affected by environmental factors, determining the phenotype of the individual. Among these are the *PPARG2* gene, which is a transcription factor involved in maintaining lipid homeostasis, regulating anabolic pathways. **Objective:** To evaluate the association between the *Pro12Ala* polymorphism (rs1801282) of the *PPARG2* gene with obesity, insulin resistance and/or dyslipidemia in adult patients undergoing bariatric surgery at the University Hospital of Caracas. **Materials and Methods:** 81 individuals with morbid obesity, who underwent bariatric surgery, and 125 normal weight individuals, as a control group, were included. Anthropometric measurements and biochemical determinations were performed on all individuals. The determination of the *Pro12Ala* polymorphism (rs1801282) of the *PPARG2* gene was performed by PCR-RFLP. **Results and Discussion:** In patients, after bariatric surgery, a statistically significant decrease in glucose, triglyceride and cholesterol concentrations is observed. Likewise, one year after surgery, there was a 43% and 8% decrease in triglyceride and cholesterol concentrations, respectively, and a 23% increase in HDL-c concentrations. No associations were observed between the *Pro12Ala* polymorphism of the *PPARG2* gene with obesity or weight loss one year after bariatric surgery. **Conclusion:** Bariatric surgery has a positive impact on hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and glycemic control. The *Pro12Ala* polymorphism of the *PPARG2* gene is not associated with obesity, nor with weight loss after bariatric surgery.

Keywords: Bariatric surgery, Polymorphism, *PPARG2*, Obesity, Insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad multifactorial causada por la acumulación de grasa excesiva, consecuencia de un balance positivo entre el consumo de energía total

y el catabolismo de las grasas. En las últimas décadas, la obesidad se ha convertido en una epidemia de alta incidencia en la población mundial, principalmente en las sociedades desarrolladas, en las que la abundancia de alimentos altamente energéticos, aunada a una

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

disminución en la actividad física originada por el gran desarrollo tecnológico, han sido determinantes. La obesidad surge de una compleja interacción entre la variación genética, el medio ambiente y los cambios de estilo de vida (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una enfermedad crónica no transmisible que inicia a edades tempranas con un origen multicausal. Según un informe elaborado por la OMS, en el año 2016 se registraron 650 millones (13%) de personas con obesidad y 1.900 millones (39%) con sobrepeso, a nivel mundial (2).

Las enfermedades no transmisibles constituyen la principal causa de mortalidad, pues en el año 2015 provocaron 40 millones, lo que representa el 70% de muertes ocurridas en todo el mundo. Los factores de riesgo modificables, como la mala alimentación y el sedentarismo, se encuentran entre las causas más frecuentes de las enfermedades no transmisibles. Además, son factores de riesgo de obesidad, la cual ha ido incrementando rápidamente en todo el mundo y constituye un factor de riesgo independiente para muchas enfermedades no transmisibles (3,4).

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por una serie de desórdenes o anormalidades metabólicas, que incluyen dislipidemia aterógena (trastorno de los lípidos que favorece la aterosclerosis), altas cifras de presión arterial (HTA), resistencia a la insulina (RI) con o sin hiperglicemia, obesidad abdominal, un estado protrombótico y un bajo grado de inflamación crónica, que incrementan el riesgo de Diabetes tipo 2 (DM 2) y de enfermedad cardiovascular (ECV) (5,6).

El peso corporal del adulto y la masa del tejido adiposo es el resultado de la interacción entre los factores genéticos y los ambientales (7). Dada la importancia y la diversidad de proteínas que participan en el transporte y en el metabolismo de los lípidos, es de esperar que cualquier defecto en los genes codificantes de las mismas, constituyan condicionantes genéticas que pueden predisponer la aparición de dislipidemias bien definidas y en consecuencia el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (8).

Algunos estudios han tratado de establecer la relación entre la presencia de polimorfismos de genes asociados

a obesidad y las modificaciones metabólicas resultantes de la cirugía bariátrica (9). Una de las principales técnicas quirúrgicas para abordar la obesidad se le conoce como cirugía bariátrica (CB), siendo la única opción eficaz a largo plazo en el caso de obesidad mórbida y constituyendo una herramienta que puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Se ha observado que la cirugía bariátrica pudiera mejorar varios aspectos del síndrome metabólico como lo son la intolerancia a glucosa, la hipertensión arterial y la dislipidemia (10,11).

Los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas también conocidos como PPAR, por sus siglas en inglés *Peroxisome Proliferator Activated Receptors*, pertenecen a la súper familia de receptores de hormonas nucleares y constituyen un grupo de factores de transcripción. Se han descrito tres subtipos principales de PPARs, los cuales son PPAR α (alfa), PPAR γ (gamma), y PPAR β/δ (12).

