



Universidad de Valladolid



FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**Interacción de los polimorfismos Ala54Thr de la  
Proteína fijadora de ácidos grasos tipo 2 (FABP2)  
y Lys656Asn del receptor de la leptina  
sobre parámetros antropométricos y de riesgo  
cardio-vascular en pacientes obesos**

Presentada por  
**ROSA MARÍA CONDE VICENTE**  
para optar al grado de  
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Daniel A. de Luis Román  
Manuel González Sagrado

Valladolid, Junio 2017



“Sólo trato de exponer una duda razonable”

Reginald Rose



# ÍNDICE

---



<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
1. PREÁMBULO HISTÓRICO .....	13
2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD .....	17
2.1. Definición y causas.....	17
2.2. Clasificación según el Índice de Masa Corporal (IMC) .....	18
2.3. Obesidad abdominal .....	20
3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y EL SOBREPESO .....	21
4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OBESIDAD .....	28
4.1. Espectro clínico .....	28
4.2. Síndrome Metabólico .....	31
5. EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA ADIPOSIDAD.....	34
6. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD: REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL .....	37
6.1. Regulación del apetito .....	39
6.2. Regulación del gasto energético .....	45
6.3. El tejido adiposo .....	47
6.5. Genética de la obesidad .....	51
6.5.1. Carga genética de la obesidad .....	51
6.5.3. Estudio de la genética de la obesidad .....	53
6.5.4. Mapa genético de la obesidad humana .....	54
6.5.5. Mapa genético del síndrome metabólico .....	58
7. PROTEÍNA TRASPORTADORA DE ÁCIDOS GRASOS TIPO 2 (FABP2) ....	62
8. RECEPTOR DE LA LEPTINA (LEPR).....	66
9. ESTUDIOS DE INTERACCIÓN GENÉTICA EN LA OBESIDAD.....	69
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	73
1. JUSTIFICACIÓN.....	75
2. HIPÓTESIS .....	77
2.1. Hipótesis conceptual.....	77
2.2. Hipótesis operativa .....	77
3. OBJETIVOS .....	79
3.1. Objetivo primario .....	79
3.2. Objetivos secundarios.....	79
<b>METODOLOGÍA</b> .....	81
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	83
2. POBLACIÓN .....	83
2.1. Población diana y población de estudio .....	83
2.2. Selección de la muestra .....	83
2.3. Criterios de inclusión.....	84
2.4. Criterios de exclusión .....	84
2.5. Tamaño muestral .....	84
3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO .....	85
4. VARIABLES E INSTRUMENTACIÓN .....	86
4.1. Edad y sexo.....	86
4.2. Variables antropométricas e impedanciométricas .....	86

4.3. Tensión Arterial.....	89
4.4. Hábitos de vida saludable.....	89
4.5. Parámetros de laboratorio.....	91
4.6. Adipocitoquinas.....	92
4.7. Síndrome metabólico.....	94
4.8. Polimorfismos genéticos.....	95
4.8.1. Extracción de DNA.....	95
4.8.2. PCR a tiempo real: instrumentación y fundamento del ensayo.....	97
4.8.3. PCR a tiempo real: fundamento del ensayo.....	98
4.8.4. Determinación del polimorfismo rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2).....	100
4.8.5. Determinación del SNP rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR).....	105
4.8.6. Expresión de los resultados de los SNPs en estudio.....	110
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	111
5.1. Recogida y tratamiento de los datos.....	111
5.2. Estadística descriptiva.....	111
5.3. Estadística analítica o inferencial. Análisis bivalente.....	111
5.4. Regresión logística.....	112
6. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	113
7. ASPECTOS ÉTICOS.....	115
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	116
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>119</b>
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIA POR EDAD Y SEXO.....	121
1.1. Número de pacientes, edad y sexo.....	121
1.2. Medidas antropométricas e impedanciometría.....	122
1.3. Hábitos.....	126
1.4. Parámetros generales de laboratorio.....	127
1.5. Adipocitoquinas.....	129
2. DIFERENCIAS POR GRADO DE OBESIDAD.....	131
3. SÍNDROME METABÓLICO.....	133
3.1. Prevalencia de Síndrome metabólico.....	133
3.2. Constituyentes del SM y otros parámetros relacionados.....	134
3.2.1. Perímetro de la cintura.....	134
3.2.2. Tensión arterial.....	134
3.2.3. Metabolismo de la glucosa y de los lípidos.....	135
3.3. Síndrome Metabólico: Diferencias por edad y sexo.....	139
3.4. Características diferenciales de los pacientes con SM.....	140
4. GENOTIPOS DE LOS POLIMORFISMOS EN ESTUDIO.....	143
4.1. Prevalencia.....	143
4.2. Relación del síndrome metabólico con los SNPs en estudio.....	143
5. EFECTO DEL FABP2 (rs1799883).....	144
5.1. Datos generales.....	144
5.2. Estratificación por edad y sexo.....	145
5.2.1. Frecuencias genotípicas.....	145
5.2.2. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Hombres $\leq$ 45 años.....	146
5.2.3. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Hombres $>$ 45 años.....	148
5.2.4. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Mujeres $\leq$ 45 años.....	149
5.2.5. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Mujeres $>$ 45 años.....	151

6. EFECTO DEL LEPR (rs8179183) .....	153
6.1. Datos generales .....	153
6.2. Estratificación por edad y sexo .....	154
6.2.1. Frecuencias genotípicas .....	154
6.2.2. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Hombres $\leq$ 45 años .....	155
6.2.3. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Hombres $>$ 45 años .....	157
6.2.4. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Mujeres $\leq$ 45 años .....	158
6.2.5. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Mujeres $>$ 45 años .....	160
7. EFECTO DE LA INTERACCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE FABP2 (rs1799883) Y LEPR (rs8179183) .....	162
7.1. Datos generales .....	162
7.2. Estratificación por edad y sexo .....	164
7.2.1. Tamaño muestral .....	164
7.2.2. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Hombres $\leq$ 45 años ...	164
7.2.3. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Hombres $>$ 45 años ...	166
7.2.4. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Mujeres $\leq$ 45 años .....	168
7.2.5. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Mujeres $>$ 45 años .....	169
7.3. Análisis de Regresión Logística .....	171
7.3.1. Obesidad $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> .....	171
7.3.2. HTA, según criterio de SM .....	173
7.3.3. Alteración de la glucemia, según criterio de SM .....	174
7.3.4. Alteración de los triglicéridos, según criterio de SM .....	175
7.3.5. Alteración del colesterol HDL, según criterio de SM .....	176
7.3.6. Síndrome Metabólico .....	177
<b>DISCUSIÓN</b> .....	179
1. Características generales de la muestra .....	181
1.1. Datos epidemiológicos .....	181
1.2. Adipocitoquinas .....	183
1.3. Síndrome metabólico .....	184
2. Efecto del polimorfismo rs1799883 (Ala54Thr, A54T) de la FABP2 en pacientes obesos .....	186
2.1. Efecto del polimorfismo rs1799883 sobre la obesidad .....	186
2.2. Efecto del polimorfismo rs1799883 sobre el SM y sus constituyentes ..	189
3. Efecto del polimorfismo rs8179183 (Lys656Asn, K656N) del receptor de la leptina (LEPR) en pacientes obesos .....	193
3.1. Efecto del polimorfismo rs8179183 sobre la obesidad .....	193
3.2. Efecto del polimorfismo rs8179183 sobre el SM y sus constituyentes ..	198
4. Efecto de la interacción de los polimorfismos rs1799883 (FABP2) y rs8179183 (LEPR) en pacientes obesos .....	200
4.1. Efecto de la interacción de los polimorfismos rs1799883 y rs8179183 sobre la obesidad .....	200
4.2. Efecto de la interacción de los polimorfismos rs1799883 y rs8179183 sobre el SM y sus constituyentes .....	201
<b>CONCLUSIONES</b> .....	203
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	207



# **INTRODUCCIÓN**

---



## 1. PREÁMBULO HISTÓRICO

Aunque aparece ya en la antigua Grecia, el término obesidad deriva del latín *obedere*, que significa devorar, comer completamente (de *ob* = todo y *eder* = comer), de donde procede *obesus*, el que realiza la acción de *obedere*<sup>1</sup>.

La obesidad en la especie humana está documentada hace unos 25.000 años por la existencia de estatuillas de figuras femeninas con exceso de peso (probablemente representaciones simbólicas de la Diosa Madre) en diferentes partes del mundo, la más conocida de las cuales es la llamada Venus de Willendorf (Figura 1). Aunque un aspecto positivo del fenómeno, asociado al poder “saludable” de estas magias ancestrales, ha permanecido latente a lo largo de la Historia (desde estas Venus prehistóricas hasta las réplicas de Rubens en el siglo XVII), la obesidad ha sido considerada fundamentalmente desde un punto de vista crítico, conceptualizándose como enfermedad y, por lo tanto, siendo objeto del razonamiento científico desde la Antigüedad<sup>2</sup>.



Figura 1. Venus de Willendorf

Museo de Historia Natural, Viena; 25.000 a.C.

El “problema” biológico de esta patología pudo tener su origen hace unos 12.000 años, durante la revolución neolítica, cuando el hombre cambió el hábito cazador-recolector para iniciar la producción de alimentos y la sedentarización (hábito agricultor-ganadero), transformando radicalmente las condiciones ambientales que habían provocado en el pasado la selección positiva de “genes ahorradores”, favorecedores del depósito de energía en el adipocito en forma de grasas a fin de facilitar la supervivencia en momentos de escasez. Desde ese momento, cada paso dado en el proceso de civilización habría incrementado la probabilidad de la acumulación patológica de las calorías, con factores que aumentan su aporte y disminuyen su eliminación, sobre esa base fisiológica ancestral, ahora desfavorable. En este contexto, los factores que nos alejan de “nuestro diseño ancestral” y que deberían ser controlados son el sedentarismo junto al exceso de calorías, el abuso de hidratos de carbono de absorción rápida y elevado índice glucémico, y el exceso de grasas saturadas en nuestra alimentación<sup>3</sup>. Esta teoría, conocida como la hipótesis del *gen ahorrador* (*thrifty genotype*), formulada por el genetista estadounidense James Neel en 1962<sup>4</sup>, no ha estado exenta de controversias, planteando otros autores explicaciones alternativas a esta predisposición genética que fundamenta su origen en nuestra historia evolutiva.

Una de las más conocidas, formulada en 2007 por el biólogo británico John Speakman, es la teoría del genotipo derivador (*drifty genotype*), también llamada hipótesis de la liberación de la predación. Según esta teoría, la mayoría de las mutaciones de los genes que nos predisponen a la obesidad son neutrales (es decir, no se seleccionan positivamente), sino que están a la deriva en el tiempo evolutivo, fluctuando según las condiciones ambientales. Así, en los tiempos en que la humanidad estaba sujeta a la amenaza de la predación los genotipos liberadores de energía prevalecían en la deriva génica sobre los genes ahorradores. Posteriormente, el cambio en el comportamiento social y la disminución del riesgo de depredación, habrían desplazado la deriva hacia los genes ahorradores, facilitando la obesidad<sup>5</sup>. Sin embargo, tampoco esta hipótesis logra explicar todos los cambios experimentados por el conjunto de la especie.

Más recientemente, se ha introducido la teoría de la *termogénesis adaptativa*, que tiene en cuenta las diferentes condiciones ambientales, de naturaleza geográfica, a las que han estado sometidas las poblaciones humanas, haciendo hincapié en el papel de los genes responsables de la termorregulación, es decir de la capacidad de producir calor mediante

proteínas mitocondriales específicas (las proteínas desacoplantes de la cadena respiratoria) presentes en el tejido adiposo marrón o grasa parda. Las migraciones hacia el Norte de los primeros seres humanos desde el continente africano habrían seleccionado genes que permitieron la adaptación al frío y una protección frente a la obesidad. Sin embargo, los grupos que emigraron al Sur inicialmente (como los aborígenes australianos) y aquellos que regresaron hacia zonas más cálidas, a través del estrecho de Bering (como los indios Pima norteamericanos), presentan las tasas más altas de obesidad en el mundo<sup>6</sup>.

Por lo que respecta al conocimiento de la enfermedad, en esencia, la descripción clínica de la obesidad realizada por Hipócrates de Cos en el siglo V a.C. y ampliada por Galeno en el siglo II d.C., no ha cambiado demasiado hasta nuestros días, ni en la comprensión de sus causas externas, ni en la de sus consecuencias como origen de otras enfermedades, ni siquiera en sus posibles tratamientos. Las primeras monografías específicas sobre el tema se publicaron a comienzos del siglo XVII en latín (escuelas yatro mecánica y yatroquímica), y ya en el siglo XVIII en lengua inglesa por seguidores de Boerhaave (Thomas Short, *Discourse on the causes and effects of corpulency together with the method for its prevention and cure*, 1727; Malcom Flemyng, *Discourse on the nature, causes and cure of corpulency*, 1760). En todas ellas se señala la importancia del sedentarismo y de la ingesta de ciertos alimentos para la aparición de la enfermedad, y la del ejercicio y la dieta para su tratamiento<sup>7</sup>.

La obesidad ha sido estudiada por todas las escuelas a lo largo del siglo XIX. Entre los avances de este siglo deben ser destacados la identificación de la célula adiposa como asiento de la adiposidad (Hassall, 1849), el desarrollo del concepto de desequilibrio calórico (Helmholtz, 1847) y la definición del índice de masa corporal por Quetelet (1835) y por Chambers (1850). Por su parte, en las primeras décadas del siglo XX se afianza el concepto, asociado a la obesidad, del síndrome metabólico (Marañón, 1926), siendo propuesto definitivamente por Jean Vague en 1947<sup>7</sup>.

Desde el fin de la II Guerra Mundial, se han producido importantes avances en el conocimiento básico de los mecanismos reguladores del peso corporal y de la acumulación de grasa por el adipocito. Sin embargo, los resultados en el tratamiento de la enfermedad no han mejorado esencialmente (excepto en lo que se refiere a la cirugía bariátrica), y siguen siendo el consejo dietético y el aumento del ejercicio las medidas indispensables en la actualidad. En esta etapa, se ha producido un avance espectacular en el cono-

cimiento de los factores genéticos de la obesidad, desde que Zhang y colaboradores describieran en 1994 el gen *ob* que codifica para la leptina, tanto en el ratón (Figura 2) como en el ser humano<sup>8</sup>. Este descubrimiento inició una carrera en la investigación, que ha permitido aumentar el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, e identificar los genes implicados en la misma, tanto en sus formas monogénicas como, sobre todo, en la predisposición poligénica a desarrollar la obesidad primaria y sus complicaciones.



Figura 2. Ratón *ob/ob*

El ratón *ob/ob* (izq.), que presenta una mutación autosómica recesiva en el gen de la leptina, fue seleccionado por casualidad en los Laboratorios Jackson en 1949<sup>9</sup>. La enfermedad se caracteriza por hiperfagia tras el nacimiento, obesidad mórbida y diabetes mellitus tipo II.



## 2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD

### 2.1. Definición y causas

La obesidad primaria, esencial o idiopática, es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la grasa corporal de origen multifactorial, consecuencia de la interacción entre el genotipo y el ambiente. El factor ambiental consiste, básicamente, en un desequilibrio mantenido en el tiempo entre el aporte calórico (aumentado) y el gasto energético (disminuido) del individuo, relacionado con el estilo de vida actual de las poblaciones desarrolladas y en vías de desarrollo. Por su parte, el factor genético consiste en una predisposición o susceptibilidad individual de base genética, que afecta al complejo mecanismo de control del peso corporal en un 40-70% de los casos<sup>10</sup>. La obesidad secundaria, debida a enfermedades endocrinas, hipotalámicas, genéticas (de herencia monogénica) o iatrogénicas concretas (Tabla 1), aparece solamente en un 5% de los casos de la práctica clínica<sup>11</sup>.

**Tabla 1. Etiología de la obesidad**

<b>OBESIDAD PRIMARIA</b>	Desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, con predisposición genética (herencia poligénica)
<b>OBESIDAD SECUNDARIA</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Endocrinológica</b></li> <li>▪ <b>Hipotalámica</b></li> <li>▪ <b>Genética</b></li> <li>▪ <b>Farmacológica</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cushing; hipotiroidismo; SOP; déficit de GH; insulinoma</li> <li>▪ Lesión núcleo ventromedial: craneofaringioma, tumores, traumatismo, infecciones, etc.</li> <li>▪ <b>Déficits:</b> MC4R, LEP, LEPR, POMC, PC1</li> <li>▪ <b>Síndromes:</b> Prader-Willi, Bardet-Biedl, Wilson-Turner, Alström, Cohen, Borjeson-Forsman-Lehmann, osteodistrofia hereditaria de Al-bright, Lawrence-Moon-Biedl, Wolfram (DIDMOAD), etc.</li> <li>▪ <b>Psicofármacos:</b> neurolépticos; antidepresivos; anticonvulsivantes</li> <li>▪ <b>Hormonas:</b> glucocorticoides; anticonceptivos orales; progestágenos</li> <li>▪ <b>Antidiabéticos:</b> insulina; sulfonilureas; tiazolidinedionas; glitazona</li> <li>▪ <b>Otros:</b> <math>\alpha</math>- y <math>\beta</math>-bloqueantes; antihistamínicos; antiserotonina</li> </ul>
<small>GH, hormona del crecimiento; LEP, leptina; LEPR, receptor de la leptina; POMC, pro-opio-melanocortina; MC4R, receptor de la melanocortina tipo 4; PC1, prohormona convertasa 1; DIDMOAD, diabetes insípida, DM, atrofia óptica, sordera; SOP, síndrome de ovario poliquístico.</small>	

Además, la obesidad puede presentar numerosos factores contribuyentes entre los que destacan la edad (sarcopenia y mayor masa grasa en mayores de 65 años), la postmenopausia (declive de hormonas anabólicas y estrógenos), el sedentarismo, el comporta-

miento alimentario anómalo (interacciones entre factores biológicos y emocionales), el patrón alimentario (dieta grasa, azúcares refinados, dieta pobre en frutas y verduras), el estatus socioeconómico bajo, el ambiente obesogénico (dispersión urbana, disponibilidad de comida, etc.), la deshabituación tabáquica, los disruptores endocrinos (bisfenol A, ftalatos, pesticidas, insecticidas), la cronodisrupción (desfase horario, alteración ciclo sueño-vigilia, privación sueño), la existencia de enfermedad psiquiátrica (independientemente del tratamiento), el estrés (tanto crónico como incontrolado), las alteraciones de la microbiota intestinal (predominio de *firmicutes* sobre *bacteroidetes*, microbiota poco diversa) y la programación fetal (desnutrición y sobrealimentación materna, incluso en la etapa preconcepcional)<sup>12</sup>.

La distribución de la grasa corporal permite diferenciar una obesidad global o de distribución homogénea, definida por el Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de Quetelet, y una obesidad abdominal o central, determinada por el perímetro de la cintura (PC) o el índice cintura-cadera.

## 2.2. Clasificación según el Índice de Masa Corporal (IMC)

Estrictamente, la obesidad es un aumento de la grasa corporal (porcentaje de masa grasa) por encima de los valores considerados normales en adultos (12-20% en varones y 20-30% en mujeres<sup>13</sup>, definiéndose por encima del 25% y del 33%, respectivamente<sup>12</sup>), pero este parámetro no puede ser obtenido de forma habitual en clínica. En la práctica, y dado que el incremento del tejido adiposo conlleva un aumento del peso, la obesidad puede definirse objetivamente utilizando el IMC como parámetro de medida que ajusta el peso por la talla del individuo [IMC= peso (kg) / talla (m<sup>2</sup>)]. A través de amplios estudios poblacionales se ha establecido que un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> está asociado a un riesgo elevado de mortalidad y de desarrollo de distintos trastornos clínicos, que incluyen, entre otros, el espectro del llamado síndrome metabólico (diabetes mellitus, DM; hipertensión arterial, HTA; dislipemia). En esos mismos estudios se ha definido “sobrepeso” como una situación intermedia entre el normopeso y la obesidad (IMC entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>), en la que existe un riesgo de morbimortalidad moderado, superior al riesgo normal del individuo sano pero inferior al del sujeto con obesidad manifiesta. Estos cri-

terios son aplicables a la población adulta (incluyendo la anciana), pero no a los jóvenes y a los niños, en los que suelen utilizarse los percentiles 85 (sobrepeso) y 95 (obesidad) del IMC, según tablas de referencia para edad y sexo, si bien no existe un criterio consensuado al respecto<sup>14</sup>.

En cualquier caso, y a pesar de que la determinación del IMC es la herramienta más utilizada en estudios epidemiológicos y, también, en la clínica, por su reproductibilidad, sencillez, bajo coste y buena correlación con el grado de adiposidad, su utilización no carece de limitaciones, ya que no tiene en consideración las diferencias en la distribución grasa dependientes de la edad, la actividad física o el sexo, ni proporciona información sobre su distribución regional. Por otra parte, el aumento de peso puede no ser debido al incremento de la masa grasa, sino al de la masa magra (como ocurre en los deportistas con abundante tejido muscular o en individuos de gran corpulencia ósea) o al del agua corporal total (como en los estados de retención hídrica de origen cardiaco, hepático o renal)<sup>15</sup>.

La definición y clasificación de la obesidad según el IMC ha sido desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>16</sup>, distinguiendo los estados de bajo peso, normopeso, sobrepeso, obesidad grado I, obesidad grado II y obesidad grado III (Tabla 2). Por su parte, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)<sup>17</sup> ha modificado la anterior introduciendo dos grados diferentes de sobrepeso (sobrepeso I y sobrepeso II o preobesidad) y un grado adicional de obesidad (obesidad grado IV o extrema), que se han mantenido en su último documento de consenso<sup>18</sup> (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC</b>		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Clasificación OMS</b>	<b>Clasificación SEEDO</b>
<b>&lt;18,5</b>	<b>Peso bajo</b>	<b>Peso insuficiente</b>
<b>18,5-24,9</b>	<b>Normopeso</b>	<b>Normopeso</b>
<b>25,0-26,9</b>	<b>Sobrepeso</b>	<b>Sobrepeso I</b>
<b>27,0-29,9</b>		<b>Sobrepeso II (preobesidad)</b>
<b>30,0-34,9</b>	<b>Obesidad grado I</b>	<b>Obesidad grado I</b>
<b>35,0-39,9</b>	<b>Obesidad grado II</b>	<b>Obesidad grado II</b>
<b>40,0-49,9</b>	<b>Obesidad grado III</b>	<b>Obesidad grado III (mórbida)</b>
<b>&gt;50,0</b>		<b>Obesidad grado IV (extrema)</b>

OMS, Organización Mundial de la Salud; SEEDO, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad; IMC, Índice de Masa Corporal.

### 2.3. Obesidad abdominal

Tradicionalmente, se ha establecido una clasificación morfológica de la obesidad basada en la medición de los perímetros de la cintura y de la cadera, que diferenciaba la obesidad de tipo androide (abdominal, central, superior, o tipo “manzana”) de la de tipo ginecoide (gluteofemoral, periférica, o tipo “pera”), características del hombre y la mujer, respectivamente. En la actualidad, se sabe que ambos tipos pueden aparecer indistintamente en ambos sexos, por lo que se prefiere utilizar los términos “central” y “periférica”.

La detección en la práctica de obesidad central mediante el IMC presenta una baja sensibilidad, cifrada mediante metaanálisis en el 50% (CI95%, 43% – 57%) para el punto de corte de la definición habitual de obesidad ( $30 \text{ kg/m}^2$ )<sup>19</sup>. Por lo tanto, de forma aislada, el IMC no resulta suficiente para la predicción del riesgo individual, debiendo complementarse con otros índices estimadores de distribución adiposa abdominal, como la circunferencia de la cintura, dado que es conocido que la distribución abdominal del tejido adiposo muestra una mayor asociación con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular que la obesidad global<sup>17</sup>. Utilizando esta medida, la obesidad abdominal se define como un perímetro de cintura mayor o igual a 102 cm en el hombre y a 88 cm en la mujer<sup>12</sup>. En cualquier caso, no se considera útil medir la cintura cuando el IMC es  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ .

Así mismo, el perímetro de cintura es la medida recomendada por diferentes sociedades como base para la definición del Síndrome metabólico, utilizándose como punto de corte un valor poblacional específico en cada caso (ver Sección 4.2).



### 3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y EL SOBREPESO

La obesidad y el sobrepeso constituyen uno de los problemas de salud más importantes de los países desarrollados y con economías en transición, presentando un crecimiento continuado en las últimas décadas que ha llegado a alcanzar proporciones epidémicas y que persiste en la actualidad sin que parezca tener fin. De esta manera, la obesidad se ha convertido en la enfermedad metabólica más prevalente, siendo responsable directa de un incremento de la morbimortalidad (es la segunda causa de mortalidad prevenible y evitable después del tabaco) y de un elevado consumo de recursos que puede cifrarse en un 2-8% del gasto sanitario<sup>20</sup>.

La Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad (*International Association for the Study of Obesity*, IASO), a través del Grupo de Trabajo Internacional sobre Obesidad (*International Obesity Task Force*, IOTF), estimó en 2010 una afectación mundial de 1 billón de personas por sobrepeso y 475 millones por obesidad (más de 600 millones si consideramos el nuevo valor de referencia definido para la población asiática)<sup>21</sup>.

La prevalencia más elevada afecta al grupo de edad de 45 a 59 años en todos los países, seguido muy de cerca por el de 60 a 69 años, siendo, así mismo, superior en el sexo femenino. En lo que se refiere a la distribución geográfica, si exceptuamos algunos pequeños países de Oriente Medio y del Pacífico, la mayor prevalencia corresponde a Estados Unidos (sobrepeso, 38,4% y 27,9%; obesidad, 35,5% y 35,8%; global, 73,9% y 63,7%; en hombres y mujeres, respectivamente)<sup>22</sup>. En las Figuras 3 y 4 se muestran las distribuciones de sobrepeso y obesidad en hombres y mujeres en todo el mundo.

Los datos de la Unión Europea (Tabla 3) muestran importantes diferencias entre países, con mayor prevalencia en la zona mediterránea, Gran Bretaña y Finlandia, siendo, en general, más baja que en los Estados Unidos<sup>23 24</sup>.

En cuanto a nuestro país, los últimos datos en adultos recogidos por organismos internacionales (IASO 2008-10, Tabla 3) muestran una prevalencia de obesidad del 24,4% en hombres y del 21,4% en mujeres, mientras que el sobrepeso asciende al 46,4% y al 32,5%, respectivamente<sup>22</sup>. Estas cifras son muy semejantes a las publicadas por Aranceta et al en 2016 (22,8% en hombres y 20,5% en mujeres)<sup>25</sup>. Sin embargo, la última En-

cuesta Nacional de Salud de España (ENSE 2011-2012) revela prevalencias ligeramente inferiores (sobrepeso, 45,1% vs 28,1%; obesidad, 18% vs 16%; en hombres y mujeres, respectivamente)<sup>26</sup>. La distribución por grupos de edad y sexo se muestra en la Figura 5.

Datos anteriores, procedentes del estudio DORICA, presentaban un porcentaje de obesidad del 15,5% (17,5% en mujeres; 13,2% en hombres) en el rango de edad de 25 a 64 años y del 36% (40,8% en mujeres; 31,5% en hombres) en los mayores de 65 años no institucionalizados<sup>27</sup>. Según el mismo estudio, la obesidad grado II tiene una frecuencia del 0,8% y del 3,1%, y la obesidad mórbida del 0,3% y del 0,9%, en hombres y mujeres, respectivamente. Las regiones del Noroeste, Murcia, Sur y Canarias son las más afectadas, siendo, así mismo, las que presentan mayor prevalencia de obesidad mórbida. En la mayoría de los estudios, la obesidad en adultos es más elevada en el sexo femenino, aumenta con la edad (mayores de 65 años) y se asocia a los siguientes factores: bajo nivel educativo y socioeconómico, sedentarismo, dietas hipercalóricas (grasas o contenido de alcohol) y con bajo consumo de frutas y verduras, multiparidad, y residencia en las regiones anteriormente mencionadas<sup>18</sup>.

En la Tabla 4 se muestran las prevalencias de sobrepeso y obesidad por Comunidad Autónoma. Así mismo, en la Figura 6 se representa las prevalencias de obesidad (6A) y de sobrepeso (6B) por Comunidades, agrupadas en tres categorías. Contrastados con la media nacional, los porcentajes de Castilla y León son ligeramente superiores en el caso del sobrepeso (38,4% frente a 36,7%) y ligeramente más bajos en la obesidad (13,8% frente a 17%). En un estudio realizado en esta Comunidad en 2005<sup>28</sup> la prevalencia del sobrepeso es del 40,3% (48,1% en hombres y 32,9% en mujeres) y la de la obesidad del 21,8% (20,4% en hombres y 23,2% en mujeres). Por lo que respecta a la edad, los datos presentan la misma tendencia de incremento paulatino, tanto para el sobrepeso como para la obesidad, alcanzando valores máximos entre los 50-59 años en el caso de los hombres y entre los 60-64 años en el de las mujeres. En la Figura 7 se muestran los valores medios del IMC por grupos de edad y sexo.

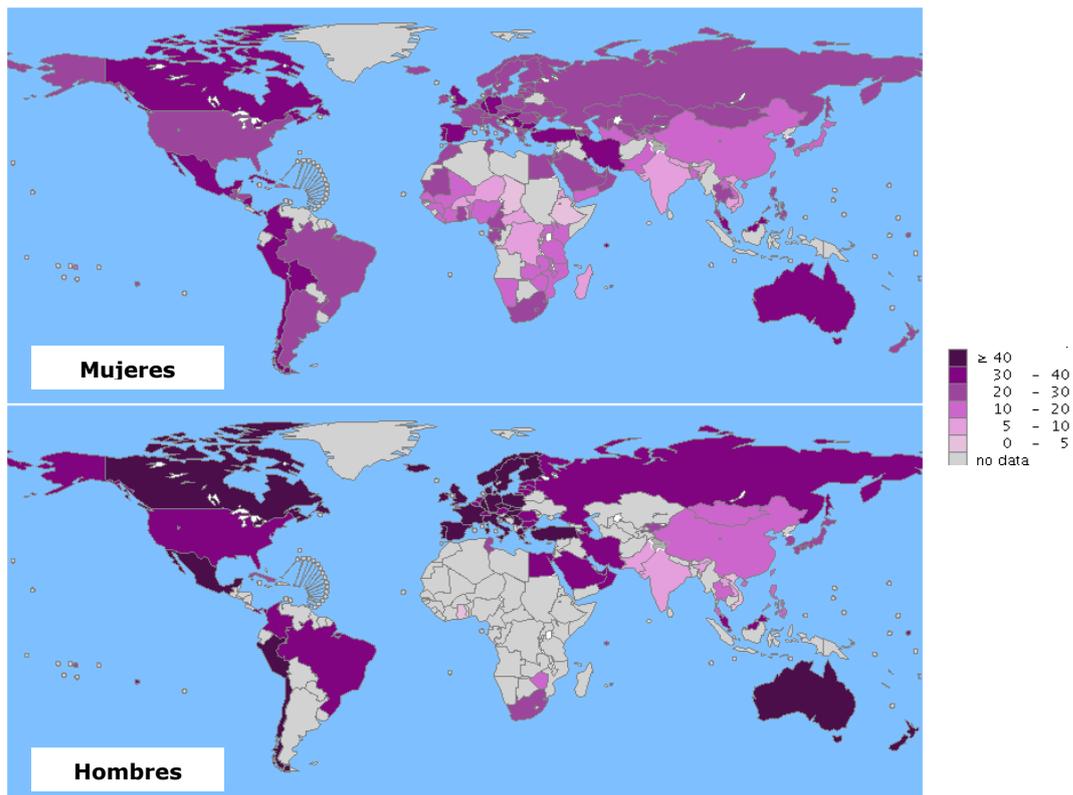


Figura 3. Porcentaje de sobrepeso (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>) en adultos

Tomada con modificaciones de la OMS<sup>29</sup> en: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> [acceso: 4-05-2012]

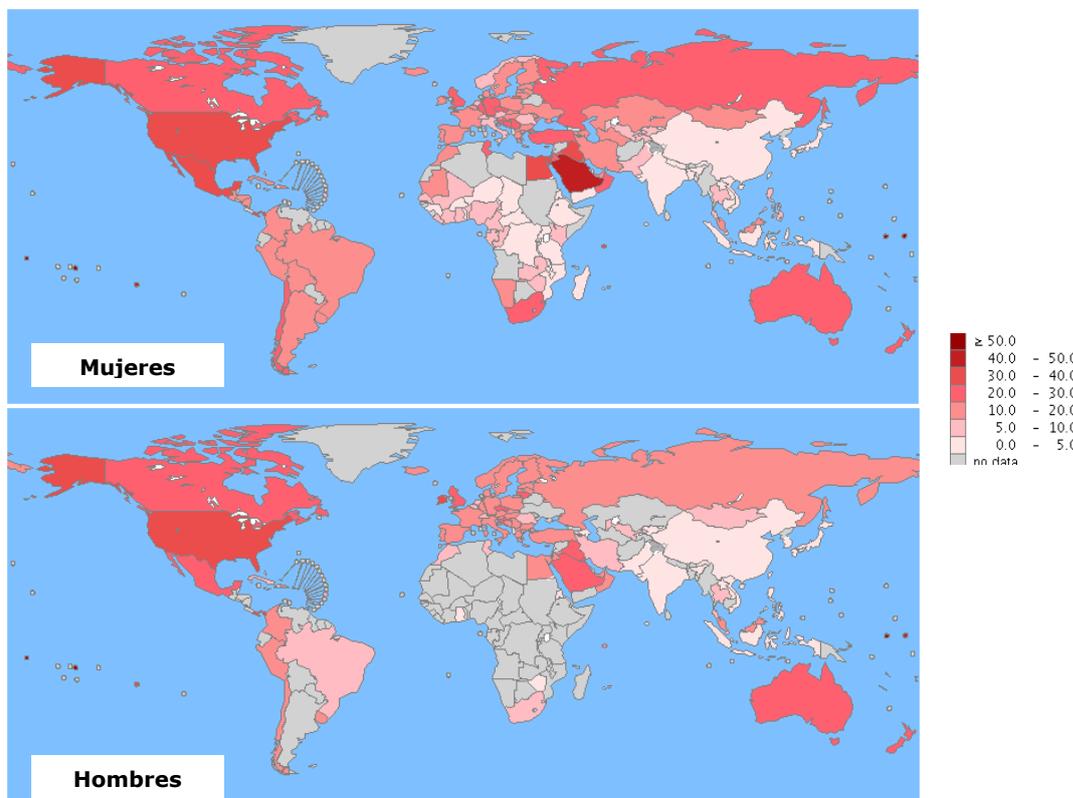


Figura 4. Porcentaje de obesidad (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) en adultos

Tomada con modificaciones de la OMS<sup>29</sup> en: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> [acceso: 4-05-2012]

**Tabla 3. Sobrepeso y Obesidad en adultos en la Unión Europea (EU27)**

País	Año	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Hombres			IMC (kg/m <sup>2</sup> ) Mujeres		
		25-29,9	≥30	≥25	25-29,9	≥30	≥25
<b>Alemania</b>	2005-7	45,5	20,5	66	29,5	21,1	50,6
<b>Austria</b>	2005-6	42,3	23,3	65,6	32,4	20,8	53,2
<b>Bélgica</b>	2002-4	41,4	10,7	52,1	29,8	10,2	40
<b>Bulgaria</b>	2004	39,6	13,4	53	32,4	19,2	51,6
<b>Chipre</b>	2003	43,1	14,7	57,8	31,1	13,8	44,8
<b>Dinamarca*</b>	2005	41	12	53	26	11	37
<b>Escocia</b>	2010	39,5	26,6	66,1	32,2	28,1	60,3
<b>Eslovaquia</b>	2002	43,8	15,7	59,5	24,4	19,4	43,8
<b>Eslovenia *</b>	2001	50	16,5	66,5	30,9	13,8	44,7
<b>España</b>	<b>2008-10</b>	<b>46,4</b>	<b>24,4</b>	<b>70,8</b>	<b>32,5</b>	<b>21,4</b>	<b>53,9</b>
<b>Estonia*</b>	2004	32	13,7	45,7	28,4	14,4	42,8
<b>Finlandia*</b>	2005	44,8	14,9	59,7	26,7	13,5	40,2
<b>Francia</b>	2006	41	16,1	57,1	23,8	17,6	41,4
<b>Grecia*</b>	2003	41,2	26	67,1	29,9	18,2	48,1
<b>Holanda</b>	1998-2002	43,5	10,4	53,9	28,5	10,1	38,6
<b>Hungría*</b>	2004	41,8	17,1	58,9	31,3	18,2	49,4
<b>Inglaterra</b>	2010	42	26	68	32	26	58
<b>Irlanda</b>	2008-10	43,8	25,8	69,6	30,9	21,3	52,2
<b>Italia*</b>	2005	42,5	10,5	53	26,1	9,1	35,2
<b>Letonia*</b>	2006	32,3	12,3	44,6	27,5	18,1	45,6
<b>Lituania*</b>	2006	35,7	20,6	56,3	29,7	19,2	48,9
<b>Malta*</b>	2003	46,5	22,9	69,4	34,3	16,9	51,2
<b>Polonia</b>	2003-7	40,3	20,8	61,1	28,4	23,8	52,2
<b>Portugal</b>	2003-5	45,2	15	60,2	34,4	13,4	47,8
<b>Rep. Checa</b>	2008	42,8	23,9	66,7	29,2	22,3	51,5
<b>Rumania*</b>	2000	38,1	7,7	45,8	28,6	9,5	38,1
<b>Suecia</b>	2002	43,5	14,8	58,3	26,6	11	37,6

Tomada con modificaciones de la IOTF-IASO22 en [http://www.iaso.org/site\\_media/uploads/Adult\\_EU\\_27\\_January\\_2012.pdf](http://www.iaso.org/site_media/uploads/Adult_EU_27_January_2012.pdf) [acceso: 4-5-12].(\*): basados en peso y talla auto-reportados; los datos no son comparables y pueden infraestimar la prevalencia.

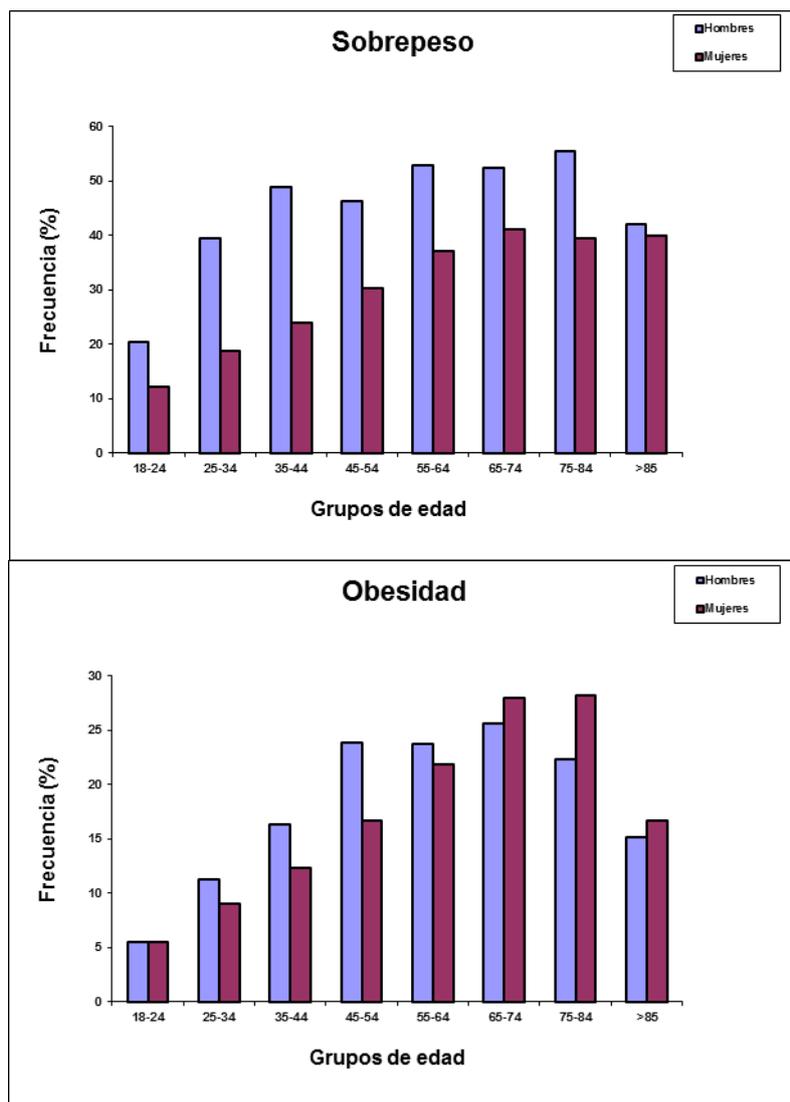


Figura 5. Prevalencia (%) de sobrepeso y obesidad en adultos por edades en España

Tomada de la ENSE 2011-2012<sup>26</sup> En:

<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> [Acceso 26-02-2014].