Los PPARs regulan la expresión de genes involucrados en el metabolismo de los lípidos, la homeostasis de glucosa, el control del ciclo celular, la inflamación y la respuesta inmunitaria (13,14). El gen *PPARG* se encuentra en el cromosoma 3p25 y como resultado de las regiones promotoras alternativas del mismo, este gen codifica tres isoformas distintas de la proteína PPAR γ , denominadas: PPAR γ 1, PPAR γ 2 y PPAR γ 3 (15). La isoforma PPAR γ 2 se ha asociado con efectos adversos de dietas ricas en grasas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (16). Además, se han descrito varios polimorfismos en el gen *PPARG2*, algunos de los cuales se han asociado con diabetes, obesidad y dislipidemias (17-19). El polimorfismo en el exón B (codón 12) del gen *PPARG2*, que consiste en la sustitución de una Citosina por una Guanina en la posición 34, causando un cambio de aminoácido de Prolina por Alanina (*Pro12Ala*) en el receptor PPAR γ 2, se ha asociado con obesidad y otras alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico (20,21). Sin embargo, los resultados son contradictorias en las distintas poblaciones estudiadas. Considerando la asociación de los polimorfismos del gen *PPARG2* con alteraciones metabólicas, en el presente estudio se evaluó la asociación entre el polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* con obesidad y la pérdida de peso en pacientes adultos sometidos a cirugía bariátrica del Hospital Universitario de Caracas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y nivel de la investigación

El presente es un estudio descriptivo-correlacional, de cohorte de casos y controles.

Aspectos éticos y administrativos

El estudio fue realizado en el Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V), y contó con la colaboración de la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica (UNIBAROS) del Hospital Universitario de Caracas.

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la 29th World Medical Assembly, Tokio 1995 (22). Contó con la aprobación del comité de Bioética de la institución del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y con el consentimiento informado de los participantes.

Población

La población en estudio quedó conformada por dos grupos, clasificados en:

Pacientes: 81 adultos no relacionados entre sí, con obesidad mórbida y quienes fueron sometidos a cirugía bariátrica en la UNIBAROS del Hospital Universitario de Caracas. A cada uno de estos individuos se les tomó dos muestras de sangre, una antes de la cirugía bariátrica y la otra un año después de la misma.

Controles: 125 individuos aparentemente sanos, normopeso y no relacionados entre sí, de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron sujetos que poseían cardiopatía congénita y patología de base de tipo inmunológica.

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas

A los individuos seleccionados se les extrajo 10 mL de sangre en ayunas (10-12 horas aproximadamente), colectada en un tubo sin anticoagulante y un tubo con anticoagulante (EDTA). La muestra sin anticoagulante fue centrifugada por 15 minutos a 3000 xg, y el suero obtenido fue congelado a -20 °C hasta su procesamiento. La muestra anticoagulada fue centrifugada a 3000 xg por 15 min para la extracción del ADN.

Determinación de los parámetros bioquímicos

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

La resistencia a la insulina se determinó a través del modelo de registro homeostático (HOMA), la fórmula utilizada para realizar su cálculo es la siguiente: $HOMAIR = \text{Insulina (mU/L)} \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22,5$. El diagnóstico resistencia a la insulina es asignado a sujetos con un HOMA mayor a 2,5 (23)

Genotipificación

La extracción del ADN se realizó por el método de Bunce modificado (24), se midió la concentración de ADN en un biofotómetro (BioPhotometer Plus eppendorf®) a 260nm de longitud y fue almacenado a -20°C hasta la amplificación del ADN, la cual fue realizada por medio de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en un termociclador (*Lab cycler de senso Quest, Alemania*). La amplificación del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPAR γ 2* se realizó utilizando los iniciadores y el protocolo descrito por Garcés y colaboradores (25). Los productos amplificados (102 pb) se verificaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio, y visualizados en el equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

Posteriormente, los genotipos fueron detectados a través de la técnica RFLP (polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción), utilizando la enzima *HhaI*. Los productos obtenidos fueron separados por electroforesis en gel de poliacrilamida 12%, revelados con nitrato de plata y visualizadas en un sistema de fotodocumentación digital, equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media (X) más o menos una desviación estándar ($X \pm 1DS$), se empleó el programa Excel 2007 (copyright Microsoft office, Washington, USA) para estadística descriptiva.

La resistencia a la insulina se determinó a través del modelo de registro homeostático (HOMA), a través de la fórmula $HOMAIR = \text{Insulina (mU/L)} \times \text{Glicemia}$

(mmol/L) / 22,5. Aquellos individuos con un HOMA mayor a 2,5 se le determinó resistencia a la insulina (23).

Las frecuencias alélicas (FA) y genotípicas (FG) se obtuvieron por contaje directo a partir de los fenotipos asignados a cada individuo. El equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) se determinó utilizando el programa MAXLIK.

La asociación entre los alelos y genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* con obesidad y/o resistencia a la insulina se estimó por la prueba χ^2 usando tablas de contingencia 2x2. La intensidad de la asociación se calculó como Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de acuerdo con la herramienta para el análisis de estudios de asociación (26). Los valores de probabilidad (p) se consideraron significativas cuando el valor era menor de 0,05 ($p < 0,05$). Los valores de p corregidos por Bonferroni (p_c) se obtuvieron multiplicando los valores de p por el número total de variables analizadas y se consideraron significativos cuando $p < 0,05$ (27).

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Se estudiaron 81 pacientes adultos no relacionados con un rango de edad comprendido entre 25 y 65 años, con una edad promedio de 43,6 años \pm 11,4, quienes fueron sometidos a cirugía bariátrica (CB) por BGLYR (28) en la UNIBAROS del HUC y se les hizo un seguimiento por un año luego de la intervención quirúrgica. De los 81 individuos incluidos, 13% eran hombres y 87% mujeres. La población control estuvo conformada por 125 individuos normopeso no relacionados entre sí, aparentemente sanos de la Parroquia San Juan del Municipio Libertador, Distrito Capital, con un rango de edad comprendido entre 20 y 69 años, con una edad promedio de 32,6 años \pm 13,0, de los cuales 66% eran mujeres 34% hombres.

Parámetros antropométricos y bioquímicos

En la Tabla N°1 se muestran los parámetros antropométricos y bioquímicos de los pacientes y controles. En el caso de los pacientes se muestran las concentraciones antes de la cirugía (preoperatorio) y al año después de la misma (postoperatorio). Como se puede observar, las concentraciones de glucosa,

Tabla N°1. Características fenotípicas de los sujetos en estudio por grupo.

	Pacientes preoperatorio	Pacientes postoperatorio	Controles
Índice de masa corporal (kg/m ²)	46,1 \pm 7,3 *	21,0 \pm 1,4 ^{††}	22,4 \pm 2,4
Glicemia (mg/dl)	102,3 \pm 24,5 *	82,5 \pm 19,5 ^{††}	81,2 \pm 7,5
Insulina (μ Ui/nml)	32,6 \pm 26,3 *	19,5 \pm 24,8	7,6 \pm 3,3
HOMA	6,08 \pm 10,5 *	3,8 \pm 4,8	1,5 \pm 0,68
Colesterol total (mg/dl)	184,4 \pm 34,6 *	166,5 \pm 28,5 [†]	140,3 \pm 21,4
HDL-colesterol (mg/dl)	43,7 \pm 7,8	53,7 \pm 13,9 ^{††}	43,9 \pm 9,0
Triglicéridos (mg/dl)	129,6 \pm 48,9 *	93,9 \pm 36,0 ^{††}	69,7 \pm 25,4

Las variables son presentadas como la media \pm Desviación Estándar. *** $p < 0,001$ con respecto al grupo control; [†] $p < 0,050$ con respecto al grupo de pacientes preoperatorio; ^{††} $p < 0,001$ con respecto al grupo de pacientes preoperatorio

colesterol total, HDL-C y triglicéridos se encontraban significativamente elevados en los pacientes antes de la operación con respecto a las concentraciones un año después de la intervención quirúrgica y el grupo control. Asimismo, los pacientes antes de la operación presentaban un índice de masa corporal, el cual disminuyó significativamente (38%) al año después de la operación.

Asignación del genotipo *Pro12Ala* del gen *PPARG2*

La asignación de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* fue realizada al digerir los productos amplificados con la enzima de restricción HhaI (PROMEGA), visualizándose los fragmentos obtenidos en geles de poliacrilamida. La presencia de una banda de 102 pb correspondía a los individuos con el genotipo homocigoto silvestre Pro/Pro, la presencia tres bandas (102 pb, 80 pb y 20 pb) correspondía a los individuos con el genotipo heterocigoto Pro/Ala (Figura 1).

Distribución de frecuencia de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2*

En la tabla N°2 se muestra la distribución de frecuencia de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del

Tabla N°2. Distribución de frecuencia de los genotipos del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 en el grupo de pacientes e individuos aparentemente sanos (control).