## INTRODUCCIÓN

Tabla 4. Prevalencia (%) de sobrepeso y obesidad en adultos por Comunidad		
COMUNIDAD	SOBREPESO (25 - 30 kg/m <sup>2</sup> )	OBESIDAD (IMC >= 30 kg/m <sup>2</sup> )
Cantabria	42,4	11,1
Navarra	38,2	11,2
Melilla	32,4	12,8
Castilla y León	38,4	13,8
Cataluña	36,1	14,3
Madrid	34,9	14,3
Rioja, La	38,1	14,9
Baleares	37,0	15,1
País Vasco	36,7	15,3
Aragón	35,8	15,7
Valencia	36,7	17,3
Canarias	35,1	18,2
Asturias	38,5	18,7
Galicia	40,5	19,2
Murcia	36,8	20,3
Castilla-La Mancha	35,7	20,6
Andalucía	36,2	21,2
Extremadura	40,2	21,6
Ceuta	34,8	24,9
<b>TOTAL</b>	<b>36,7</b>	<b>17,0</b>

Tomada con modificaciones de ENSE 2011-2012<sup>26</sup>

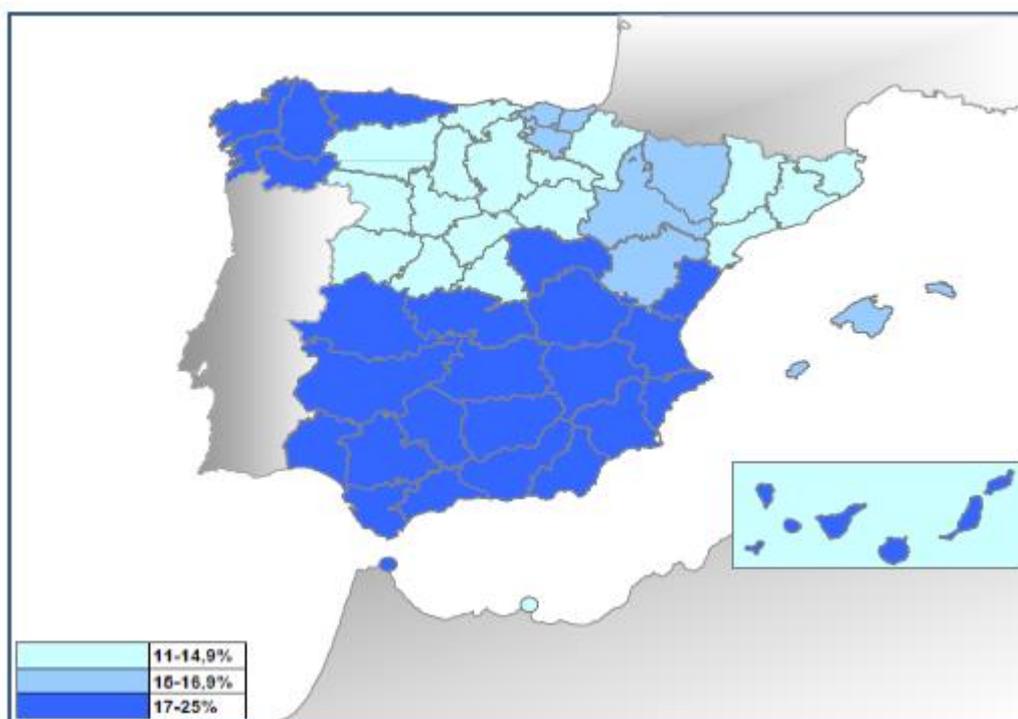


Figura 6A. Prevalencia de obesidad (%) por áreas geográficas en España

Tomada con modificaciones de ENSE 2011-2012<sup>26</sup>

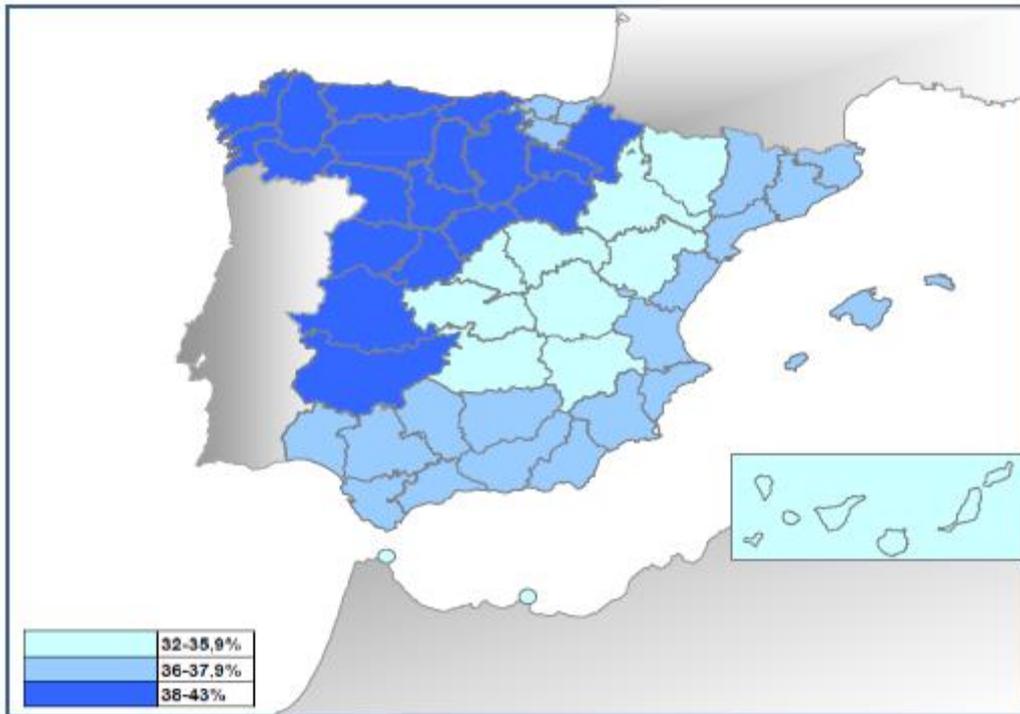


Figura 6B. Prevalencia de sobrepeso (%) por áreas geográficas en España

Tomada con modificaciones de ENSE 2011-201226

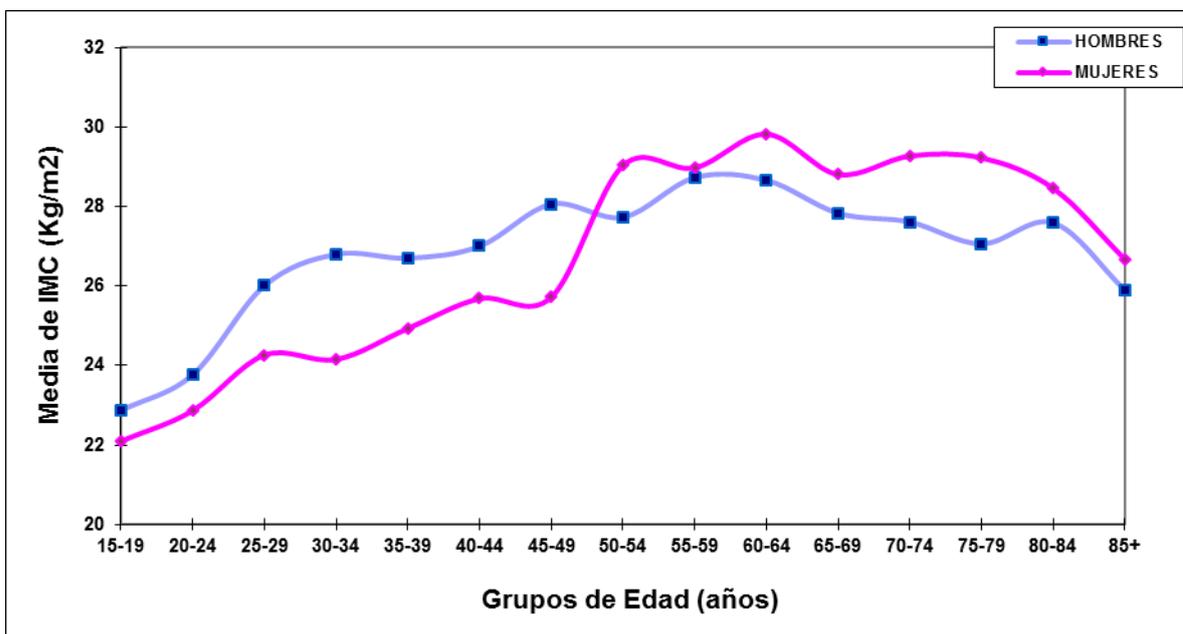


Figura 7. Índice de Masa Corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) por edad y sexo en Castilla y León

Tomada con modificaciones de Vega Alonso AT. Riesgo de enfermedad cardiovascular en Castilla y León (2005)<sup>28</sup>

oooooooooooooooooooo

## 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA OBESIDAD

### 4.1. Espectro clínico

- **Aumento de la Mortalidad.** Salvo en el caso de la obesidad mórbida, en la que el aumento de la mortalidad puede achacarse a la propia obesidad, las principales causas de muerte en los obesos son las enfermedades asociadas (fundamentalmente, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y el cáncer). El aumento de la mortalidad y muerte súbita se manifiesta incluso en los individuos con sobrepeso, pero es especialmente importante en los obesos, sobre todo si, además, presentan un aumento del perímetro abdominal<sup>30</sup> (Tabla 5).

Tabla 5. Riesgo de enfermedad (en relación a IMC y PC normales)			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Categoría	Perímetro de la cintura (cm)	
		H: 94-102 M: 80-88	H: >102 M: >88
<18,5	Peso insuficiente	No aumentado	No aumentado
18,5-24,9	Normopeso	No aumentado	Aumentado
25,0-29,9	Sobrepeso	Aumentado	Alto
30,0-34,9	Obesidad I	Alto	Muy alto
35,0-39,9	Obesidad II	Muy alto	Muy alto
≥ 40,0	Obesidad III	Extremadamente Alto	Extremadamente Alto

Modificada de NIH-NHLBI Clinical Guidelines (1998)<sup>15</sup>; H, hombre; IMC, índice de masa corporal; M, mujer; PC, perímetro de la cintura.

- **Diabetes mellitus tipo 2.** La asociación entre DM y obesidad está ampliamente fundamentada. Por una parte, el 80% de los diabéticos presentan obesidad; por otra, la pérdida de 5-10 kg de peso en estos pacientes mejora el control glucémico y la necesidad de fármacos hipoglucemiantes, disminuyendo el riesgo de desarrollar diabetes y su mortalidad. Además, el 60% de los obesos presentan intolerancia a los hidratos de carbono, siendo 40 veces superior el riesgo de aparición de DM en los sujetos con IMC >35 kg/m<sup>2</sup> respecto a los que tienen normopeso. Por último, e independientemente del grado de obesidad global, el aumento del PC (obesidad abdominal) se asocia a hiperinsulinismo y a aumento de la resistencia a la insulina.

- **Hipertensión arterial.** El riesgo de hipertensión arterial sistólica y diastólica en el obeso se relaciona directamente con el exceso de peso, pero, sobre todo, con la presencia de obesidad abdominal, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. La prevalencia de HTA en la obesidad se cifra en un 25-50%, mientras que el exceso de peso explica el 26% de la HTA en varones y el 28% en mujeres. Según el estudio de Framingham, un aumento de peso del 15% produce un aumento de la presión arterial sistólica del 18%; por el contrario, cada kilogramo de peso que se pierde se traduce en un descenso de la tensión arterial de 0,3 – 1 mm Hg.
- **Dislipemias.** La dislipemia aparece en un elevado porcentaje de pacientes obesos y mejora con la reducción ponderal. La alteración más frecuente consiste en una hipertrigliceridemia (debida al aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL) con descenso del colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL), pero también puede aumentar el colesterol asociado a las de baja densidad (colesterol-LDL). Etiopatogénicamente, tanto las VLDL como las LDL alteradas, presentan un mayor poder aterogénico que se traduce en un aumento de la enfermedad vascular. El origen de la dislipemia se encuentra en el incremento de ácidos grasos libres, consecutivo al hiperinsulinismo. Se sabe que por cada 10% de aumento del peso se produce un aumento del colesterol total de 12 mg/dL y que por cada kg de peso perdido se reducen los triglicéridos un 3% y aumenta el HDL-colesterol un 1%.
- **Riesgo cardiovascular.** El riesgo de aterosclerosis está incrementado en la obesidad y, consecuentemente, lo están la enfermedad cardiovascular (sobre todo la coronaria) y la muerte de este origen. Contribuyen a ello la obesidad abdominal como factor de riesgo independiente (más la acumulación intraabdominal o visceral que la subcutánea) y las alteraciones previamente señaladas (diabetes mellitus, HTA, dislipemia). Además, el exceso de peso global (es decir, el aumento del IMC) se comporta también como un factor de riesgo independiente, mientras que la reducción ponderal implica una moderada reducción de ese riesgo. Sin embargo, existen estudios que ponen de manifiesto que la utilización del IMC o del perímetro de la cintura (de forma aislada o en combinación) añade muy poco valor clínico a la predicción del riesgo cardiovascular si se dispone de información sobre factores de riesgo más potentes como la diabetes, la HTA y la dislipemia<sup>31</sup>.

- **Cáncer.** El riesgo relativo de morir por cáncer en la obesidad ha sido establecido en 1,33 para los hombres y 1,55 para las mujeres y, en general, un 20% de la mortalidad por cáncer podría ser atribuida a la obesidad. La obesidad se asocia con un aumento significativo del riesgo para desarrollar, entre otros, cáncer de colon y recto, esófago, mama (en mujeres postmenopáusicas), endometrio, riñón, hígado, vesícula biliar y páncreas<sup>32</sup>.
- **Calidad de vida.** Se sabe que los enfermos obesos tienen una peor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que los individuos de peso normal, con alteración de todas sus dimensiones, aunque con mayor impacto sobre los aspectos físicos que sobre los mentales y sociales. Esta alteración es proporcional al IMC, aumenta con la presencia de dolor y se relaciona con la edad, el sexo femenino, la búsqueda de tratamientos para perder peso y la inactividad física. Las dimensiones psicológicas y sociales están especialmente dañadas en la mujer obesa, la obesidad extrema y los sujetos que desean perder peso. Finalmente, la pérdida de peso mejora la CVRS, sobre todo en los dominios de vitalidad y función física<sup>33</sup>.

Las manifestaciones clínicas asociadas a la obesidad se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6. Manifestaciones clínicas de la obesidad**

Tipo	Manifestación clínica
<b>Manifestaciones generales</b>	Incremento de la mortalidad; Aumento del riesgo quirúrgico
<b>Endocrino-metabólicas</b>	Diabetes mellitus tipo 2 Dislipemias Disminución de la testosterona Síndrome de anovulación-hiperandrogenismo-SOP
<b>Cardiovasculares</b>	HTA Enfermedad cardiovascular: EAC, MS, ¿ECV? Enfermedad cardíaca (HVI, ICC), Insuficiencia venosa, TVP
<b>Cáncer</b>	Colon-recto, esófago, hígado, vesícula biliar, páncreas Riñón, mama (postmenopausia), endometrio
<b>Respiratorias</b>	SHO y SAOS; ¿Asma?
<b>Gastrointestinales</b>	Reflujo gastroesofágico; EHNA; litiasis biliar
<b>Musculoesqueléticas</b>	Osteoartritis (rodilla y cadera; manos), hiperuricemia-gota
<b>Urinarias</b>	Incontinencia urinaria
<b>Del embarazo</b>	HTA, diabetes gestacional y preeclampsia
<b>Neurológicas</b>	Pseudotumor cerebri, túnel carpiano, meralgia parestésica
<b>Cutáneas</b>	Estrías, acantosis nigricans, acné-hirsutismo, intertrigo, hongos

EAC, enfermedad arteria coronaria; ECV, enfermedad cerebro vascular; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; HTA, hipertensión arterial; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; MS, muerte súbita; SAOS, síndrome apnea obstructiva sueño; SHO, síndrome hipoventilación obesidad; SOP, síndrome ovario poliquístico; TVP, trombosis venosa profunda.

## 4.2. Síndrome Metabólico

Aunque desde 1921 existen observaciones sobre la asociación de alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular aumentado<sup>34</sup>, el Síndrome Metabólico (SM) fue descrito por primera vez (como síndrome X) por Reaven en 1988<sup>35</sup> y su primera definición formal fue planteada en 1998 por un grupo de trabajo sobre la diabetes<sup>36</sup>. El SM constituye un espectro clínico de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus, con una base de susceptibilidad genética, relacionados, al menos en parte, con la resistencia a la insulina como proceso fisiopatológico subyacente común.

Sus principales constituyentes (todos ellos necesarios para la definición formal del síndrome) son la hipertensión arterial, la dislipemia (aumento de triglicéridos y bajos niveles de colesterol-HDL), la obesidad (sobre todo la de localización central) y las alteraciones del metabolismo de la glucosa (resistencia a la insulina, diabetes mellitus). Además de los mencionados, pueden asociarse los siguientes: acantosis nigricans, lipodistrofia, esteatohepatitis hepática no alcohólica, hiperuricemia, síndrome de ovario poliquístico y síndrome de apnea del sueño, además del aumento de diferentes parámetros de laboratorio como apolipoproteínas B y C-III, ácido úrico, fibrinógeno, PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), viscosidad sanguínea, dimetilarginina asimétrica, homocisteína, leucocitos, citoquinas proinflamatorias, proteína C reactiva (PCR) y microalbuminuria<sup>37</sup>.

La fisiopatología del SM es controvertida, dado que ni siquiera el papel central de la resistencia a la insulina consecutiva a la obesidad abdominal, es aceptado por todos los autores. En la Figura 8 se recoge de manera esquemática un posible modelo explicativo de los fenómenos desencadenados por el aumento de la grasa visceral, tejido capaz de liberar una gran cantidad de ácidos grasos libres a la circulación, por ser metabólicamente más activo que la grasa subcutánea. En este esquema cabe destacar la función del adipocito, responsable de un estado proinflamatorio y protrombótico, así como de la disminución de adiponectina (circunstancia ésta que podría facilitar tanto la resistencia a la insulina como la formación de la placa de ateroma)<sup>38</sup>.

Además, en la patogenia del SM se han implicado la activación inmunitaria o el estrés crónicos, alteraciones hormonales (glucocorticoides, adipocitoquinas), bajo peso al na-

cer, programación fetal (fenotipo ahorrador), bajos niveles de vitamina D y aumento de la hormona paratiroidea (PTH), privación del sueño, exposición prolongada a luz artificial intensa durante las horas nocturnas, etc. El papel de los cambios en la microbiota intestinal, que contribuiría al mantenimiento del estado proinflamatorio, ha sido, así mismo, puesto de manifiesto en los últimos años<sup>39</sup>.

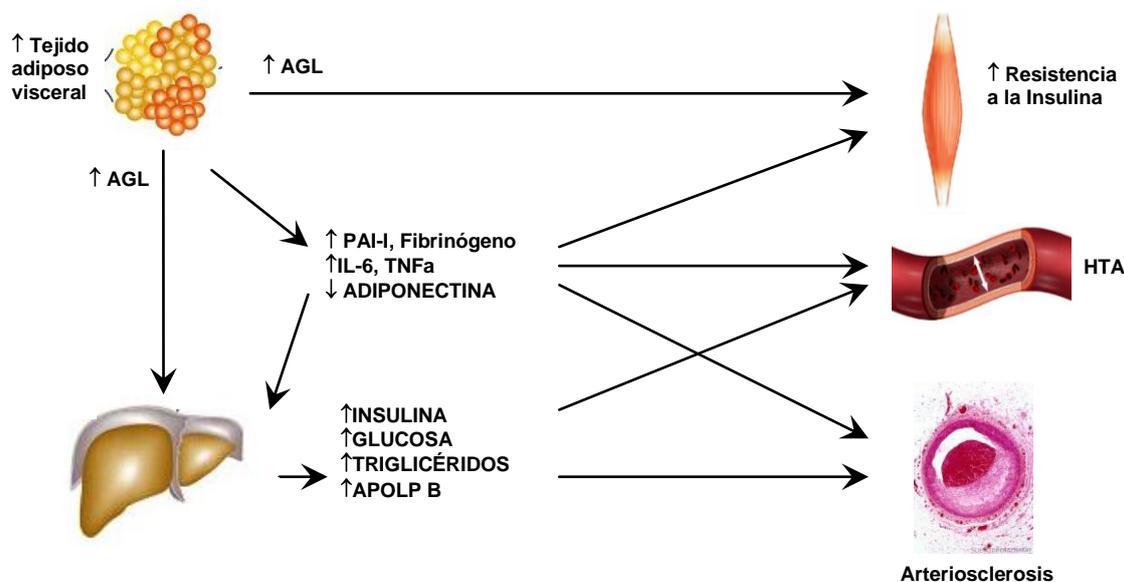


Figura8. Fisiopatología del Síndrome Metabólico

AGL, ácidos grasos libres; APOLP B, apolipoproteína B; HTA, hipertensión arterial; IL-6, interleuquina 6; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa.

En la actualidad, existen seis definiciones de SM, propuestas por diferentes organizaciones, aunque en realidad se fundamentan en dos: la definición de la OMS, de la que deriva la del *European Group for study of Insulin Resistance* (EGIR); y la del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel-III* (NCEP-ATP-III), que dio lugar a las de la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), la *International Diabetes Federation* (IDF) y la *American Heart Association-National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA-NHLBI). Recientemente (2009), se ha desarrollado un documento de armonización entre distintas sociedades, consensuándose la definición que se presenta en la Tabla 7<sup>40</sup>. Sin embargo, esta definición ha introducido una nueva complejidad al dejar los valores de referencia para el perímetro de la cintura según es-

pecificaciones para distintas poblaciones y países. En el caso de España, el criterio más apropiado podría ser el de la IDF ( $\geq 94$  cm. en el varón;  $\geq 80$  cm. en la mujer), ya que estos valores son aplicables tanto a población caucásica como mediterránea.

**Tabla 7. Criterios de diagnóstico clínico de Síndrome metabólico**

Medida	Punto de corte	Alternativa
	Según especificación poblacional <u>Para Europa:</u>	
<b>Perímetro de cintura*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IDF, OMS: riesgo incrementado → V: <math>\geq 94</math> cm; H: <math>\geq 80</math> cm</li> <li>• ECS, OMS: mayor riesgo → V: <math>\geq 102</math> cm; H: <math>\geq 88</math> cm</li> </ul>	
<b>Triglicéridos</b>	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L)	Tratamiento: fibratos o ácido nicotínico*
<b>HDL-colesterol</b>	V: $< 40$ mg/dL; H: $< 50$ mg/dL	Tratamiento: fibratos o ácido nicotínico
<b>Tensión arterial</b>	TAS $\geq 130$ y/o TAD $\geq 85$ mmHg	Tratamiento antihipertensivo
<b>Glucemia en ayunas</b>	$\geq 100$ mg/dL	Tratamiento hipoglucemiante
<b>Criterios diagnósticos</b>	Al menos 3	
IDF, International Diabetes Federation; ECS, European Cardiovascular Society; OMS, Organización Mundial de la Salud; (*): altas dosis de ácidos grasos omega-3 suponen elevación de triglicéridos.		



## 5. EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA ADIPOSIDAD

En el manejo clínico de la obesidad es necesario conocer tanto la distribución (general o regional) de la grasa como la composición corporal del individuo. En primer lugar, como ya hemos dicho, la distribución abdominal supone un factor de riesgo independiente para la mortalidad y para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes en el paciente obeso. Por lo que respecta a la composición corporal, el conocimiento del estado de los diferentes compartimentos y sus modificaciones puede ser de gran utilidad en la indicación y en la monitorización de la pérdida de peso. En el individuo obeso puede observarse un incremento, no solo de la masa grasa, sino también de la masa libre de grasa respecto a la del sujeto con normopeso, esta última fundamentalmente a expensas del aumento de agua extracelular y total. También es mayor el contenido y la densidad mineral ósea, así como la masa celular activa como consecuencia del aumento de masa magra y del tamaño de los órganos<sup>41</sup>.

Para explorar la adiposidad pueden utilizarse técnicas antropométricas y métodos eléctricos o de imagen. A continuación, se resumen los más habituales (Tabla 8).

Tabla 8. Métodos de exploración de la adiposidad			
Tipo	Método	Parámetros	Adiposidad
Antropométricos	Índice de masa corporal	IMC, grados	Homogénea
	Perímetro de la cintura	PC, ICC	Abdominal, visceral
	Pliegues cutáneos y circunferencias	PT, CB, CMB	Subcutánea
Eléctricos	Impedanciometría bioeléctrica (BIA)	$\alpha$ , ACT, AEC, AIC, MG, MLG, MM	Compartimentación
De imagen	TAC o RMN	Área grasa visceral	Visceral

$\alpha$ , ángulo alfa; ACT, agua corporal total; AEC, agua extracelular; AIC, agua intracelular; BIA, bioelectrical impedance analysis; CB, circunferencia del brazo; CMB, circunferencia muscular del brazo; ICC, índice cintura-cadera; IMC, índice de masa corporal; MG, masa grasa; MLG, masa libre de grasa; MM, masa muscular; PC, perímetro de la cintura; PT, pliegue tricípital.

En cuanto a las medidas antropométricas clásicas, el IMC y el perímetro de la cintura son los métodos iniciales de elección para el diagnóstico, clasificación y evaluación del paciente obeso en la práctica clínica, debiendo ser considerados conjuntamente. El **IMC** presenta una buena correlación con la masa grasa total y el riesgo cardiovascular, pero no aporta información sobre la distribución abdominal de la grasa, que constituye un factor de riesgo más potente. En cambio, el **perímetro de la cintura** correlaciona bien

con la grasa abdominal (visceral) y el riesgo cardiovascular derivado (incluyendo el riesgo de desarrollo de diabetes), con resultados tan buenos como los obtenidos con las pruebas de imagen<sup>42</sup>. Además, la monitorización de sus cambios es una buena herramienta para el seguimiento de la pérdida ponderal, especialmente cuando el paciente aumenta su actividad física y, por tanto, su masa muscular, lo que interfiere en la pérdida real de peso. Por otro lado, el PC está limitado por la variabilidad de la medida (interobservador), dificultada en los obesos. La medición del índice cintura-cadera no aporta ninguna ventaja a la determinación del PC aislado<sup>43</sup>.

Por su parte, los **pliegues cutáneos** (el pliegue tricipital es el más estandarizado) informan sobre la cantidad de grasa subcutánea y, por tanto, sobre la grasa corporal total, pero no sobre su distribución si se utilizan de forma aislada. Los valores obtenidos pueden compararse con valores de referencia o ser empleados para estimar la cantidad de grasa corporal mediante ecuaciones validadas. Entre sus limitaciones pueden mencionarse la elevada variabilidad interobservador (propia de la técnica y de la dificultad de la medida en el obeso), interindividual (diferencias en la distribución de la grasa) e intraindividual (diferencias regionales en la respuesta a la modificación del peso). Además, los pliegues pueden infraestimar la grasa subcutánea a partir de la cuarta década de la vida cuando su consistencia se reduce. Para obviar, en parte, este problema el pliegue tricipital se complementa con otras medidas como la circunferencia del brazo y la circunferencia muscular del brazo<sup>44</sup>.

La **impedanciometría bioeléctrica (BIA)** se fundamenta en la diferente conductividad eléctrica de los tejidos corporales en proporción a su contenido en agua y electrolitos, lo que hace que la grasa presente una menor conductividad y una mayor oposición al paso de la corriente respecto al tejido magro. La medida de la impedancia ( $Z$ ) está constituida por dos vectores, la resistencia ( $R$ ) y la reactancia ( $X_c$ ), cuya relación se denomina ángulo de fase ( $\alpha$ ). A partir de estos dos parámetros es posible calcular, mediante ecuaciones, los distintos compartimentos corporales (agua corporal total, masa libre de grasa, agua intracelular, agua extracelular, masa muscular y masa grasa), cuyas modificaciones pueden ser monitorizadas durante la pérdida de peso. A pesar de sus ventajas (sencillez, rapidez, portabilidad, carácter no invasivo, bajo coste, valor educativo), las técnicas de BIA no carecen de limitaciones, como la infraestimación de la masa grasa en la obesidad, la baja sensibilidad a las pequeñas pérdidas de peso, la falta de estanda-

rización metodológica o la ausencia de valores de referencia validados para cada población<sup>45</sup>. En la actualidad, no existen recomendaciones basadas en evidencia sobre su utilización en la práctica clínica de la obesidad. Sin embargo, las guías de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) sobre el uso de impedancia bioeléctrica en la obesidad concluyen que sus resultados son válidos hasta un IMC de 34 kg/m<sup>2</sup>, infraestimando el resultado a partir de esa cifra, por lo que deben ser interpretados con precaución, centrándose en el seguimiento de los cambios del peso corporal en el tiempo<sup>46</sup>.

Respecto a las **técnicas de imagen**, el TAC o la RMN realizados a nivel de L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> o de D<sub>12</sub>-L<sub>1</sub> son los métodos de referencia para medir el área de la grasa visceral intra-abdominal o intrahepática, respectivamente. En el primer caso se ha establecido como punto de corte diagnóstico un valor  $\geq 130$  cm<sup>2</sup> (en la raza caucásica), a partir del cual aumenta significativamente el riesgo cardiovascular y la asociación con las alteraciones de los lípidos y, sobre todo, del control de la glucosa<sup>38</sup>. Sin embargo, su coste elevado hace inviable su utilización en la práctica clínica diaria. Por su parte, la ecografía está sujeta a una importante variabilidad interobservador debida a la aplicación externa del transductor.

Por su complejidad y alto coste son, así mismo, irrealizables de forma rutinaria otras técnicas como la densitometría de rayos X de doble fotón (DEXA) (técnica de referencia para evaluar la grasa corporal total y la distribución regional de la grasa) y, más aún, el análisis de activación de neutrones, la densitometría hidrostática, la pletismografía por desplazamiento de aire (PDA), la espectrometría, el <sup>40</sup>K o las técnicas de dilución isotópica, todas ellas reservadas para experimentación.



## 6. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD: REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL

La obesidad primaria se origina por un desequilibrio, mantenido en el tiempo, entre el aporte y el gasto energético, sobre una base genética de riesgo, que conduce a un aumento del depósito de grasa en el adipocito (Figura 9).

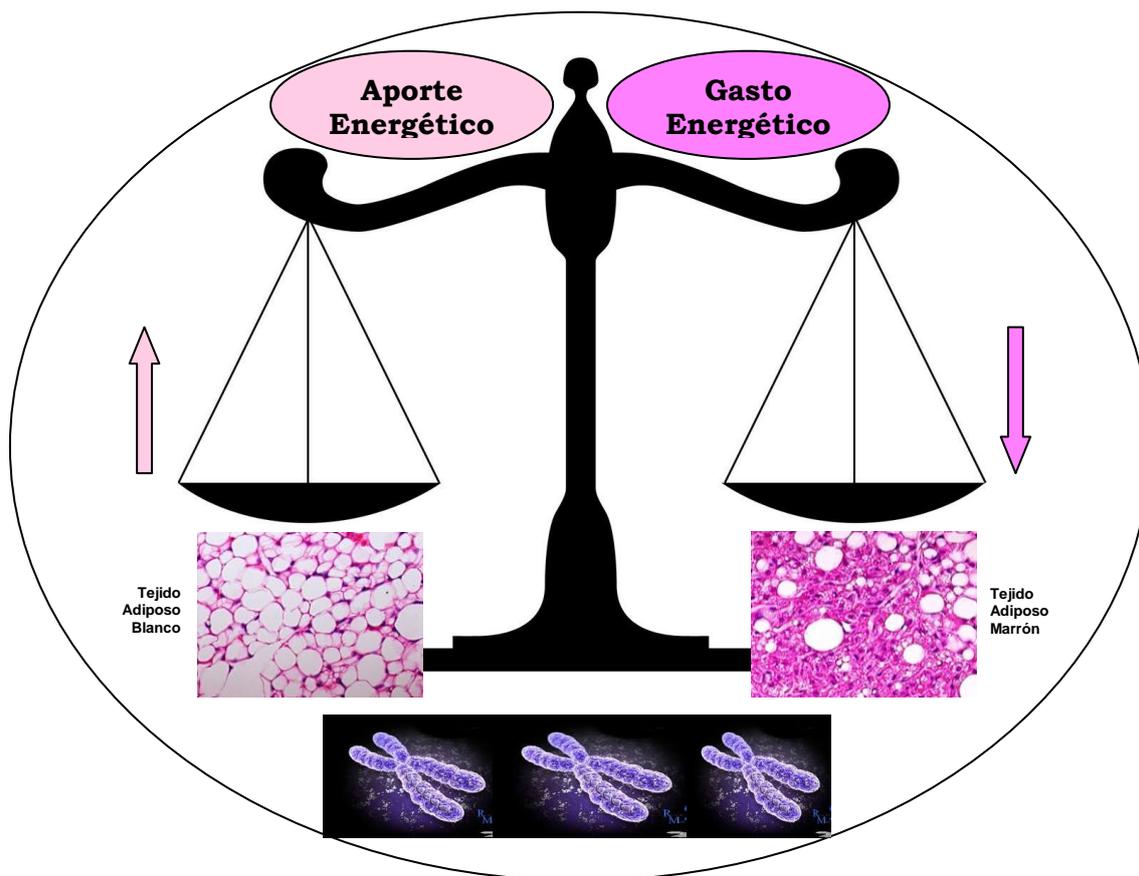


Figura9. Fisiopatología de la obesidad: el balance energético

El control del peso y de la composición corporal depende de tres componentes fundamentales, el aporte energético (apetito o ingesta), el gasto o consumo energético, y los depósitos grasos (tejido adiposo), altamente interrelacionados mediante complejos mecanismos neuroendocrinos de retroalimentación, con una predisposición genética individual que ha sido cifrada hasta en un 40-70% de los casos, según los estudios<sup>47</sup>. El desequilibrio crónico de este sistema (a través de un aumento del aporte y/o de una reduc-

ción del gasto energético), sobre todo en sujetos genéticamente predispuestos, conduce al aumento del depósito de grasa en el adipocito, que provoca un aumento del peso corporal<sup>48</sup>.

Desde un punto de vista biológico, la capacidad para almacenar la energía en exceso (es decir, la que no se destina a un uso inmediato) resulta fundamental para la supervivencia del individuo en un entorno en el que el suministro de los alimentos es inconstante y escaso. Este almacenamiento tiene lugar en las células grasas del tejido adiposo en forma de triglicéridos, los cuales pueden liberarse como ácidos grasos libres cuando son necesarios en otros tejidos. Por el contrario, cuando el entorno cambia aumentando, por un lado, la disponibilidad y calidad de los alimentos y, por otro, el sedentarismo, el mecanismo de defensa acaba convirtiéndose en un problema de salud.

El objetivo de este sistema de regulación no es otro que el mantenimiento de un peso corporal estable a lo largo del tiempo ante las constantes fluctuaciones del balance calórico (en forma de ayuno o sobrealimentación) que se producen en condiciones normales. En esencia, la pérdida de peso produce una respuesta de aumento del apetito y reducción del gasto energético, mientras que la sobrealimentación conduce a una inhibición de la ingesta y a un aumento del gasto. El papel del adipocito resulta esencial dado que es, a la vez, el lugar donde se almacena o se libera la energía, y el origen de las señales que informan sobre el estado de adiposidad. Finalmente, la base genética sigue un modelo de herencia poligénica que puede afectar a cualquier componente del sistema de forma aislada o, más frecuentemente, a varios componentes de forma simultánea.



## 6.1. Regulación del apetito

La regulación del apetito tiene lugar en un sistema que integra un conjunto de señales o aferencias periféricas<sup>49</sup> con un centro hipotalámico efector<sup>50</sup>. A su vez, las primeras distinguen dos tipos de señales: las que informan sobre el estado de adiposidad del organismo en un mecanismo de control a largo plazo y las que lo hacen sobre la saciedad (es decir, sobre la relación temporal con la ingesta) a corto plazo (Figura 10).

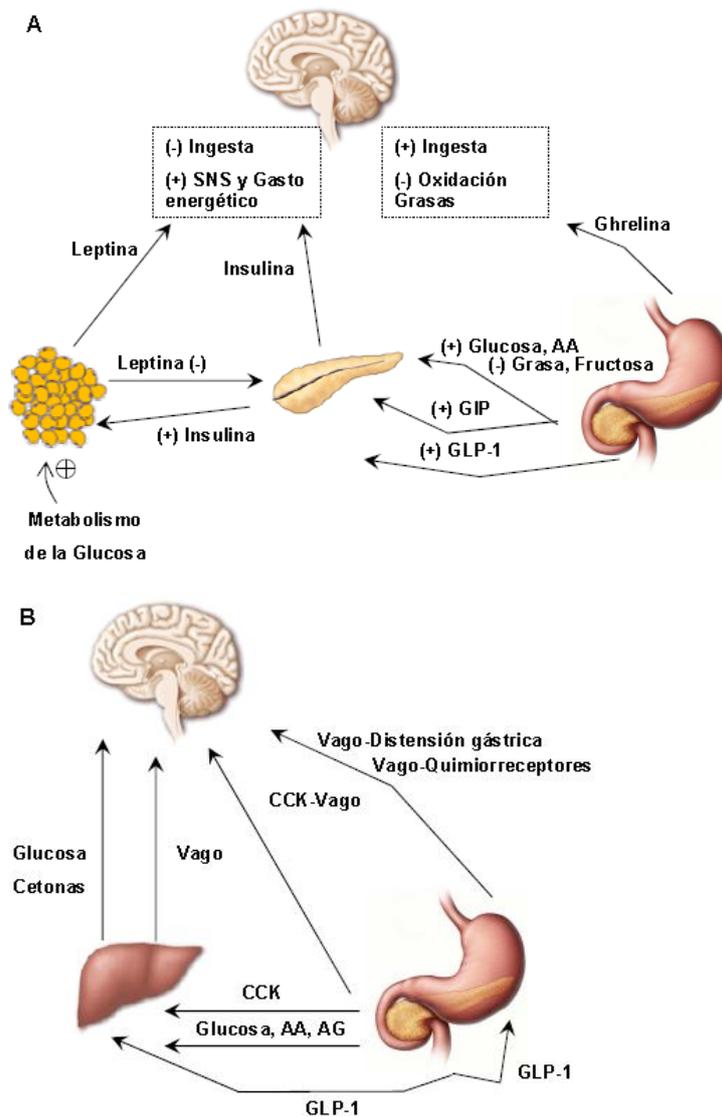


Figura 10. Control neuroendocrino del apetito a largo (A) y corto plazo (B)

Tomada con modificaciones de Havel et al. (2011)<sup>49</sup>. AA, aminoácidos; AG, ácidos grasos; CCK, colecistoquinina; GIP, péptido insulinotrópico dependiente de glucosa; GLP-1, péptido semejante al glucagón de tipo 1; SNS: sistema nervioso simpático.

- **Señales de adiposidad.** Las principales señales de adiposidad son la leptina y la insulina<sup>51</sup>.
- La **leptina** es una hormona producida mayoritariamente por los adipocitos y, en menor medida, por el estómago, que se libera como consecuencia del aumento del tejido adiposo y la sobrealimentación. Su acción sobre el centro regulador hipotalámico provoca una reducción del apetito y un aumento del gasto energético. Además, la leptina ejerce acciones neuroendocrinas sobre el sistema reproductivo e inmune, entre otras funciones. La concentración de esta hormona es mayor en las mujeres (por influencia estrogénica) y en la obesidad primaria (probablemente por resistencia hipotalámica debida a diferentes mecanismos).
  - La **insulina**, secretada por las células beta pancreáticas por acción de estímulos neurales (vago), químicos (glucosa, aminoácidos) y hormonales (péptido insulino-trópico dependiente de glucosa, GIP; péptido semejante al glucagón de tipo 1, GLP-1), produce los mismos efectos sobre el apetito y el gasto que la leptina, a la que potencia aumentando su expresión.
- **Señales de saciedad.** Incluyen señales mecánicas, químicas y hormonales, cuyo efecto final es inhibir la ingesta.
- La principal señal mecánica es la **distensión gástrica** producida por la ingesta y detectada mediante mecanorreceptores cuya vía aferente es el nervio vago.
  - Las señales químicas son consecuencia de la digestión inicial del bolo alimenticio, que dan lugar a la presencia de **glucosa, aminoácidos y ácidos grasos** en las primeras porciones del intestino. Estas señales pueden ser detectadas por quimiorreceptores (conectados con el cerebro, así mismo, por el vago) o bien pasar a la circulación uniéndose directamente a receptores hipotalámicos.
  - Respecto a las hormonas o péptidos gastrointestinales los más importantes son la colecistoquinina (**CCK**) y el **GLP-1**. La leptina, incluida en el apartado anterior, tiene también un componente de saciedad por su pequeña producción gástrica.

- Por el contrario, la **ghrelina** es la única hormona gastrointestinal con efecto orexígeno, antagónico a la leptina, con acción hipotalámica directa y, en parte, mediada por el vago. Se libera(a corto plazo) como consecuencia del ayuno y se suprime tras la ingesta. Su síntesis es fundamentalmente gástrica, aunque también se expresa en el hipotálamo. La concentración de ghrelina está aumentada en la anorexia nerviosa y en los pacientes que adelgazan tras la intervención dietética, y está disminuida en la obesidad<sup>52</sup>.

Las principales hormonas y péptidos gastrointestinales se recogen en la Figura 11.

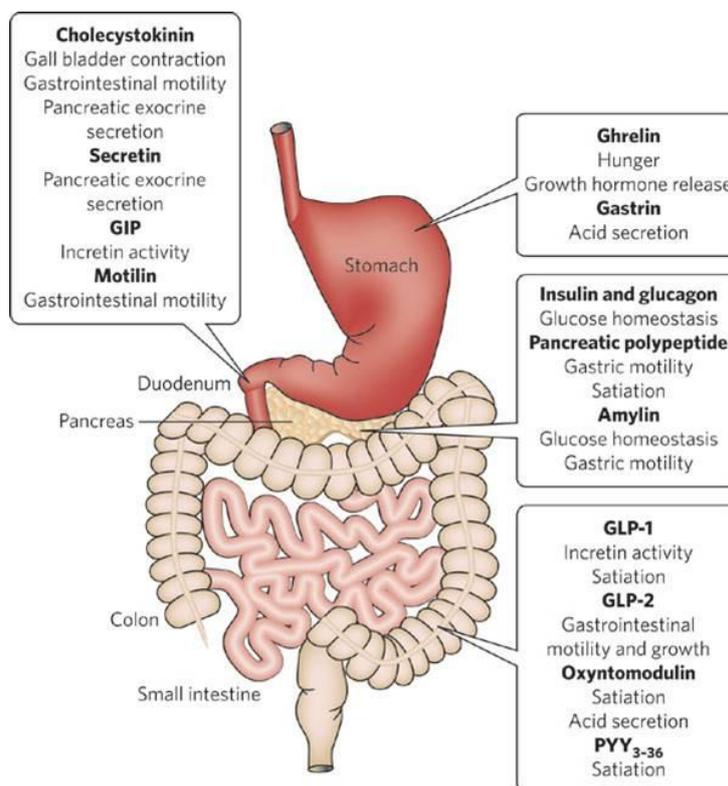


Figura 11. Hormonas y péptidos gastrointestinales

GIP, glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 y-2, glucagon-like peptide-1 y-2; PYY 3-36, peptide YY 3-36.

➤ **Centro hipotalámico.** El centro regulador del apetito se localiza en el hipotálamo, más concretamente en los núcleos arqueado (sistema de doble neurona estimuladora-inhibidora), ventromedial (neurona efectora anorexígena) y lateral (neuronas efectoras orexígenas) (Figura 12)<sup>53</sup>. En el primero existen receptores para las señales periféricas de saciedad o adiposidad, recibiendo, además, aferencias corticales responsables de la modulación psicológica y cultural del sistema. En la Tabla 9 se recogen todas las moléculas anorexígenas y orexígenas conocidas hasta la fecha<sup>54</sup>. La más importante de las señales anorexígenas es la leptina. Esta hormona estimula a la neurona que expresa alfa-melanocortina (hormona estimulante de los melanocitos de tipo alfa,  $\alpha$ -MSH) y el transcrito regulado por cocaína y amfetamina (CART), mientras inhibe a la que expresa neuropéptido Y (NPY) y proteína relacionada con el *agouti* (AGRP). En estas condiciones (predominio de la estimulación de la neurona efectora), la acción final consiste en una reducción del apetito más un aumento del gasto energético. Por su parte la ghrelina (única hormona con efecto orexígeno conocido) desarrolla los efectos contrarios en el sistema (Figura 13).