	OBESOS			CONTROL (n)			OR (IC 95%)	p
	N	f	%	n	f	%		
Pro12Pro	66	0,81	81,5	105	0,84	84	1	0,64 ns
Pro12Ala	15	0,19	18,5	20	0,16	16	1,19 (0,57-2,49)	

n: número de individuos; f: frecuencia, %: frecuencia en porcentaje; OR: Odds Ratio; IC: intervalo de confianza, p: probabilidad.

gen PPARG2 en el grupo de pacientes e individuos aparentemente sanos. Se pudo constatar la existencia de equilibrio de Hardy-Weinberg para la distribución genotípica del polimorfismo estudiado ($X^2 = 0,311371406$ y un $p = 0,576840$).

En ambos grupos está ausente el genotipo homocigoto mutado (Ala/Ala), observándose solo dos de los tres genotipos posibles. Al establecerse las comparaciones de frecuencias entre ambos grupos no se observaron diferencias significativas.

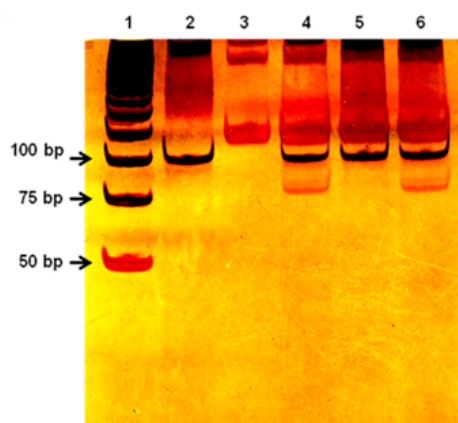


Figura N°1. Visualización de los productos obtenidos de la digestión del producto amplificado del gen PPARG2 con la enzima HhaI, mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (10%) en buffer TBE 1X. El carril 1 corresponde al marcador de tamaño molecular (MP) de 25 pb (PROMEGA). El carril 2 corresponde a un producto sin digerir (102 pb). El carril 3 corresponde al control negativo. El carril 4 y 6 corresponde a un individuo con el genotipo Pro/Ala. El carril 5 corresponde a un individuo con el genotipo Pro/Pro.

Distribución de los genotipos del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica.

En la tabla N°3 se muestra la distribución de los genotipos del gen PPARG2 en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica. En el grupo en que el rango estimado de pérdida de peso se ubica entre 71-100 %, se observó que el 50% de los pacientes presentaban el genotipo Pro/Pro y el 60 % el genotipo Pro/Ala. En contraste, en el grupo en que el rango estimado de pérdida de peso se ubica entre 41-70 %, se observó que el 43,9% de los pacientes presentaban el genotipo Pro/Pro y el 40 % el genotipo Pro/Ala; por otra parte, en el grupo en que el rango estimado de pérdida de peso se ubica entre 0-40 %, se observó que el 6,1% de los pacientes presentaban el genotipo Pro/Pro y no se observó ningún paciente con el genotipo Pro/Ala. Sin embargo, al establecer comparaciones no se observaron diferencias significativas.

Tabla N°3. Distribución de los genotipos del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica.

Genotipo	Pérdida de peso estimada 0-40 %		Pérdida de peso estimada 41-70 %		Pérdida de peso estimada 71-100 %	
	n	f	n	f	n	f
Pro12Pro	4	6,1	29	43,9	33	50
Pro12Ala	0	0	6	40	9	60

n: número de individuos; f: frecuencia.

Tabla N°4. Distribución de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* en los pacientes, agrupados de acuerdo a los parámetros bioquímicos, antes y después de la cirugía bariátrica.

Parámetros	<i>Pro12Pro</i> (n=66)		<i>Pro12Ala</i> (n=15)	
	Pre-operatorio	Post-operatorio	Pre-operatorio	Post-operatorio
Glucosa Basal (mg/dL)	102,03 ± 44,94	79,89 ± 14,41	99,17 ± 15,01	93,87 ± 32,27
TG (mg/dL)	122,38 ± 42,27	95,00 ± 32,18	112,25 ± 39,69	89,2 ± 50,77
Colesterol (mg/dL)	179,92 ± 32,27	166,53 ± 28,86	172,83 ± 15,82	166,47 ± 28,15
HDL-c (mg/dL)	43,79 ± 6,94	53,64 ± 13,80	48,17 ± 8,54	54,00 ± 15,24

* $p < 0,05$

Parámetros bioquímicos de los pacientes agrupados por el polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2 antes y después de la cirugía bariátrica.

En la Tabla N°4 se muestra la distribución de los genotipos del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* en los pacientes, agrupados de acuerdo a los parámetros bioquímicos, antes y después de la cirugía bariátrica. Al comparar el promedio de las concentraciones antes y después de la cirugía, se observó en los portadores del genotipo Pro/Pro una disminución del 7,5%, 22,4% y 22,9% en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y glicemia respectivamente. En contraste, en los portadores del genotipo Pro/Ala se observó una disminución del 3,7%, 20,5% y 5,4%, en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y glicemia, respectivamente. Finalmente, en los portadores del genotipo Pro/Pro se observó un aumento de 22,5% en las concentraciones de HDL y en los portadores del genotipo Pro/Ala del 12,1%.

DISCUSIÓN

La obesidad, es considerada una enfermedad crónica producto de la acumulación excesiva de tejido adiposo con relación al porcentaje ideal, de acuerdo a la edad, sexo y talla del individuo. Es considerada una enfermedad multifactorial y los factores de riesgo involucran una compleja combinación de factores endógenos, como los genéticos, metabólicos, hormonales, y factores exógenos, como los socioeconómicos, estilo de vida,

sedentarismo, malos hábitos de consumo de alimentos, como la sobrealimentación en dietas ricas en calorías y grasas saturadas. La obesidad se ha incrementado de manera acelerada en las últimas décadas, alcanzando proporciones epidémicas a partir de 1998 y, desde esa fecha, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo (1). La OMS ha estimado 1900 millones de personas mayores de 18 años presenta sobrepeso y de estas 890 millones son obesas (29).

Por otro lado, el SM se presenta como un conjunto de desórdenes metabólicos y médicos, que incluyen la obesidad, especialmente la obesidad central, la alteración del control de la glucosa en sangre, las altas concentraciones de lípidos en sangre y la hipertensión. En Venezuela, se ha notificado una prevalencia del 30% del SM en personas adultas (30). La obesidad se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, por ello su prevención y tratamiento se ha convertido en un importante objetivo de salud pública. A pesar de todos los intentos preventivos y terapéuticos, la reincidencia después de la reducción de peso es casi universal y la cirugía bariátrica ha sido considerada el método más seguro para lograr la pérdida de peso a largo plazo (31). Además, de la pérdida de peso, existe una mejora o la remisión a largo plazo de las comorbilidades, especialmente la diabetes tipo 2, la hipertensión y la dislipidemia, incluso se ha notificado que después de la cirugía bariátrica hay una disminución de las tasas de mortalidad, en particular las muertes causadas por diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer (10,11).

En el presente trabajo se incluyó un total de 81 pacientes adultos, no relacionados, que fueron sometidos a CB en la UNIBAROS del HUC y 125 individuos aparentemente sanos. El análisis mostró, que, un año después de la CB, un 58 y un 44% de los pacientes habían resuelto la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, respectivamente. En concordancia con lo descrito por Sjostrom y col. (32), quienes afirmaron que la cirugía bariátrica tiene una repercusión positiva en algunos de los parámetros bioquímicos de manera específica. Este grupo observó una resolución de la hipertrigliceridemia en 62 y 46% de los pacientes a los dos y diez años de la intervención quirúrgica, respectivamente. Además, observaron resolución de la hipercolesterolemia en 22 y 21% de los pacientes a los dos y diez años de la cirugía, respectivamente. Finalmente, estos investigadores hallaron un incremento en las concentraciones de HDL-C en 76 y 73% de los pacientes a los dos y diez años de la operación, respectivamente, en concordancia al presente estudio, aunque observamos que solo un 40% de los pacientes mostró un incremento en la fracción de HDL-C.

Otro estudio realizado por Sjostrom y col. (33), el cual incluyó 4047 pacientes obesos, de los cuales 2010 fueron sometidos a cirugía bariátrica y 1947 conformaron el grupo control bajo tratamiento médico, demostró que la pérdida de peso inducida por la cirugía condicionaba el control de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en 72% y 36% de los pacientes, a los dos y 10 años después de la intervención quirúrgica. Al comparar la repercusión del tipo de tratamiento en los pacientes, observaron no solo la pérdida de peso, sino un mejor control de la DM2 en los pacientes intervenidos quirúrgicamente (34). En nuestro estudio, el 24% de los pacientes presentaba DM2 antes de la CB y un año después de la cirugía el 82% de los pacientes presentaban las concentraciones de glucosa dentro del rango de referencia, observándose una disminución en un 20% de la glicemia, indicando un buen control de la misma en los pacientes sometidos a la CB.