En este complejo mecanismo, son especialmente importantes los pasos metabólicos intermedios en la neurona productora de MSH, que incluyen la unión de la leptina a su receptor, la expresión de proopiomelanocortina (POMC), la síntesis de MSH, catalizada por la enzima proconvertasa tipo 1 (PC-1) y, finalmente, la liberación de MSH y su unión específica al receptor de la melanocortina tipo 4 (MC4R), situado en la neurona efectora del núcleo ventromedial. En efecto, los déficits genéticos de estas moléculas (ver causas hereditarias monogénicas, Tabla 1) provocan obesidades secundarias precoces y mórbidas en la infancia. Por el contrario, las vías metabólicas del NPY y del AGRP parecen ser clínicamente menos importantes, aunque sus defectos no están bien definidos todavía.

Por otro lado, la rama efectora orexígena tiene como principales mediadores la hormona concentradora de melanocitos (MCH), la orexina y el receptor cannabinoide tipo 1 (CB1).

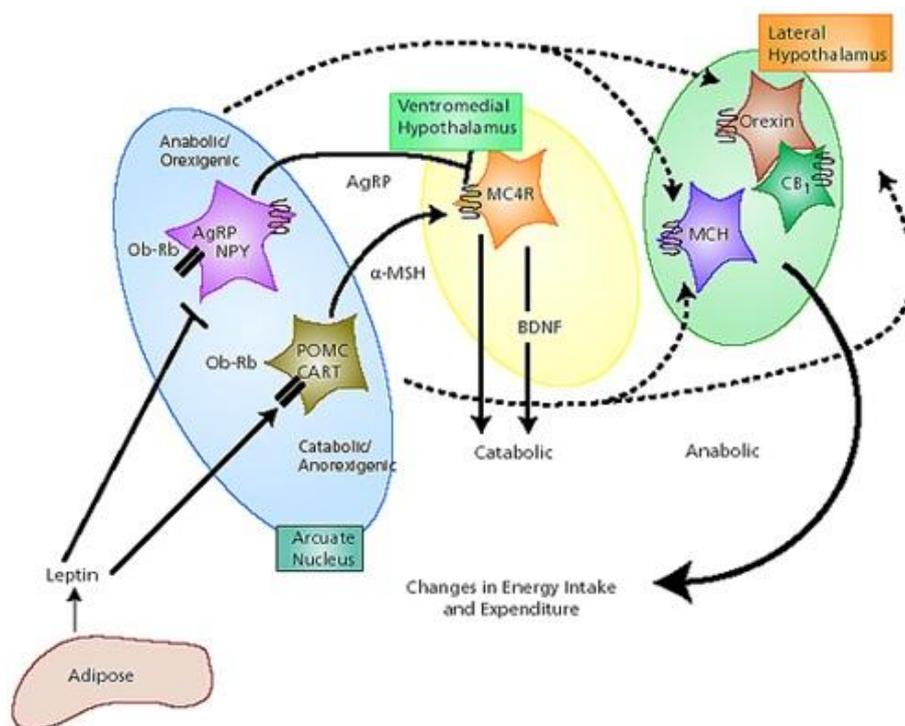


Figura 12. Centro regulador del apetito en el hipotálamo

Tomada de Flier et al. (2004)<sup>53</sup>. AgRP, agouti-related peptide; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CART, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; CB1, cannabinoid 1; MC4R, melanocortin 4 receptor; MCH, melanin concentrating hormone;  $\alpha$ -MSH,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone; NPY, neuropeptide Y; Ob-Rb, leptin receptor; POMC, proopiomelanocortin.

**Tabla 9. Moléculas reguladoras del apetito**

OREXÍGENAS	ANOREXÍGENAS
Neuropéptido Y, NPY	Hormona estimulante de melanocitos $\alpha$ , $\alpha$ -MSH
Péptido relacionado con el <i>agouti</i> , AGRP	Tránsito regulado por cocaína y anfetamina, CART
Orexinas	Hormona liberadora de tirotrópina, TRH
Hormona concentradora de melanocitos, MCH	Hormona liberadora de corticotropina, CRH
Galanina	Péptido semejante al glucagón-1, GLP-1
Péptido semejante a galanina, GALP	Serotonina
$\beta$ -endorfina	Histamina
Norepinefrina	Insulina
Ácido gamma amino butírico, GABA	Leptina
Glucocorticoides	
Ghrelin	

Tomada con modificaciones de Caron et al. (2011)<sup>54</sup>

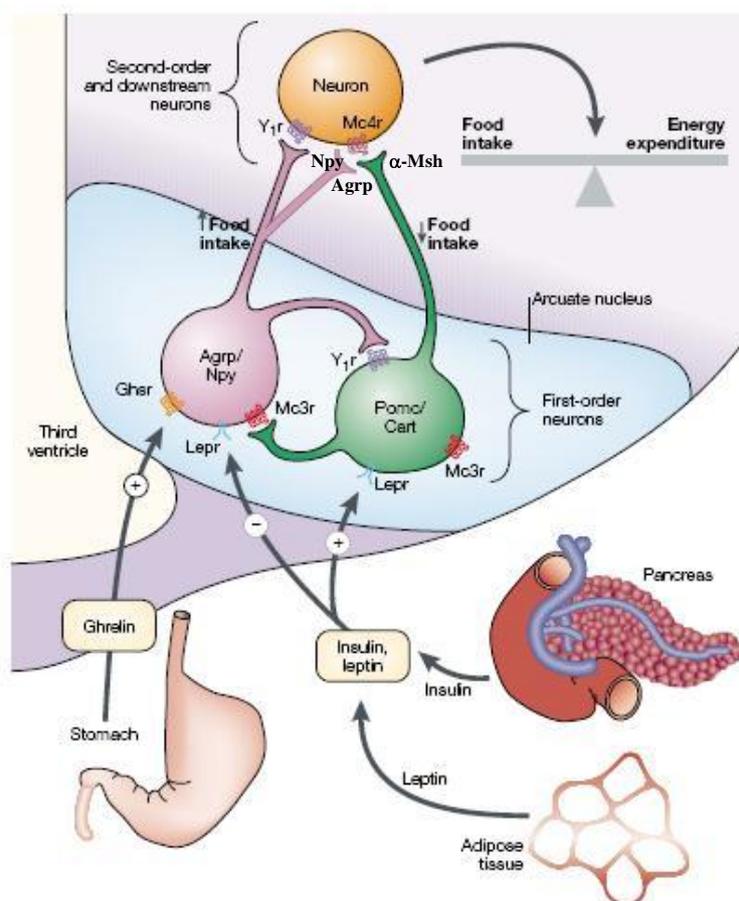


Figura 13. Regulación neuroendocrina del metabolismo energético en hipotálamo

Tomada con modificaciones de Barsh et al. (2002)<sup>55</sup>. Agrp, agouti-related peptide; Cart, cocaine- and amphetamine-regulated transcript; Gher, ghrelin receptor; Lepr, leptin receptor; Mc3r, melanocortin 3 receptor; Mc4r, melanocortin 4 receptor;  $\alpha$ -Msh,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone; Npy, neuropeptide Y; Pomc, proopiomelanocortin; Y1r, neuropeptide Y receptor 1.

oooooooooooooooooooo

## 6.2. Regulación del gasto energético

Los componentes del gasto energético total del organismo<sup>48</sup> son:

- **Metabolismo basal.** Supone el 70% del gasto energético total, estando destinado al mantenimiento de las funciones vitales. Depende de factores genéticos y hormonales, del sexo (es mayor en varones), de la edad (disminuye un 2-3% por cada década) y de la composición corporal (sobre todo de la masa libre de grasa). En los obesos también aumenta, como consecuencia del incremento de la masa libre de grasa concomitante al aumento del tejido adiposo. Puede medirse por calorimetría indirecta.
- **Efecto térmico del ejercicio.** Incluye el ejercicio voluntario (programado o no) y el involuntario (implicado en el mantenimiento de la postura o la mímica). Supone un 5-10% del gasto energético total y es el componente con una mayor variabilidad interindividual, dependiendo de factores genéticos, del peso del individuo y, sobre todo, del tipo, intensidad y duración de la actividad. El sedentarismo está asociado a la obesidad, aunque puede resultar difícil distinguir si es causa o consecuencia de la misma.
- **Termogénesis.** Incluye la termogénesis inducida por la dieta y la termogénesis adaptativa o facultativa. La **termogénesis inducida por la dieta** es el consumo de la energía utilizada en los procesos de digestión, absorción, metabolismo y almacenamiento de los nutrientes, suponiendo un 8-10% del gasto energético total. Por su parte, la **termogénesis adaptativa** es el resultado de la estimulación del sistema nervioso simpático (ampliamente expresado en el tejido adiposo) y la sucesiva producción de calor por desacoplamiento de la cadena respiratoria en el adipocito marrón, en respuesta a distintos factores, como la dieta, la nicotina o el frío. El tejido adiposo marrón, relacionado con los procesos de hibernación en ciertos animales, es responsable del mantenimiento del calor corporal y de la protección de órganos vitales en el neonato. Aunque en el adulto la termogénesis adaptativa parece jugar un papel testimonial, los defectos genéticos de las moléculas que integran el sistema aumentan el riesgo de padecer obesidad. Estas moléculas son, en esencia, tres: el receptor  $\beta_3$  adrenérgico (ADBR-3); la leptina (que potencia el sistema estimulando la

vía simpática a nivel central); y la proteína desacoplante de tipo 1 (*uncoupling protein-1*, UCP-1), adosada a la cadena respiratoria en la membrana interna mitocondrial y capaz de eliminar en forma de calor el gradiente de protones ( $H^+$ ) producido en exceso por la oxidación de los ácidos grasos, de manera que ésta queda desacoplada de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) (Figura 14). Existen otras proteínas desacoplantes (UCP-2, localizada en múltiples tejidos, y UCP-3, en el tejido adiposo marrón y el músculo esquelético) cuyas alteraciones no parecen relacionadas con la obesidad<sup>51</sup>.

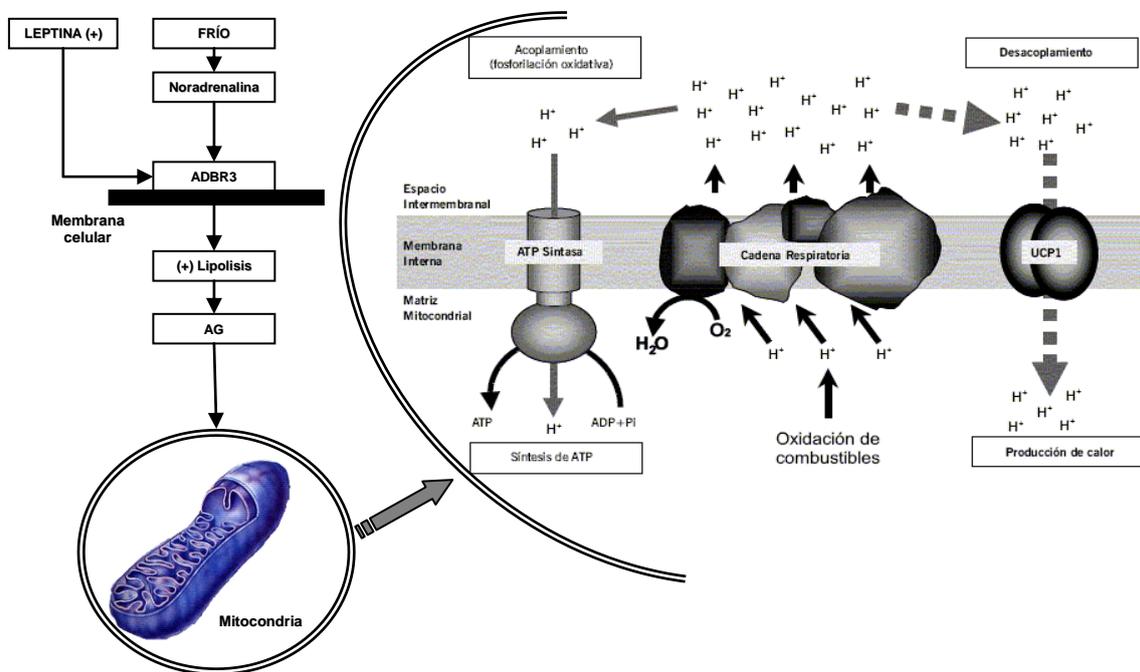


Figura 14. Sistema de la termogénesis adaptativa en el tejido adiposo marrón

Tomada con modificaciones de: Palou et al. (2004)<sup>51</sup>. ADR3, receptor beta-adrenérgico tipo 3; AG, ácidos grasos; ATP, adenosín trifosfato; UCP1, uncoupling protein 1 (proteína desacoplante tipo 1).



### 6.3. El tejido adiposo

Existen dos subtipos de tejido adiposo (Figura 15). El tejido adiposo blanco es el más abundante, y tiene como primera función almacenar la energía en exceso en forma de grasas (triglicéridos), las cuales pueden liberarse desdoblándose a ácidos grasos libres cuando es necesario. El equilibrio dinámico entre lipogénesis y lipólisis en el adipocito se encuentra regulado por distintas hormonas, como la insulina (con acción lipogénica) y las catecolaminas, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la tiroxina (con acción lipolítica). Por su parte, el tejido adiposo marrón, reducido a una mínima expresión en el adulto, es responsable de la termogénesis adaptativa, tal como hemos señalado.

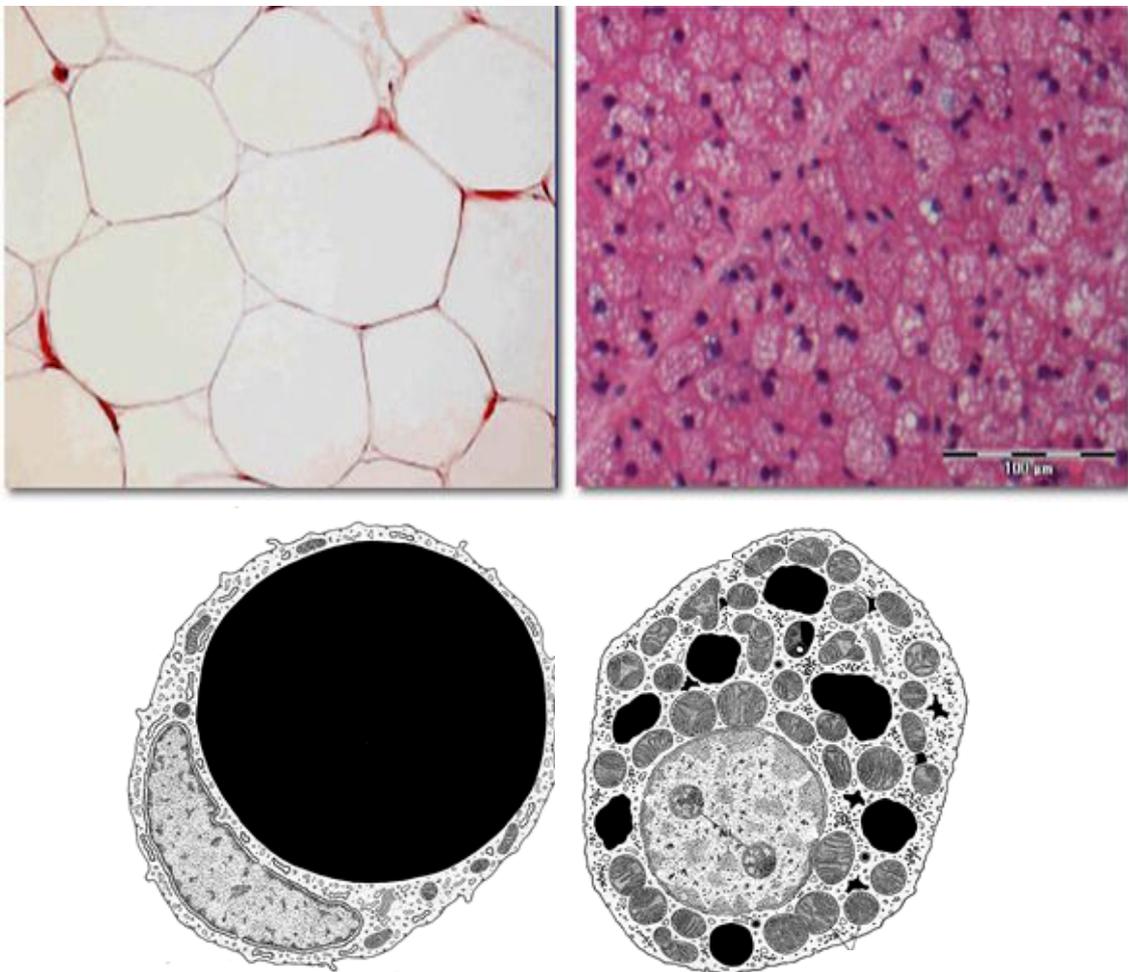


Figura 15. Tejido adiposo blanco y marrón

Izquierda: tejido adiposo blanco teñido con hematoxilina-eosina (arriba) y al microscopio electrónico (abajo). Derecha: tejido adiposo marrón teñido con hematoxilina-eosina (arriba) y al microscopio electrónico (abajo).

Además del almacenamiento de las grasas, el tejido adiposo blanco constituye un verdadero órgano endocrino que expresa y/o secreta numerosas moléculas, entre las que se encuentran adipocitoquinas, osteoquinas, hormonas esteroideas, factores de crecimiento, proteínas de membrana, factores vasoactivos, proteínas de la matriz extracelular, factores del complemento, proteínas transportadoras, metabolitos, eicosanoides y otras moléculas (Figura 16)<sup>56</sup>.

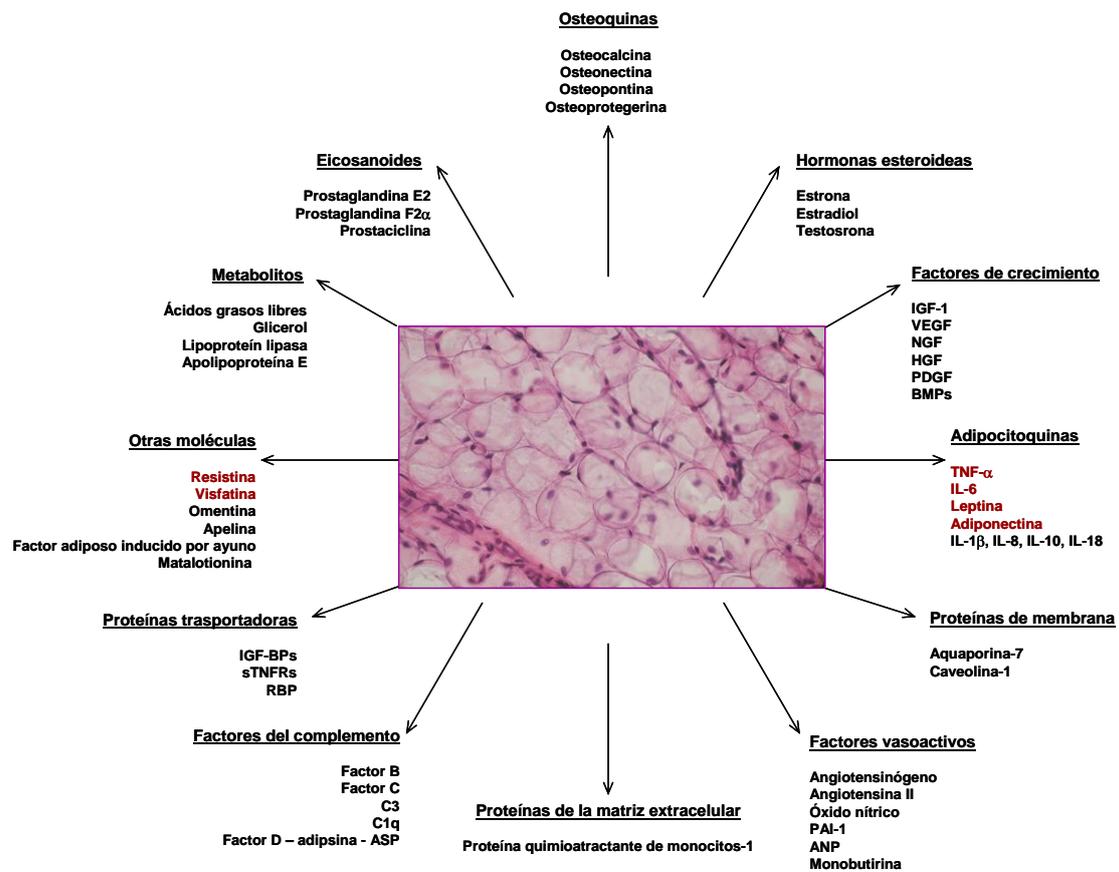


Figura 16. Factores expresados y/o producidos por el tejido adiposo blanco

Tomada con modificaciones de Frühbeck (2011)<sup>56</sup>. ANP, péptido natriurético atrial; ASP, proteína estimuladora de la acetilación; BMPs, proteínas morfogénicas óseas; HGF, factor de crecimiento hepatocitario; IGF-1, factor de crecimiento semejante a la insulina-1; IGF-BPs, proteínas transportadoras del factor de crecimiento semejante a la insulina; IL, interleuquina; NGF, factor de crecimiento nervioso; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno-1; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; sTNFRs, receptores solubles del factor de necrosis tumoral α; TNF-α, factor de necrosis tumoral-α; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial.

Las principales adipocitoquinas son la leptina (implicada en el control del apetito y el balance energético) y la adiponectina (con funciones anti-inflamatorias protectoras); por el contrario, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina-6 (IL-6), están relacionados con el proceso inflamatorio asociado a la obesidad. La resistina y la visfalina tienen que ver, además, con el desarrollo de resistencia a la insulina<sup>57 58 59 60</sup>. Finalmente, el adecuado funcionamiento del tejido adiposo requiere de diferentes factores de transcripción que promueven la transformación de los preadipocitos inmaduros a adipocitos, entre los que destaca el receptor activado del proliferador de peroxisomas tipo gamma (PPARG)<sup>61</sup>.

- **Leptina.** Como sabemos, la leptina está elevada en la obesidad, informando del estado de adiposidad del organismo y provocando una respuesta central de reducción del apetito y aumento del gasto energético. Además, aumenta por la realimentación, en el sexo femenino (sintetizándose en el tejido adiposo subcutáneo por estímulo estrogénico) y en presencia de corticoides, TNF- $\alpha$  e IL-6. La leptina presenta un ritmo circadiano con pico nocturno asociado a la hormona del crecimiento. Por el contrario, muestra concentraciones reducidas en los sujetos delgados, y en relación al ayuno, el frío y el estímulo de los receptores ADBR3. Su reducción en el ayuno inhibe la inmunidad y las hormonas reproductivas, tiroideas y del crecimiento<sup>575859</sup>.
- **Adiponectina.** Aumenta la sensibilidad a la insulina y estimula la lipólisis, reduciendo el depósito ectópico de grasa en el hígado y el músculo esquelético, con un efecto protector del endotelio vascular por su acción anti-inflamatoria. Su descenso ha sido implicado como un factor importante de la fisiopatología del síndrome metabólico, incluyendo la diabetes y la enfermedad cardiovascular. Presenta concentraciones más bajas en la obesidad (en relación a la grasa visceral y al estado proinflamatorio del tejido), el sexo masculino (efecto androgénico), el hábito tabáquico y por acción de glucocorticoides y prolactina. Por el contrario, aumenta tras el ayuno prolongado, la reducción significativa del peso corporal (especialmente después de la cirugía bariátrica), el consumo moderado de alcohol, la utilización de agonistas del PPAR (tiazolidinedionas, fibratos) y de otros fármacos (antagonistas del receptor de la angiotensina tipo II, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, estatinas y antagonistas del CB1). Debido a sus múltiples acciones metabólicas be-

neficiosas, la adiponectina es una diana terapéutica prometedora en el tratamiento del síndrome metabólico y sus constituyentes<sup>575859</sup>.

- **Resistina.** A diferencia de la adiponectina, la resistina (producida por los macrófagos del tejido adiposo) aumenta la resistencia a la insulina, sobre todo en el contexto de estados proinflamatorios. Sus niveles correlacionan con los de TNF- $\alpha$  e IL-6, estando elevados en la obesidad, la realimentación y el sexo femenino, y disminuidos en el ayuno<sup>575859</sup>.
- **Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ .** El TNF- $\alpha$  está aumentado en la obesidad y ha sido relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina (produciendo modificaciones en su receptor) y dislipemia. Induce la expresión de genes implicados en la síntesis del colesterol y de los ácidos grasos, mientras inhibe a los que regulan la oxidación de los ácidos grasos y la captación de la glucosa por el hígado<sup>575859</sup>.
- **Interleuquina-6.** También está elevada en la obesidad y se relaciona con el desarrollo de insulino-resistencia. Supone el 30% de la IL-6 circulante y es responsable de la elevación de la proteína C reactiva en el obeso<sup>575859</sup>.
- **Visfatina.** Estimula la adipogénesis y la secreción de insulina, mostrando niveles elevados en la obesidad y la diabetes mellitus, y correlacionando positivamente con la resistencia a la insulina<sup>60</sup>.
- **Receptor activado del proliferador de peroxisomas tipo gamma (PPARG).** Para llevar a cabo todas sus funciones, es necesario que el preadipocito inmaduro se diferencie a célula adipocitaria madura mediante distintos factores de transcripción, entre los que destaca el PPARG. Este receptor nuclear es el lugar de unión de las tiazolidinedionas, moléculas sensibilizantes de la insulina utilizadas en el tratamiento antidiabético. El PPARG aumenta la sensibilidad a la insulina, suprimiendo la inflamación y la lipotoxicidad. A su vez, los estados inflamatorios (el TNF- $\alpha$ ) y la hipoadiponectinemia lo inhiben, promoviendo la resistencia a la insulina a través de un aumento de la lipólisis y de la lipotoxicidad<sup>61</sup>.



## 6.5. Genética de la obesidad

### 6.5.1. Carga genética de la obesidad

Independientemente del aumento de los factores obesogénicos ambientales en las sociedades desarrolladas o en vías de desarrollo, es evidente que existen diferencias biológicas individuales de carácter genético para la predisposición a ganar peso, que condicionan la aparición de obesidad, especialmente de sus formas más severas<sup>11</sup>. Dicho en otros términos, la susceptibilidad hacia la obesidad está determinada parcialmente por factores genéticos, aunque el ambiente obesogénico es necesario para su expresión fenotípica<sup>62</sup>. El genotipo media, por tanto, la respuesta individual a los factores ambientales o, lo que es lo mismo, la respuesta a los cambios ambientales es hereditaria<sup>63</sup>.

La primera evidencia de la contribución genética a la obesidad deriva de modelos epidemiológicos en los que se demuestra la existencia de agregación familiar. En este sentido, diferentes estudios han cuantificado un riesgo familiar (o coeficiente lambda,  $\lambda_R$ ) para la obesidad 2-3 veces mayor cuando los progenitores son obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) que cuando no lo son, pudiendo llegar a ser 6-7 veces más alto cuando el IMC de los padres es  $\geq 45 \text{ kg/m}^2$ . En otros términos, la probabilidad de que los hijos sean obesos alcanza el 50% si uno de los padres lo es y al 80% si lo son ambos, mientras que es inferior al 10% si los padres presentan normopeso<sup>64 65</sup>. Además, la obesidad y el sobrepeso son más frecuentes en gemelos idénticos, mientras que los hijos adoptados replican más frecuentemente el peso de sus padres biológicos que el de su familia de acogida. Por último, se ha constatado que la heredabilidad del peso es alta, aunque los valores estimados presentan una amplia variabilidad dependiendo del tipo de población examinada (40-70%)<sup>62</sup> y del parámetro utilizado para la definición de obesidad (IMC, 16-85%; índice de cintura, 37-81%; grasa corporal, 35-63%)<sup>10</sup>. La elevada variabilidad interindividual también apoya el importante papel de la genética en la enfermedad.

A pesar de todos estos datos, la obesidad debida a una alteración monogénica concreta (con un patrón de herencia mendeliana definido) supone un porcentaje muy pequeño de los casos, como ya hemos dicho (ver causas genéticas de obesidad secundaria, Tabla 1).

Históricamente, los déficits más conocidos y estudiados son los de la leptina y el receptor de la leptina, de herencia autonómica recesiva. Sin embargo, la alteración monogénica más frecuente es el déficit del receptor 4 de la melanocortina (MC4R), que presenta una herencia autonómica codominante, pudiendo llegar a suponer hasta un 6% de los casos de obesidad mórbida infantil<sup>66</sup>.

Por el contrario, en la mayoría de los pacientes obesos (es decir, en los que tienen una obesidad primaria o esencial), resulta difícil diferenciar el componente genético original (característicamente poligénico, con efectos modestos de cada gen y, probablemente, importantes interacciones gen-gen), de la influencia del ambiente (interacciones gen-ambiente y ambiente-ambiente) e, incluso, de los cambios genéticos que se producen como consecuencia de éste (modificaciones epigenéticas).

El mecanismo más importante de las mutaciones genéticas es la presencia de los llamados polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*). Como es sabido, la información genética reside en una macromolécula celular, el ácido desoxirribonucleico (ADN), localizado fundamentalmente a nivel del núcleo celular formando parte de los cromosomas. Está compuesto por monómeros denominados desoxirribonucleótidos constituidos por una base nitrogenada (purina o pirimidina), un azúcar (pentosa) y un grupo fosfato. La estructura de doble hélice de la molécula, descrita por James Watson y Francis Crick en 1953, es consecuencia de la complementariedad entre las bases nitrogenadas de las dos cadenas que la conforman: Guanina-Citosina y Adenina-Timina.

La semejanza del genoma humano entre individuos se estima en un 99,9%, correspondiéndose el porcentaje restante con variaciones individuales en la secuencia de ADN, lo que se conoce como polimorfismo genético. Los polimorfismos de un solo nucleótido están ocasionados por el cambio de un único nucleótido en un lugar específico en el genoma entre los individuos de la misma especie, con una frecuencia igual o superior al 1%. Constituyen la forma más frecuente de variación genética, concretamente el 90% de todas las variaciones genómicas humanas<sup>67</sup>, estimándose la presencia de una alteración cada 200-300 nucleótidos. Actualmente están identificados más de 9 millones. Son típicamente bialélicos, presentando únicamente dos variantes posibles para el mismo locus (salvaje y mutante), aunque de forma excepcional pueden observarse SNPs tri o tetraalélicos.

Aunque la mayoría de estos polimorfismos no tienen un efecto clínico concreto al encontrarse en regiones no codificantes del ADN, o generar el mismo aminoácido, la localización del SNP en una región codificante (exón) puede alterar el sentido de un codón o la expresión de un gen modificando la estructura y función proteica. Estos últimos se postulan como responsables de las diferencias hereditarias interindividuales, de la distinta respuesta a factores ambientales o farmacológicos, así como a la predisposición a diversas enfermedades, sobre todo complejas. En la actualidad, es creciente su interés en estudios de asociación con diferentes patologías, así como en los estudios genéticos y evolutivos poblacionales.

### **6.5.3. Estudio de la genética de la obesidad**

En estos momentos, existen varias formas de abordar el estudio de la genética de la obesidad<sup>4762</sup>:

- 1) El estudio de los “genes candidatos”, es decir, de genes específicos seleccionados a priori por el conocimiento fisiopatológico disponible, obtenido de modelos animales y de la existencia de las formas monogénicas de la obesidad, que comprueban la asociación de la enfermedad con las variaciones de los genes (polimorfismos de un solo nucleótido: *single nucleotide polymorphisms*, SNPs). Hasta el momento, esta estrategia ha sido abordada con técnicas de genotipado de baja resolución sobre genes concretos, lo que reduce el coste, pero proporciona un bajo poder estadístico a los trabajos individuales y da lugar a resultados contradictorios. Estas limitaciones pueden ser corregidas diseñando estudios a gran escala o con metaanálisis.
- 2) Los análisis de todo el genoma (*genome-wide studies*) que, a diferencia de los anteriores, son estudios generadores de hipótesis, permitiendo detectar la implicación de “nuevos” genes con efectos desconocidos hasta el momento. Son de dos tipos:

- 
- Estudios de ligamiento (*genome-wide linkage studies*). Identifican regiones cromosómicas de interés relacionadas con la enfermedad (definida mediante un carácter cuantitativo como el IMC o el PC): las llamadas “loci de caracteres cuantitativos” (*quantitative traits loci*, QTLs). Requieren estudios posteriores para confirmar los genes candidatos incluidos en dichas regiones. Se realizan en muestras de individuos relacionados por vínculo familiar y son más apropiados para detectar alelos raros con grandes efectos, lo que facilita la cuantificación de las interacciones gen-gen y gen-ambiente. La región que acumula mayor evidencia científica (datos procedentes de metaanálisis) a partir de este tipo de estudios es el cromosoma 8 (8p12-23)<sup>68</sup>.
  - Estudios de asociación (*genome-wide association studies*, GWASs). Identifican la asociación de SNPs a lo largo de todo el genoma con la enfermedad mediante técnicas de genotipado de alta resolución. En una segunda etapa, requieren replicar la asociación encontrada en la primera mediante estudios de casos y controles. Se realizan en muestras poblacionales, alcanzando gran poder estadístico, y son más apropiados para identificar las variantes más frecuentes con pequeños efectos. Hasta el momento, los polimorfismos asociados con mayor consistencia a la obesidad y replicados mediante GWASs son lo que afectan a la proteína FTO y al receptor MC4R<sup>69</sup>.
- 3) El estudio de la expresión tisular específica de los genes, comparando sujetos obesos con individuos de peso normal.

#### **6.5.4. Mapa genético de la obesidad humana**

Los genes implicados hasta el momento en el desarrollo de la obesidad idiopática son muy numerosos, afectando a todas las vías metabólicas relacionadas con la regulación del peso corporal y la adiposidad (apetito, gasto energético, función adipocitaria, metabolismo lipídico, distribución de nutrientes entre tejidos, acción de los glucocorticoides y de los esteroides sexuales, etc.). Además, la influencia genética en el obeso se extien-

de a las manifestaciones de riesgo asociadas a la enfermedad y a la respuesta a los diferentes tipos de intervención terapéutica sobre la misma (Tabla 10).

**Tabla 10. Resumen de los fenotipos relacionados con la obesidad**

ÁREA	FENOTIPO
DESARROLLO DE OBESIDAD	▪ Obesidad global
	▪ Obesidad abdominal
	▪ Regulación del apetito
	▪ Gasto energético
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	▪ Diabetes y síndrome metabólico
	▪ HTA
	▪ Osteoporosis
	▪ Dislipemias
RESPUESTA A INTERVENCIONES	▪ Dieta hipocalórica
	▪ Ejercicio físico
	▪ Necesidades nutricionales específicas

La última referencia del Mapa Genético de la Obesidad Humana (*The Human Obesity Gene Map*), realizada en 2005, proponía 11 genes causantes de obesidad secundaria monogénica y 127 genes candidatos relacionados con la forma primaria de la enfermedad. De ellos, 12 presentaban una evidencia suficiente (replicando la asociación con la obesidad en 10 o más estudios), señalándose que, a pesar de los resultados contradictorios en distintos trabajos, hasta un 20-30% de estas asociaciones reportadas podrían ser reales. Según se muestra en la Tabla 11, las más importantes eran las del PPARG y el ADBR3. Así mismo, en este mapa se identificaban 15 regiones cromosómicas mediante análisis de tipo QTL con evidencias acumuladas en 3 o más estudios<sup>70</sup>. La realización posterior de estudios a mayor escala y de metaanálisis permitió establecer asociaciones más robustas, concretamente con los genes del receptor 4 de la melanocortina (MC4R), el receptor beta-adrenérgico tipo 3 (ADBR3), la prohormona convertasa 1/3 (PCSK1), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el receptor endocannabinoide tipo 1 (CNR1) (Tabla 11)<sup>69</sup>.

En la Figura 17 aparecen los genes asociados a obesidad en la actualidad mediante estudios de todo el genoma en relación a diferentes fenotipos que definen la enfermedad. Como ya ha sido mencionado, los genes más robustamente asociados son los de la pro-

teína FTO y el receptor MC4R, pero existen otros muchos (Tabla 11). La mayoría de los genes implicados están relacionados con el control central del peso, afectan a varios loci y presentan frecuencias alélicas superiores al 5-10% con efectos individuales pequeños ( $OR < 1,5$ )<sup>71</sup>.

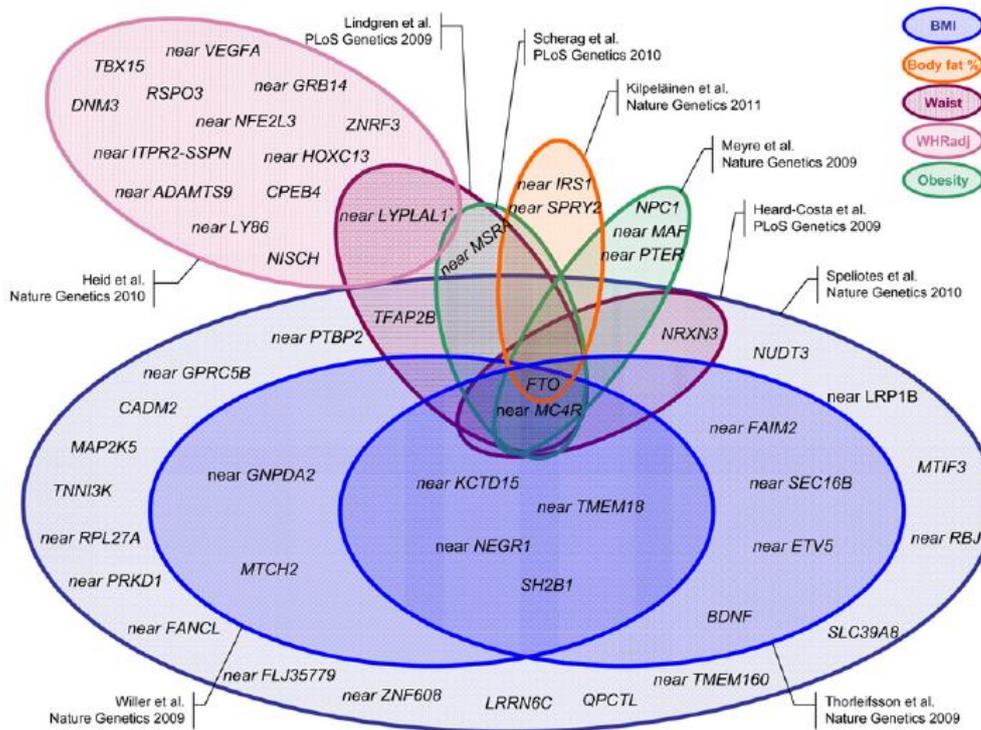


Figura 17. Susceptibilidad genética de la obesidad, en relación a distintas expresiones fenotípicas de la misma

IMC (azul); porcentaje de masa grasa (naranja); circunferencia de cintura (morado); índice cintura cadera (rosa); y obesidad extrema de comienzo temprano (verde). Cada diagrama de Venn corresponde a los resultados de un artículo. Tomado de Loos et al. (2012)<sup>72</sup>

**Tabla 11. Genes asociados a obesidad**

**Genes candidatos. Rankinen (2005)<sup>70</sup>**

PPARG	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
ADRB3	Adrenergic Receptor Beta3
ADRB2	Adrenergic Receptor Beta2
LEPR	Leptin Receptor
GNB3	Guanine nucleotide-binding protein (G-protein), polypeptide 3
UCP3	Uncoupling Protein 3
ADIPOQ	Adiponectin, C1Q, and collagen domain containing
LEP	Leptin
UCP2	Uncoupling Protein 2
HTR2C	5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C
NR3C1	Nuclear receptor 3C1 (glucocorticoid receptor)
UCP1	Uncoupling Protein 1

**Genes candidatos. Vimalleswaran (2010)<sup>69</sup>**

MC4R	Melanocortin 4 receptor
ADRB3	Adrenergic Receptor Beta3
PCSK1	Prohormone convertase 1/3
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CNR1	Endocannabinoid receptor 1

**Genes asociados a obesidad vía estudios GWAS. Monda (2010)<sup>71</sup>**

NEGR1	Neuronal growth regulator 1
LYPLAL1	Lysophospholipase-like 1
TMEM18	Transmembrane protein 18
ETV5/SFRS10/DGKG	ETS translocation variant 5; Serine/arginine-rich splicing factor 2; Diacylglycerol kinase, gamma
GNPDA2	Glucosamine-6-phosphate deaminase 2
TFAP2B	Transcription factor AP-2 beta
MSRA	Methionine sulfoxide reductase A
BDNF/LGR4/LIN7C	Brain-derived neurotrophic factor; Leucine-rich repeat containing G protein-coupled receptor 4; Lin-7 homolog C (C. elegans)
MTCH2	Mitochondrial carrier 2
FAIM2/BCDIN3D	Fas apoptotic inhibitory molecule 2; BCDIN3 domain containing
NRXN3	Neurexin 3
SH2B1/ATP2A1	SH2B adaptor protein 1; ATPase, Ca++ transporting, cardiac muscle, fast twitch 1
MAF	v-Maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog (avian)
FTO	Fat mass and obesity associated
MC4R	Melanocortin 4 receptor
KCTD15	Potassium channel tetramerization domain containing 15

Rankinen: asociaciones replicadas en 10 o más estudios (ordenados por número de estudios).

Vimalleswaran: estudios a gran escala y metanálisis.

Monda: estudios hasta 31/3/2010 con  $p < 5 \times 10^{-8}$

De todas formas, este tipo de estudios únicamente logran explicar un 10% de la heredabilidad de la obesidad primaria, suponiéndose que el 90% restante no explicado podría relacionarse con los siguientes mecanismos<sup>73</sup>:

- 1) Existencia de SNPs poco frecuentes aún no conocidos;
- 2) Variación del número de copias (CNV): cambios en el reordenamiento genético (delecciones, duplicaciones, inversiones y traslocaciones cromosómicas);
- 3) Modificaciones epigenéticas, como por ejemplo, las debidas a la metilación del DNA sin alteración de su secuencia, que pueden afectar específicamente a cada uno de los alelos heredados o a diferentes tipos celulares.

En cualquier caso, la contribución más valiosa de la identificación de genes mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAs), en relación a la obesidad, es su utilidad para aumentar el conocimiento fisiopatológico que nos lleve a entender el desarrollo de la enfermedad. Hasta el momento estos estudios no han demostrado utilidad para desarrollar modelos predictivos más potentes que los factores de riesgo tradicionales.

### **6.5.5. Mapa genético del síndrome metabólico**

En lo que se refiere al síndrome metabólico, su heredabilidad ha sido estimada entre el 10 y el 30% de los casos<sup>74</sup>. Este componente genético afecta a todos los constituyentes del síndrome (alteraciones de los lípidos, tensión arterial, metabolismo de la glucosa y peso corporal), tanto por separado como en diferentes combinaciones. Los niveles lipídicos (incluyendo los del HDL-colesterol y los de triglicéridos) presentan una heredabilidad superior al 50%<sup>71</sup>.

Hasta la fecha, la mayor evidencia disponible (revisión sistemática y metanálisis) señala a las proteínas FTO (*fat mass and obesity associated*) (rs9939609), TCF7L2 (*transcription factor 7-like 2*) (rs7903146), APOA5 (apolipoproteína A5) (C56G y T1131C), APOC3 (apolipoproteína C3) (C482T y C455T), CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) (Taq-1B) e IL6 (interleuquina 6) (174G>C). Estos polimorfismos se asocian a

componentes individuales del SM: los del FTO y la IL6 al IMC, el del TCF7L2 a la resistencia a la insulina, y el resto (la mayoría) a la dislipemia<sup>74</sup>. La mayor importancia de las alteraciones del metabolismo de los lípidos (frente a las de la glucosa o la tensión arterial) en el desarrollo de SM ha sido corroborada en robustos estudios de asociación (GWAs) replicados en estudios posteriores de casos y controles<sup>75</sup>. En la Tabla 12 se muestran los genes asociados a los componentes del síndrome metabólico (excluyendo la obesidad, previamente descrita) mediante estudios de tipo GWAS hasta 2010<sup>71</sup>.

**Tabla 12-A. Genes asociados a Síndrome metabólico vía GWAS. Monda (2010)<sup>71</sup>**

**1. Hipertensión arterial**

MTHFR/NPPA/CLCN6/NPPB /AGTRAP	Methylenetetrahydrofolate reductase/Natriuretic peptide precursor A/Chloride channel 6/Natriuretic peptide precursor B/Angiotensin II receptor-associated protein
ULK4	UNC51-like kinase 1
FGF5/PRDM8	Fibroblast growth factor 5 / PR domain-containing protein 8
CACNB2	Calcium channel, voltage-dependent, beta-2 subunit
TMEM26/RTKN2/RHOBTB1 /ARID5B	Transmembrane protein 26/Rhotekin 2/Rho-related BTB domain-containing protein 1/AT-rich interaction domain-containing protein 5B
CYP17A1/AS3MT/CNNM2/ NT5C2	Cytochrome p450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 / Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase/Cyclin M2 / 5'-nucleotidase, cytosolic II
PLEKHA7	Pleckstrin homology domain-containing protein, family A, member 7
ATP2B1	ATPase, Ca(2+)-transporting, plasma membrane, 1
SH2B3/ATXN2	SH2B adaptor protein 3/Ataxin 2
TBX3/TBX5	T-box 3/T-box5
CYP1A1/CYP1A2/CSK/LMA N1L/CPLX3/ARID3B/ULK3	Cytochrome p450, subfamily I, polypeptide 1 / Cytochrome p450, subfamily I, polypeptide 2 / Cytoplasmic tyrosine kinase / LMAN1-like protein / Complexin 3 / AT-rich interaction domain-containing protein 3B / UNC51-like kinase 3
PLCD3/ACBD4/HEXIM1/HE XIM2	Phospholipase C, delta-3 / Acyl-CoA-binding domain-containing protein 4 / Hexamethylene bis acetamide-inducible protein 1 / Hexamethylene bis acetamide-inducible protein 2
ZNF652/PHB	Zinc finger protein 652/Prohibitin

**2. Colesterol-HDL y Triglicéridos**

DOCK7/ANGPTL3/ATG4C	Dedicator of cytokinesis 7 / Angiopoietin-like 3 /Autophagy 4, S. cerevisiae, homolog of, C
GALNT2	UDP-N-acetyl-alpha-d-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 2
GCKR	Glucokinase regulatory protein
APOB	Apolipoprotein B
MLXIPL/BCL7B/TBL2	MLX-interacting protein-like/B-cell CLL/lymphoma 7B/Transducin-β-like 2
LPL	Lipoprotein lipase
XKR6/AMAC1L2	X Kell blood group precursor-related family, member 6 /Acyl-malonyl-condensing enzyme 1-like 2
TRIB1	Tribbles, Drosophila, homolog of, 1
TTC39B	Tetratricopeptide repeat domain-containing protein 39B
ABCA1	ATP-binding cassette, subfamily A, member 1
NR1H3	Nuclear receptor subfamily 1, group H, member 3
MADD/FOLH1	Multiple ACYL-CoA dehydrogenase deficiency/Folate hydrolase 1
FADS1/FADS2/FADS3	Fatty acid desaturase 1/2/3
APO-A1/APOC3/APOA4/APOA5/ DSCAML1	Apolipoprotein A-I / C-3 / A-4 / A-5 / Down syndrome cell adhesion molecule-like 1
MMAB/MVK	Methylmalonic aciduria, cblB type / Mevalonate kinase
LIPC	Lipase, hepatic
CETP	Cholesteryl ester transfer protein, plasma
LCAT/CTCF/PRMT8	Lecithin:cholesterol acyltransferase / CCCTC-binding factor / Protein arginine N-methyltransferase 8
LIPG	Lipase, endothelial
NCAN/CILP2/PBX4	Neurocan / Cartilage intermediate layer protein 2 / Pre-B-cell leukemia transcription factor 4
ANGPTL4	Angiopoietin-like 4
TOMM40-APOE	Translocase of outer mitochondrial membrane 40, yeast, homolog of- Apolipoprotein E
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4-alpha
PLTP	Phospholipid transfer protein

**Tabla 12-B. Genes asociados a Síndrome metabólico vía GWAS. Monda (2010)<sup>71</sup>**

**3. Diabetes**

NOTCH2/ADAM30	Notch, drosophila, homolog of, 2 / A disintegrin and metalloproteinase domain 30
PROX1	Prospero-related homeobox 1
THADA	Thyroid adenoma-associated gene
GCKR	Glucokinase regulatory protein
G6PC2	Glucose-6-phosphatase, catalytic, 2
IRS1	Insulin receptor substrate 1
ADAMTS9	A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 9
ADCY5	Adenylate cyclase 5
SLC2A2	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 2
IGF2BP2	Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2
WFS1/PPP2R2C	Wolfram syndrome 1 / Protein phosphatase 2, regulatory subunit B, gamma isoform
CDKAL1	CDK5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1
GCK	Glucokinase
JAZF1	Juxtaposed with another zinc finger gene 1
DGKB/TMEM	Diacylglycerol kinase, beta, 90-kd / Transmembrane protein
ZMAT4	Zinc finger, matrin-type 4
SLC30A8	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8
CDKN2A/CDKN2B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A / 2B
PTPRD	Protein-tyrosine phosphatase, receptor-type, delta
GLIS3	GLIS family zinc finger protein 3
CDC123/CAMK1D	Cell division cycle 123 homolog (S. cerevisiae) / Calcium/calmodulin-dependent protein kinase I-delta
HHEX	Hematopoietically expressed homeobox
ADRA2A	Alpha-2 <sup>a</sup> -adrenergic receptor
TCF7L2	Transcription factor 7-like 2
CRY2	Cryptochrome 2
MADD	Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency
KCNJ11	Potassium channel, inwardly rectifying, subfamily J, member 11
KCNQ1	Potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 1
FADS1	Fatty acid desaturase 1
MTNR1B	Melatonin receptor 1B
TSPAN8/LGR5	Tetraspanin 8 / Leucine-rich repeat-containing g protein-coupled receptor 5
IGF1	Insulin-like growth factor I
C2CD4B	C2 calcium-dependent domain-containing protein 4B
FTO	Fat mass- and obesity-associated gene
SRR	Serine racemase

Estudios hasta 31/3/2010 con  $p < 5 \times 10^{-8}$



## 7. PROTEÍNA TRASPORTADORA DE ÁCIDOS GRASOS TIPO 2 (FABP2)

La Proteína transportadora de ácidos grasos intestinal o de tipo 2 (FABP2, *Fatty acid-binding protein 2*; también llamada iFABP, *intestinal FABP*) es una proteína codificada en el cromosoma 4 (locus 4q28-q31; OMIM 134640)<sup>76</sup> y expresada exclusivamente en el citosol de los enterocitos del intestino delgado proximal (Figura 18).

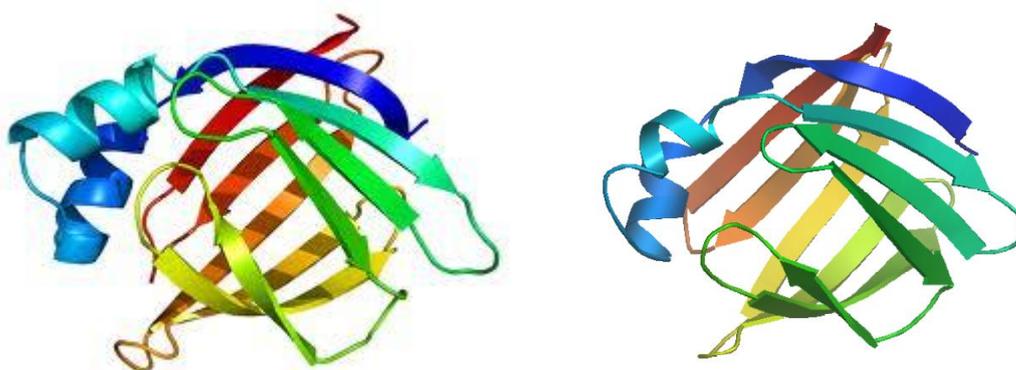


Figura 18. Esquema de la estructura de la Proteína transportadora de ácidos grasos intestinal humana (FABP2). Izq.: estructura normal. Dcha.: sustitución A54T (Ala54Thr)

Fuente: PDBe (Protein Data Bank Europe). En: <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/> (acceso: 28-02-2013)

Sus funciones principales son las de captación, metabolismo intracelular y transporte de los ácidos grasos de cadena larga (saturados y no saturados) desde la membrana plasmática luminal hasta el retículo endoplásmico rugoso, donde se unen al glicerol-3-fosfato para formar los triglicéridos que se almacenan en quilomicrones. Este proceso permite, en definitiva, la absorción y síntesis intestinal de los lípidos, reduciendo su toxicidad en el interior de la célula. Además, las FABPs intervienen en la modulación de la proliferación y el crecimiento enterocitario, actuando como ligandos del PPAR $\gamma$  y otros factores nucleares de transcripción, y contribuyen al estado proinflamatorio de la resistencia a la insulina al influir en la composición de los lípidos de la membrana (Figura 19)<sup>77</sup>.

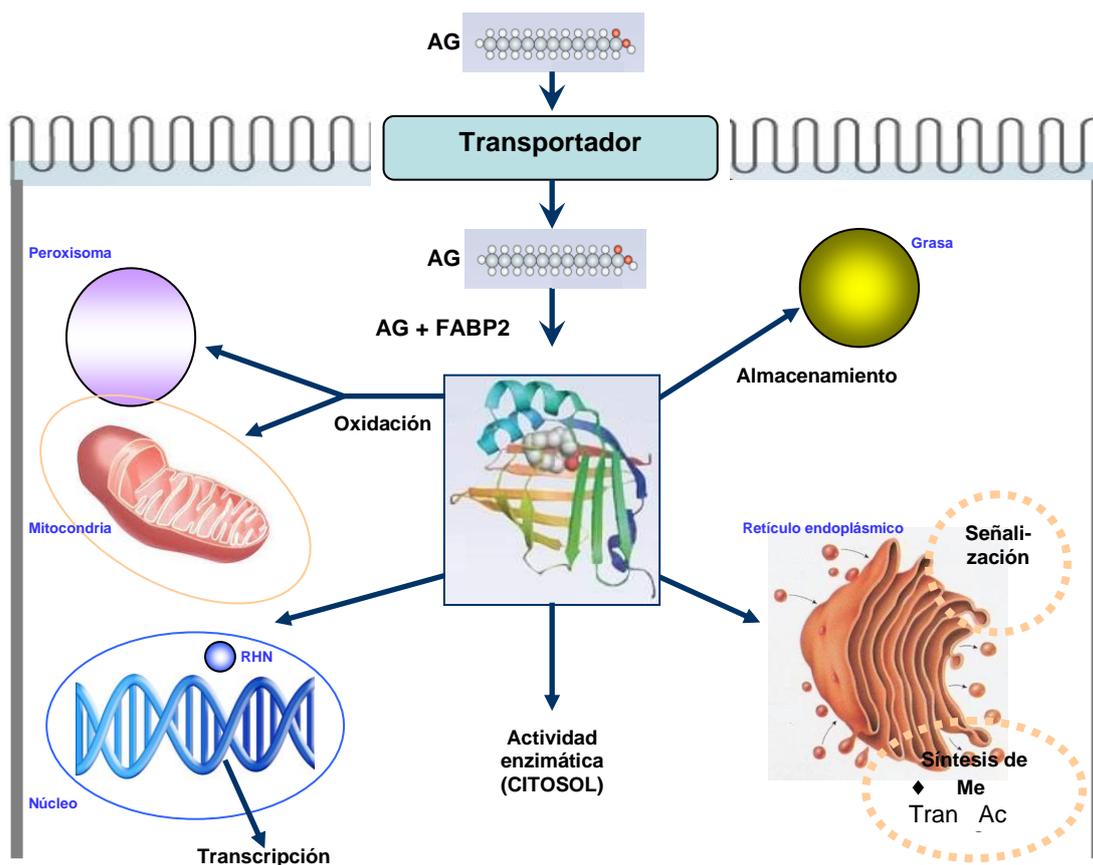


Figura 19. Absorción intestinal de los ácidos grasos. Papel de la proteína transportadora de ácidos grasos intestinal (FABP2)

Fuente: Furuhasi et al. (2008), con modificaciones. AG, Ácido graso; FABP2, Fatty Acid Binding Protein tipo 2; RHN, Receptor Hormonal Nuclear.

El polimorfismo rs1799883 (Ala54Thr) de la FABP2 [SNP(refSNP) Cluster Report: rs1799883], descrito por Baier et al.<sup>78</sup> en los indios Pima de Arizona en 1995, conlleva la sustitución de una molécula de guanina por otra de adenina en la cadena de ADN (c.163 A>G) y el subsiguiente cambio de alanina por treonina en la posición 54 de la secuencia de aminoácidos de la proteína (p.A54T). Los portadores del alelo mutante (Thr54) presentan una frecuencia alélica entre el 30 y el 40% en la mayoría de las poblaciones<sup>79</sup>, suponiendo entre un 48% y un 49,8% de los pacientes obesos incluidos en tres recientes meta-análisis<sup>80 81 82</sup>. Esta mutación tiene carácter funcional, pues conlleva una mayor afinidad por los ácidos grasos de cadena larga, lo que aumenta su absorción intestinal.

La asociación de este polimorfismo con un incremento del IMC o de otros indicadores de obesidad ha sido ampliamente estudiada, con resultados contradictorios y no concluyentes, incluyendo los del meta-análisis de Zhao et al. (2011)<sup>80</sup>. En efecto, este trabajo no encuentra una asociación significativa entre mutación y enfermedad, tanto al realizar un examen global de la población (10.974 pacientes) como al considerar diferentes subgrupos, como la raza, el sexo o el nivel del IMC, de forma aislada. Tampoco pudo corroborar el efecto específico sobre la mujer previamente reportado<sup>83 84</sup>. En cualquier caso, dicho meta-análisis concluye que la ausencia de asociación no indica necesariamente una ausencia de efecto, puesto que éste podría ser pequeño y, por ende, fácil de enmascarar por las posibles interacciones gen-gen y gen-ambiente.

Por otro lado, el polimorfismo rs1799883 de la FABP2 ha sido también relacionado con alteraciones asociadas a la obesidad, como el aumento de la resistencia a la insulina que conduce al desarrollo de diabetes mellitus y las alteraciones plasmáticas de los lípidos (triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol).

Como ya se ha mencionado en el capítulo correspondiente al síndrome metabólico, es bien conocida la relación entre la absorción de ácidos grasos de cadena larga, el aumento de la resistencia insulínica y el desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2. Aunque la primera descripción de este polimorfismo en los indios Pima mostró su asociación con la resistencia a la insulina, posteriormente se han reportado resultados contradictorios y no concluyentes que justificaron, así mismo, la realización de un meta-análisis sobre 13.451 pacientes<sup>81</sup>. Los resultados muestran una asociación débil entre el alelo mutante y un aumento de la resistencia a la insulina, establecida como HOMA-IR (índice de resistencia según el *Homeostasis Model Assessment*), insulina plasmática en ayunas o glucosa plasmática a las 2 horas tras sobrecarga. Esta asociación manifiesta diferencias raciales (mayor en los estudios de poblaciones de Extremo Oriente con las alteraciones de la insulina, mientras que en el resto de los estudios afecta más a las alteraciones de la glucosa), pero no muestra diferencias sexuales. Esta debilidad, podría estar, así mismo, relacionada con la pequeña magnitud del efecto y la existencia de interacciones genéticas y ambientales respecto a la obesidad y a la diabetes mellitus.

Finalmente, el aumento de absorción de la grasa de la dieta está relacionado directamente con el desarrollo de dislipemia. La influencia del polimorfismo rs1799883 de la FABP2 sobre este fenotipo ha sido ampliamente estudiada, aunque con resultados tam-

bién contradictorios. A diferencia, de los estudios sobre obesidad y resistencia a la insulina, el meta-análisis de Zhao et al. en el área de la dislipemia<sup>82</sup> encuentra una fuerte asociación directa de la mutación con los niveles de colesterol total y LDL-colesterol, e inversa con los niveles de HDL-colesterol. Estas asociaciones muestran diferencias raciales (con mayor implicación del colesterol total y del LDL en los países europeos) y son más importantes en la mujer, lo que se constata así mismo en animales de experimentación. En lo que respecta a los triglicéridos plasmáticos, la asociación no puede corroborarse debido a la gran heterogeneidad de resultados entre estudios.

Los primeros resultados de nuestro grupo sobre este polimorfismo en pacientes obesos sin otros factores de riesgo cardiovascular ( $n = 226$ ; IMC,  $35,1 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ ) mostraron una asociación de la mutación con la masa grasa (medida mediante impedanciometría), pero no con el IMC, y con un aumento de la lipoproteína (a)<sup>85</sup>. Así mismo, se detectó una relación con los niveles de proteína C reactiva e interleuquina 6 (IL-6), ambas moléculas relacionadas con el aumento de la masa grasa<sup>86</sup>. A pesar de este estado proinflamatorio no llegó a manifestarse un aumento de la resistencia a la insulina en nuestros pacientes obesos. Sin embargo, estos hallazgos fueron más consistentes en un estudio en pacientes con obesidad mórbida, que presentaron una clara asociación del genotipo mutante con mayores concentraciones de insulina, HOMA-IR y leptina, y con menores de adiponectina<sup>87</sup>. Así mismo, pudimos constatar un aumento de la proteína C reactiva y también de la insulina y el HOMA-IR en pacientes diabéticos tipo 2<sup>88</sup>. Finalmente, en otro trabajo realizado sobre 750 obesos, nuestro grupo obtuvo una frecuencia alélica de la mutación del 44,9%, sin diferencias significativas en función de la presencia o no de síndrome metabólico<sup>89</sup>.

Por otra parte, al analizar la respuesta a distintos tipos de dieta, se encontró una reducción significativamente inferior de la masa grasa, el colesterol LDL, la leptina, la insulina o el HOMA-IR en los pacientes con la variante Thr54 respecto a los portadores del genotipo salvaje<sup>90 91 92 93 94</sup>, aunque no siempre se obtuvo un efecto diferencial sobre la pérdida de peso<sup>95</sup>. Finalmente, en pacientes no obesos con Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA) no se detectó ninguna asociación entre la mutación y los parámetros histológicos, antropométricos o bioquímicos (incluyendo las adipocitoquinas)<sup>96</sup>.



## **8. RECEPTOR DE LA LEPTINA (LEPR)**

Como ya ha sido comentado, la leptina (una hormona de estructura semejante a la de las citoquinas, producida mayoritariamente por el tejido adiposo blanco en exceso) participa en la regulación hipotalámica de varios neuropéptidos involucrados en el control del apetito y de la termogénesis, con efectos finales de inhibición de la ingesta y aumento del gasto energético que conducen a la reducción de la masa adiposa, entre otras acciones.

La actividad biológica de esta molécula en sus tejidos diana se realiza a través de su unión selectiva a un receptor específico de la familia de los receptores de citoquinas de clase I, el receptor de la leptina (LEPR), codificado en el cromosoma 1 (gen *db*, locus 1p31.3; OMIM 601007)<sup>97</sup>.

Existen varias isoformas de este receptor, siendo la más importante para la transmisión de la señal al interior de las células la isoforma larga (LPRB), que es, a su vez, la forma predominante en el hipotálamo (Figura 20). El receptor de la leptina activa diversas vías de señalización intracelular (JAK/STAT, SHP2/MAPK, PI3K, AMPK, mTOR), responsables de sus efectos hipotalámicos y extrahipotalámicos. La alteración de los mecanismos de regulación negativa de estas señales intracelulares, junto a los defectos en el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica y al aumento del estrés del retículo endoplásmico asociado al estado proinflamatorio, puede contribuir al desarrollo de la resistencia a la leptina presente en la obesidad primaria<sup>98</sup>.

Se han descrito numerosas alteraciones genéticas del receptor de la leptina, incluyendo déficits primarios de herencia autonómica recesiva que cursan, de forma semejante a los de la propia leptina, con obesidad mórbida precoz en la infancia. En lo que se refiere a los polimorfismos de un solo nucleótido, puede mencionarse el rs8179183 (Lys656Asn, K656N), identificado por Gotoda et al. en 1997<sup>99</sup>, con una frecuencia alélica de 0,145 [SNP(refSNP) Cluster Report: rs8179183, fusionado al rs1805094], consistente en la sustitución de una guanina por una citosina en el codon 656 de la cadena de ADN que da lugar al cambio de una molécula de lisina por otra de asparagina en la secuencia polipeptídica.

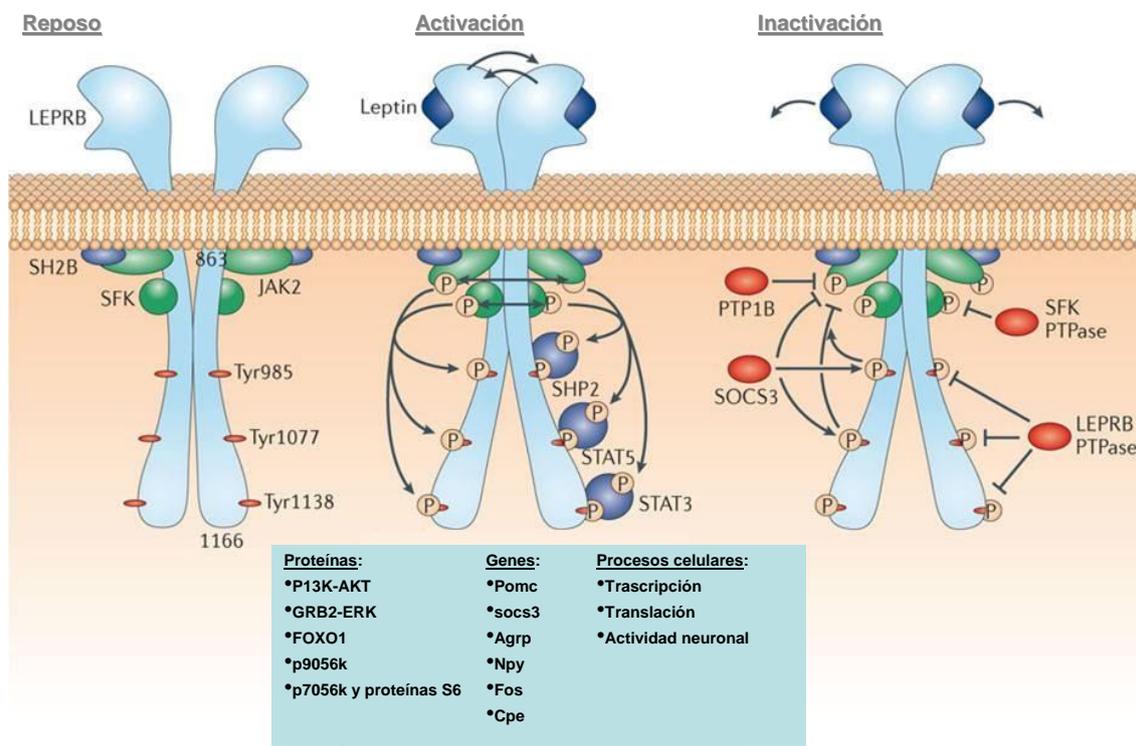


Figura 20. Estructura y mecanismo de acción del Receptor de la Leptina (LEPR)

Fuente: Coppari et al. (2012)<sup>100</sup>, con modificaciones. AGPR, Proteína relacionada con el agouti; CPE, Carboxipeptidasa E; Fos, Homólogo del oncogen del osteosarcoma viral del ratón FBJ; LEPRB, Receptor de la Leptina tipo B; NPY, Neuropeptido Y; POMC, Proopiomelanocortina; SOCS3, Supresor de la señal de citoquinas 3.

Diferentes estudios han encontrado relación entre el polimorfismo K656N y fenotipos relacionados con la obesidad, aunque la falta de asociación ha sido más frecuente. Teniendo en cuenta los resultados contradictorios obtenidos, se han realizado diversos meta-análisis y/o revisiones sistemáticas sobre este polimorfismo y la obesidad. En el primero, analizando datos de 3263 pacientes, Heo et al. (2001, 2002)<sup>101 102</sup> no encuentran ninguna asociación estadísticamente significativa, pero concluyen que este hecho no implica necesariamente una falta de efecto, dado que éste podría ser pequeño o estar compensado mediante diferentes tipos de interacciones. El análisis estratificado por los factores modificadores habituales (principalmente, raza y género) tampoco muestra ninguna asociación significativa. Posteriormente, Paracchini et al. (2005)<sup>103</sup>, analizando estudios de casos y controles en 1147 pacientes caucásicos, encuentran la misma falta de asociación [OR: 1,02 (0,86 – 1,21)]. Para finalizar, la revisión de Bender et al. (2011)<sup>104</sup> tampoco

muestra asociación con el IMC y el PC, aunque su análisis se limita a un total de 4 estudios y no realiza una estratificación por sexo.

Los primeros resultados de nuestro grupo no mostraron relación entre el polimorfismo K656N y el síndrome metabólico en pacientes obesos no seleccionados<sup>105</sup>; sin embargo, se detectó una asociación con los niveles de insulina, HOMA-IR y leptina en varones obesos no diabéticos<sup>106</sup> y con leptina, masa grasa, HOMA-IR y PCR en diabéticos obesos<sup>107</sup>. Así mismo, en pacientes obesos mórbidos portadores de la mutación el IMC basal no llegó mostrar diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo salvaje, aunque sí las hubo en la pérdida de peso tras tratamiento con derivación biliopancreática, que fue mayor en los mutantes. Por otra parte, en este grupo, fue menor la reducción de la leptina<sup>108</sup>.

En los estudios con intervención dietética hemos detectado diferencias en la respuesta en los sujetos portadores de la mutación, con pérdidas de peso semejante a las del grupo salvaje, pero con peor respuesta metabólica, es decir, con menores descensos de leptina ante dos dietas hipocalóricas (baja en grasas versus baja en hidratos de carbono)<sup>109</sup>; de leptina, insulina y HOMA-IR siguiendo una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados<sup>110</sup>; o de leptina, insulina y HOMA-IR, pero alcanzado un mejor perfil lipídico, tras la administración de una dieta rica en grasas poliinsaturadas<sup>111</sup>. Además, el genotipo mutante ha presentado una asociación positiva con medidas antropométricas e impedanciométricas de obesidad y con parámetros de resistencia a la insulina en sujetos con EHNA<sup>112</sup>.

Finalmente, hemos encontrado una interacción de los genotipos mutantes de los polimorfismos K656N del receptor de la leptina y -308G/A del promotor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), acompañándose de mayores concentraciones de leptina que los sujetos con los genotipos salvajes de los mismos SNPs<sup>113</sup>.



## 9. ESTUDIOS DE INTERACCIÓN GENÉTICA EN LA OBESIDAD

Podemos definir la interacción genética (gen-gen) en términos generales como la influencia que uno o varios genes ejercen (de forma directa o a través de sus ARN mensajeros y/o sus productos proteicos) sobre otro gen en la expresión de un rasgo fenotípico concreto. Cuando la interacción se manifiesta entre alelos de diferentes locus se denomina epístasis. En la actualidad, se asume que ningún gen es una isla; por el contrario, todos ellos ejercen su función a través de la interacción con otros genes en redes integradas<sup>114</sup>.

Como ya hemos señalado, a pesar del elevado número de asociaciones descubiertas en los últimos años, el estudio genético de los polimorfismos considerados individualmente no resulta apropiado para detectar los múltiples factores que afectan a las enfermedades complejas con herencia de tipo poligénico, entre las que se encuentran la obesidad y el síndrome metabólico. De hecho, sólo una pequeña fracción del riesgo genético en estas enfermedades puede ser explicada mediante la actuación individual de los SNPs (en torno al 10% tanto en la DM<sup>115</sup> como en la obesidad<sup>73</sup>), lo que ha sido calificado como el caso o el problema de la “heredabilidad perdida” (*missing heredability*)<sup>116</sup>. En la actualidad, la variación fenotípica del peso corporal y de otros rasgos fenotípicos cuantitativos complejos es explicada por la existencia de tres mecanismos<sup>117</sup>: 1) las modificaciones epigenéticas; 2) las interacciones gen-ambiente (en el caso de la obesidad, la interacción entre los genes y el ejercicio físico o diferentes tipos de tratamiento, incluyendo la dieta); y 3) las interacciones gen-gen (epístasis). El estudio de estas modificaciones e interacciones será esencial para la comprensión de la arquitectura genética subyacente a estas enfermedades, aumentando el poder y la capacidad de replicación de los estudios de asociación centrados hasta la fecha en los efectos individuales de los genes<sup>118</sup>.

En lo que se refiere a la obesidad, diferentes estudios en modelos animales han proporcionado la evidencia de que la epístasis es un fenómeno genético frecuente que puede influir en la expresión fenotípica de la enfermedad asociada a mutaciones espontáneas e inducidas<sup>119</sup>. En el ser humano, la epístasis empieza a ser considerada como un objetivo principal importante, sobre todo desde la aparición de los nuevos estudios de asociación

de todo el genoma, para lo cual se están desarrollando herramientas apropiadas de análisis estadístico<sup>118 120 121 122 123 124</sup>. Las principales interacciones sobre obesidad y síndrome metabólico se recogen en la Tabla 13. Así mismo, la falta de interacción ha sido reportada en ocasiones<sup>125 126 127 128</sup>.

Como se observa, los genes más frecuentemente mencionados son los de los receptores PPARG y ADRB3 (en 8 y 6 trabajos, respectivamente). En lo que se refiere al receptor de la Leptina, se han reportado 4 interacciones diferentes con distintos SNPs, incluyendo una publicación de nuestro grupo<sup>113</sup>. Por el contrario, la proteína transportadora de ácidos grasos intestinal no ha sido relacionada con ninguna interacción en la literatura hasta la fecha.

## INTRODUCCIÓN

**Tabla 13. Interacciones gen-gen relacionadas con obesidad y síndrome metabólico**

Referencia	Fenotipo (Escenario)	GEN (SNP)
Alsaleh (2011) <sup>129</sup>	LDL (SM, ECA dieta)	PPARA (rs1800206); PPARG (rs1801282)
Angeli (2011) <sup>130</sup>	IMC (sanos, poblacional)	ADRB2 (Arg16Gly); <b>LEPR</b> (Gln223Arg)
Baratta (2003) <sup>131</sup>	IR (sanos, poblacional)	PC-1 (K121Q); PPARG (P12A)
Binh (2011) <sup>132</sup>	IMC (sanos, M, postmenopausia)	UCP2 (rs659366); VDR (ApaI)
Brisson (2007) <sup>133</sup>	TG (sanos, alto riesgo)	LPL, HL, PPARA-G, ApoCIII-e2-e4
Charita (2012) <sup>134</sup>	HTA (HTA, controles)	AGT (-6G>A, M235T, -217G>A)
Corella (2001) <sup>135</sup>	IMC (sanos, poblacional)	ADRB3 (Trp64Arg); LPL (Hindi)
Damcott (2004) <sup>136</sup>	IR (sanos, H, poblacional)	FABP4 (-376); PPARG (Pro12Ala)
De Luis (2010) <sup>113</sup>	Leptina (obesos)	<b>LEPR</b> (rs8179183); TNFa (-308G-A)
Ding (2012) <sup>137</sup>	PC (sanos, poblacional)	PPARD (rs2016520, rs9794); PPARG (rs1805192)
Ellsworth (2005) <sup>138</sup>	Cambio IMC (niños)	ADBR 1 (Arg389Gly); 2 (Arg16Gly); 3 (Trp64Arg)
Fiorito (2007) <sup>139</sup>	TAS, TAD (sanos)	DIO2 (A92); PPARG (P121A)
*Fogelholm (1998) <sup>140</sup>	↓ peso (obesos, dieta, M)	ADBR3 (Trp64Arg); UCP1 (A→G)
Hsiao (2010) <sup>141</sup>	↓ peso (obesos, ECA sibutramina)	GNB3 (rs5443); UCP2 (rs659366)
*Le Fur (2005) <sup>142</sup>	IR (obesidad, niños)	INS (VNTR); Kir6.2 (KCNJ11)
Li (2006) <sup>143</sup>	Cambio IMC (niños)	ADRB1 (Arg389Gly); LPL (Ser447Stop)
Liou (2012) <sup>144</sup>	SM (esquizofrenia, antipsicóticos)	INSIG1 (rs9767875); 2(rs7566605,1559509,2161829)
Loos (2007) <sup>145</sup>	IMC, PC (sanos, familiar)	ADIPOQ (-3971A3G); ADIPOR1 (-3882T3C)
Luo (2013) <sup>146</sup>	IMC (obesos, controles)	PPARD (rs2016520, rs9794); PPARG (rs10865170)
Ochoa (2004) <sup>147</sup>	IMC (obesos, controles, niños)	ADRB3 (Trp64Arg); PPARG2 (Pro12Ala)
Okada (2012) <sup>148</sup>	IMC (GWAs, replicación, poblacional)	KLF9 (rs11142387); MSTN-GDF8 (rs13034723)
Pacholczyk (2013) <sup>149</sup>	IMC, DM2 (mórbidos)	ACE (ACE I/D); AGTR1 (A1166C)
Park (2005) <sup>150</sup>	IMC (sanos, adolescentes)	ADRB2 (1053G/C); ADRB3 (Trp64Arg)
Pereira (2011) <sup>151</sup>	IMC (sanos)	ADRB2 (rs1042713, rs1042714); <b>LEPR</b> (rs1137101)
Sáez (2008) <sup>152</sup>	IMC (obesos, controles)	CAPN5 (rs7102149); PPARD (rs2076167)
Singmann (2009) <sup>153</sup>	SM (sanos, poblacional)	APOA5 (rs1729411); USF1 (rs2073658)
Skibola (2004) <sup>154</sup>	IMC (LNH)	LEP (-G2548A); <b>LEPR</b> (Q223R)
Sookoian (2010) <sup>155</sup>	SM, HTA, TG (sanos, H)	CLOCK (rs1554483-rs4864548); SLC6A4 (5-HTTLPR)
Stone (2006) <sup>156</sup>	Obesidad (obesos, familiar)	TBC1D1 (R125W); 4q34-35
Tiwari (2013) <sup>157</sup>	↑ peso (esquizofrenia, antipsicóticos)	CNBR1 (rs806378); NPY (rs16147)
Ukkola (2000) <sup>158</sup>	Grasa abd., HDL; Grasa subcut., TG (sanos, poblacional)	ADAR2-ADBR3; ADBR2-ADBR2
Zhou (2012) <sup>159</sup>	IMC (obesos, controles, poblacional)	BDKB2R (rs1799722); MAS1 (rs220721)
Zlatohlavek (2013) <sup>160</sup>	IMC (obesos, niños, dieta)	FTO (rs17817449); MC4R (rs17782313)

(\*): el análisis de la interacción no aparece en los objetivos primarios del estudio. ACE: angiotensin-converting enzyme; ADAR: alpha-adrenergic receptor; ADRB: beta-adrenergic receptor; ADIPOQ: adiponectin; ADIPOR: adiponectin receptor; AGT: angiotensinogen; AGTR: Angiotensin II receptor; APO: apolipoprotein; BDKB2R: bradykinin B2 receptor; CAPN5: calpain 5; CLOCK: circadian locomotor output cycles kaput; CNBR: cannabinoid receptor; DIO: deiodinase iodothyronine; DM: diabetes mellitus; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FABP: fatty acid binding protein; FTO: fat mass and obesity related gene; GWAs: genome wide association study; GNB: guanine nucleotide binding protein beta polypeptide; H: hombre; HDL: high density lipoprotein; HL: hepatic lipase; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; INS: insulina; INSIG: insulin-induced gene; IR: insulinorresistencia; Kir: inward-rectifier potassium ion channel; KCNJ11: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11; KLF: Krüppel-like factor; LDL: low density lipoprotein; LEP: leptin; LEPR: leptin receptor; LNH: linfoma no Hodgkin; LPL: lipoprotein lipase; M: mujer; MAS1: MAS1 oncogene; MC4R: melanocortin 4 receptor; MSTN-GDF: myostatin-growth and differentiation factor; NPY: neuropeptide Y; PC: perímetro de cintura; PC-1: llasma cell-1 glycoprotein; PPAR: peroxisome proliferator activated receptor; SLC6A4: solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4; SM: síndrome metabólico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TBC1D1: TBC1 domain family, member 1; TG: triglicéridos; TNFa: tumor necrosis factor, alpha; UCP: uncoupling protein; USF: upstream stimulatory factor; VDR: vitamin D receptor; VLDL: very low density lipoprotein.



## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1. JUSTIFICACIÓN**

La proteína transportadora de ácidos grasos intestinal (FABP2), que regula la absorción intestinal de ácidos grasos, y el receptor de la leptina (LEPR), imprescindible para la acción reguladora del peso corporal (disminución del apetito y aumento del gasto energético) desarrollada por la leptina en el hipotálamo y otros tejidos, han sido definidos como genes candidatos de la obesidad y sus complicaciones en diversos estudios. Así mismo, los polimorfismos de un solo nucleótido rs1799883 y rs8179183 (que afectan a los genes codificantes de la FABP2 y el LEPR, respectivamente), con frecuencias alélicas en torno al 30% y al 15% en raza caucásica, han sido relacionados con diferentes expresiones fenotípicas de la obesidad y el síndrome metabólico.

Justificamos el estudio de los polimorfismos arriba mencionados en pacientes obesos de nuestro entorno por las siguientes razones:

1. Por estar en condiciones de desarrollar y validar su determinación analítica en nuestro laboratorio, lo que permite la viabilidad económica del proyecto.
2. Por tratarse de moléculas que afectan a dos vías metabólicas diferentes de la regulación del peso corporal (la absorción intestinal de las grasas y los mecanismos de control central del apetito y del gasto energético), lo que aumenta la probabilidad de la existencia de interacciones entre ambas.
3. Porque se dispone de diversas descripciones de interacciones del gen del LEPR con otros genes candidatos, incluyendo una de nuestro grupo.
4. Por presentar frecuencias alélicas que podrían permitir el estudio de los efectos de los genotipos minoritarios con suficiente poder estadístico, incluso tras estratificar por sexo, edad u otros factores de confusión.
5. Por no haber sido estudiados en una muestra de pacientes obesos de nuestro país en práctica clínica real, ni por separado ni analizando sus posibles interacciones.



## **2. HIPÓTESIS**

### **2.1. Hipótesis conceptual**

Los genes que codifican la Proteína transportadora de ácidos grasos intestinal (FABP2) y el receptor de la leptina (LEPR) han sido definidos por la literatura como genes candidatos para la regulación del peso corporal y el desarrollo de obesidad y sus complicaciones. Así mismo, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) rs1799883 de la FABP2 y rs8179183 del LEPR, han sido relacionados por separado en distintos estudios con diferentes expresiones fenotípicas de la obesidad y del síndrome metabólico. Su localización en diferentes vías del control del peso corporal (absorción intestinal y regulación hipotalámica, respectivamente) sugieren la posibilidad de interacción entre ambos sobre las expresiones fenotípicas mencionadas.

### **2.2. Hipótesis operativa**

- Hipótesis nula ( $H_0$ ). La interacción de los SNPs rs1799883 de la FABP2 y rs8179183 del LEPR sobre el IMC no produce efectos diferentes que los encontrados estudiando los polimorfismos por separado.
- Hipótesis alternativa ( $H_A$ ). La interacción de los SNPs rs1799883 de la FABP2 y rs8179183 del LEPR sobre el IMC produce efectos diferentes que los encontrados estudiando los polimorfismos por separado.



### **3. OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta la hipótesis reseñada, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

#### **3.1. Objetivo primario**

Estudiar la asociación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y la presencia de mutación para los polimorfismos Ala54Thr de la FABP2 y Lys656Asn del Receptor de la Leptina en un modelo de interacción génica en una población de pacientes obesos de Valladolid.

#### **3.2. Objetivos secundarios**

Determinar la asociación entre los diferentes polimorfismos en estudio y los siguientes hechos:

1. Otras medidas antropométricas clásicas y por impedanciometría.
2. Presencia de factores de riesgo cardiovascular (síndrome metabólico según definición de la Internacional Diabetes Federation, IDF).
3. Niveles sanguíneos de adipocitoquinas (leptina, adiponectina, resistina).

Esta asociación se determinará para cada uno de los polimorfismos por separado y en un modelo de interacción génica de los dos.



## **METODOLOGÍA**

---



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Teniendo en cuenta los objetivos reseñados, se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal de período (2002-2012) en el Hospital Universitario Río Hortega perteneciente al Área de Salud de Valladolid Oeste.

## **2. POBLACIÓN**

### **2.1. Población diana y población de estudio**

La **población diana** está constituida por los pacientes con sobrepeso u obesidad (según la definición de la OMS) pertenecientes a un área de salud tipo de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (España).

La **población de estudio** está formada por los pacientes con sobrepeso u obesidad del Área de salud de Valladolid Oeste, que acuden a una consulta especializada de Endocrinología y Nutrición por obesidad, en el ámbito del Hospital Universitario Río Hortega de la misma ciudad, y son reclutados por una Unidad de Nutrición Clínica para instaurar tratamiento higiénico-dietético.

### **2.2. Selección de la muestra**

La selección de la muestra se ha realizado mediante reclutamiento de casos consecutivos (muestreo no probabilístico) durante el periodo 2002-2012, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### 2.3. Criterios de inclusión

- Pacientes con sobrepeso u obesidad ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ).
- Firma de consentimiento informado para la participación en el estudio, la obtención de muestras biológicas y la realización de exámenes genéticos.
- Obtención de muestras sanguíneas para determinaciones genéticas.
- Obtención de datos antropométricos e impedanciométricos.
- Peso estable durante 2 semanas previas a su inclusión.
- Edad superior a 18 años.