Las causas del síndrome metabólico son complejas y se cree que también participan las interacciones metabólicas, hormonales, genéticas y el estilo de vida. Los estudios prospectivos de gemelos, respaldan la existencia de una base genética en el síndrome metabólico. Sin embargo, aunque los factores genéticos predisponen a una persona a desarrollar una enfermedad, el estilo de vida puede determinar si la desarrollará o no. Varios estudios han demostrado

la importancia de los factores dietéticos y el nivel de actividad física en el desarrollo del síndrome metabólico (35).

En el presente estudio, se analizó el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG2*, el cual es expresado en los adipocitos diferenciados, regulando la expresión de genes que codifican proteínas directamente relacionadas con las vías lipogénicas. Entre los principales ligandos de *PPAR γ 2* se encuentran los ácidos grasos poliinsaturados (13-15,18).

El polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* causa la sustitución del aminoácido prolina por alanina en la posición 12 de la secuencia peptídica del receptor *PPAR γ 2*. Estudios han demostrado que este cambio de aminoácido influye sobre la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 2, hipertensión, alteración del metabolismo de los lípidos (13-15,18,19) y reducción en el índice de masa corporal (IMC) (36,37). La comparación del polimorfismo *Pro12Ala* con la secuencia nucleotídica de chimpancé, demostró que el alelo Pro es el alelo ancestral y el alelo Ala es el alelo mutado (38).

Al determinar la distribución genotípica del polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2*, observamos que el 83% de los individuos estudiados presentaba el genotipo homocigoto Pro/Pro y el 17% el genotipo heterocigoto Pro/Ala. Si embargo, estaba ausente el genotipo Ala/Ala. La frecuencia del alelo Pro fue de 0,92 y para el Ala fue de 0,08. Al evaluar la asociación del polimorfismo de *Pro12Ala* con obesidad, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes obesos y el grupo de individuos normopeso. En un estudio realizado en Maracaibo, Venezuela, la frecuencia para el alelo Pro fue de 0,88 y para el Ala fue de 0,12 (39); en otro estudio en Caracas se encontró una frecuencia alélica de 0,91 para el alelo Pro y 0,09 para el Ala del gen de *PPAR γ 2* (40); al igual que los estudios realizados por Schäffler en población caucásica donde la frecuencia para el alelo Pro fue de 0,88 y para el Ala fue de 0,12 (41).

Por otra parte, el análisis de la distribución de los genotipos del gen *PPARG2* en los pacientes clasificados de acuerdo al porcentaje de estimación de pérdida de peso, un año después de la cirugía bariátrica, sugirió que los portadores del genotipo Pro/Ala perdían mayor porcentaje de peso que los portadores del genotipo Pro/Pro, aunque esta diferencia no fue significativa. Muchos estudios han evaluado si el polimorfismo

Pro12Ala está asociado con el índice de masa corporal (IMC) o con otras medidas de la obesidad. Un estudio reciente, que incluyó un meta análisis con un total de 19.136 individuos, mostró que el alelo *Ala12* estaba asociado con aumento del peso corporal (36). Además, otros estudios han demostrado que el polimorfismo *Pro12Ala* está asociado con el aumento de peso en el tiempo o con la recuperación del peso después de una pérdida de peso inducida por la dieta (37).

Por el contrario, un estudio de intervención del estilo de vida en finlandeses con dieta y ejercicio en sujetos con tolerancia alterada a la glucosa, mostró que luego de 3 años de intervención el odds ratio de desarrollo de diabetes tipo 2 para los sujetos con el alelo *Ala12* fue 2,11 veces mayor que el de los sujetos con el genotipo *Pro12Pro* (IC del 95%: 1,20-3,72). En el grupo de intervención, los sujetos con el genotipo *Ala12Ala* perdieron más peso durante el seguimiento que los sujetos con otros genotipos (*Pro12Pro* vs. *Ala12Ala* $p = 0,043$), y ninguno de los sujetos con el genotipo *Ala12Ala* desarrolló diabetes tipo 2 en este grupo. Estos investigadores concluyen que el alelo *Ala12* puede predisponer al desarrollo de diabetes tipo 2 en sujetos obesos con IGT. Sin embargo, los cambios beneficiosos en la dieta, el aumento de la actividad física y la pérdida de peso pueden revertir, hasta cierto punto, el impacto diabetogénico del alelo *Ala12*, posiblemente debido a una mayor sensibilidad a la insulina (42).

Al comparar el promedio de las concentraciones antes y después de la cirugía, se observó en los portadores del genotipo *Pro/Pro* presentan una disminución mayor de las concentraciones de colesterol, triglicéridos y glicemia comparadas con las obtenidas en los portadores del genotipo *Pro/Ala*; además los portadores del genotipo *Pro/Pro* presentaron un aumento mayor en las concentraciones de HDL que los portadores del genotipo *Pro/Ala*. Por lo que se sugiere que los portadores del genotipo *Pro12Pro* presentan un mejor control metabólico luego de la cirugía bariátrica que los portadores del genotipos *Pro12Ala*.

La cirugía bariátrica sigue siendo el tratamiento más eficaz para reducir la adiposidad y eliminar la diabetes tipo 2. Sin embargo, el mecanismo o los mecanismos responsables siguen siendo desconocidos. Por ello, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), que comprenden una familia de factores de transcripción nucleares, que tras su activación regulan el metabolismo de los lípidos, la regulación de la glucosa y la inflamación, pudiesen estar jugando un papel

relevante en el tejido adiposo después de la cirugía bariátrica, aunque aún no ha podido ser dilucidado.

CONCLUSIONES

La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz para la obesidad mórbida, los pacientes pierden peso rápidamente, vinculándose esta pérdida de peso con una mejora significativa en el control metabólico, disminuyendo las concentraciones de glucosa, insulina, colesterol total y triglicéridos e incrementando las concentraciones de HDL-c.

El polimorfismo *Pro12Ala* del gen *PPARG2* no está asociado con obesidad, ni con la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica, sin embargo estas asociado a un mejor control metabólico de la glucosa y los triglicéridos de la después de la CB.

Referencias

1. Bray GA. Obesity: The disease. *J Med Chem* 2006; 49(14):4001-4007. <http://dx.doi.org/10.1021/jm0680124>.
2. Organización Mundial de la Salud. OMS | Obesidad y sobrepeso-Nota descriptiva No311 (Internet). WHO. 9 junio 2021 [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
3. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles Nota Descriptiva. Junio 2017 [Internet]. Washington DC: OMS; 2017. [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/Accesso6jul2017>
4. Organización Mundial de la Salud. Conferencia mundial de la OMS sobre las enfermedades no transmisibles. Ginebra: OMS. 22 marzo 2018 [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2017/10/16/default-calendar/who-global-conference-on-noncommunicable-diseases>
5. Kaur J. A Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:943162. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>.
6. Carvajal C. Síndrome metabólico: definiciones, epidemiología, etiología, componentes y tratamiento. *Med Leg Costa Rica* [online]. 2017;34(1):175-193 [citado 1 noviembre 2021], Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100175&lng=en&nrm=iso. ISSN 2215-5287.
7. Fernández T, Pirola CJ. Epigenética y síndrome metabólico. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;52(1):35-44. [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-30342015000100006&lng=es.