### 2.4. Criterios de exclusión

- Historia de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular en los 36 meses anteriores.
- Historia de tumor maligno o cirugía mayor en los 6 meses anteriores.
- Tratamiento con glucocorticoides o drogas antineoplásicas.

### 2.5. Tamaño muestral

La muestra ha estado constituida finalmente por 1036 pacientes, lo que permite calcular el IC95% de la prevalencia de los grupos homocigotos mutantes de los SNPs en estudio (inicialmente estimada en un 10% para el rs1799883 de la FABP2 y en un 5% para el rs8179183 del LEPR), con una precisión de 0,018 y 0,013, respectivamente.

---

### **3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Los pacientes que cumplían criterios de inclusión fueron reclutados en la Consulta de Endocrinología y Nutrición adscrita al Hospital Universitario Río Hortega por el Facultativo Especialista y valorados en la Unidad de Apoyo a la Investigación de dicho Centro.

Tras un periodo de estabilización del peso de 2 semanas y la firma del correspondiente consentimiento informado, fueron finalmente incluidos en el estudio, obteniéndose a continuación sus datos clínico epidemiológicos y realizándose la toma de la tensión arterial, las mediciones antropométricas (peso; talla; perímetros de cintura y cadera; pliegue tricípital, PT; circunferencia del brazo, CB; circunferencia muscular del brazo, CMB) y la impedanciometría bioeléctrica.

Además, se solicitó una analítica de rutina, que incluía parámetros relativos al metabolismo de la glucosa y de los lípidos y, en el mismo procedimiento de extracción, se obtuvieron muestras sanguíneas adicionales de sangre total y suero que fueron procesadas antes de 6 horas, y alicuotadas y congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  antes de las 48 horas tras su obtención, en la Unidad de Apoyo a la Investigación. Las determinaciones de adipocitoquinas fueron realizadas en suero en sesiones de trabajo analítico de 96 muestras (incluidos controles y calibradores), utilizándose una técnica similar a lo largo de todo el estudio. Las muestras de sangre total fueron procesadas semanalmente para la extracción del DNA necesario para la determinación de los polimorfismos genéticos, que se realizó mediante PCR a tiempo real en sesiones de trabajo analítico de 96 muestras (incluidos controles) a lo largo de todo el periodo de estudio, con técnicas diseñadas previamente por la autora de esta Memoria en la Unidad de Apoyo a la Investigación.

---

## 4. VARIABLES E INSTRUMENTACIÓN

### 4.1. Edad y sexo

- Edad (años). La mediana de la edad ha sido utilizada para determinar dos grupos de estratificación.
- Sexo: hombre, mujer.

### 4.2. Variables antropométricas e impedanciométricas

Las **variables antropométricas** (Tabla 14) fueron obtenidas, siguiendo las recomendaciones habituales<sup>44</sup>, por el mismo equipo a lo largo de todo el periodo.

- Peso (kg). Se midió sin ropa con una precisión de  $\pm 0,5$  kg, empleando una báscula manual hasta el 0,1 kg más cercano.
- Talla (m). Se midió con el paciente en posición erguida hasta el centímetro más cercano, empleando un estadiómetro.
- Índice de Masa Corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Se calculó mediante la fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla}^2 (\text{m}^2)}$$

- Clasificación del sobrepeso y obesidad (SEEDO). Se utilizó la clasificación propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en función del Índice de Masa Corporal, que contempla los siguientes grupos:
  - ♦ Sobrepeso I ( $25\text{-}26,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ).

- ◆ Sobrepeso II o preobesidad (27-29,9 kg/m<sup>2</sup>).
  - ◆ Obesidad grado I (30-34,9 kg/m<sup>2</sup>).
  - ◆ Obesidad grado II (35-39,9 kg/m<sup>2</sup>).
  - ◆ Obesidad grado III o mórbida (40-49,9 kg/m<sup>2</sup>).
  - ◆ Obesidad grado IV o extrema (>50,0 kg/m<sup>2</sup>).
- **Perímetro de Cintura (cm).** Se midió con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado, localizando el borde superior de las crestas ilíacas y rodeando la cintura del individuo por encima de ese punto con una cinta métrica. La lectura se realizó al final de una espiración normal.
  - **Perímetro de Cadera (cm).** Se midió con el sujeto en bipedestación, sin ropa y relajado, localizando el borde superior de los trocánteres y rodeando la cadera del individuo por encima de ese punto con una cinta métrica. La lectura se realizó al final de una espiración normal.
  - **Índice Cintura Cadera.** Se calculó mediante la fórmula:

$$\text{Índice cintura-cadera: } \frac{\text{Cintura (cm)}}{\text{Cadera (cm)}}$$

- **Pliegue Tricipital (mm).** Para medir el pliegue tricipital se estableció el punto medio entre el borde inferior del acromion y el olécranon, en la cara posterior del brazo derecho (lado de referencia de las tablas de percentiles de Frisancho<sup>161</sup>), por encima del tríceps, manteniéndose al paciente en bipedestación y con el brazo colgando libremente. A continuación, se pellizcó suavemente la piel y el tejido celular subcutáneo y se aplicó un calibrador (lipocalibre) regulado a presión (10 g/mm<sup>2</sup>) durante 3 segundos (Langer, Cambridge Scientific Industries®). La medición se realizó tres veces, calculándose la media.
- **Circunferencia del Brazo (cm).** Para medir la circunferencia del brazo se estableció el mismo punto utilizado para la medición del pliegue tricipital con el brazo flexio-

nado 90° con respecto al antebrazo. A continuación, se marcó dicho punto y se pasó una cinta métrica calibrada en milímetros hasta el milímetro más cercano alrededor del brazo (relajado) en un plano perpendicular al eje del mismo. La medición se realizó tres veces, calculándose la media.

- Circunferencia Muscular del Brazo (cm). Se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$CMB = CB - (PT \times 0,314)$$

En todos los sujetos del estudio se realizó un **análisis de impedancia bioeléctrica (BIA)** (Tabla 14). La impedancia (Z) se define como la oposición de un conductor al paso de la corriente eléctrica y depende del contenido de agua y de la conducción iónica en el organismo. Está constituida por dos vectores, la resistencia (R) y la reactancia (Xc), según la siguiente ecuación:

$$Z = \sqrt{R^2 + X_c^2}$$

El análisis se realizó en todos los sujetos, siguiendo las instrucciones del fabricante, después de un ayuno mínimo de 5 horas, advirtiéndoles a los sujetos de la necesidad de abstenerse de la ingesta de alcohol y de la realización de ejercicio físico en las 48 horas previas a la prueba, para evitar modificaciones en la hidratación. La técnica consistió en la aplicación de una corriente eléctrica de 0,8 mA y 50 kHz por un generador de señal calibrada (Biodynamics Model 310e, Biodynamics Corp.®, Seattle, Wa, EEUU) sobre la piel de las extremidades derechas mediante unos electrodos adhesivos.

Conocidas la altura, el peso, la edad, el sexo, la resistencia y la reactancia, y asumiendo una hidratación constante de 0,732, puede determinarse el agua corporal total y, a partir de ésta, los siguientes parámetros:

- Masa Grasa (kg).
- Masa Libre de Grasa (kg).
- Gasto Metabólico Basal (kcal).

### 4.3. Tensión Arterial

La presión arterial sistólica y diastólica (Tabla 14) fue medida mediante un esfigmomanómetro manual aneroide calibrado cada 6 meses. Los pacientes permanecieron sentados cómodamente un mínimo de 5 minutos, con la espalda apoyada y evitando cruzar las piernas. El brazo, sin ropa que lo comprimiese, permaneció apoyado con la palma de la mano hacia arriba, colocándose el manguito más adecuado para el diámetro del brazo a la altura del corazón. Se consideró como brazo de medición aquel con la tensión arterial más alta y, una vez establecido, se realizaron dos tomas de tensión, separadas 2 minutos, promediando los valores obtenidos.

- Tensión Arterial Sistólica (mmHg).
- Tensión Arterial Diastólica (mmHg).

### 4.4. Hábitos de vida saludable

La información sobre los hábitos de salud (Tabla 14) fue recogida mediante anamnesis, incluyendo las siguientes variables:

- Hábito tabáquico (Sí, No).
- Consumo de tabaco (Nº cigarrillos / día).
- Hábito alcohólico (Sí, No).
- Consumo de alcohol (mL/sem)
- Hábito de ejercicio (Sí, No).
- Ejercicio realizado (horas / sem).

<b>Tabla 14. Resumen de variables del estudio (1)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Abreviatura</b>	<b>Unidad / Categorías</b>	<b>Medición / Fuente</b>
Sexo	Sexo	H, M	Historia clínica
Edad	Edad	Años	Historia clínica
Peso	Peso	kg	Balanza
Talla	Talla	m	Estadiómetro
Índice de Masa Corporal	IMC	kg/m <sup>2</sup>	Peso / Talla <sup>2</sup>
Clasificación SEEDO	SEEDO	Sobrepeso 1, 2 Obesidad 1, 2, 3, 4	Clasificación SEEDO
Perímetro de Cintura	PC	cm	Cinta métrica
Perímetro de Cadera	PCa	cm	Cinta métrica
Índice Cintura Cadera	ICC		PC / PCa
Pliegue Tricipital	PT	mm	Plicómetro tipo Langer
Circunferencia del Brazo	CB	cm	Cinta métrica
Circunferencia Muscular del Brazo	CMB	cm	CB – (PT * 3,14)
Masa Grasa	MG	kg	BIA
Masa Libre de Grasa	MLG	kg	BIA
Gasto Metabólico Basal	GMB	kcal	BIA
Tensión Arterial Sistólica	TAS	mmHg	Esfigmomanómetro
Tensión Arterial Diastólica	TAD	mmHg	Esfigmomanómetro
Hábito tabáquico	Tabaco1	Sí, No	Historia clínica
Consumo de tabaco	Tabaco2	Cigarrillos / día	Historia clínica
Hábito alcohólico	Alcohol1	Sí, No	Historia clínica
Consumo de alcohol	Alcohol2	mL / semana	Historia clínica
Hábito de ejercicio	Ejercicio1	Sí, No	Historia clínica
Ejercicio realizado	Ejercicio2	Horas / día	Historia clínica

BIA, Análisis de impedancia bioeléctrica; SEEDO, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

## 4.5. Parámetros de laboratorio

Estos parámetros fueron determinados de rutina en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Río Hortega, asegurándose a lo largo de todo el periodo el control de calidad analítico y preanalítico recomendado por la IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*). Las variables de laboratorio incluidas en el estudio pueden agruparse en tres categorías, según se muestra a continuación. Los instrumentos y, en su caso, las técnicas empleadas se resumen en la Tabla 15.

### ▪ **Metabolismo de la glucosa:**

- ◆ Glucosa (mg/dL).
- ◆ Insulina ( $\mu$ UI/mL).
- ◆ Índice de resistencia según el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR), calculado como sigue:

$$\text{HOMA IR} = [\text{Insulina (uU/mL)} \times \text{Glucosa (mg/dL)}] / 405$$

- ◆ Hemoglobina A1c (%).
- ◆ Proteína C reactiva (PCR) (mg/dL).

### ▪ **Metabolismo de los lípidos:**

- ◆ Colesterol total (mg/dL).
- ◆ Triglicéridos (mg/dL).
- ◆ HDL-Colesterol (mg/dL).
- ◆ LDL-Colesterol (mg/dL). Se calculó mediante la fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL-Colesterol} = (\text{Colesterol total}) - [(\text{Colesterol-HDL}) + (\text{Triglicéridos} / 5)]$$

- ◆ Lp (a) (mg/dL).

- **Bioquímica general:**
  - ♦ Linfocitos ( $10^3/\text{mL}$ ).
  - ♦ Proteínas totales (g/dL).
  - ♦ Urea (mg/dL).
  - ♦ Creatinina (mg/dL).
  - ♦ Ácido úrico (mg/dL).
  - ♦ GOT (UI/L).
  - ♦ GPT (UI/L).
  - ♦ GGT (UI/L).
  - ♦ Fosfatasa Alcalina (UI/L).
  - ♦ Bilirrubina total (mg/dL).

#### 4.6. Adipocitoquinas

Las adipocitoquinas (Tabla 15) fueron determinadas en el Laboratorio de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Río Hortega, manteniendo la calibración de la técnica analítica a lo largo de todo el periodo.

- Leptina (ng/mL). Determinada mediante ELISA (Mediagnost®, Reutlingen, Alemania), con una sensibilidad analítica de 0,2 ng/mL, un coeficiente de variación (%) (intra e interensayo) máximo del 13,7% y un rango analítico de 1 – 100 ng/mL.
- Adiponectina (ng/mL). Determinada mediante ELISA (Mediagnost®, Reutlingen, Alemania), con una sensibilidad analítica de 0,6 ng/mL, un coeficiente de variación (%) (intra e interensayo) máximo del 10,6% y un rango analítico de 2 – 100 ng/mL.

- Resistina (ng/mL). Determinada mediante ELISA (Biovendor Laboratory®, Brno, República Checa), con un límite de detección de 0,012 ng/mL, un coeficiente de variación (%) (intra e interensayo) máximo del 14,7% y un rango analítico de 1–50 ng/mL.
- Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (pg/mL). Determinado mediante ELISA (R & D systems®, Minneapolis, USA), con un límite de detección de 1,6 pg/mL, un coeficiente de variación (%) (intra e interensayo) máximo del 12,6% y un rango analítico de 15,6 – 1000 pg/mL.

Tabla 15. Resumen de variables del estudio (2)		
Variable	Unidad	Técnica / Instrumentación
Glucosa	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Insulina	$\mu$ UI/mL	MEIA, Architect i2000 (Abbott Laboratories®)
HOMA-IR		[Insulina (uU/mL) x Glucosa (mg/dL)] / 405
Hemoglobina A1c	%	HPLC, HA 8140 System (Akray®)
PCR	mg/dL	Hitachi 917(Roche Diagnostics®)
Colesterol total	mg/dL	Hitachi 917(Roche Diagnostics®)
Triglicéridos	mg/dL	Hitachi 917(Roche Diagnostics®)
HDL-Colesterol	mg/dL	Hitachi 917(Roche Diagnostics®)
LDL-Colesterol	mg/dL	Fórmula de Friedewald
Lipoproteína (a)	mg/dL	Immage (Beckman Coulter Inc.®)
Linfocitos	10 <sup>3</sup> /mL	Coulter STKS (Beckman Coulter Inc.®)
Proteínas totales	g/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Urea	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Creatinina	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Ácido úrico	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
GOT	UI/L	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
GPT	UI/L	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
GGT	UI/L	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Fosfatasa Alcalina	UI/L	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Bilirrubina total	mg/dL	Hitachi 917 (Roche Diagnostics®)
Leptina	ng/mL	ELISA, Mediagnost®
Adiponectina	ng/mL	ELISA, Mediagnost®
Resistina	ng/mL	ELISA, Biovendor Laboratory®
TNF $\alpha$	pg/mL	ELISA, R & D systems®

GGT, Gamma-glutamyl-transferasa; GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia ; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva; TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

#### 4.7. Síndrome metabólico

La variable Síndrome Metabólico y sus constituyentes fueron definidas de acuerdo con los criterios de armonización de Alberti et al. (2009)<sup>40</sup>.

- Perímetro de cintura (Sí, No). Se definió un perímetro de cintura patológico cuando fue  $\geq 102$  cm en varones o  $\geq 88$  cm en mujeres.
- Triglicéridos (Sí, No). Se definió la concentración de triglicéridos patológica cuando fue  $\geq 150$  mg/dL o en presencia de tratamiento específico.
- Colesterol-HDL (Sí, No). Se definió la concentración de Colesterol-HDL patológica cuando fue  $< 40$  mg/dL en varones o  $< 50$  mg/dL en mujeres, o en presencia de tratamiento específico.
- HTA (Sí, No). Se definió hipertensión cuando la TAS fue  $\geq 130$  y/o la TAD  $\geq 85$  mm Hg, o había tratamiento antihipertensivo.
- Glucosa (Sí, No). Se definió la concentración de glucosa patológica cuando fue  $\geq 100$  mg/dL, o había tratamiento hipoglucemiante.
- SM (Sí, No). Se definió síndrome metabólico cuando el paciente presentó al menos 3 de los criterios anteriores, independientemente de las pérdidas en el diagnóstico de los factores individuales.

## 4.8. Polimorfismos genéticos

La determinación de los SNPs rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2) y rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR) ha sido realizada, tras la extracción del DNA, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real en el termociclador iCycler IQ<sup>TM</sup> (Bio-Rad®, Hercules, CA). El diseño y validación de los ensayos fue llevado a cabo en el Laboratorio de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Río Hortega. Finalmente, la secuenciación de las muestras para la obtención de controles de los genotipos analizados fue realizada en un centro especializado en Servicios de Diagnóstico Molecular (Sistemas Genómicos S.L., Parque Tecnológico de Valencia).

### 4.8.1. Extracción de DNA

Las determinaciones fueron realizadas a partir de DNA genómico, extraído a partir de muestras de sangre total recogidas en tubo EDTA. Se utilizó el kit de extracción GeneAll<sup>TM</sup> GenEx<sup>TM</sup> Genomic Lx (General Biosystem®, Seúl, Corea), siguiendo el protocolo del fabricante que incluye las siguientes fases:

#### 1. Lisis selectiva de los eritrocitos:

- Mezcla, en un tubo eppendorf de 1,5 mL de capacidad, de 900µL de Buffer RL (RBC Lysis Solution) y 300 µL de sangre total.
- Mantenimiento de 10 minutos a temperatura ambiente, mezclando por inversión 4-5 veces durante este tiempo, y centrifugado de 30 segundos (14000 x g).
- Eliminación del sobrenadante y agitación mediante vórtex vigoroso del microtubo durante 10 segundos.

#### 2. Lisis celular:

- Adición de 300 µL de Buffer AL (Cell Lysis Solution) y mezcla con pipeta.

3. Precipitación proteica:

- Pipeteo de 100 µL de Buffer PP (Protein Precipitation Solution) al lisado celular.
- Vórtex vigoroso a máxima velocidad durante 20-30 segundos y centrifugado durante 2 minutos a 14000 x g.

4. Precipitación y lavado del DNA:

- Paso del sobrenadante a un tubo con 300 µL de Isopropanol 100%. Mezcla por inversión y centrifugado durante 1 minuto a 14000 x g.
- Eliminación del sobrenadante, seguido de secado del tubo invertido sobre papel absorbente.
- Pipeteo de 500 µL de Etanol al 70% para lavar el DNA. Inversión y centrifugado de la muestra durante 1 minuto a 14000 x g.
- Retirada del sobrenadante y secado sobre papel absorbente.

5. Hidratación y determinación de la concentración del DNA extraído:

- Adición de 100 µL de Buffer RE y resuspensión con pipeta.
- Incubación a temperatura ambiente 24 horas.
- Vórtex suave de la muestra durante 5 segundos.
- Dilución al 1:20 con agua estéril y determinación de la concentración de DNA mediante espectrofotometría (SmartSpec Plus, Bio-Rad®), realizando lecturas a 260, 280 y 320 nm. La concentración de DNA fue calculada como sigue:

$$[\text{DNA}] (\mu\text{g}/\text{mL}) = (\text{A}_{260} - \text{A}_{320}) * \text{Factor de conversión} * \text{Factor de dilución}$$

en la que el factor de conversión para el DNA de doble cadena (dsDNA) es igual a 50 µg/mL. Así mismo, se obtuvo el ratio A260:A280, método de aproximación al grado de pureza de la preparación, que debe situarse alrededor de 1,8 para asegurar la no contaminación de la muestra por RNA o proteínas.

- Almacenamiento y congelación a una temperatura de -80° C.

#### 4.8.2. PCR a tiempo real: instrumentación y fundamento del ensayo

Los ensayos de PCR a tiempo real fueron realizados en el termociclador iCycler™ (Bio-Rad®, Hercules, CA) (Figura 21), al que se incorpora un módulo de lectura óptica (iCycler iQ™ Real Time PCR Detection System) y un software específico para el análisis de los datos (iCycler IQ 3.1). Estos ensayos fueron diseñados para la discriminación alélica de los SNPs en estudio mediante sondas alelo-específicas tipo *Taqman*.

El **bloque térmico** del termociclador permite temperaturas de 4-105°C con una seguridad de  $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$  y una uniformidad de  $\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Además, el termociclador incluye un sistema de gradiente térmico<sup>162</sup> de 1-25°C disponible en el rango de temperaturas de la PCR estándar (40-99°C), con una seguridad de  $\pm 0,4^{\circ}\text{C}$  y una uniformidad de  $\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . La temperatura es monitorizada en 9 pocillos representativos en el conjunto del bloque. Por su parte el **sistema óptico** incorporado, realiza lecturas en el rango de excitación y emisión de los fluoróforos (400-700 nm), a través de un sistema de filtros dobles. El sistema fue calibrado para los fluoróforos FAM-490, HEX-530 y SYBR-490 utilizados en los ensayos. Finalmente, el análisis de los datos se realiza con el **software específico**, que permite la amplificación a tiempo real, el estudio de las curvas de fusión (*melting*) y la discriminación alélica.



Figura 21. Termociclador iCycler con módulo de lectura óptica (iCycler iQ™ Real Time PCR Detection System) (Bio-rad)

### 4.8.3. PCR a tiempo real: fundamento del ensayo

La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*, PCR) permite la amplificación de un fragmento pequeño de DNA genómico (cadena molde), utilizando, como *primers* o cebadores, oligonucleótidos complementarios a los extremos del fragmento a amplificar y, como generador de la copia, una enzima polimerasa que incorpora nucleótidos complementarios a la cadena molde. El proceso tiene lugar en tres fases, que se consiguen modificando la temperatura:

- Desnaturalización o separación de las dos cadenas de DNA (94°C).
- Hibridación o unión de los cebadores al DNA molde (35-65°C).
- Elongación o extensión, en la que la enzima polimerasa incorpora los nucleótidos complementarios a partir del extremo 3' libre del fragmento. Cuando se utiliza una enzima de tipo *taq polimerasa* la temperatura de elongación es de 72°C.

Estas tres fases constituyen un ciclo que se repite entre 25 y 35 veces, hasta agotar los componentes de la reacción. Convencionalmente, el DNA así amplificado debía ser identificado con posterioridad mediante técnicas de visualización y separación, como la electroforesis en gel de agarosa.

A diferencia de la PCR convencional, en la que el producto de la reacción se detecta al final de la misma, la PCR a tiempo real permite monitorizar la reacción de amplificación mientras ocurre, detectando el DNA formado mediante fluorescencia. Esto se consigue añadiendo moléculas capaces de excitarse y emitir fluorescencia (fluoróforos o fluorocromos) a la mezcla de reacción. Los más utilizados son los agentes intercalantes, tipo SYBR Green I, y las sondas de hibridación específicas, entre las que destacan las de hidrólisis, también denominadas *Taqman*. El SYBR Green I emite fluorescencia al unirse a la molécula de DNA de doble cadena, lo que se aplica al diseño de los ensayos para comprobar el correcto funcionamiento de los *primers* mediante análisis de curvas de *melting*, que detectan las diferentes temperaturas de fusión ( $T_m$ ) de los productos generados<sup>163</sup>. Por su parte, las sondas *Taqman* son oligonucleótidos marcados con un fluorocromo en el extremo 5' y un inhibidor de la fluorescencia (*quencher*) en el extre-

mo 3', basándose su funcionamiento en la transferencia de energía fluorescente mediante resonancia (FRET) que se establece entre ambas moléculas. Durante la amplificación, la sonda se hibrida con su cadena complementaria y, posteriormente, es hidrolizada por acción de la *Taq* polimerasa, lo que provoca la separación del fluoróforo y del *quencher*, impidiendo la actuación de este último y permitiendo, por lo tanto, la emisión de la fluorescencia. El diseño de una pareja de sondas específicas para la detección de la secuencia salvaje y de su alternativa mutante, con diferencias en un solo nucleótido, permite la discriminación alélica y la determinación de polimorfismos. En la Figura 22 se muestra un esquema de funcionamiento de las sondas Taqman.

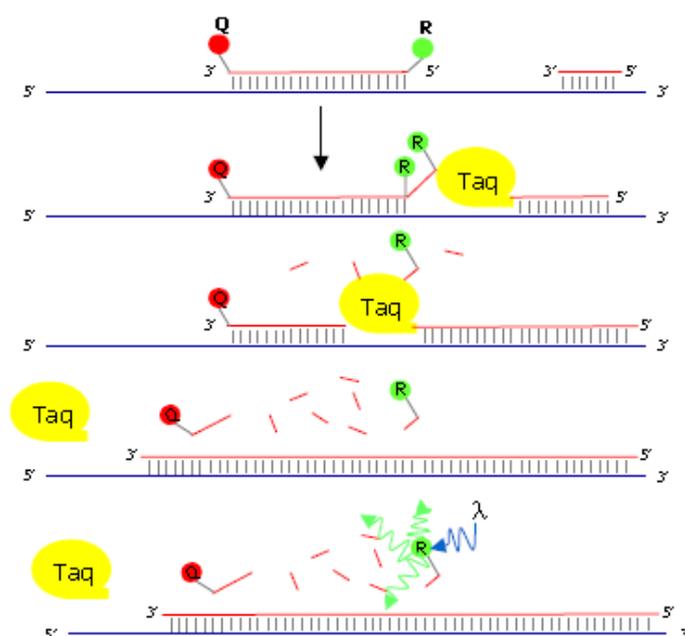


Figura 22. Funcionamiento esquemático de las sondas *Taqman* en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) a tiempo real

La sonda específica (salvaje o mutante) se hibrida con el DNA molde, manteniendo su integridad, de manera que el fluoróforo permanece inhibido por el *quencher*. A continuación, la DNA polimerasa sintetiza DNA. Cuando esta enzima se encuentra con la sonda hibridada la hidroliza, separándose el fluoróforo del *quencher*, lo que permite la excitación y la emisión de fluorescencia (Fuente: Bio-rad).

#### 4.8.4. Determinación del polimorfismo rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2)

- **Características del ensayo**

Las características del ensayo (secuencias de *primers* y sondas, así como el protocolo térmico y la mezcla de la reacción) se recogen en la Tabla 16. La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 25 µL en placas de 96 pocillos.

**Tabla 16. Ensayo para la determinación del SNP rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2)**

**PRIMERS**

Forward	5'-CAGTTCCGTCTGCTAGATTGT-3'
Reverse	5'-GCTGACAATTACACAAGAAGGAA-3'

**SONDAS**

Salvaje	5'-Hex-AGAATCAAGCGCTTTTCGAAACA-BHQ-1-3'
Mutante	5'-Fam-CAAAGAATCAAGCACTTTTCGAAACA-BHQ-1-3'

**PROTOCOLO TÉRMICO**

1 ciclo	95°C, 3 minutos
50 ciclos	95°C, 15 segundos; 62,1°C, 45 segundos

**MEZCLA DE LA REACCIÓN**

10 µL (50 ng)	DNA genómico
0,5 µL (10 µM)	Oligonucleótidos (x2)
0,25 µL (10 µM)	Sondas (x2)
12,5 µL	IQ <sup>TM</sup> Supermix (Bio-Rad® , Hercules, CA)*
1µL	Agua estéril

(\*):100mM KCl; 40mM TrisHCl; pH 8,4; 1,6mM dNTPs; 50U/mL iTaq DNAPolimerasa; 6mM MgCl<sub>2</sub>

---

**◆ Diseño y optimización del ensayo**

Se utilizó el programa Beacon Designer 4.0 (Premier Biosoft International®, LA, CA) para el diseño de la secuencia de los *primers* y las sondas. Los *primers* fueron diseñados para impedir la formación de dímeros y otros productos no específicos y sintetizar productos de PCR con una longitud de 100 a 130 pares de bases (pb).

El amplicón resultante, constituido por 119 pb del gen de la FABP2, contenía la secuencia en estudio:

CAAAGAATCAAGC A/G CTTTTCGAAACA

en la que “G” corresponde al tipo salvaje y “A” a la mutación. Por su parte, las sondas fueron diseñadas para conseguir una temperatura de *melting* ( $T_m$ ) de  $55 \pm 1,5^\circ\text{C}$ . La síntesis de las sondas y los *primers* fue realizada por metabion International AG®.

La **primera etapa** de la optimización consistió en la realización de una PCR a tiempo real y de un análisis de curva de *melting* diseñada para testar 8 temperaturas de hibridación (*annealing*) diferentes en el mismo ensayo, mediante la aplicación de un gradiente de temperatura. En este experimento se utilizó la molécula fluorescente SYBR® Green I (Molecular Probes®), que se intercala específicamente en el DNA de doble cadena, como reactivo de detección que permite excluir la presencia de productos no específicos de PCR. Estos productos fueron, así mismo, descartados mediante electroforesis en gel. La mezcla de reacción consistió en 50 ng de DNA genómico, 0,5  $\mu\text{L}$  de cada *primer* (10

$\mu\text{M}$ ), 1,5  $\mu\text{L}$  de agua estéril y 12,5  $\mu\text{L}$  de iQ<sup>TM</sup> SYBR® Green Supermix (Bio-Rad Laboratories®), que contiene 100 mM KCl, 40 mM Tris-HCl, pH 8,4, 1,6 mM dNTPs, SYBR Green I, 20 nM fluorescein y 6 mM MgCl<sub>2</sub>. El protocolo térmico fue el siguiente: 1 ciclo a 95°C durante 3 minutos, y 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos y a 50-65°C (gradiente) durante 30 segundos, seguidos de un análisis de curva de *melting* (constituido por 1 ciclo a 95°C durante 1 minuto, 1 ciclo a 65°C durante 1 minuto y 60 ciclos a 65°C durante 10 segundos). El resultado de este experimento se muestra en la Figura 23.

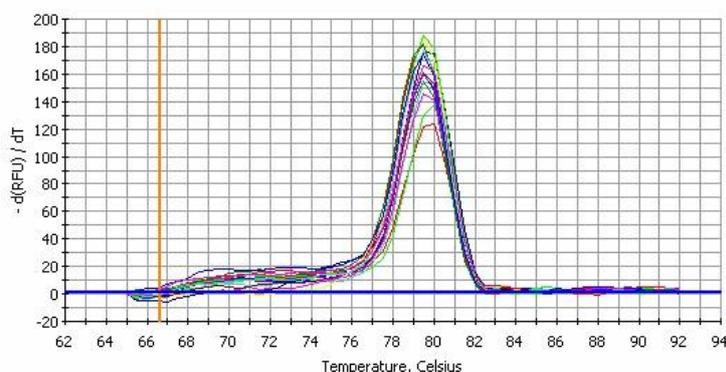


Figura 23. Optimización del ensayo para la determinación del SNP rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2): curva de *melting* (SYBR-490)

Se observa una única temperatura de fusión ( $T_m$ ) (pico) en todas las temperaturas del gradiente, lo que demuestra la existencia de un producto de amplificación único y específico (DNAs).

A continuación, fueron purificados y secuenciados 10 productos de PCR para obtener DNA con genotipos conocidos que sirvieran como muestras control (HS y HM), utilizando los *primers* citados en la Tabla 15. La secuenciación fue realizada en el secuenciador automático ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems®) mediante electroforesis capilar y utilizando como reactivo el ABI PRISM® BigDye<sup>TM</sup> Terminator v 3.0 Cycle Sequencing kit.

La **segunda etapa** de la optimización consistió en una PCR con gradiente de temperatura para evaluar el funcionamiento de las sondas y determinar la temperatura de hibridación o *annealing* ( $T_a$ ) más adecuada para llevar a cabo la discriminación alélica. Se utilizaron muestras de DNA genómico de un individuo homocigoto salvaje (HS) y otro homocigoto mutante (HM) previamente secuenciadas, con agua estéril como control negativo, para cada temperatura testada. La mezcla de reacción fue la misma que en la etapa anterior, cambiando los *primers* por las sondas. El protocolo térmico consistió en 1 ciclo a 95°C durante 3 minutos, seguido de 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos y a 50-65°C (gradiente) durante 45 segundos. La temperatura más adecuada para la discriminación alélica resultó de 62,1°C (Figura 24).

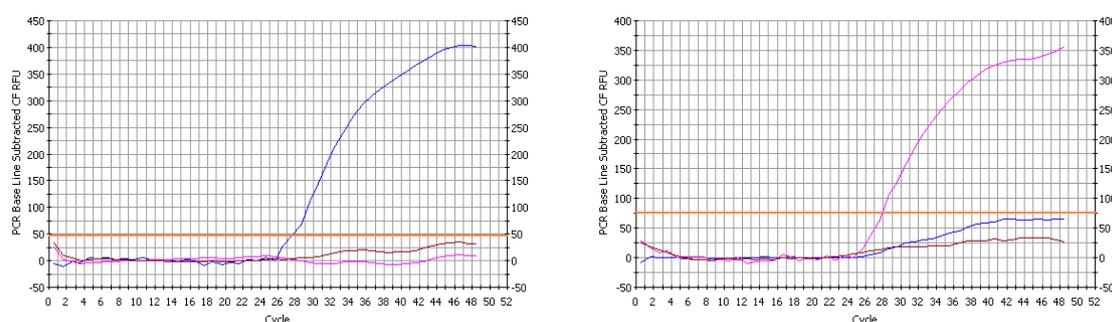


Figura 24. Optimización del ensayo para la determinación del SNP rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2): discriminación a 62,1°C

Izda.: Sonda salvaje (HEX-530). Se observa crecimiento de la muestra homocigota salvaje (azul), pero no de la homocigota mutante (rosa) ni del control negativo (marrón). Dcha.: Sonda mutante (FAM-490). Se observa crecimiento de la muestra homocigota mutante (rosa), pero no de la homocigota salvaje (azul) ni del control negativo (marrón).

Una vez establecido el protocolo final, se realizó un primer ensayo de PCR a tiempo real con muestras desconocidas, más las 10 muestras previamente secuenciadas, incluyendo una HS y una HM como controles positivos de ambos alelos por triplicado, como recomienda el fabricante para el análisis de los datos. Los resultados de la PCR

presentaron una concordancia del 100% con los de la secuenciación. En la Figura 25 se muestra un gráfico de discriminación alélica para el polimorfismo en estudio.

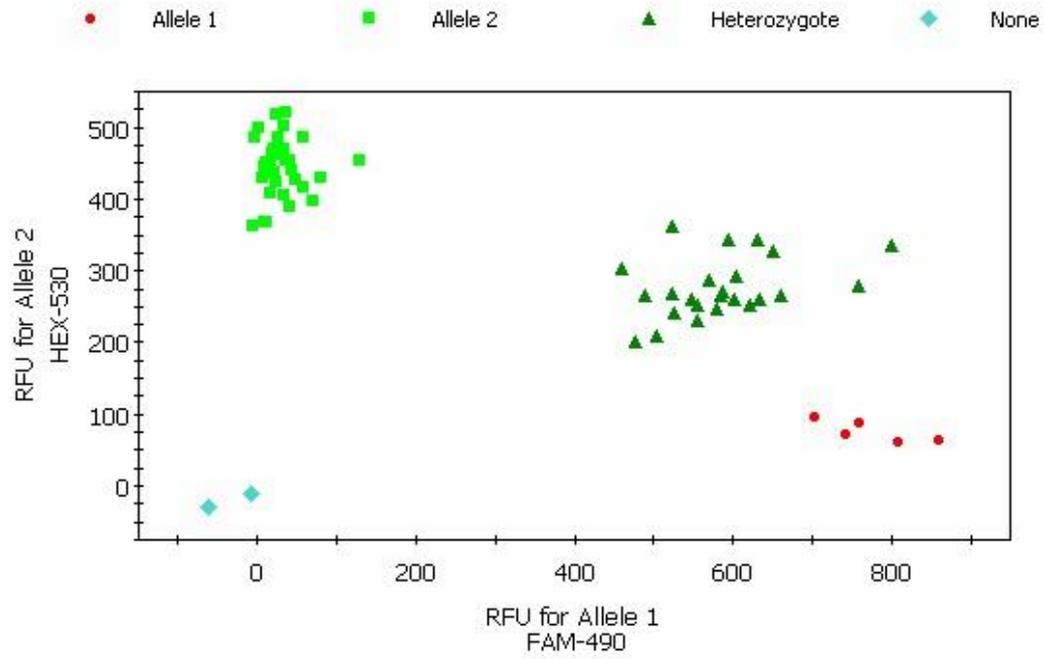


Figura 25. Discriminación alélica del SNP rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2): FAM-490 (Mutante) vs. HEX-530 (Salvaje)

#### 4.8.5. Determinación del SNP rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR)

- **Características del ensayo**

Las características del ensayo (secuencias de *primers* y sondas, así como el protocolo térmico y la mezcla de la reacción) se recogen en la Tabla 17. La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 25 µL en placas de 96 pocillos.

Tabla 17. Ensayo para la determinación del SNP rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR)	
<b>PRIMERS</b>	
Forward	5'-GCAGTTCCTATGAGAGGACC-3'
Reverse	5'-AAATTGGGAATACCTTCCAAAGT-3'
<b>SONDAS</b>	
Salvaje	5'-Fam-AGTGACATTTTTCTCCTTTTTCATAGTATC-Tamra-3'
Mutante	5'-Hex-AGTGACATTTTTCTCGTTTTTTCATAGTAT-Tamra-3'
<b>PROTOCOLO TÉRMICO</b>	
1 ciclo	95°C, 3 minutos
50 ciclos	95°C, 15 segundos; 59,3°C, 45 segundos
<b>MEZCLA DE LA REACCIÓN</b>	
10 µL (50 ng)	DNA genómico
0,5 µL (10 µM)	Oligonucleótidos (x2)
0,25 µL (10 µM)	Sondas (x2)
12,5 µL	IQ <sup>TM</sup> Supermix (Bio-Rad ® , Hercules, CA)*
1µL	Agua estéril
(*) :100mM KCl; 40mM TrisHCl; pH 8,4; 1,6mM dNTPs; 50U/mL iTaq DNApolimerasa; 6mM MgCl <sub>2</sub>	

---

**◆ Diseño y optimización del ensayo**

Se utilizó el programa Beacon Designer 4.0 (Premier Biosoft International®, LA, CA) para el diseño de la secuencia de los *primers* y las sondas. Los *primers* fueron diseñados para impedir la formación de dímeros y otros productos no específicos y sintetizar productos de PCR con una longitud de 100 a 130 pares de bases (pb).

El amplicón resultante, constituido por 100 pb del gen del LEPR, contenía la secuencia en estudio:

TACTATGAAAAAC/G GAGAAAAATGTCA

en la que “G” corresponde al tipo salvaje y “C” a la mutación. Por su parte, las sondas fueron diseñadas para conseguir una temperatura de *melting* ( $T_m$ ) de  $55 \pm 1,5^\circ\text{C}$ . La síntesis de las sondas y los *primers* fue realizada por metabion International AG®.

La **primera etapa** de la optimización consistió en la realización de una PCR a tiempo real y de un análisis de curva de *melting* diseñada para testar 8 temperaturas de *annealing* diferentes en el mismo ensayo, mediante la aplicación de un gradiente de temperatura. En este experimento se utilizó la molécula fluorescente SYBR® Green I (Molecular Probes®), que se intercala específicamente en el DNA de doble cadena, como reactivo de detección que permite excluir la presencia de productos no específicos de PCR. Estos productos fueron, así mismo, descartados mediante electroforesis en gel. La mezcla de reacción consistió en 50 ng de DNA genómico, 0,5  $\mu\text{L}$  de cada *primer* (10  $\mu\text{M}$ ),

1,5  $\mu\text{L}$  de agua estéril y 12,5  $\mu\text{L}$  de iQ<sup>TM</sup> SYBR® Green Supermix (Bio-Rad Laboratories®), que contiene 100 mM KCl, 40 mM Tris-HCl, pH 8,4, 1,6 mM dNTPs, SYBR Green I, 20 nM fluorescein y 6 mM MgCl<sub>2</sub>. El protocolo térmico fue el siguiente: 1 ciclo a 95°C durante 3 minutos, y 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos y a 50-65°C (gradiente) durante 30 segundos, seguidos de un análisis de curva de *melting* (constituido por 1 ciclo a 95°C durante 1 minuto, 1 ciclo a 65°C durante 1 minuto y 60 ciclos a 65°C durante 10 segundos). El resultado de este experimento se muestra en la Figura 25.

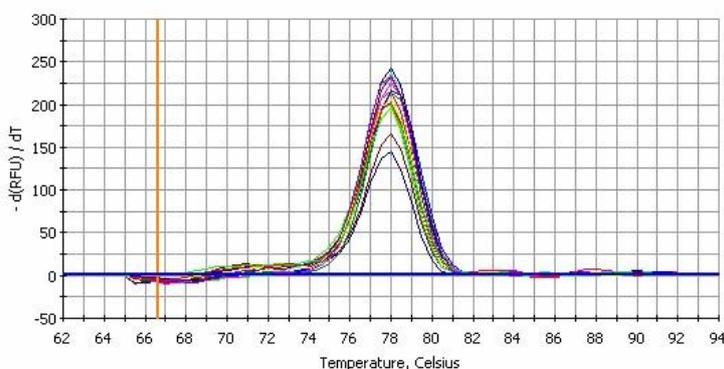


Figura 25. Optimización del ensayo para la determinación del rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR): curva de *melting* (SYBR-490)

Se observa una única temperatura de fusión ( $T_m$ ) (pico) en todas las temperaturas del gradiente, lo que demuestra la existencia de un producto de amplificación único y específico (DNAs).

A continuación, fueron purificados y secuenciados 10 productos de PCR para obtener DNA con genotipos conocidos que sirvieran como muestras control (HS y HM), utilizando los *primers* citados en la Tabla 16. La secuenciación fue realizada en el secuenciador automático ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems®) mediante electroforesis capilar y utilizando como reactivo el ABI PRISM® BigDye<sup>TM</sup> Terminator v 3.0 Cycle Sequencing kit.

La **segunda etapa** de la optimización consistió en una PCR con gradiente de temperatura para evaluar el funcionamiento de las sondas y determinar la temperatura de hibridación o *annealing* ( $T_a$ ) más adecuada para llevar a cabo la discriminación alélica. Se utilizaron muestras de DNA genómico de un individuo homocigoto salvaje (HS) y otro heterocigoto (H) previamente secuenciadas, con agua estéril como control negativo, para cada temperatura testada. La mezcla de reacción fue la misma que en la etapa anterior, cambiando los *primers* por las sondas. El protocolo térmico consistió en 1 ciclo a 95°C durante 3 minutos, seguido de 40 ciclos a 95°C durante 15 segundos y a 50-65°C (gradiente) durante 45 segundos. La temperatura más adecuada para la discriminación alélica resultó de 59,3°C (Figura 26).