8. Rodríguez N. Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular. *Rev Lat HTA* 2010;5:63-70. [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/comocitar.oe?id=170217049002>
9. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC *et al.* Influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene on surgical results of biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2010;20(7):895-899. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9510-2>.
10. Kini S, Herron DM, Yanagisawa RT. Bariatric surgery for morbid obesity a cure for metabolic syndrome? *Med Clin North Am* 2007;91:1255-1271. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2007.06.007>.
11. El Soueidy T, Kassir R, Nakhoul M, Balian A, Nunziante M, Safieddine M *et al.* Laparoscopic Greater Curvature Plication for the Treatment of Obesity: a Systematic Review. *Obes Surg* 2021;31(3):1168-1182. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05112-z>.
12. Montaigne D, Butruille L, Staels, B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:809-823. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00569-6>
13. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649-688. <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>. PMID: 10529898.
14. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996; 37:907-925.
15. Swarbrick M, Chapman C, McQuillan B. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Europ J Endocrinol* 2001;144:277-282. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1440277>.
16. Hernández M, Ruiz V. Obesidad, una epidemia mundial. Implicaciones de la genética. *Rev Cubana Invest Biomed* 2007; 26(2):45-65. [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000300010
17. Ristow M, Müller-Wieland D, Pfeiffer A, Krone W, Kahn CR. Obesity associated with a mutation a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med* 1998; 339:953-959. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810013391403>.
18. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, *et al.* A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20:284-287. <https://doi.org/10.1038/3099>.
19. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes*. 2002; 51:2341-2347. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.8.2341>.
20. Beamer B, Yen C, Andersen R, Muller D, Elahi D, Cheskin L, *et al.* Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998;47:1806-1808. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.11.1806>
21. Frederiksen L, Brodbæk K, Fenger M, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, Madsbad S, *et al.* Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3989-3992. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8732>
22. The World Medical Association ethics unit. declaration of helsinki. [citado 21 enero 2022]. Disponible en: <http://www.wma.net/e/ethicsunit>.
23. Viso M, Rodríguez Z, Aponte L, Barboza A, Barreto P, Villamizar M, *et al.* Insulinorresistencia, obesidad y síndrome metabólico. Cohorte CDC de Canarias en Venezuela. *Salus* 2013;17(1). [citado 21 enero 2022]. <https://www.redalyc.org/pdf/3759/375933972005.pdf>
24. Welsh KI and Bunce M. Molecular Typing for the MHC with PCR-SSP. *Rev Immunogenet* 1999; 1:157-176.
25. Garcés MF, Najm C, Figueroa D, López A, De Abreu J, Dini E, *et al.* Polimorfismos del gen de apolipoproteína E y polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR γ -2 en niños pre-puberes con factores de riesgo cardiometabólicos. *Arch Venez Puer Ped* [online]. 2012;75(3):75-83 [citado 2020-08-22] Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492012000300005&lng=es&nrm=iso. ISSN 0004-0649.
26. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006, 22, 1928-1929, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>
27. Svejgaard A, Ryder LP. HLA and disease associations: detecting the strongest association. *Tissue Antigens*. 1994;43:18-27. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1994.tb02291.x>.
28. Buchwald H. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. In: Buchwald's atlas of metabolic & bariatric surgical techniques and procedures. Minnesota: Elsevier; 2012. pp. 114-141.
29. Organización Mundial de la Salud. Proyectos de recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la obesidad a lo largo del curso de la vida, incluidas las posibles metas. OMS. 19 agosto 2021 [citado 1 octubre 2021]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/obesity/who-discussion-paper-on-obesity---final190821-es.pdf?sfvrsn=4cd6710a_24
30. Nieto-Martínez R, Gozález-Rivas JP, Ugel E. Prevalence of cardiometabolic risk factors in three populations from Venezuela: the VEMSOLS STUDY 2006-2010. *MED UIS* 2018;31(1):15-22. <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v31n1-2018002>.

31. Sarzynski M, Jacobson P. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *International Journal of Obesity*. 2011; 2-7. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.166>.
32. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683-2693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>.
33. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, *et al.* Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357:741-752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>.
34. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström D, Torgerson J *et al.* Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia* 2015;58:1448-1453. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3591-y>
35. 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(10):773-780. <https://doi.org/110.1136/jmg.40.10.773>.
36. Ek J, Urhammer SA, Sørensen TI, Andersen T, Auwerx J, Pedersen O. Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation-activated receptor- γ 2 (PPAR- γ 2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia* 42:892-895. <https://doi.org/10.1007/s001250051243>.
37. Nicklas BJ, van Rossum EF, Berman DM, Ryan AS, Dennis KE, Shuldiner AR. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. *Diabetes* 2001;50:2172-2176. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2172>
38. Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*. 2005;437(7055):69-87. <https://doi.org/10.1038/nature04072>.
39. Fernández E, Morales L, Vargas R, Sandra L, Molero-Conejo E, Fernández V, *et al.* Polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR- γ 2 y síndrome metabólico. Estudio preliminar. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009;43(1):3-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572009000100002#ref
40. Recio D, Révai E, Cerviño M, Stekman H, Piedra I, Garcés MF. Polimorfismo PRO12ALA del gen PPAR γ 2, ALA54THR del gen FABP2 y polimorfismos del gen de Apolipoproteína E en habitantes del sector "Los Eucaliptos" de la Parroquia San Juan, Municipio Libertador. *Rev Acta Cient SVBE* 2013;16(1):28-40. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/article/view/18613/144814485000
41. Schäffler A, Barth N, Schmitz G, Zietz B, Palitzsch KD, Schölmerich J. Frequency and significance of Pro12Ala and Pro115Gln polymorphism in gene for peroxisome proliferation-activated receptor-gamma regarding metabolic parameters in a Caucasian cohort. *Endocrine*. 2001;14(3):369-373. <https://doi.org/10.1385/endo:14:3:369>.
42. Lindi VI, Uusitupa MI, Lindström J, Louheranta A, Eriksson JG, Valle TT, *et al.* Association of the Pro12Ala Polymorphism in the PPAR- γ 2 Gene With 3-Year Incidence of Type 2 Diabetes and Body Weight Change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2002;51(8):2581-2586. Disponible en: <https://oecd.ovid.com/article/00003439-200208000-00032>.