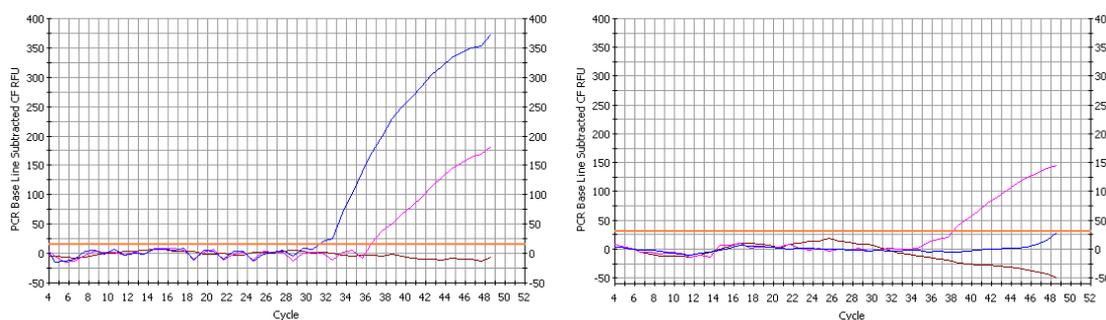


Figura 26. Optimización del ensayo para la determinación del rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR): discriminación a 59,3°C

Dcha.: Sonda salvaje (FAM-490). Se observa crecimiento de la muestra homocigota salvaje (azul) y, en menor medida, de la heterocigota (rosa), pero no del control negativo (marrón). Izda.: Sonda mutante (HEX-530). Muestra crecimiento medio de la muestra heterocigota (rosa), pero no de la homocigota salvaje (azul) ni del control negativo (marrón).

Una vez establecido el protocolo final, se realizó un primer ensayo de PCR a tiempo real con muestras desconocidas, más las 10 muestras previamente secuenciadas, incluyendo una HS y una H como controles positivos de ambos alelos por triplicado, como recomienda el fabricante para el análisis de los datos. Los resultados de la PCR

presentaron una concordancia del 100% con los de la secuenciación. En la Figura 27 se muestra un gráfico de discriminación alélica típico.

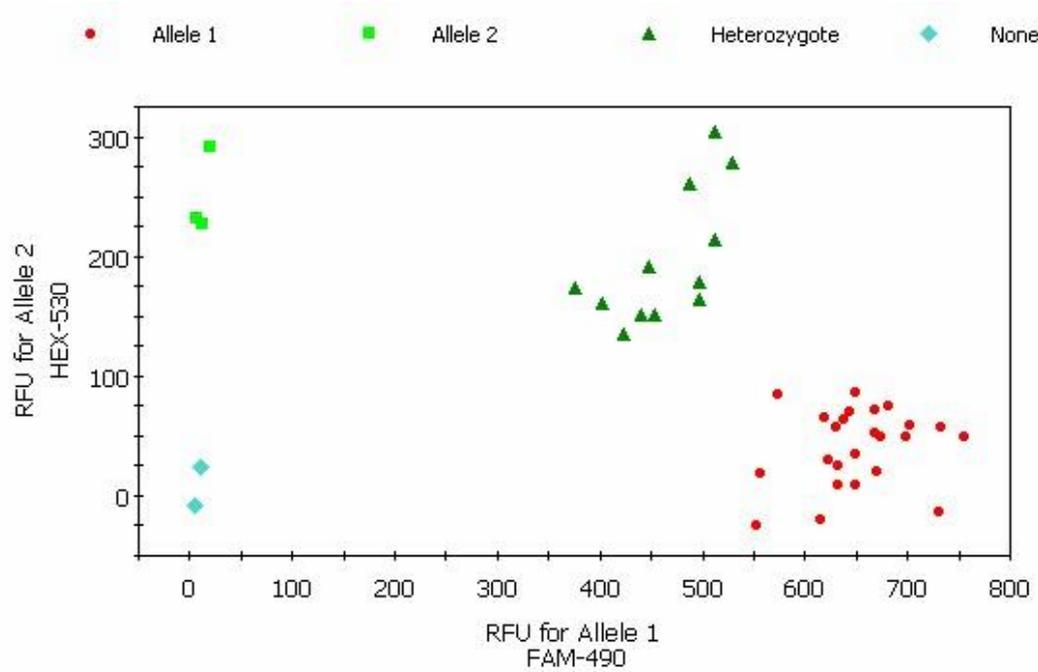


Figura 27. Discriminación alélica del SNP rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR): FAM-490 (Salvaje) vs. HEX-530 (Mutante)

#### 4.8.6. Expresión de los resultados de los SNPs en estudio

Sobre la base de anteriores estudios de asociación genética se han utilizado los siguientes modelos genéticos para determinar la diferencia en el índice de masa corporal:

- SNPs rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2):
  - Frecuencias genotípicas:
    - Modelo codominante (%): HS, H, HM.
    - Modelo dominante (%): HS, H+HM. Se realizará una agrupación de los genotipos con mutación en función de las necesidades analíticas impuestas por el tamaño muestral de los subgrupos.
  - Frecuencias alélicas. Se informará de la Frecuencia del alelo menos común (mutante) (%):  $\frac{1}{2} H + HM$ .
- SNP rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR):
  - Frecuencias genotípicas:
    - Modelo codominante (%): HS, H, HM.
    - Modelo dominante (%): HS, H+HM. Se realizará una agrupación de los genotipos con mutación en función de las necesidades analíticas impuestas por el tamaño muestral de los subgrupos.
  - Frecuencias alélicas. Se informará de la Frecuencia del alelo menos común (mutante) (%):  $\frac{1}{2} H + HM$ .
- Interacción de los SNPs rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos tipo 2 (FABP2) y rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR) (% e IC95%): No mutación, mutación aislada de FABP, mutación aislada de LEPR, mutación de FABP+LEPR.

---

## **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **5.1. Recogida y tratamiento de los datos**

Para la recogida de los datos se ha confeccionado una base de datos en el programa SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). Los datos serán introducidos por una sola persona y revisados por un experto. El análisis estadístico se realizará, tras su depuración, en el mismo programa. La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

### **5.2. Estadística descriptiva**

La normalidad de las variables cuantitativas ha sido establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal serán descritas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las de distribución no normal y/o discretas como mediana y rango intercuartílico. Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se calcularán los Intervalos de Confianza al 95% (IC95%) de las frecuencias genotípicas y alélicas de los SNP en estudio y de los grupos de interacción. Finalmente, se utilizarán histogramas de frecuencia (distribución), barras de error (variables normales) o diagramas de cajas (variables no normales) para representar las variables cuantitativas y gráficos de barras o de sectores para las cualitativas.

### **5.3. Estadística analítica o inferencial. Análisis bivalente**

- Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2

categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada  $<5$  en más del 20% de las casillas).

- Para estudiar las diferencias entre medias independientes se utilizará la prueba de la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney, dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la *H* de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

Se considerará un nivel de significación de  $p \leq 0,05$  para todas las pruebas utilizadas.

#### 5.4. Regresión logística

Se realizarán análisis de regresión logística para determinar la asociación de la edad, el sexo, los constituyentes del SM (excepto el que esté en estudio) y el genotipo (grupo HS, mutación aislada rs1799883 de la FABP2, mutación aislada rs8179183 del LEPR, mutación conjunta rs1799883 de la FABP2 y rs8179183 del LEPR) a las siguientes variables dependientes:

- Obesidad ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ).
- HTA (criterio SM).
- Alteración de la glucemia (criterio SM).
- Alteración de los triglicéridos (criterio SM).
- Alteración del colesterol HDL (criterio SM).
- Síndrome metabólico.

Para cada modelo se determinarán el nivel de significación, el porcentaje correcto de clasificación y el área bajo la curva de la probabilidad pronosticada, calculada mediante curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC), así como los OR con IC95% y nivel de significación de las variables independientes incluidas en el modelo.

## 6. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica principal se realizó a través de la página de Internet **PubMed** (que puede consultarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), un recurso libre desarrollado y mantenido por el Centro Nacional para la Biotecnología de la Información (*National Center for Biotechnology Information*, NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina (*National Library of Medicine*, NLM) de los Estados Unidos, localizada en los Institutos Nacionales de la Salud (*National Institutes of Health*, NIH).

La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH (*Medical Subject Headings*). Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos (booleanos) e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (2006-2016), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y “artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (*Patients, Intervention, Control, Outcome*), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia. Los metanálisis, las revisiones sistemáticas y las guías de práctica clínica fueron revisados específicamente.

Además, se realizaron búsquedas secundarias en las bases de datos COCHRANE y EMBASE, utilizando las mismas estrategias, adaptadas a las características específicas de dichas bases.

Para la revisión de aspectos genéticos se utilizaron las siguientes bases de datos:

- **dbSNP** (*Database of Single Nucleotide Polymorphisms*), una base de datos sobre polimorfismos de un solo nucleótido y otras variaciones genéticas de pequeña escala, que puede consultarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.
- **OMIM** (*Online Mendelian Inheritance in Man*), un compendio de genes y fenotipos genéticos humanos, editado en el Instituto McKusick-Nathans de Medicina Genéti-

ca, de la Escuela Universitaria de Medicina Johns Hopkins, bajo la dirección del Dr. Ada Hamosh, que puede consultarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

La revisión bibliográfica fue realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos.

La revisión fue completada con trabajos localizados en las fuentes anteriores, la consulta de libros de texto actualizados de referencia en el tema tratado y la comunicación personal con expertos.

Para la redacción de las referencias bibliográficas se utilizó el denominado estilo Vancouver, recomendado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*, ICMJE), cuyos Requerimientos de uniformidad para manuscritos, revisados en diciembre de 2014, pueden encontrarse en <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (acceso 07/07/2015), con ejemplos de las referencias más típicamente utilizadas en artículos científicos disponibles en [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) (acceso 07/07/2015).

## 7. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, que propone principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, en junio de 1964, enmendada en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 y 2013 (64ª Asamblea General).

Se ha contado con la aprobación de la Comisión de Investigación y del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega-Área de Salud de Valladolid Oeste.

Se ha obtenido un consentimiento informado de todos los pacientes para la participación en el estudio, la obtención de muestras biológicas y la realización de pruebas genéticas.

Los datos han sido registrados en la Agencia Nacional de Protección de Datos, cumpliéndose la normativa vigente sobre Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre). Se ha cumplido, así mismo, con la normativa vigente sobre Biobancos y Muestras biológicas humanas (RD 1716/2011).

No ha existido conflicto de intereses en la realización del trabajo.

Este estudio ha sido financiado parcialmente por la Gerencia Regional de Salud-Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León a través de la siguiente beca:

- GRS 451/A/10. *Efecto de la interacción de los SNPs Ala54Thr de la Fatty Acid Binding Protein 2 (FABP2) y Lys656Asn del Receptor de la Leptina sobre parámetros antropométricos y de riesgo cardio-vascular en pacientes obesos*. IP: Manuel González Sagrado. Coinvestigadores: Rosa Conde Vicente, Daniel de Luis Román. Organismo financiador: Gerencia Regional de Salud, Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León. Duración: 3 años.

## **8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Se recogen a continuación las limitaciones previsibles del estudio.

### 1. Limitaciones propias del diseño del estudio:

- La limitación principal de un estudio transversal de asociación cruzada realizado en práctica clínica real es la falta de una secuencia temporal que impide la evaluación de relaciones causa-efecto, si bien permite la evaluación de la práctica clínica real y la exploración de las asociaciones presentes.
- El carácter puntual (transversal) del estudio no tiene en cuenta la posible variabilidad en el tiempo de las mediciones. Esta limitación ha sido minimizada en nuestro estudio, en lo que se refiere a la variable principal, al considerar como criterio de inclusión la estabilidad del peso corporal en las dos últimas semanas.
- La coexistencia de factores de confusión es especialmente importante en el caso de la obesidad, enfermedad crónica de larga duración, asociada a otras enfermedades crónicas (espectro clínico del síndrome metabólico) e influenciada por numerosos factores ambientales y genéticos. Esta limitación ha sido minimizada en lo posible, tanto en la recogida de datos (incluyendo como variables todos los factores de confusión medibles descritos en la bibliografía), como en el análisis e interpretación de los resultados (utilizando técnicas de estratificación y estadística multivariante).

2. Limitaciones relacionadas con las características de la enfermedad o factores en estudio:

- El bajo tamaño muestral de los subgrupos de homocigotos mutantes podría alterar la potencia y validez del estudio en dichos subgrupos. Para limitar este problema se ha utilizado como alternativa un análisis sobre modelo dominante, en el que se han comparado el grupo de homocigotos salvajes (HS) con el resultante de la agrupación de heterocigotos y homocigotos mutantes (H+HM).
- El efecto de los polimorfismos genéticos en estudio es de baja intensidad, pudiendo éste quedar enmascarado por la posibilidad de interacción gen-gen (si otros genes no contemplados en el estudio presentan efectos antagónicos).



## **RESULTADOS**

---



## 1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIA POR EDAD Y SEXO

### 1.1. Número de pacientes, edad y sexo

Se incluyeron en el estudio 1039 pacientes, de los cuales 300 eran hombres (28,9%) y 739 mujeres (71,1%). La edad presentó una distribución no normal (Figura 28), con media de  $44,6 \pm 15,3$  años, mediana de 45 y rango de 13 a 84, siendo significativamente mayor en las mujeres ( $45,4 \pm 15,5$  frente a  $42,4 \pm 14,6$  años;  $p = 0,003$ ).

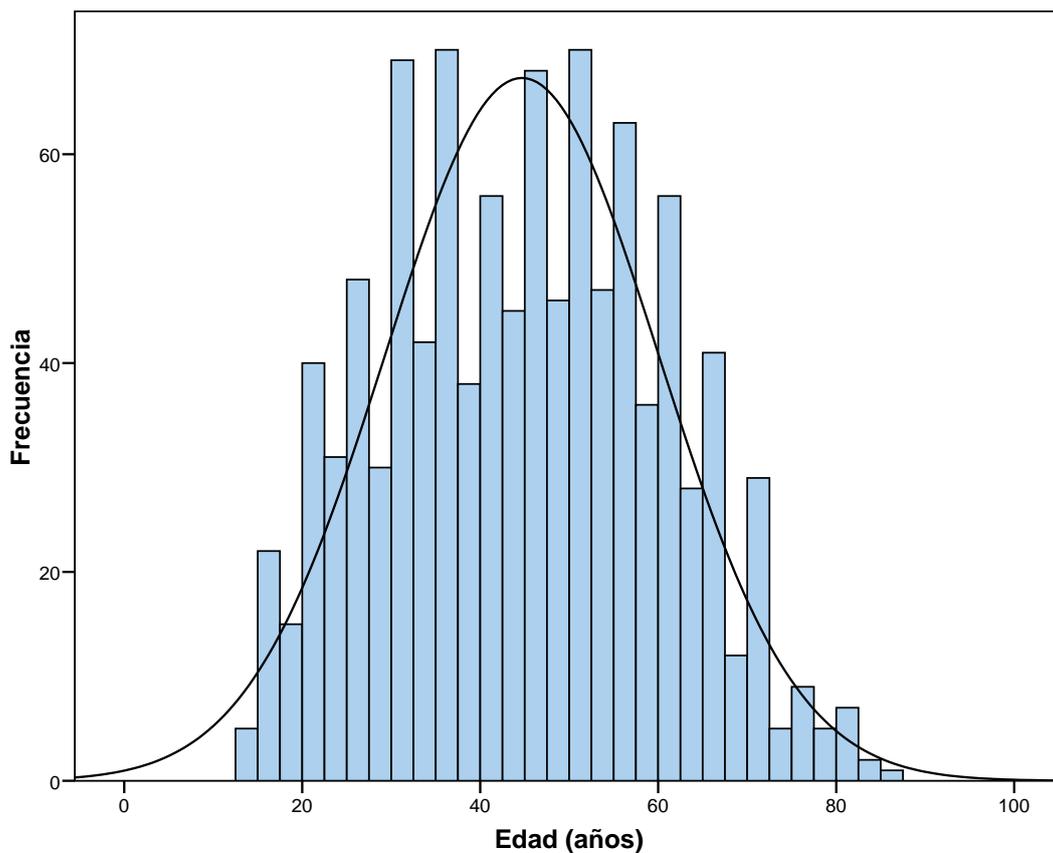


Figura 28. Distribución de la variable edad

## 1.2. Medidas antropométricas e impedanciometría

Las medidas antropométricas y por impedanciometría de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en las Tablas 18 y 19.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC entre hombres y mujeres. El resto de las variables estudiadas presentaron diferencias explicables por el género (con valores más altos de peso, talla, PC, ICC, CMB, MLG y GMB en el hombre y valores más altos de perímetro de cadera, PT y MG en la mujer).

Por otra parte, el IMC, el PC y el ICC fueron ligeramente superiores en los mayores de 45 años ( $p = 0,024$ ,  $0,003$  y  $<0,001$ , respectivamente), mientras que el PT, la MLG, y el GMB fueron inferiores en el grupo de mayor edad, sin relevancia clínica en ningún caso.

**Tabla 18. Medidas antropométricas e impedanciométricas. Diferencias por sexo**

Variable	Global	Hombre	Mujer	Sig.
Peso (kg)*	96,6 ± 18,2	107,7 ± 17,6	92 ± 16,5	<0,001
Talla (m)*	1,63 ± 0,09	1,72 ± 0,08	1,59 ± 0,07	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	36,4 ± 5,8	36,3 ± 5,2	36,4 ± 6	0,761
PC (cm)	111,4 ± 13,9	118,2 ± 12,2	108,6 ± 13,6	<0,001
Perímetro cadera (cm)*	120,4 ± 11,4	118,3 ± 10,3	121,2 ± 11,7	<0,001
ICC	0,93 ± 0,09	1 ± 0,08	0,89 ± 0,08	<0,001
PT (mm)	29,9 ± 7,7	26 ± 8,5	31,3 ± 6,8	<0,001
CB (cm)*	36 ± 4,2	36,1 ± 3,6	36 ± 4,4	0,750
CMB (cm)*	26,6 ± 3,7	27,9 ± 3,4	26,1 ± 3,6	<0,001
MG (kg)*	40,4 ± 12,7	33,4 ± 10,1	43 ± 12,5	<0,001
MLG (kg)*	51,7 ± 14,9	64,8 ± 19	46,6 ± 8,5	<0,001
GMB (kcal)*	1638,1 ± 386,5	1930,1 ± 337,9	1526,4 ± 343,3	<0,001

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricipital.

## RESULTADOS

Tabla 19. Medidas antropométricas e impedanciométricas. Diferencias por edad				
Variable	Global	≤ 45 años	> 45 años	Sig.
Peso (kg)*	96,5 ± 18,2	99,3 ± 19	93,6 ± 17	<0,001
Talla (m)*	1,63 ± 0,09	1,66 ± 0,09	1,59 ± 0,09	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	36,4 ± 5,8	36 ± 5,7	36,8 ± 5,9	0,024
PC (cm)	111,4 ± 13,9	110,2 ± 14,4	112,8 ± 13,2	0,003
Perímetro cadera (cm)*	120,3 ± 11,4	120,5 ± 11,1	120,2 ± 11,7	0,656
ICC	0,92 ± 0,09	0,91 ± 0,09	0,94 ± 0,09	<0,001
PT (mm)	29,8 ± 7,7	30,7 ± 7,3	29,2 ± 7,9	0,008
CB (cm)*	36 ± 4,2	36,1 ± 4,1	35,9 ± 4,3	0,517
CMB (cm)*	26,6 ± 3,6	26,5 ± 3,6	26,7 ± 3,7	0,439
MG (kg)*	40,3 ± 12,6	40,4 ± 13	40,3 ± 12,4	0,801
MLG (kg)*	51,8 ± 14,9	53,1 ± 16,1	50,3 ± 13,3	0,003
GMB (kcal)*	1626,6 ± 305,1	1696,3 ± 397,8	1580,2 ± 366,2	<0,001

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricúspital.

La distribución de las variables antropométricas e impedanciométricas se muestra en las Figuras 29 y 30.

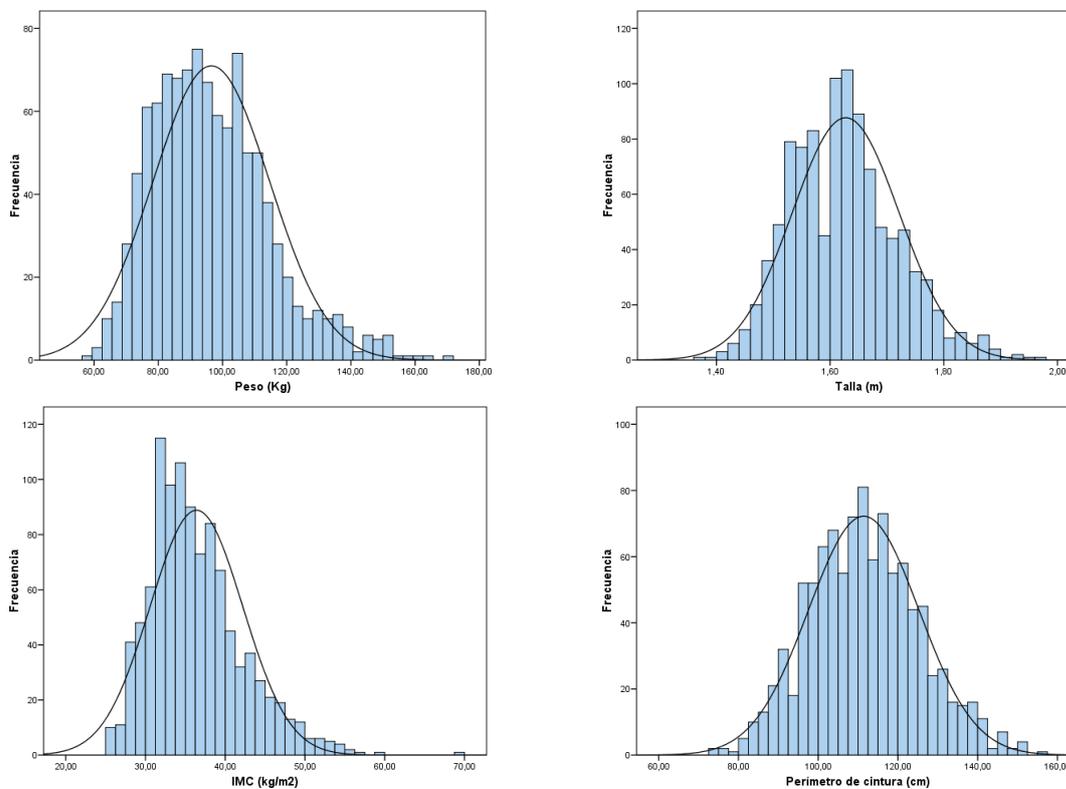


Figura 29. Distribución de las variables antropométricas e impedanciométricas (1)  
Peso, talla, índice de masa corporal y perímetro de la cintura.

## RESULTADOS

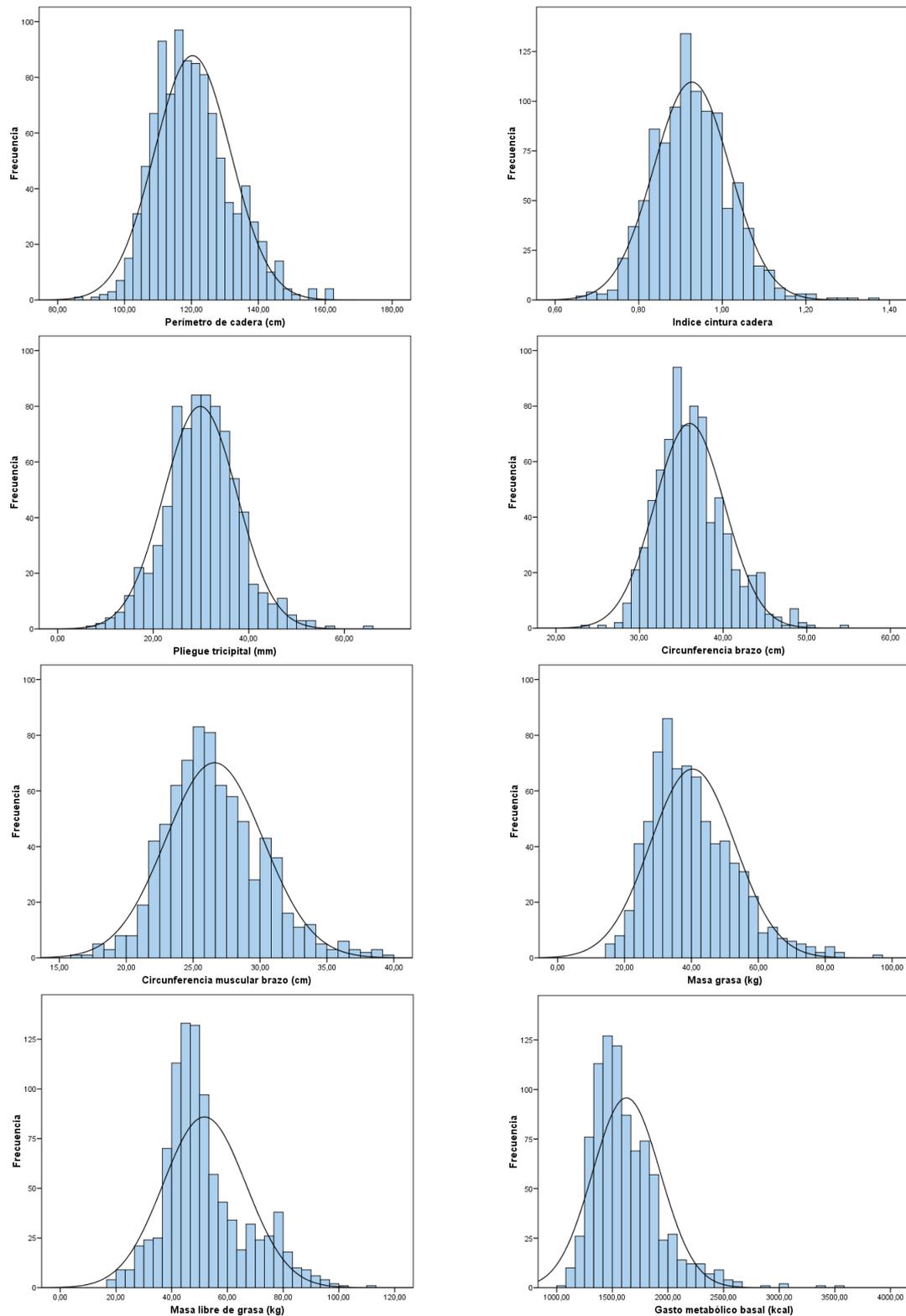


Figura 30. Distribución de las variables antropométricas e impedanciométricas (2)

Perímetro de cadera, índice cintura cadera, pliegue tricútipal, circunferencia del brazo, circunferencia muscular del brazo, masa grasa, masa libre de grasa y gasto metabólico basal.

La distribución del IMC mediante la clasificación de la SEEDO se muestra en la Tabla 20-1. La mayor frecuencia correspondió a la obesidad tipo I y II (67,1%). Existieron diferencias significativas por sexo ( $p < 0,001$ ), con predominio de la mujer en el sobrepeso y la obesidad tipo III y del varón en la obesidad I-II. Así mismo, existieron diferencias significativas por grupos de edad ( $p = 0,045$ ), siendo la obesidad tipo I más frecuente en los más jóvenes y la obesidad tipo III más frecuente en los mayores de 45 años. La relación entre la edad y los grupos SEEDO en ambos sexos se recoge en la Tabla 20-2. El análisis mostró diferencias estadísticamente significativas en los grupos II y III de obesidad, con edades más altas en el sexo femenino. Así mismo, existieron diferencias estadísticamente significativas en las mujeres, que mostraron edades crecientes a medida que aumentaba el grado de obesidad.

**Tabla 20-1. Clasificación de la SEEDO. Diferencias por sexo\* y edad\*\***

Variable	Global	Hombre	Mujer	≤ 45 años	> 45 años
Sobrepeso I	15 (1,4%)	0 (0%)	<b>15 (2%)*</b>	12 (2,2%)	3 (0,6%)
Sobrepeso II	93 (9%)	15 (5%)	<b>78 (10,6%)</b>	47 (8,7%)	46 (9,2%)
Obesidad I	<b>381 (36,7%)</b>	<b>129 (43%)</b>	252(34,1%)	<b>213 (39,6%)</b>	167 (33,5%)
Obesidad II	<b>316 (30,4%)</b>	<b>101 (33,7%)</b>	215(29,1%)	159 (29,6%)	156 (31,3%)
Obesidad III	207(19,9%)	48(16%)	<b>159 (21,5%)</b>	94 (17,5%)	<b>113 (22,6%)</b>
Obesidad IV	27(2,6%)	7 (2,3%)	20(2,7%)	13 (2,4%)	14 (2,8%)

SEEDO, Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad. (\*):  $p < 0,001$ ; (\*\*):  $p = 0,045$ .

**Tabla 20-2. Relación entre la edad y los grupos de obesidad según la SEEDO**

Variable	Global*	Hombre**	Mujer***	Sig.
Sobrepeso I	35,3 ± 11,7	-	35,3 ± 11,7	-
Sobrepeso II	41,6 ± 15,3	42,3 ± 14,6	41,5 ± 15,5	0,866
Obesidad I	43,5 ± 14,9	42,6 ± 15,3	44 ± 14,7	0,398
Obesidad II	45,1 ± 15,9	41,9 ± 14,3	46,5 ± 16,4	0,012
Obesidad III	47,4 ± 14,6	43,2 ± 14,2	48,7 ± 14,6	0,024
Obesidad IV	46,1 ± 16,2	39,9 ± 14,6	48,3 ± 16,4	0,229

SEEDO, Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad. (\*):  $p = 0,002$ ; (\*\*): 0,973; (\*\*\*):  $p < 0,001$

### 1.3. Hábitos

Los hábitos de salud de nuestros pacientes en relación al tabaco, ingesta alcohólica y ejercicio físico aparecen en las Tablas 21 y 22. Los hombres fumaban ( $p=0,063$ , tendencia estadísticamente no significativa) y bebían ( $p=0,001$ ) con mayor frecuencia que las mujeres y en más cantidad que éstas. Por otro lado, la frecuencia del hábito tabáquico fue significativamente más alta en los más jóvenes. Estas tres variables mostraron pérdidas de datos superiores al 15%.

**Tabla 21. Hábitos (1). Diferencias por sexo**

Variable	N	Global	Hombre	Mujer	Sig.
Hábito tabaco	748**	140 (18,7%)	46 (23,1%)	94 (17,1%)	0,063
Tabaco (Nº cigarrillos / día)*	140	13,2 ± 8,6	14,3 ± 10	12,6 ± 7,8	0,317
Hábito alcohol	700**	123 (17,6%)	61 (32,8%)	62 (12,1%)	<0,001
Alcohol (mL/sem)*	123	214,1 ± 288,4	288,7 ± 365,5	131,9 ± 126,2	0,005
Hábito Ejercicio	743**	249 (33,5%)	71 (35,5%)	178 (32,8%)	0,486
Ejercicio (horas / sem)*	249	4 ± 2,8	4 ± 2,7	4 ± 2,9	0,928

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos >15%.

**Tabla 22. Hábitos (2). Diferencias por edad**

Variable	N	Global	≤ 45 años	> 45 años	Sig.
Hábito tabaco	748**	140 (18,7%)	89 (25,1%)	51 (13%)	<0,001
Tabaco (Nº cigarrillos / día)*	140	13,2 ± 8,6	13,4 ± 8,4	13,6 ± 9	0,711
Hábito alcohol	700**	125 (12,1%)	55 (16,8%)	68 (18,3%)	0,600
Alcohol (mL/sem)*	123	214,1 ± 288,4	175,7 ± 223,9	243,9 ± 328,5	0,241
Hábito Ejercicio	743**	252 (24,3%)	110 (31,2%)	139 (35,6%)	0,196
Ejercicio (horas / sem)*	249	4 ± 2,8	3,8 ± 2,7	4 ± 2,8	0,638

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos >15%.

### 1.4. Parámetros generales de laboratorio

Los valores de laboratorio correspondientes a la bioquímica general se muestran en las Tablas 23 (diferencias por sexo) y 24 (diferencias por edad) y sus distribuciones en las Figuras 31 y 32. En los hombres existieron valores significativamente más altos de proteínas totales, creatinina, ácido úrico, GOT, GPT, GGT y bilirrubina total. Por su parte, los linfocitos, las proteínas totales y la GPT fueron significativamente más altos en el grupo de menor edad, mientras que la urea lo fue en el de sujetos mayores de 45 años. Ninguna de estas diferencias estadísticas tuvo relevancia clínica.

Tabla 23. Bioquímica general. Diferencias por sexo					
Variable	N	Global	Hombre	Mujer	Sig.
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /mL)*	764**	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,7	2,3 ± 0,6	0,208
Proteínas totales (g/dL)*	757**	7,4 ± 0,4	7,45 ± 0,43	7,33 ± 0,45	0,014
Urea (mg/dL)*	756**	36,1 ± 10,7	36,1 ± 9,1	36,1 ± 11,2	0,950
Creatinina (mg/dL)*	753**	0,88 ± 0,2	1,02 ± 0,19	0,84 ± 0,19	<0,001
Ácido úrico (mg/dL)*	751**	5,5 ± 1,4	6,6 ± 1,4	5,1 ± 1,2	<0,001
GOT (UI/L)*	997	23,1 ± 10,8	26,6 ± 13,6	21,7 ± 9,1	<0,001
GPT (UI/L)*	997	30,3 ± 23,6	41,4 ± 34,6	25,9 ± 15,2	<0,001
GGT (UI/L)*	962	32,9 ± 42	45,4 ± 46,3	27,8 ± 39	<0,001
Fosfatasa Alcalina (UI/L)*	750**	75,6 ± 25	75,2 ± 27,8	75,7 ± 23,9	0,810
Bilirrubina total (mg/dL)*	749**	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	<0,001

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos > 15%. GGT, gamma-glutamyl-transferasa; GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica.

Tabla 24. Bioquímica general. Diferencias por edad					
Variable	N	Global	≤ 45 años	> 45 años	Sig.
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /mL)*	764**	2,3 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,1 ± 0,6	<0,001
Proteínas totales (g/dL)*	757**	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,4	7,3 ± 0,4	0,001
Urea (mg/dL)*	756**	36,1 ± 10,7	31,5 ± 7,3	40,2 ± 11,6	<0,001
Creatinina (mg/dL)*	753**	0,88 ± 0,2	0,87 ± 0,17	0,9 ± 0,23	0,064
Ácido úrico (mg/dL)*	751**	5,5 ± 1,4	5,5 ± 1,4	5,6 ± 1,5	0,227
GOT (UI/L)*	997	23,1 ± 10,8	22,9 ± 10,3	23,3 ± 11,3	0,508
GPT (UI/L)*	997	30,3 ± 23,6	31,8 ± 22	28,7 ± 25,1	0,038
GGT (UI/L)*	962	32,9 ± 42	32,1 ± 49,1	33,7 ± 33	0,559
Fosfatasa Alcalina (UI/L)*	750**	75,6 ± 25	73,4 ± 25,8	77,5 ± 24,1	0,029
Bilirrubina total (mg/dL)*	749**	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,026

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos > 15%. GGT, gamma-glutamyl-transferasa; GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica.

## RESULTADOS

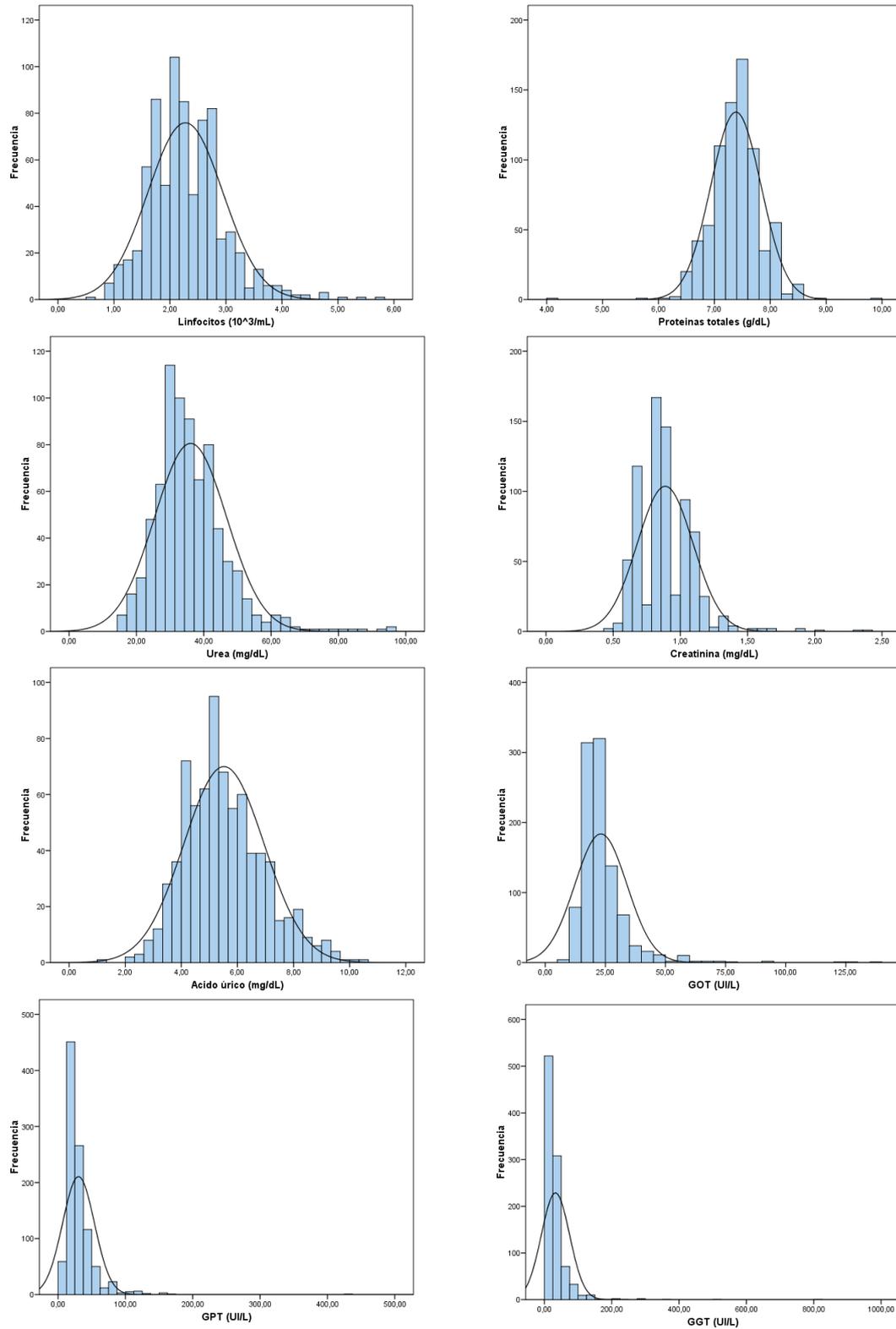


Figura 31. Distribución de las variables bioquímicas generales (1)

Linfocitos, proteínas totales, urea, creatinina, ácido úrico, GOT, GPT y GGT.

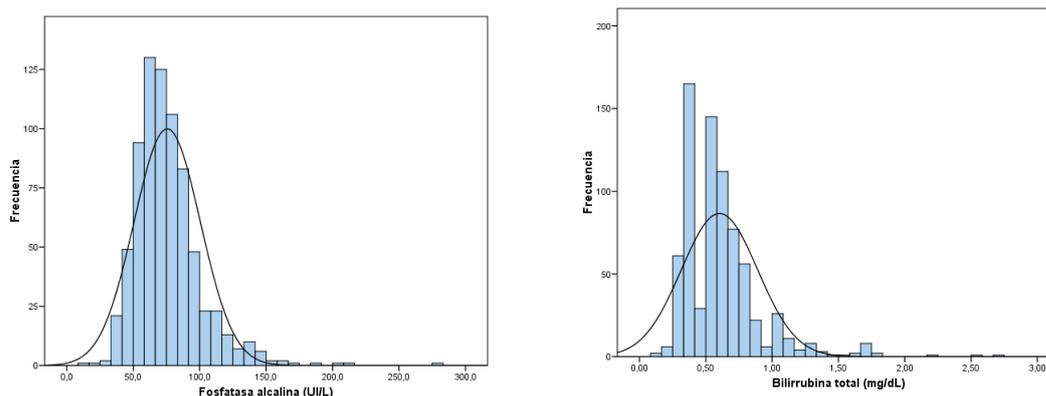


Figura 32. Distribución de las variables bioquímicas generales (2)

Fosfatasa alcalina y bilirrubina total.

### 1.5. Adipocitoquinas

En lo que se refiere a las adipocitoquinas determinadas, se encontraron valores significativamente más altos de leptina, adiponectina y resistina en la mujer (Tabla 25-1) y de resistina en el grupo menor de 45 años (Tabla 25-2). Los histogramas que muestran la distribución de estas variables han sido recogidos en la Figura 33. La leptina, la adiponectina y el TNF $\alpha$  presentaron pérdidas superiores al 15%.

**Tabla 25-1. Adipocitoquinas. Diferencias por sexo**

Variable	N	Global	Hombre	Mujer	Sig.
Leptina (ng/mL)*	574**	64,5 $\pm$ 66,7	31,3 $\pm$ 28,3	76 $\pm$ 72,1	<0,001
Adiponectina (ng/mL)*	578**	21,2 $\pm$ 41,4	11,2 $\pm$ 10,2	24,6 $\pm$ 47,1	<0,001
Resistina (ng/mL)*	953	5,1 $\pm$ 3,6	4,8 $\pm$ 2,7	5,3 $\pm$ 3,9	0,029
TNF $\alpha$ (pg/mL)*	398**	10,3 $\pm$ 23,8	11,4 $\pm$ 25,4	9,9 $\pm$ 23,2	0,580

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos > 15%. TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

**Tabla 25-2. Adipocitoquinas. Diferencias por edad**

Variable	N	Global	$\leq$ 45 años	> 45 años	Sig.
Leptina (ng/mL)*	574**	64,5 $\pm$ 66,7	64,3 $\pm$ 63,5	64,6 $\pm$ 69,2	0,955
Adiponectina (ng/mL)*	578**	21,2 $\pm$ 41,4	19,9 $\pm$ 50,8	22,3 $\pm$ 31,8	0,488
Resistina (ng/mL)*	953	5,1 $\pm$ 3,6	5,5 $\pm$ 3,8	4,7 $\pm$ 3,2	0,001
TNF $\alpha$ (pg/mL)*	398**	10,3 $\pm$ 23,8	8,7 $\pm$ 18	11,6 $\pm$ 27,7	0,230

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos > 15%. TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

## RESULTADOS

---

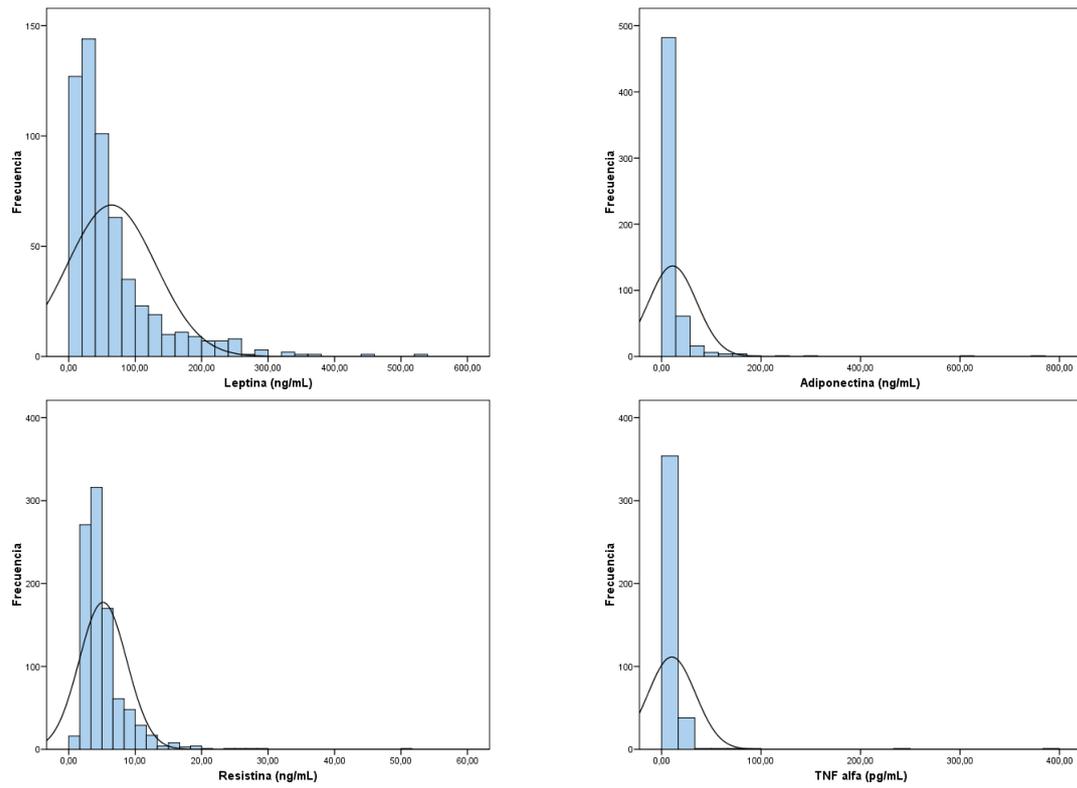


Figura 33. Distribución de las variables relativas al metabolismo del adipocito  
Leptina, adiponectina, resistina y TNF $\alpha$ .

## 2. DIFERENCIAS POR GRADO DE OBESIDAD

En la Tabla 26-1 se recogen las variables demográficas, antropométricas y clínicas de los pacientes en relación a su grado de obesidad según la clasificación SEEDO. Todas ellas mostraron diferencias estadísticamente significativas, exceptuando el consumo de tabaco y alcohol. Como cabría esperar, la edad, las variables antropométricas, la tensión arterial y el ejercicio físico mostraron una relación directa con el grado de obesidad. El sexo masculino fue más frecuente en los grados I y II de obesidad.

**Tabla 26-1. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por grado de obesidad (SEEDO)**

Variable	Sobrepeso I	Sobrepeso II	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad IV	Sig.
Sexo varón	0 (0%)	15 (16,1%)	129 (33,9%)	101 (32%)	48 (23,2%)	7 (25,9%)	<0,001
Edad (años)*	35,3 ± 11,7	41,6 ± 15,3	43,5 ± 14,9	45,1 ± 15,9	47,4 ± 14,6	46,1 ± 15,8	0,002
Peso (kg)*	67,5 ± 4,8	76,2 ± 7,9	87,9 ± 11,1	99,6 ± 12,6	114 ± 15,7	135,6 ± 13,1	<0,001
Talla (m)*	1,61 ± 0,06	1,62 ± 0,08	1,64 ± 0,09	1,63 ± 0,09	1,61 ± 0,09	1,59 ± 0,08	0,010
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	26 ± 0,5	28,7 ± 0,8	32,7 ± 1,4	37,4 ± 1,4	43,8 ± 2,7	53,5 ± 3,7	<0,001
PC (cm)	84,4 ± 6	94,4 ± 8,2	104,8 ± 8,8	114,7 ± 9,3	124,5 ± 10,3	139,1 ± 10,2	<0,001
Perímetro cadera (cm)*	103,5 ± 5	108,1 ± 6,1	114 ± 6,4	121,8 ± 7,1	133,7 ± 8,2	142,4 ± 12,2	<0,001
ICC	0,82 ± 0,06	0,88 ± 0,11	0,92 ± 0,08	0,94 ± 0,09	0,93 ± 0,08	0,96 ± 0,1	<0,001
PT (mm)	25,1 ± 6	26,2 ± 5,8	27,9 ± 6,8	30,6 ± 7,2	34,5 ± 7,6	38 ± 11,6	<0,001
CB (cm)*	31,4 ± 3,1	31,9 ± 3,3	34,2 ± 2,9	37,0 ± 2,9	39,9 ± 3,7	43,5 ± 3,4	<0,001
CMB (cm)*	23,5 ± 3,2	23,7 ± 3,3	25,4 ± 2,9	27,4 ± 3,1	29,1 ± 3,5	31,2 ± 3,	<0,001
MG (kg)*	24 ± 4	28,3 ± 5	33,9 ± 6,6	41,8 ± 8,7	54,5 ± 9,9	69,2 ± 12,7	<0,001
MLG (kg)*	38,3 ± 9,4	44,7 ± 11,5	48,4 ± 14,6	54,3 ± 14,7	56,7 ± 13,4	66,1 ± 15,3	<0,001
GMB (kcal)*	1439,2 ± 282,1	1546,6 ± 367,1	1640,2 ± 492,2	1647,2 ± 271,5	1664,8 ± 326,9	1812,1 ± 297,5	0,012
TAS (mmHg)*	116,6 ± 20,7	121,4 ± 11,9	124,4 ± 14,9	129,8 ± 14,5	134,9 ± 15,6	134,3 ± 16	<0,001
TAD (mmHg)*	72,3 ± 10,2	77,7 ± 7,8	79,5 ± 9,7	82,2 ± 9,2	85,9 ± 11,6	85,3 ± 9,2	<0,001
Tabaco	3 (25%)	15 (17,9%)	51 (19,1%)	45 (19,5%)	21 (15,4%)	5 (27,8%)	0,792
Alcohol	2 (18,2%)	18 (23,4%)	40 (16,2%)	35 (16,1%)	24 (18,6%)	4 (22,2%)	0,727
Ejercicio	5 (41,7%)	38 (45,2%)	97 (36,5%)	79 (34,3%)	25 (18,8%)	5 (27,8%)	0,001

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricúspital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

En la Tabla 26-2 se recogen las variables de laboratorio (incluyendo adipocitoquinas) en función del grado de obesidad de los pacientes. Todas las variables relativas al metabolismo de la glucosa presentaron diferencias significativas, con valores crecientes a medida que aumenta el grado de obesidad, en la insulina, el HOMA-IR, la HbA1C y la

RESULTADOS

PCR. En cuanto a los lípidos plasmáticos, los triglicéridos aumentaron significativamente con el grado de obesidad, mientras que el HDL descendió de la misma manera. Respecto a la analítica de rutina, el ácido úrico, la GPT y la Fosfatasa Alcalina aumentaron significativamente a medida que aumentaba el grado de obesidad. Finalmente, entre las adipocitoquinas, la leptina aumentó y la adiponectina disminuyó, mientras que la resistina y el TNF $\alpha$  no mostraron variaciones significativas.

**Tabla 26-2. Variables de laboratorio. Diferencias por grado de obesidad (SEEDO)**

Variable	Sobrepeso I	Sobrepeso II	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Obesidad IV	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	86,6 ± 13,1	100,4 ± 35,1	98 ± 18,1	102,5 ± 23,3	102,6 ± 16,4	100,3 ± 17,6	0,010
Insulina ( $\mu$ UI/mL)*	9,7 ± 5,6	10,3 ± 5,8	13,2 ± 10,6	16,2 ± 10	19,7 ± 15,5	23,5 ± 19,9	<0,001
HOMA-IR*	2 ± 1,2	2,3 ± 1	3,3 ± 3,4	4,2 ± 3,1	5,1 ± 4,5	5,9 ± 1,1	<0,001
Hemoglobina A1c (%)*	4,4 ± 0,3	4,9 ± 1,4	4,9 ± 0,8	5,1 ± 0,9	5,2 ± 0,7	5,3 ± 0,8	0,036
PCR (mg/dL)*	5,1 ± 7,1	3,9 ± 4,3	4,4 ± 6	5,8 ± 6,8	6,9 ± 6,3	14,8 ± 21,1	<0,001
Colesterol total (mg/dL)*	186,9 ± 25,3	200,2 ± 43,4	203 ± 39,7	200,6 ± 40,7	202,5 ± 37,3	189,1 ± 38,8	0,395
Triglicéridos (mg/dL)*	81,8 ± 30,7	106,4 ± 58,7	122,9 ± 67,2	132,1 ± 69,4	134,4 ± 69,1	140 ± 72,9	0,001
HDL-Colesterol (mg/dL)*	66 ± 22,6	54,6 ± 12,8	52,4 ± 14,3	50,4 ± 13,2	51,5 ± 11,8	50,4 ± 13	0,001
LDL-Colesterol (mg/dL)*	105,8 ± 20,2	124,2 ± 37,3	126 ± 35	123,4 ± 35,8	125,1 ± 31,2	109,8 ± 34,7	0,129
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	7,6 ± 5,3	28,1 ± 30,1	28,2 ± 32,3	33,1 ± 40,6	38,9 ± 52,4	33,5 ± 38,1	0,469
Linfocitos ( $10^3$ /mL)*	1,9 ± 0,5	2,2 ± 0,8	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,7	2,5 ± 0,9	0,177
Proteínas totales (g/dL)*	7,5 ± 0,5	7,4 ± 0,6	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,5	7,4 ± 0,4	7,5 ± 0,5	0,521
Urea (mg/dL)*	29,8 ± 9,6	34,5 ± 7,4	35,6 ± 9,5	36,4 ± 11,3	37,9 ± 12,5	36,7 ± 15,5	0,056
Creatinina (mg/dL)*	0,8 ± 0,13	0,89 ± 0,18	0,89 ± 0,21	0,89 ± 0,22	0,87 ± 0,2	0,91 ± 0,32	0,640
A. úrico (mg/dL)*	4,5 ± 0,6	4,9 ± 1,2	5,3 ± 1,4	5,7 ± 1,4	6 ± 1,5	6,1 ± 1,4	<0,001
GOT (UI/L)*	16,8 ± 4,4	22,1 ± 12,4	23,3 ± 11,5	23,4 ± 10,7	23,6 ± 9,6	21,1 ± 5,1	0,241
GPT (UI/L)*	14,4 ± 7	26,3 ± 44,2	29,9 ± 20	31,2 ± 20,8	33,1 ± 21,6	27,7 ± 14,6	0,031
GGT (UI/L)*	15 ± 9,2	26,7 ± 30,6	33,7 ± 51	33,3 ± 37,7	34 ± 36,3	37,8 ± 27,3	0,427
F. Alcalina (UI/L)*	66,9 ± 18,6	70,6 ± 21,4	76,1 ± 28,5	74 ± 20,6	78,1 ± 22,1	95,8 ± 42,6	0,002
Bilirrubina total (mg/dL)*	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,2	0,166
Leptina (ng/mL)*	42,8 ± 19,7	55,8 ± 54,9	52,6 ± 51,9	62,2 ± 65,3	98 ± 90,8	78,9 ± 61	<0,001
Adiponectina (ng/mL)*	60,9 ± 67,4	27,2 ± 34,6	23,7 ± 59,3	15,5 ± 15,7	19,1 ± 27,4	22,4 ± 31,1	0,020
Resistina (ng/mL)*	6,5 ± 5,7	4,4 ± 2,2	5,1 ± 3,2	5,5 ± 4,7	4,9 ± 2,4	5,3 ± 2,4	0,062
TNF $\alpha$ (pg/mL)*	5,8 ± 5,4	15,2 ± 57,8	9,3 ± 21,2	8,3 ± 6,7	11,3 ± 13,1	12,9 ± 5,7	0,592

(\*) distribución no normal. GGT, Gamma-glutamyl-transferasa; GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva; TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

### 3. SÍNDROME METABÓLICO

#### 3.1. Prevalencia de Síndrome metabólico

El número de pacientes analizados para medir la prevalencia del Síndrome Metabólico fue de 977, lo que supuso unas pérdidas del 6% de la muestra original. La prevalencia del síndrome fue del 48,2% (IC95%, 45,1 – 51,3), siendo el factor constituyente más frecuente el perímetro de la cintura patológico en un 91,8% de los casos, seguido de la HTA (57,7%), la hiperglucemia (38%) y el descenso del colesterol-HDL (33,6%). El factor menos frecuente fue el que afectaba a la concentración plasmática de triglicéridos, que apareció solamente en un 24,9% (Tabla 27-1).

**Tabla 27-1. Síndrome metabólico (1): Resultados globales**

Variable	Media ± DE	Frecuencia	IC 95%
PC (cm)*	111,4 ± 13,9	954 (91,8%)	90,1 – 93,5
Triglicéridos (mg/dL)*	126,4 ± 67,9	259 (24,9%)	22,2 – 27,6
Colesterol-HDL (mg/dL)*	51,9 ± 13,5	349(33,6%)	30,7 – 36,5
TAS (mmHg)*	128 ± 15,5	600 (57,7%)	54,7 – 60,8
TAD (mmHg)*	81,5 ± 9,9		
Glucosa (mg/dL)*	100,4 ± 21,5	395 (38%)	35 – 41
<b>Síndrome metabólico</b>		<b>501 (48,2%)</b>	<b>45,1 – 51,3</b>

(\*): distribución no normal. HDL, High Density Protein; PC, Perímetro cintura; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

Considerando los pacientes con SM, la combinación de factores más frecuente fue la referida al PC, la TA y la Glucosa, en 123 casos (24,7%) (Tabla 27-2). En la Tabla 27-3 se recogen las frecuencias del número de factores por paciente.

**Tabla 27-2. Síndrome metabólico (2): Combinaciones de factores**

COMBINACIÓN	Frecuencia (%)
PC + HTA + Glucosa	123 (24,7%)
PC + HTA + HDL	53 (10,7%)
PC + HTA + Glucosa + HDL + TG	50 (10,1%)
PC + HTA+ Glucosa + HDL	49 (9,9%)

Tabla 27-3. Síndrome metabólico (3): Número de factores	
Nº DE FACTORES	Frecuencia (%)
0	22 (2,3%)
1	193 (19,8%)
2	261 (26,7%)
3	307 (31,4%)
4	144 (14,7%)
5	50 (5,1%)

## 3.2. Constituyentes del SM y otros parámetros relacionados

### 3.2.1. Perímetro de la cintura

Los valores medios del Perímetro de la cintura (ya mostrados en el apartado 1.2. de estos Resultados) aparecen en la Tabla 28-1. Las cifras fueron significativamente más altas en hombres y mayores de 45 años.

Tabla 28-1. Perímetro de la cintura. Diferencias por sexo y edad							
Variable	Global	Hombre	Mujer	Sig.	≤ 45 años	> 45 años	Sig.
PC (cm)	111,4 ± 13,9	118,2 ± 12,2	108,6 ± 13,6	<0,001	110,2 ± 14,4	112,8 ± 13,2	0,003

### 3.2.2. Tensión arterial

Las cifras medias de tensión arterial sistólica y diastólica aparecen en la Tabla 28-2. No existieron diferencias estadísticamente significativas por sexo, pero sí en relación con la edad, encontrándose valores mayores en el grupo de mayor edad, tanto en la TAS como en la TAD. La distribución de ambas variables se muestra en la Figura 34.

Tabla 28-2. Tensión arterial. Diferencias por sexo y edad							
Variable	Global	Hombre	Mujer	Sig.	≤ 45 años	> 45 años	Sig.
TAS (mmHg)*	128 ± 15,5	129,4 ± 15,3	127,4 ± 15,6	0,073	122,7 ± 14	133,5 ± 15,1	<0,001
TAD (mmHg)*	81,5 ± 10,2	81,9 ± 10,7	81,3 ± 10	0,344	79,6 ± 10	83,4 ± 10	<0,001

(\*): distribución no normal. TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

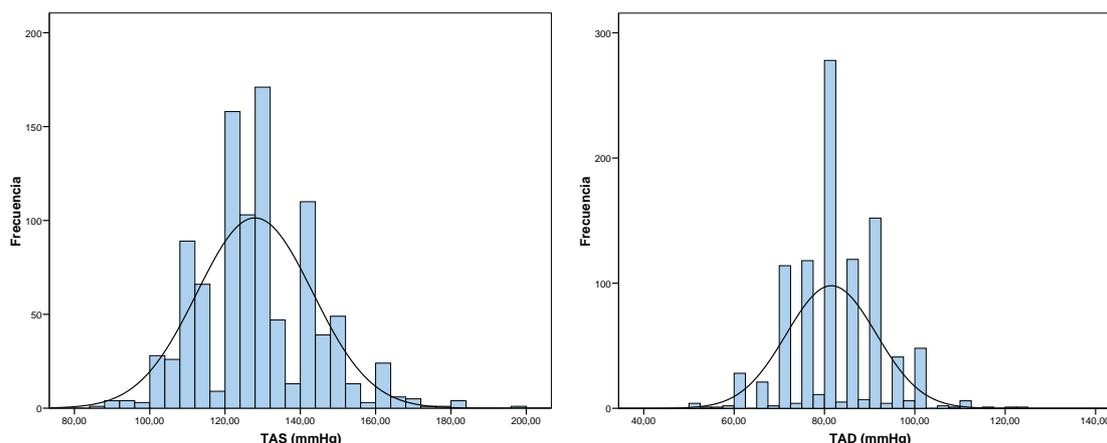


Figura 34. Distribución de la Tensión arterial sistólica (izq.) y diastólica (dcha.)

### 3.2.3. Metabolismo de la glucosa y de los lípidos

Los valores de laboratorio referentes al metabolismo de la glucosa y al de los lípidos sanguíneos se muestran en las Tablas 29-1 (diferencias por sexo) y 29-2 (diferencias por edad). Existieron valores significativamente más altos de glucosa, insulina, HOMA-IR y triglicéridos en el varón, y de PCR, colesterol total y HDL-colesterol en la mujer. Por su parte, la glucosa, la hemoglobina glicosilada, el colesterol total y el LDL-colesterol fueron significativamente mayores en los individuos de más de 45 años, mientras que la insulina fue significativamente más baja en ese mismo grupo de edad. Finalmente, el HDL-colesterol mostró valores significativamente más elevados en el grupo de mayor edad, tanto globalmente, como en mujeres ( $52,9 \pm 14,1$  mg/dL frente a  $56,5 \pm 12,1$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), mientras que en hombres mostró una tendencia no significativa en el mismo sentido ( $43,9 \pm 12,5$ mg/dL frente a  $46,4 \pm 10,1$  mg/dL,  $p = 0,068$ ).

La distribución de las variables referentes al metabolismo de la glucosa y al de los lípidos se muestra en las Figuras 35 y 36.

## RESULTADOS

<b>Tabla 29-1. Metabolismo de la glucosa y lípidos sanguíneos. Diferencias por sexo</b>					
<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Global</b>	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	<b>Sig.</b>
Glucosa (mg/dL)*	1012	100,4 ± 21,5	103,1 ± 24,7	99,3 ± 20	0,011
Insulina (μUI/mL)*	958	15,4 ± 12	19,4 ± 17,9	13,8 ± 8	<0,001
HOMA-IR*	951	3,9 ± 3,6	5,1 ± 5,6	3,4 ± 2,2	<0,001
Hemoglobina A1c (%)*	325**	5 ± 0,9	5,1 ± 0,9	5 ± 1	0,584
PCR (mg/dL)*	818**	5,6 ± 7,3	4,3 ± 4,9	6,1 ± 8	<0,001
Colesterol total (mg/dL)*	1016	201,4 ± 39,7	197,3 ± 37,7	203 ± 40,4	0,036
Triglicéridos (mg/dL)*	1016	126,4 ± 67,9	155,1 ± 89,2	114,8 ± 53	<0,001
HDL-Colesterol (mg/dL)*	968	51,9 ± 13,5	45 ± 11,6	54,7 ± 13,2	<0,001
LDL-Colesterol (mg/dL)*	968	124,3 ± 34,6	121,6 ± 34,7	125,3 ± 34,6	0,128
Lp (a) (mg/dL)*	262**	30,9 ± 38	31,8 ± 38,6	30,6 ± 37,9	0,818

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos >15%. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; Lp (a), Lipoproteína a; PCR, Proteína C Reactiva.

<b>Tabla 29-2. Metabolismo de la glucosa y lípidos sanguíneos. Diferencias por edad</b>					
<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Global</b>	<b>≤ 45 años</b>	<b>&gt; 45 años</b>	<b>Sig.</b>
Glucosa (mg/dL)*	1012	100,4 ± 21,5	94,9 ± 17,7	106,2 ± 23,6	<0,001
Insulina (μUI/mL)*	958	15,4 ± 12	17 ± 14,3	13,8 ± 8,8	<0,001
HOMA-IR*	951	3,9 ± 3,6	4,1 ± 4,3	3,7 ± 2,8	0,092
Hemoglobina A1c (%)*	325**	5 ± 0,9	4,7 ± 0,5	5,3 ± 1,1	<0,001
PCR (mg/dL)*	818**	5,6 ± 7,3	5,5 ± 7,7	5,7 ± 6,9	0,638
Colesterol total (mg/dL)*	1016	201,4 ± 39,7	190,9 ± 36,3	212,5 ± 40,3	<0,001
Triglicéridos (mg/dL)*	1016	126,4 ± 67,9	126 ± 74,2	126,9 ± 60,7	0,829
HDL-Colesterol (mg/dL)*	968	51,9 ± 13,5	49,9 ± 14,3	54 ± 12,4	<0,001
LDL-Colesterol (mg/dL)*	968	124,3 ± 34,6	116 ± 31,5	132,9 ± 35,7	<0,001
Lp (a) (mg/dL)*	262**	30,9 ± 38	29,2 ± 35,7	32,8 ± 40,4	0,452

(\*): distribución no normal; (\*\*): valores perdidos >15%. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; Lp (a), Lipoproteína a; PCR, Proteína C Reactiva.

## RESULTADOS

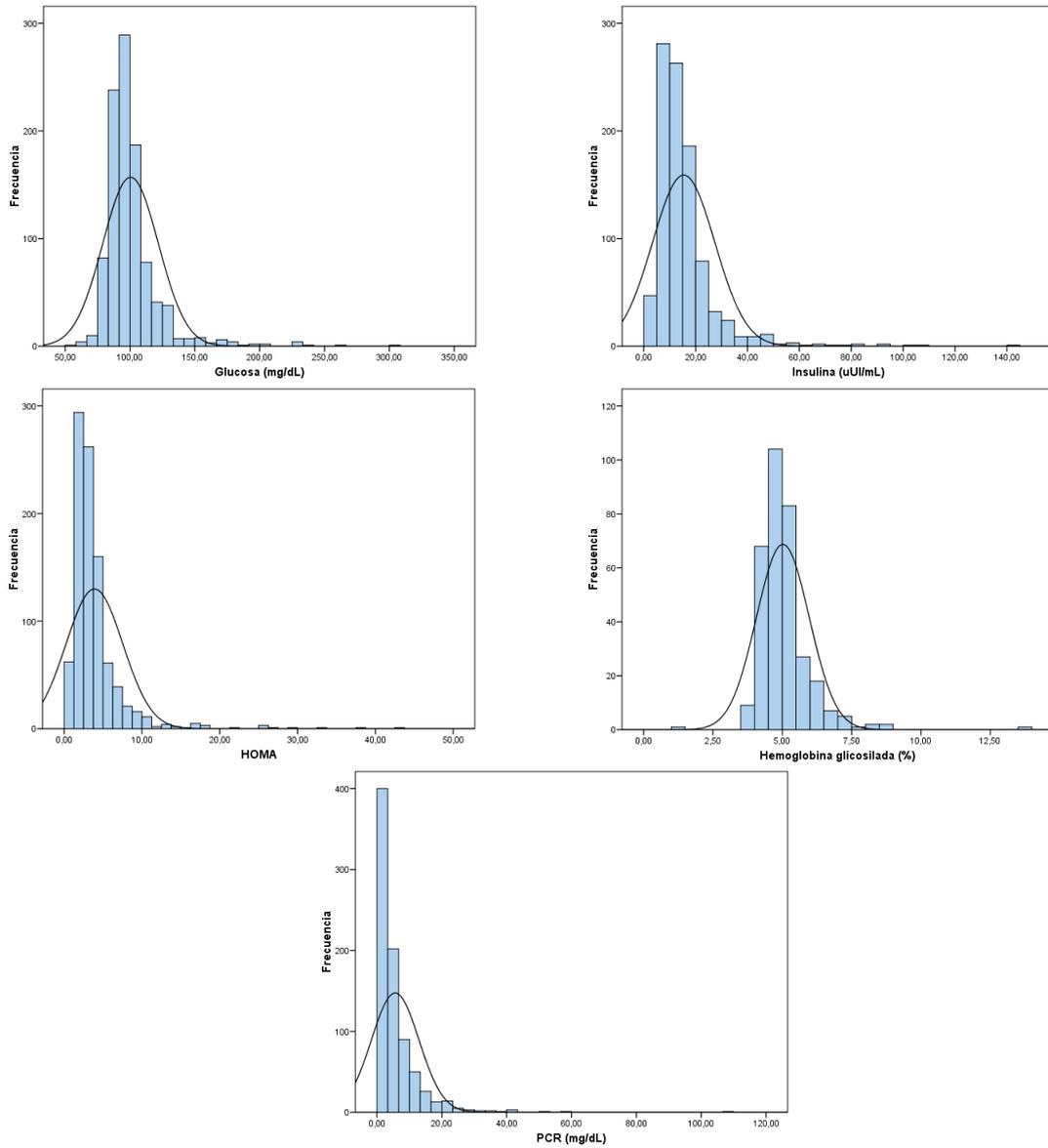


Figura 35. Distribución de las variables relativas al metabolismo de la glucosa  
Glucosa, insulina, HOMA-IR, hemoglobina glicosilada y PCR.

## RESULTADOS

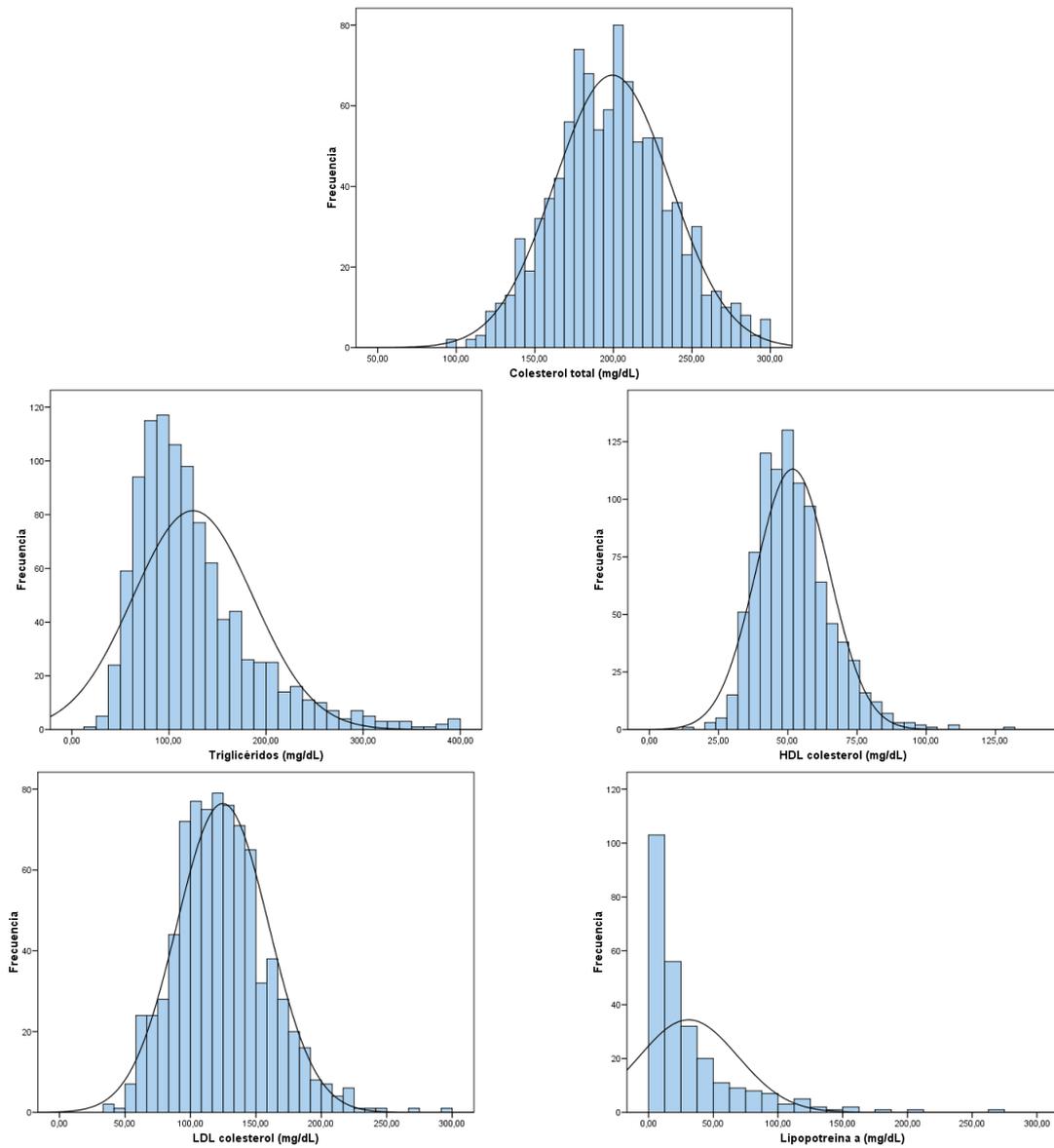


Figura 36. Distribución de las variables relativas al metabolismo de los lípidos  
Colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol y Lipoproteína a.

### 3.3. Síndrome Metabólico: Diferencias por edad y sexo

Las diferencias por sexo y edad aparecen recogidas en las Tablas 30 (variables cuantitativas) y 31 (frecuencia de casos patológicos). La prevalencia de SM aumentó en relación al nivel de IMC, siendo en la mujer del 18% (en sobrepeso), 35,3% (en obesidad I), 60,5% (en obesidad II) y 65,9% (en obesidad III); y en el varón del 63,6%, 51,3%, 63,2% y 70,9%, en los mismos grupos, respectivamente.

Es de destacar que los triglicéridos y la glucosa plasmática presentaron valores significativamente más altos, dando lugar a valores patológicos más frecuentemente, en el hombre. Los valores del PC fueron más altos en el hombre y los de HDL en la mujer, pero su definición patológica no dio lugar a diferencias significativas entre ambos sexos. En cuanto a la tensión arterial, no hubo diferencias en los valores, pero sí en la definición de HTA, que fue significativamente más frecuente en el hombre. El SM en su conjunto fue, así mismo, más frecuente en el hombre que en la mujer (59,6% versus 47,9%;  $p = 0,001$ ).

En lo que se refiere a la edad, el PC, el HDL, la TAS, la TAD y la glucosa mostraron valores significativamente más altos en los sujetos mayores de 45 años. Los factores patológicos fueron, así mismo, más frecuentes en los individuos de mayor edad, excepto el correspondiente al HDL, que lo fue en los más jóvenes, y el referido a los triglicéridos, que no presentó diferencias entre ambos grupos. Finalmente, el SM en su conjunto fue más frecuente en los sujetos de mayor edad (61,4% frente a 41,8%,  $p < 0,001$ ).

Al realizar un estudio del HDL-colesterol primero por edad y después por sexo, las diferencias se mantuvieron, tanto en las concentraciones, más altas en ambos sexos en los sujetos de mayor edad (hombres,  $43,9 \pm 12,5$  frente a  $46,4 \pm 10,1$ ,  $p = 0,068$ ; mujeres,  $52,9 \pm 14,1$  frente a  $56,5 \pm 12,1$ ,  $p < 0,001$ ), como en la definición de HDL patológico, que fue más frecuente en los más jóvenes en ambos sexos (hombres, 37,3% frente a 27,7%,  $p = 0,094$ ; mujeres, 44% frente a 30,9%,  $p < 0,001$ ).

## RESULTADOS

**Tabla 30. Síndrome metabólico (2): Diferencias por sexo y edad (parámetros constituyentes)**

Variable	Hombre	Mujer	Sig.	≤ 45 años	> 45 años	Sig.
PC (cm)*	118,2 ± 12,2	108,6 ± 13,6	<0,001	110,2 ± 14,4	112,8 ± 13,2	0,003
Triglicéridos (mg/dL)*	155,1 ± 89,2	114,8 ± 53	<0,001	126 ± 74,2	126,9 ± 60,7	0,829
Colesterol-HDL (mg/dL)*	45 ± 11,6	54,7 ± 13,2	<0,001	49,9 ± 14,3	54 ± 12,4	<0,001
TAS(mmHg)*	129,4 ± 15,3	127,4 ± 15,6	0,073	122,7 ± 14	133,5 ± 15,1	<0,001
TAD(mmHg)*	81,9 ± 10,7	81,3 ± 10	0,344	79,6 ± 10	83,4 ± 10	<0,001
Glucosa (mg/dL)*	103,1 ± 24,7	99,3 ± 20	0,011	94,9 ± 17,7	106,2 ± 23,6	<0,001

(\*): distribución no normal. HDL, High Density Protein; PC, Perímetro de cintura; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 31. Síndrome metabólico (3): Diferencias por sexo y edad (casos patológicos)**

Variable	Hombre	Mujer	Sig.	≤ 45 años	> 45 años	Sig.
PC	273 (93,8%)	681 (95,2%)	0,353	488 (92,4%)	465 (97,5%)	<0,001
Triglicéridos	119 (40,6%)	140 (19,4%)	<0,001	137 (26,1%)	122 (24,8%)	0,636
Colesterol-HDL	93 (33,1%)	256 (37,3%)	0,220	207 (41,8%)	142 (30,1%)	<0,001
HTA	195 (69,6%)	405 (58,1%)	0,001	223 (44,9%)	376 (78,5%)	<0,001
Glucosa	128 (44%)	267 (37%)	0,040	134 (25,7%)	260 (53,1%)	<0,001
SM	167 (59,6%)	334 (47,9%)	0,001	211 (41,8%)	289 (61,4%)	<0,001

HDL, High Density Protein; HTA, Hipertensión Arterial; PC, Perímetro cintura; SM, Síndrome Metabólico.

### 3.4. Características diferenciales de los pacientes con SM

El sexo masculino se asoció con mayor frecuencia al diagnóstico de SM (33,3% versus 23,7%;  $p = 0,001$ ) y la edad fue significativamente más alta en ese grupo de pacientes ( $48,8 \pm 14,6$  años versus  $40,4 \pm 15$  años;  $p < 0,001$ ). En lo que se refiere a las variables antropométricas, a la impedanciometría y a la tensión arterial, todas las medidas fueron significativamente mayores en el SM, excepto la talla, el pliegue tricípital y el gasto metabólico basal. Por último, el ejercicio físico fue significativamente menos frecuente ( $N=710$ ), no encontrándose diferencias en el tabaco y el alcohol. Todos estos datos se recogen en la Tabla 32.

En lo que se refiere a la clasificación de la SEEDO, el sobrepeso y el grado I de obesidad fueron más frecuentes en los sujetos sin SM, mientras que los grados II y III de obesidad lo fueron en los que presentaban dicho síndrome ( $p < 0,001$ ) (Tabla 33).

## RESULTADOS

Respecto a los parámetros de laboratorio (Tabla 34), todos los relacionados con el metabolismo de la glucosa y de los lípidos mostraron valores significativamente más altos en el SM, excepto el HDL-colesterol y la lipoproteína (a), que dieron concentraciones más bajas, y la PCR, el Colesterol total y el LDL-colesterol, que no presentaron diferencias entre ambos grupos. El resto de los parámetros de rutina fueron también significativamente más altos en el SM (excepto los linfocitos, las proteínas totales, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina total), aunque sin relevancia clínica. Finalmente, la adiponectina fue significativamente más baja en el grupo con SM, mientras que la leptina mostró una tendencia no significativa en el mismo sentido.

**Tabla 32. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por SM**

Variable	No SM	SM	Sig.
Sexo varón	113 (23,7%)	167 (33,3%)	0,001
Edad (años)*	40,4 ± 15	48,8 ± 14,6	<0,001
Peso (kg)*	92,8 ± 17,4	100,5 ± 18,4	<0,001
Talla (m)*	1,63 ± 0,09	1,62 ± 0,1	0,446
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	34,9 ± 5,4	38 ± 5,7	<0,001
PC (cm)	106,9 ± 13,7	116 ± 12,7	<0,001
Perímetro cadera (cm)*	119 ± 11	122 ± 11,7	<0,001
ICC	0,9 ± 0,09	0,95 ± 0,09	<0,001
PT (mm)	29,9 ± 7	30,1 ± 8,2	0,722
CB (cm)*	35,3 ± 4,2	36,7 ± 4,1	<0,001
CMB (cm)*	25,9 ± 3,8	27,2 ± 3,4	<0,001
MG (kg)*	38,5 ± 11,7	42,1 ± 13,1	<0,001
MLG (kg)*	49,5 ± 13,9	54,6 ± 14,9	<0,001
GMB (kcal)*	1604,2 ± 385,3	1648,7 ± 366,4	0,090
TAS (mmHg)*	121,2 ± 12,9	134,4 ± 14,9	<0,001
TAD (mmHg)*	77,4 ± 9,3	85,3 ± 9,7	<0,001
Tabaco	61 (18,2%)	75 (19,7%)	0,590
Alcohol	51 (16,4%)	70 (19,6%)	0,290
Ejercicio (N=710)	127 (38,1%)	113 (30%)	0,022

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricípital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

## RESULTADOS

**Tabla 33. Clasificación del sobrepeso y la obesidad según la SEEDO versus SM**

Variable	No SM	SM	Sig.
Sobrepeso I	11 (2,3%)	1 (0,2%)	<0,001
Sobrepeso II	66 (13,9%)	22 (4,4%)	
Obesidad I	208 (43,7%)	146 (29,1%)	
Obesidad II	116 (24,4%)	180 (35,9%)	
Obesidad III	67 (14,1%)	136 (27,1%)	
Obesidad IV	8 (1,7%)	16 (3,2%)	

SEEDO, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad; SM, Síndrome Metabólico.

**Tabla 34. Variables de laboratorio y síndrome metabólico**

Variable	No SM	SM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	90,9 ± 8,7	108,8 ± 23,5	<0,001
Insulina (μUI/mL)*	12,6 ± 6,9	18,4 ± 15,1	<0,001
HOMA-IR*	2,8 ± 1,5	5 ± 4,7	<0,001
Hemoglobina A1c (%)*	4,7 ± 0,9	5,4 ± 0,9	<0,001
PCR (mg/dL)*	5,2 ± 8,2	5,9 ± 6,1	0,193
Colesterol total (mg/dL)*	199 ± 39,7	203,8 ± 40	0,074
Triglicéridos (mg/dL)*	96,1 ± 33,4	156,6 ± 79,6	<0,001
HDL-Colesterol (mg/dL)*	56,9 ± 13,8	47,3 ± 11,2	<0,001
LDL-Colesterol (mg/dL)*	123,1 ± 34,8	125,5 ± 34,6	0,284
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	34,4 ± 43,5	23,7 ± 25,2	0,015
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /mL)*	2,2 ± 0,6	2,3 ± 0,7	0,375
Proteínas totales (g/dL)*	7,4 ± 0,5	7,4 ± 0,4	0,185
Urea (mg/dL)*	34,5 ± 9,4	37,5 ± 11,5	<0,001
Creatinina (mg/dL)*	0,87 ± 0,18	0,9 ± 0,23	0,009
A. úrico (mg/dL)*	5,2 ± 1,3	5,8 ± 1,4	<0,001
GOT (UI/L)*	22,2 ± 10,7	24,2 ± 11	0,004
GPT (UI/L)*	27,4 ± 18,3	33,5 ± 27,9	<0,001
GGT (UI/L)*	27,1 ± 42,2	38,8 ± 42,2	<0,001
F. Alcalina (UI/L)*	75,1 ± 27,7	75,8 ± 22	0,714
Bilirrubina total (mg/dL)*	0,59 ± 0,27	0,6 ± 0,3	0,478
Leptina (ng/mL)*	70,5 ± 69,2	60,9 ± 66,1	0,099
Adiponectina (ng/mL)*	27,5 ± 56,9	16 ± 21	0,002
Resistina (ng/mL)*	4,9 ± 3,3	5,3 ± 3,9	0,122
TNFα (pg/mL)*	9,9 ± 28,7	11,1 ± 19,3	0,630

(\*): distribución no normal; GGT, Gamma-glutamyl-transferasa; GOT, transaminasa glutámico-oxalacética; GPT, transaminasa glutámico-pirúvica; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva; TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

## 4. GENOTIPOS DE LOS POLIMORFISMOS EN ESTUDIO

### 4.1. Prevalencia

Las frecuencias absolutas y relativas de las mutaciones en estudio se muestran en la Tabla 35. La frecuencia del genotipo mutante (HM) fue del 7,6% (IC95%, 5,9 – 9,3) para el rs1799883 de la FABP2 y del 3,8% (IC95%, 2,6 – 5,1) para el rs8179183 del LEPR. Las frecuencias del alelo menos común (alelo mutante) fueron del 26,6% (IC95%, 23,8 – 29,3) y del 18,4% (IC95%, 16,1 – 20,9), respectivamente. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres ( $p=0,771$  y  $p=0,196$ , respectivamente), ni tampoco en relación a la mediana de la edad ( $p= 0,356$  y  $p=0,740$ , respectivamente).

**Tabla 35. Genotipos**

	HS	H	HM	H+HM
FABP2 (rs1799883)	565 (54,4%)	395 (38%)	79 (7,6%)	474 (45,6%)
▪ Hombre	168 (29,7%)	111 (28,1%)	21 (26,6%)	132 (27,8%)
▪ Mujer	397 (70,3%)	284 (71,9%)	58 (73,4%)	342 (72,2%)
▪ ≤45 años	298 (52,9%)	195 (49,4%)	45 (57%)	240 (50,6%)
▪ >45 años	265 (47,1%)	200 (50,6%)	34 (43%)	234 (49,4%)
LEPR (rs8179183)	695 (66,9)	304 (29,3%)	40 (3,8%)	344 (33,1%)
▪ Hombre	207 (29,8%)	78 (25,7%)	15 (37,5%)	93 (27%)
▪ Mujer	488 (70,2%)	226 (74,3%)	25 (62,5%)	251 (73%)
▪ ≤45 años	364 (52,4%)	152 (50,2%)	22 (55%)	174 (50,7%)
▪ >45 años	330 (47,6%)	151 (49,8%)	18 (45%)	169 (49,3%)

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto salvaje; H, Heterocigoto; HM, Homocigoto mutante; LEPR, Receptor de la leptina.

### 4.2. Relación del síndrome metabólico con los SNPs en estudio

El síndrome metabólico mostró prevalencias semejantes, sin diferencias significativas, en relación a los genotipos en estudio (Tabla 36).

**Tabla 36. Prevalencia del síndrome metabólico (4): Diferencias por los SNPs en estudio**

Variable	HS	H	HM	Sig.
FABP2 (rs1799883)	271 (50,5%)	192 (52%)	38 (53,5%)	0,832
LEPR (rs8179183)	341(52,3%)	145 (50,2%)	15 (41,7%)	0,418

FABP2, Fatty Acid Binding Protein; LEPR, Receptor de la Leptina.

## 5. EFECTO DEL FABP2 (rs1799883)

### 5.1. Datos generales

En la Tabla 37 se recogen las variables demográficas, antropométricas y clínicas en función del genotipo de FABP2 en estudio, no encontrándose diferencias significativas en ningún caso, aunque la TAS presentó cifras más bajas en el grupo HM ( $p=0,098$ ). Sin embargo, al agrupar los genotipos mutantes no se definieron diferencias en la TAS en este sentido (HS,  $127,4 \pm 15,5$  mmHg; H+HM,  $128,6 \pm 15,5$  mmHg;  $p=0,227$ ).

Tampoco se encontraron diferencias por genotipo en el diagnóstico de síndrome metabólico y de sus patologías definitorias, excepto en el caso de la HTA que fue menos frecuente en el grupo HM ( $p=0,045$ ) (Tabla 38). Esta diferencia no se mantuvo en el análisis H+HM (HS, 59,5%; H+HM, 63,7%;  $p=0,173$ ).

Respecto a las variables de laboratorio, no se detectaron diferencias entre los grupos (Tabla 39).

**Tabla 37. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por FABP2 (rs1799883)**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Sexo varón	168 (29,7%)	111 (28,1%)	21 (26,6%)	0,771
Edad (años)*	$44,2 \pm 15,2$	$45,2 \pm 15,5$	$44,3 \pm 14,7$	0,611
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )*	$36,4 \pm 6$	$36,5 \pm 5,7$	$35,7 \pm 4,9$	0,512
PC (cm)	$111,6 \pm 14$	$111,6 \pm 13,9$	$109,2 \pm 13,1$	0,339
Perímetro cadera (cm)*	$120,1 \pm 11,6$	$120,9 \pm 11,4$	$119,7 \pm 10,2$	0,517
ICC	$0,93 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,09$	$0,91 \pm 0,08$	0,205
PT (mm)	$30,2 \pm 7,7$	$29,6 \pm 7,6$	$29,5 \pm 7,3$	0,522
CB (cm)*	$36 \pm 4,3$	$36 \pm 4,2$	$35,8 \pm 4$	0,947
CMB (cm)*	$26,5 \pm 3,8$	$26,7 \pm 3,5$	$26,6 \pm 3,8$	0,560
MG (kg)*	$40,2 \pm 12,9$	$40,4 \pm 12,2$	$41,3 \pm 13,7$	0,848
MLG (kg)*	$51,8 \pm 15,5$	$51,9 \pm 14,2$	$50,3 \pm 13,1$	0,704
GMB (kcal)*	$1659,7 \pm 439,7$	$1623,8 \pm 326,2$	$1564,4 \pm 242,8$	0,104
TAS (mmHg)*	$127,4 \pm 15,5$	$129,2 \pm 15,6$	$125,7 \pm 14,6$	0,098
TAD (mmHg)*	$81,2 \pm 9,6$	$81,9 \pm 11,1$	$80,7 \pm 9,4$	0,521

(\*): distribución no normal; CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricipital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

## RESULTADOS

**Tabla 38. Síndrome metabólico. Diferencias por FABP2 (rs1799883)**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	271 (50,5%)	192 (52%)	38 (53,5%)	0,832
PC (%)	523 (94,9%)	359 (94,7%)	72 (94,7%)	0,991
TG (%)	142 (25,4%)	101 (26,4%)	16 (21,3%)	0,657
HDL (%)	191(36,1%)	132(35,8%)	26 (37,1%)	0,976
HTA (%)	317 (59,5%)	245 (65,9%)	38 (52,8%)	0,045
G (%)	217(39%)	150 (39,4%)	28 (37,3%)	0,947

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 39. Variables de laboratorio. Diferencias por FABP2 (rs1799883)**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	100,5 ± 22,1	100,6 ± 21,8	98,6 ± 14,7	0,760
Insulina (μUI/mL)*	15,7 ± 12,6	15,3 ± 11,1	14,4 ± 12	0,663
HOMA-IR*	4 ± 3,8	3,8 ± 3,5	3,6 ± 3,4	0,655
Hemoglobina A1c (%)*	5 ± 0,9	5 ± 1,1	5 ± 0,8	0,885
PCR (mg/dL)*	5,3 ± 6,5	6,2 ± 8,7	4,9 ± 4,5	0,235
Colesterol total (mg/dL)*	202,2 ± 39,3	202 ± 40,8	191,7 ± 36,8	0,089
Triglicéridos (mg/dL)*	126,4 ± 65,1	128,7 ± 74,1	115,8 ± 54,4	0,323
HDL-Colesterol (mg/dL)*	51,7 ± 13,3	52,2 ± 13,9	51,5 ± 13,3	0,828
LDL-Colesterol (mg/dL)*	125,6 ± 34,5	123,7 ± 35,3	117,7 ± 31,6	0,188
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	27,7 ± 31,7	36,5 ± 47,1	26 ± 23,7	0,170
Leptina (ng/mL)*	62,7 ± 57,7	67,8 ± 72,9	61,4 ± 90,8	0,657
Adiponectina (ng/mL)*	23,6 ± 52,7	18,3 ± 19,2	18,2 ± 25,8	0,304
Resistina (ng/mL)*	5 ± 3,1	5,4 ± 4,3	5 ± 2,5	0,359
TNFα (pg/mL)*	10,4 ± 18,6	10,3 ± 32,1	9,2 ± 6	0,963

(\*): distribución no normal; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

## 5.2. Estratificación por edad y sexo

### 5.2.1. Frecuencias genotípicas

En la Tabla 40 se muestran las frecuencias genotípicas del polimorfismo rs1799883 de la FABP2, estratificadas por edad y sexo.

**Tabla 40. Frecuencias genotípicas FABP2 (rs1799883), por edad y sexo**

Estrato	Total	HS	H	HM	H + HM
Hombre ≤ 45 años	172	98 (59%)	61 (55%)	13 (61,9%)	74 (56,1%)
Hombre > 45 años	126	68 (41%)	50 (45%)	8 (38,1%)	58 (43,9%)
Mujer ≤ 45 años	366	200 (50,4%)	134 (47,2%)	32 (55,2%)	166 (48,5%)
Mujer > 45 años	373	197 (49,6%)	150 (52,8%)	26 (44,8%)	176 (51,5%)

FABP2, Fatty Acid Binding Protein tipo 2.

### 5.2.2. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Hombres ≤ 45 años

En las Tablas 41, 42 y 43 se recogen las diferencias por el genotipo de FABP2 en estudio en el estrato de varones con edad ≤ 45 años. No hubo diferencias en el IMC ni en los parámetros relacionados con el diagnóstico de obesidad.

Los resultados referidos a la HTA fueron semejantes a los globales (cifras más bajas de TAS y menor frecuencia de HTA), pero sin diferencias significativas. Al agrupar los genotipos mutantes no hubo diferencias ni en la TAS (HS,  $127,4 \pm 16,2$  mmHg; H+HM,  $127,4 \pm 15,1$  mmHg;  $p=0,998$ ) ni en el diagnóstico de HTA (HS, 58,7%; H+HM, 64,7%;  $p=0,440$ ). El análisis por separado de los sujetos tratados y no tratados con drogas antihipertensivas tampoco detectó diferencias entre los grupos (datos no mostrados).

Por otro lado, el diagnóstico de HDL patológico fue más frecuente en los sujetos H y HM ( $p=0,037$ ), siendo así mismo más frecuente en la suma de los sujetos H+HM (HS, 29%; H+HM, 48,5%;  $p=0,011$ ). Los niveles de HDL-colesterol no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque fueron más bajos sobre todo en el genotipo HM. En este estrato, y teniendo en cuenta unas pérdidas del 37,8% en la variable sobre el hábito, el porcentaje de fumadores fue menor en los grupos con mutación, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (HS, 26,7%; H, 21,1%; HM, 0%;  $p=0,196$ ). Al analizar los niveles de HDL por separado en fumadores y no fumadores, se encontraron las mismas diferencias respecto al genotipo que en el análisis global, aunque sin significación estadística (datos no mostrados).

No hubo diferencias en los parámetros de SM en su conjunto ni en los de resistencia a la insulina-diabetes mellitus. En este caso, la falta de asociación se mantuvo al estratificar por DM (datos no mostrados).

RESULTADOS

**Tabla 41. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	32,7 ± 8,7	31,6 ± 8,7	33,4 ± 8,1	0,679
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	36,8 ± 5,4	35,8 ± 5,2	35,4 ± 4,3	0,456
PC (cm)	118,8 ± 12,6	115,6 ± 13,6	114,4 ± 11	0,236
Perímetro cadera (cm)*	118,9 ± 9	119,5 ± 10	116,6 ± 9,6	0,598
ICC	1 ± 0,09	0,97 ± 0,09	0,98 ± 0,05	0,085
PT (mm)	28,5 ± 7,6	27,2 ± 8,4	28 ± 7,2	0,688
CB (cm)*	37 ± 3,1	36,4 ± 2,9	36 ± 3,6	0,448
CMB (cm)*	28,1 ± 3,2	27,9 ± 2,9	27,2 ± 3,8	0,715
MG (kg)*	33,8 ± 9,9	33,1 ± 9,6	38 ± 19,7	0,468
MLG (kg)*	66,2 ± 21,4	65,1 ± 18,7	66,7 ± 18,7	0,944
GMB (kcal)*	2003,5 ± 327,5	1941,6 ± 345,4	1835 ± 262,8	0,267
TAS (mmHg)*	127,4 ± 16,2	128,1 ± 14,8	123,9 ± 16,6	0,700
TAD (mmHg)*	81,4 ± 10,6	81,9 ± 10,7	80,8 ± 8,7	0,929

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricipital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 42. Síndrome metabólico. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	49 (51,6%)	30 (53,6%)	7 (63,6%)	0,747
PC (%)	90 (92,8%)	52 (88,1%)	12 (92,3%)	0,605
TG (%)	43 (44,3%)	27 (45%)	5 (41,7%)	0,978
HDL (%)	27 (29%)	27 (47,4%)	6 (54,5%)	<b>0,037</b>
HTA (%)	54 (58,7%)	38 (67,9%)	6 (50%)	0,382
G (%)	32 (33,3%)	23 (38,3%)	3 (25%)	0,629

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 43. Variables de laboratorio. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	97,7 ± 17,2	99,3 ± 19,4	96,4 ± 10,5	0,804
Insulina (μUI/mL)*	22,6 ± 23	22,8 ± 19,8	21,3 ± 23,6	0,977
HOMA-IR*	5,8 ± 6,9	6,1 ± 7	5,4 ± 7,2	0,952
Hemoglobina A1c (%)*	4,8 ± 0,5	4,8 ± 0,8	4,6 ± 0,6	0,815
PCR (mg/dL)*	3,9 ± 4,8	5,2 ± 5,9	3,3 ± 2,7	0,342
Colesterol total (mg/dL)*	195,4 ± 37,6	187,7 ± 34	193 ± 31,6	0,433
Triglicéridos (mg/dL)*	157,9 ± 92,2	169,2 ± 109,2	146,5 ± 67,5	0,671
HDL-colesterol (mg/dL)*	44,8 ± 11,2	43,3 ± 15,1	39 ± 5,7	0,321
LDL-colesterol (mg/dL)*	119,7 ± 35,1	111 ± 33,5	124,2 ± 25	0,240
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	34,4 ± 49	17,4 ± 15,9	36,9 ± 21,3	0,432
Leptina (ng/mL)*	34,3 ± 24,3	34,7 ± 28,6	24,2 ± 14,9	0,591
Adiponectina (ng/mL)*	9,3 ± 6	11,5 ± 7,9	12 ± 10,1	0,364
Resistina (ng/mL)*	4,5 ± 2,3	5,4 ± 3	5,1 ± 2,1	0,123
TNFα (pg/mL)*	14,4 ± 40,2	6,2 ± 4,3	9,9 ± 4,5	0,743

(\*): distribución no normal. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

### 5.2.3. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Hombres > 45 años

En el grupo de Hombres mayores de 45 años (Tablas 44, 45 y 46), no hubo diferencias significativas entre los genotipos en ninguna variable. Ni la TAS ni el colesterol HDL, ni sus variables relacionadas, presentaron diferencias o tendencias en este estrato. El diagnóstico de SM aumentó ligeramente en los grupos con mayor presencia de mutación, con un bajo tamaño muestral y sin diferencias significativas. La falta de asociación de los parámetros de resistencia a la insulina-diabetes se mantuvo al estratificar por DM (datos no mostrados).

**Tabla 44. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Hombres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	55,7 ± 8,3	56,3 ± 8,8	62 ± 8	0,149
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	36,3 ± 5,3	36,5 ± 5,1	35,1 ± 3,7	0,779
PC (cm)	120,1 ± 11,7	118,9 ± 10,1	116,2 ± 11,7	0,639
Perímetro cadera (cm)*	117 ± 11,8	117,8 ± 11,1	114,7 ± 9,9	0,780
ICC	1,03 ± 0,06	1,01 ± 0,07	1,01 ± 0,04	0,401
PT (mm)	24,3 ± 8,9	23,1 ± 8,1	22,6 ± 11,1	0,787
CB (cm)*	35,7 ± 4,4	34,8 ± 3,5	35,5 ± 5	0,636
CMB (cm)*	28,1 ± 3,8	27,5 ± 3,3	28,4 ± 4,5	0,724
MG (kg)*	33,5 ± 10	32,2 ± 8	31,6 ± 11	0,784
MLG (kg)*	64,1 ± 17,7	63,1 ± 17	63,7 ± 19,1	0,963
GMB (kcal)*	1829,3 ± 240,9	1943,2 ± 441,9	1875,9 ± 270,7	0,255
TAS (mmHg)*	131,5 ± 13,8	134 ± 15,1	126,2 ± 17,5	0,347
TAD (mmHg)*	83,4 ± 8,3	81,4 ± 14	82,5 ± 12,5	0,645

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricipital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 45. Síndrome metabólico. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Hombres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	42 (65,6%)	32 (71,1%)	6 (75%)	0,763
PC (%)	65 (97%)	46 (97,9%)	7 (100%)	0,872
TG (%)	24 (35,8%)	18 (37,5%)	2 (25%)	0,792
HDL (%)	19 (29,2%)	12 (26,1%)	2 (25%)	0,921
HTA (%)	51 (77,3%)	38 (84,4%)	7 (87,5%)	0,566
G (%)	36 (53,7%)	26 (55,3%)	7 (87,5%)	0,186

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 46. Variables de laboratorio. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Hombres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	110,7 ± 31	109,1 ± 33,3	109,6 ± 10,8	0,963
Insulina (μUI/mL)*	15,4 ± 11	14,9 ± 7,8	16,7 ± 12,2	0,884
HOMA-IR*	4,4 ± 3,8	3,8 ± 2	4,5 ± 3,1	0,593
Hemoglobina A1c (%)*	5,6 ± 1,2	5,2 ± 0,7	5,4 ± 1,1	0,587
PCR (mg/dL)*	4,4 ± 5	4,1 ± 4	3,9 ± 4,2	0,950
Colesterol total (mg/dL)*	209,2 ± 43,4	199,4 ± 34,2	184,6 ± 22,7	0,153
Triglicéridos (mg/dL)*	151,7 ± 68,4	146,7 ± 91,2	114,5 ± 49,8	0,438
HDL-Colesterol (mg/dL)*	45,8 ± 9,8	46,5 ± 10	50,9 ± 13,8	0,414
LDL-Colesterol (mg/dL)*	133,8 ± 38,5	122,3 ± 29,7	110,8 ± 22,7	0,083
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	29,8 ± 36	42,2 ± 43	36,1 ± 21	0,720
Leptina (ng/mL)*	35,2 ± 39,7	22,2 ± 15,7	15 ± 12,6	0,159
Adiponectina (ng/mL)*	10,7 ± 5,9	14,8 ± 19	11,7 ± 8,5	0,455
Resistina (ng/mL)*	4,6 ± 2,7	4,8 ± 3,4	4,6 ± 2,1	0,971
TNFα (pg/mL)*	12,4 ± 17,4	8,8 ± 7	7,4 ± 4,8	0,659

(\*): distribución no normal; (\*\*): p=0,084. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

#### 5.2.4. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Mujeres ≤ 45 años

En las mujeres con edad ≤ 45 años (Tablas 47, 48 y 49), se detectaron diferencias estadísticamente significativas con valores más altos en los grupos mutantes en el IMC (p=0,021), en paralelo al aumento no significativo (p=0,079) del perímetro de la cadera. Al agrupar los genotipos mutantes se manifestaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC (HS, 35,1 ± 5,5 kg/m<sup>2</sup>; H+HM, 36,8 ± 6,3 kg/m<sup>2</sup>; p=0,006), en paralelo a diferencias o tendencias en el mismo sentido en el PC (HS, 105,5 ± 13,2 cm; H+HM, 108,3 ± 14,3 cm; p=0,052) y la Masa grasa (HS, 42,1 ± 12,7 kg; H+HM, 44,8 ± 12,9 kg; p=0,094).

En cuanto a la PCR, la tendencia observada en el análisis del modelo codominante (p=0,070) se manifestó como diferencia estadísticamente significativa al agrupar los genotipos mutantes (HS, 5 ± 6,1 mg/dL; H+HM, 7,3 ± 10,7 mg/dL; p = 0,026).

En el resto de las variables no se encontraron diferencias. Los diagnósticos de SM y de alteración del HDL-colesterol fueron más frecuentes en el grupo HM, aunque sin significación estadística. La falta de asociación de los parámetros de resistencia a la insulina-diabetes se mantuvo al estratificar por DM (datos no mostrados).

RESULTADOS

**Tabla 47. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	31,9 ± 8	32,3 ± 8,3	33,6 ± 7,3	0,518
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	<b>35,1 ± 5,5</b>	<b>36,9 ± 6,5</b>	<b>36,3 ± 5,3</b>	<b>0,021</b>
PC (cm)	105,5 ± 13,2	108,7 ± 14,4	106,9 ± 13,9	0,121
Perímetro cadera (cm)*	120 ± 11,5	122,7 ± 12,4	123 ± 10,2	0,079
ICC	0,88 ± 0,08	0,88 ± 0,07	0,87 ± 0,07	0,469
PT (mm)	31,4 ± 6,9	32,5 ± 6,7	31,7 ± 6,7	0,498
CB (cm)*	35,3 ± 4,3	36,5 ± 4,4	35,9 ± 4,4	0,146
CMB (cm)*	25,6 ± 3,8	26,3 ± 3,5	25,9 ± 3,8	0,311
MG (kg)*	42,1 ± 12,7	44,7 ± 12,8	45,5 ± 13,5	0,235
MLG (kg)*	46,2 ± 8,7	48,9 ± 10,1	47,7 ± 5,3	0,073
GMB (kcal)*	1594,1 ± 460,7	1556,1 ± 202,3	1524,8 ± 161,6	0,526
TAS (mmHg)*	120,1 ± 12,8	120,7 ± 12,7	121,5 ± 10,1	0,806
TAD (mmHg)*	78,6 ± 9,4	79 ± 10,6	78,5 ± 6,9	0,947

(\*): distribución no normal; (\*\*): p=0,097. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricípital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 48. Síndrome metabólico. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	66 (35,1%)	47 (37%)	12 (42,9%)	0,719
PC (%)	180 (91,8%)	125 (94,7%)	29 (93,5%)	0,604
TG (%)	33 (16,8%)	24 (18,8%)	5 (16,7%)	0,892
HDL (%)	82 (44,8%)	50 (40,7%)	15 (53,6%)	0,438
HTA (%)	65 (35,9%)	50 (39,4%)	10 (34,5%)	0,789
G (%)	42 (21,4%)	29 (22,8%)	5 (16,7%)	0,760

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 49. Variables de laboratorio. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	93,1 ± 18,9	93,8 ± 16,7	93,3 ± 11,7	0,927
Insulina (μUI/mL)*	14,6 ± 7,4	14,3 ± 8	13,7 ± 7,9	0,842
HOMA-IR*	3,3 ± 1,8	3,2 ± 1,8	3,2 ± 2,1	0,904
Hemoglobina A1c (%)*	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,4	4,8 ± 0,7	0,282
PCR (mg/dL)*	5 ± 6	7,5 ± 11,7	6,3 ± 5,4	<b>0,070</b>
Colesterol total (mg/dL)*	190,8 ± 37	191 ± 35,6	182,3 ± 37,6	0,470
Triglicéridos (mg/dL)*	107,4 ± 49,9	113,3 ± 56,5	105,1 ± 58,7	0,558
HDL-Colesterol (mg/dL)*	53,3 ± 14,8	52,8 ± 13,2	50,8 ± 13,6	0,674
LDL-Colesterol (mg/dL)*	116,3 ± 30,6	115,4 ± 29,8	111,6 ± 30,1	0,747
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	25,6 ± 25,2	34,9 ± 43,3	24,4 ± 31,9	0,414
Leptina (ng/mL)*	75,1 ± 60,9	80,9 ± 64,5	80,5 ± 121,2	0,866
Adiponectina (ng/mL)*	28,7 ± 78,6	17,6 ± 18,8	21,9 ± 37,5	0,517
Resistina (ng/mL)*	5,8 ± 3,9	6 ± 5,2	5,2 ± 2	0,588
TNFα (pg/mL)*	7,3 ± 5,9	7,1 ± 5,7	9,1 ± 4,8	0,493

(\*): distribución no normal; (\*\*): p=0,07. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

### 5.2.5. Diferencias por FABP2 (rs1799883) en Mujeres > 45 años

Existieron diferencias estadísticamente significativas en el IMC en relación al rs1799883 de la FABP2 en mujeres mayores de 45 años, con un descenso del mismo en el grupo HM ( $p = 0,040$ ), que se mantuvieron al agrupar los genotipos mutantes (HS,  $37,7 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ ; H+HM,  $36,2 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ ;  $p=0,017$ ). Estas diferencias fueron consistentes con un descenso del PC, de la masa grasa y, sobre todo, del PT, aunque en estos casos no se encontró significación estadística (Tablas 50, 51 y 52).

No hubo asociación con el diagnóstico de SM, ni con los parámetros lipídicos o de resistencia a la insulina-diabetes. La falta de asociación de estos últimos se mantuvo al estratificar por DM (datos no mostrados).

**Tabla 50. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Mujeres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	58,4 ± 8,4	58,6 ± 8,5	57,6 ± 7,9	0,851
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	<b>37,7 ± 6,7</b>	<b>36,4 ± 5,3</b>	<b>35,3 ± 5</b>	<b>0,040</b>
PC (cm)	111,3 ± 12,9	110,1 ± 13,4	107,4 ± 12,6	0,336
Perímetro cadera (cm)*	121,9 ± 12,5	120,7 ± 10,9	118,7 ± 9,7	0,351
ICC	0,91 ± 0,07	0,91 ± 0,08	0,91 ± 0,08	0,911
PT (mm)	31,8 ± 7,1	30 ± 6,6	29,8 ± 5,4	0,075
CB (cm)*	36,3 ± 4,5	35,9 ± 4,3	35,8 ± 3,5	0,702
CMB (cm)*	26,3 ± 3,6	26,4 ± 3,7	26,5 ± 3,6	0,943
MG (kg)*	43,5 ± 13,2	41,9 ± 11,3	40,5 ± 10,1	0,381
MLG (kg)*	46,6 ± 8,7	45,7 ± 7,1	43,7 ± 6,6	0,171
GMB (kcal)*	1507,9 ± 412,8	1465,7 ± 180,3	1417,5 ± 112,3	0,282
TAS (mmHg)*	133,1 ± 15,4	135,7 ± 14,5	131,6 ± 16,1	0,212
TAD (mmHg)*	83 ± 9,3	84,7 ± 9,9	82,8 ± 11,2	0,271

(\*): distribución no normal; (\*\*):  $p < 0,1$ . CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricóptico; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 51. Síndrome metabólico. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Mujeres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	113 (59,8%)	83 (58,9%)	13 (54,2%)	0,869
PC (%)	187 (98,4%)	136 (96,5%)	24 (96%)	0,471
TG (%)	42 (21,4%)	32 (21,8%)	4 (16%)	0,803
HDL (%)	63 (33,7%)	43 (30,1%)	3 (13%)	0,125
HTA (%)	146 (75,6%)	119 (82,6%)	15 (65,2%)	0,102
G (%)	106 (54,1%)	72 (49%)	13 (52%)	0,645

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

RESULTADOS

<b>Tabla 52. Variables de laboratorio. Diferencias por FABP2 (rs1799883). Mujeres &gt; 45 años</b>				
<b>Variable</b>	<b>HS</b>	<b>H</b>	<b>HM</b>	<b>Sig.</b>
Glucosa (mg/dL)*	105,9 ± 21	104,1 ± 20,3	102,6 ± 18	0,606
Insulina (μUI/mL)*	13,6 ± 8,8	13,2 ± 8	11,1 ± 5,1	0,363
HOMA-IR*	3,6 ± 2,7	3,5 ± 2,5	2,8 ± 1,4	0,353
Hemoglobina A1c (%)*	5,4 ± 0,9	5,2 ± 1,5	5,2 ± 0,7	0,712
PCR (mg/dL)*	6,7 ± 7,8	6 ± 7,5	3,9 ± 3,2	0,278
Colesterol total (mg/dL)*	214,8 ± 37	218,2 ± 44,1	204,5 ± 39,5	0,272
Triglicéridos (mg/dL)*	121,3 ± 52,1	119,6 ± 55	114,2 ± 39,1	0,804
HDL-Colesterol (mg/dL)*	55,7 ± 11,9	57,1 ± 12,6	58,6 ± 10,9	0,430
LDL-Colesterol (mg/dL)*	134,6 ± 33,6	136,3 ± 38,2	124,5 ± 38,1	0,341
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	25,9 ± 25,9	42,7 ± 57,5	19,9 ± 14,4	0,112
Leptina (ng/mL)*	72 ± 62,6	79,4 ± 86,2	69,7 ± 74,8	0,723
Adiponectina (ng/mL)*	28,9 ± 43,7	21,1 ± 20,8	18,6 ± 16,3	0,181
Resistina (ng/mL)*	4,6 ± 2,7	4,9 ± 4	4,8 ± 3,5	0,733
TNFα (pg/mL)*	10,6 ± 10,9	13,7 ± 46,2	9,5 ± 8,4	0,800

(\*): distribución no normal. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

## 6. EFECTO DEL LEPR (rs8179183)

### 6.1. Datos generales

En la Tabla 53 se recogen las variables demográficas, antropométricas y clínicas en función del genotipo de LEPR analizado. Existieron diferencias estadísticamente significativas con valores más altos en el grupo HM, afectando al IMC, al PC y al perímetro de cadera. Sin embargo la agrupación H+HM mostró diferencias estadísticamente significativas en sentido contrario, con valores más altos en el grupo HS del IMC (HS,  $36,7 \pm 6,1$  kg/m<sup>2</sup>; H+HM,  $35,7 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>; p=0,007) y del PC (HS,  $112,3 \pm 14,2$  cm; H+HM,  $109,6 \pm 13$  cm; p=0,003).

En lo que se refiere al SM y a sus constituyentes no se detectaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 54).

Respecto a las variables de laboratorio, tampoco existieron diferencias significativas (Tabla 55).

**Tabla 53. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por LEPR (rs8179183)**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Sexo varón	207 (29,8%)	78 (25,7%)	15 (37,5%)	0,196
Edad (años)*	44,7 ± 15,1	44,7 ± 15,6	41 ± 16	0,329
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	36,7 ± 6	35,6 ± 5,2	36,6 ± 5,3	0,017
PC (cm)	112,3 ± 14,2	109,2 ± 13,1	112,7 ± 11,2	0,004
Perímetro cadera (cm)*	121,1 ± 11,7	118,7 ± 10,8	120,7 ± 8,8	0,010
ICC	0,93 ± 0,09	0,92 ± 0,09	0,93 ± 0,07	0,407
PT (mm)	29,8 ± 7,5	30 ± 8	30,9 ± 7,1	0,756
CB (cm)*	35,9 ± 4	36,1 ± 4,6	36,3 ± 3	0,855
CMB (cm)*	26,6 ± 3,6	26,7 ± 3,9	26,5 ± 2,8	0,937
MG (kg)*	41,1 ± 13,1	39 ± 11,6	40,4 ± 12,6	0,141
MLG (kg)*	52 ± 15	51 ± 14,4	52,3 ± 16,3	0,618
GMB (kcal)*	1648,1 ± 426,8	1693,6 ± 455,8	1796 ± 441,5	0,133
TAS (mmHg)*	128,2 ± 15,7	128 ± 15,2	124,6 ± 13,1	0,409
TAD (mmHg)*	81,3 ± 10,3	81,7 ± 9,8	81,4 ± 10,9	0,894

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricúspital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 54. Síndrome metabólico. Diferencias por LEPR (rs8179183)**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	341 (52,3%)	145 (50,2%)	15 (41,7%)	0,418
PC (%)	641 (95,2%)	275 (93,5%)	38 (97,4%)	0,411
TG (%)	176 (25,9%)	76 (25,4%)	7 (18,4%)	0,587
HDL (%)	228 (35,3%)	104 (36,4%)	17 (45,9%)	0,423
HTA (%)	409 (62,9%)	174 (59,6%)	17 (48,6%)	0,176
G (%)	276 (40,8%)	107 (35,9%)	12 (31,6%)	0,220

(\*): P<0,1. PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 55. Variables de laboratorio. Diferencias por LEPR (rs8179183)**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	100,7 ± 20,6	99,7 ± 21,4	99,6 ± 35,2	0,774
Insulina (µUI/mL)*	15,3 ± 11,7	15,6 ± 13	15,5 ± 8,6	0,942
HOMA-IR*	3,9 ± 3,4	4 ± 4,3	3,6 ± 2	0,741
Hemoglobina A1c (%)*	5 ± 1	5 ± 0,8	5 ± 0,7	0,945
PCR (mg/dL)*	5,9 ± 7,9	4,9 ± 5,3	6,6 ± 10,9	0,158
Colesterol total (mg/dL)*	201,4 ± 40,8	202,2 ± 36,6	195 ± 45	0,581
Triglicéridos (mg/dL)*	127,9 ± 70,1	124,4 ± 65,5	116,8 ± 43,7	0,511
HDL-Colesterol (mg/dL)*	52 ± 13,7	52,3 ± 13	47,6 ± 13,5	0,136
LDL-Colesterol (mg/dL)*	123,6 ± 35,7	125,7 ± 31,9	125,4 ± 35,3	0,674
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	26,7 ± 29,4	35 ± 42,1	24,9 ± 23,4	0,171
Leptina (ng/mL)*	61,5 ± 62	70,3 ± 76	67,2 ± 62,3	0,342
Adiponectina (ng/mL)*	22 ± 48,1	20,4 ± 26	14,9 ± 11,9	0,687
Resistina (ng/mL)*	5,2 ± 3,7	5,1 ± 3,2	5,1 ± 3,1	0,892
TNFα (pg/mL)*	10,4 ± 24,8	9,9 ± 22,6	10,4 ± 10,7	0,983

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

## 6.2. Estratificación por edad y sexo

### 6.2.1. Frecuencias genotípicas

En la Tabla 56 se muestran las frecuencias genotípicas de polimorfismo rs8179183 del LEPR, estratificadas por edad y sexo.

**Tabla 56. Frecuencias genotípicas LEPR (rs8179183), por edad y sexo**

Estrato	Total	HS	H	HM	H + HM
Hombre ≤ 45 años	172	116 (56,3%)	44 (57,1%)	12 (80%)	56 (60,9%)
Hombre > 45 años	126	90 (43,7%)	33 (42,9%)	3 (20%)	38 (39,1%)
Mujer ≤ 45 años	366	248 (50,8%)	108 (47,8%)	10 (40%)	118 (47%)
Mujer > 45 años	373	240 (49,2%)	118 (52,2%)	15 (60%)	133 (53%)

LEPR, Receptor de la Leptina.

### 6.2.2. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Hombres ≤ 45 años

En las Tablas 57, 58 y 59 se recogen las diferencias por el genotipo del LEPR en estudio en el estrato de varones con edad ≤ 45 años. En primer lugar, la edad fue significativamente más baja en los sujetos HM ( $p=0,016$ ), y también en los sujetos H+HM (HS,  $33,3 \pm 8,3$  años; H+HM,  $30,4 \pm 8,9$  años;  $p=0,042$ ). No existieron diferencias en el IMC ni en otras variables antropométricas o clínicas relacionadas con el peso.

El porcentaje de HTA fue significativamente menor en el grupo HM ( $p=0,045$ ), incluso cuando se agruparon los genotipos mutantes (HS, 66,7%; H+HM, 50%;  $p=0,043$ ), aunque con un tamaño muestral del grupo HM muy pequeño. Esta diferencia se mantuvo en el subgrupo con tratamiento antiHTA (datos no mostrados).

La concentración de colesterol HDL fue significativamente menor ( $p=0,035$ ), incluso al agrupar los genotipos mutantes (HS,  $45,6 \pm 13,9$  mg/dL; H+HM,  $40,3 \pm 7,9$  mg/dL;  $p=0,013$ ). Existió una tendencia no significativa a presentar mayor frecuencia de HDL patológico en el grupo HM ( $p=0,103$ ), que se hizo estadísticamente significativa al agrupar los genotipos mutantes (HS, 32,1%; H+HM, 48,1%;  $p=0,050$ ). En este estrato el porcentaje de fumadores no mostró diferencias en relación a los grupos con mutación (HS, 22,5%; H, 27,6%; HM, 0%;  $p=0,291$ ), aunque hubo unas pérdidas del 37,8% en la variable sobre el hábito. Al analizar los niveles de HDL por separado en fumadores y no fumadores, se encontraron las mismas diferencias respecto al genotipo que en el análisis global, aunque sin significación estadística (datos no mostrados).

No se detectaron diferencias en las demás variables relativas al SM ni en el resto de las pruebas de laboratorio. La resistencia a la insulina-diabetes mostró los mismos resultados al estratificar por la presencia de DM (datos no mostrados).

RESULTADOS

**Tabla 57. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por LEPR (rs8179183). Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	33,3 ± 8,3	31,6 ± 8,1	26 ± 10,7	0,016
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	36,6 ± 5,6	36 ± 4,9	35,1 ± 3,8	0,571
PC (cm)	117,6 ± 13,1	116,7 ± 13,1	117,2 ± 11,4	0,918
Perímetro cadera (cm)*	118,7 ± 9,4	118,6 ± 8,5	122,5 ± 11,9	0,387
ICC	0,99 ± 0,09	0,98 ± 0,08	0,96 ± 0,09	0,490
PT (mm)	28,3 ± 8,2	27,3 ± 7,2	28,3 ± 7	0,835
CB (cm)*	36,7 ± 3	36,9 ± 3,3	36,3 ± 3,2	0,868
CMB (cm)*	27,8 ± 3	28,3 ± 3,5	27 ± 2,5	0,528
MG (kg)*	33,9 ± 11,2	33,4 ± 9,3	35,6 ± 13,6	0,884
MLG (kg)*	65,2 ± 20,2	70 ± 18,9	58,7 ± 22,7	0,213
GMB (kcal)*	1977,7 ± 364	1940,5 ± 236,7	1995,5 ± 298,6	0,832
TAS (mmHg)*	128,5 ± 15,6	126,2 ± 16,7	120,5 ± 9,8	0,259
TAD (mmHg)*	82,2 ± 10,2	81,4 ± 10,7	75 ± 11,2	0,113

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricúspital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 58. Síndrome metabólico. Diferencias por LEPR (rs8179183). Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	57 (52,3%)	26 (61,9%)	3 (27,3%)	0,118
PC (%)	101 (89,4%)	41 (93,2%)	12 (100%)	0,402
TG (%)	50 (43,9%)	21 (48,8%)	4 (33,3%)	0,621
HDL (%)	35 (32,1%)	18 (45%)	7 (58,3%)	0,103
HTA (%)	72 (66,7%)	23 (54,8%)	3 (30%)	0,102
G (%)	41 (36,3%)	15 (34,9%)	2 (16,7%)	0,397

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 59. Variables de laboratorio. Diferencias por LEPR (rs8179183). Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	98,9 ± 17,3	99,1 ± 19,8	87,7 ± 6,3	0,104
Insulina (μUI/mL)*	21,2 ± 21,5	27,1 ± 24,9	20,3 ± 10,3	0,346
HOMA-IR*	5,5 ± 6,4	7,4 ± 8,8	4,4 ± 2,2	0,250
Hemoglobina A1c (%)*	4,7 ± 0,6	4,9 ± 0,5	4,8 ± 0,6	0,773
PCR (mg/dL)*	4,7 ± 6	3,4 ± 1,9	3,4 ± 3,3	0,428
Colesterol total (mg/dL)*	193,2 ± 35,3	193,4 ± 37,1	182,2 ± 39,6	0,595
Triglicéridos (mg/dL)*	160,5 ± 96	171,4 ± 107,1	130,1 ± 58,4	0,425
HDL-Colesterol (mg/dL)*	45,6 ± 13,9	41 ± 7,4	38,1 ± 9,4	<b>0,035</b>
LDL-Colesterol (mg/dL)*	115,9 ± 34,3	119,4 ± 34,3	118,1 ± 33,5	0,856
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	29,6 ± 31,4	30 ± 56,6	11,9 ± 21,3	0,909
Leptina (ng/mL)*	33,2 ± 22,5	35,8 ± 33,3	27,4 ± 13,3	0,819
Adiponectina (ng/mL)*	10,9 ± 7,5	8,6 ± 5,3	6,1 ± 0,5	0,234
Resistina (ng/mL)*	4,8 ± 2,6	5,1 ± 2,2	5,1 ± 3,5	0,849
TNFα (pg/mL)*	7,4 ± 5,4	26,7 ± 64,6	12 ± 14	0,260

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

### 6.2.3. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Hombres > 45 años

Las diferencias por el genotipo del LEPR en estudio en el estrato de varones con edad > 45 años se recogen en las Tablas 60, 61 y 62. Existió una disminución significativa del IMC y del PC en el grupo HM. Estas diferencias se mantuvieron al agrupar los genotipos mutantes, tanto para el IMC (HS,  $37,2 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>; H+HM,  $34 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>; p=0,001) como para el PC (HS,  $121,7 \pm 11,2$  cm; H+HM,  $113,7 \pm 8,3$  cm; p<0,001).

No se detectaron casos de SM en el grupo HM, siendo significativamente menos frecuente la frecuencia del síndrome también al agrupar los genotipos mutantes (HS, 74,4%; H+HM, 51,6%; p=0,019), aunque con un tamaño muestral muy bajo (N=3).

No existieron diferencias estadísticas en las medidas de insulinorresistencia y diabetes mellitus, incluso cuando se estratificó el resultado por la presencia o no de DM (datos no mostrados).

**Tabla 60. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por LEPR (rs8179183). Hombres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	55,9 ± 8,1	57,5 ± 10	59 ± 6,5	0,567
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	37,2 ± 5,5	34,1 ± 3	32,7 ± 3,7	<b>0,005</b>
PC (cm)	121,7 ± 11,2	114,2 ± 8,2	109 ± 8,9	<b>0,001</b>
Perímetro cadera (cm)*	118,7 ± 12,2	113,3 ± 8	115,8 ± 7,2	0,072
ICC	1,03 ± 0,07	1,01 ± 0,04	0,94 ± 0,03	0,031
PT (mm)	24,6 ± 8,8	21,3 ± 8,3	18,7 ± 2,5	0,216
CB (cm)*	35,6 ± 3,9	34,3 ± 4,8	36 ± 0,3	0,406
CMB (cm)*	27,9 ± 3,2	27,6 ± 5	30,1 ± 1	0,653
MG (kg)*	33,9 ± 9,9	29,6 ± 6,6	35 ± 4,4	0,151
MLG (kg)*	65,8 ± 16,7	59,3 ± 17,8	49,4 ± 23,6	0,075
GMB (kcal)*	1866,5 ± 321,2	1836,2 ± 214,2	2118,5 ± 569,2	0,439
TAS (mmHg)*	133,6 ± 14,8	129 ± 12,9	115 ± 21,2	0,080
TAD (mmHg)*	82,9 ± 11,9	81,7 ± 8,4	80 ± 7,1	0,824

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricúspital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

## RESULTADOS

**Tabla 61. Síndrome metabólico. Diferencias por LEPR (rs8179183). Hombres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	64 (74,4%)	16 (53,3%)	0 (0%)	0,034
PC (%)	85 (98,8%)	30 (93,8%)	3 (100%)	0,276
TG (%)	36(40,9%)	8(24,2%)	0 (0%)	0,091
HDL (%)	23 (27,1%)	10 (31,3%)	0 (0%)	0,611
HTA (%)	70 (81,4%)	24 (77,4%)	2 (100%)	0,698
G (%)	53(60,9%)	15(45,5%)	1 (50%)	0,307

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 62. Variables de laboratorio. Diferencias por LEPR (rs8179183). Hombres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	111 ± 26,9	102 ± 21,2	96	0,205
Insulina (μUI/mL)*	15,8 ± 10,6	14,1 ± 8,1	8,4	0,569
HOMA-IR*	4,3 ± 3,3	3,7 ± 3	2	0,531
Hemoglobina A1c (%)*	5,4 ± 1,2	5,3 ± 0,6	-	0,771
PCR (mg/dL)*	4,9 ± 5	2,6 ± 2,7	4	0,082
Colesterol total (mg/dL)*	208,5 ± 39,5	192,6 ± 37,6	177,5 ± 16,3	0,088
Triglicéridos (mg/dL)*	154,6 ± 83,2	130,2 ± 57,8	111,5 ± 40,3	0,244
HDL-Colesterol (mg/dL)*	46,2 ± 9,6	47,3 ± 11,8	42,5 ± 3,5	0,742
LDL-Colesterol (mg/dL)*	131,2 ± 34,9	119,9 ± 34,9	112,7 ± 20,8	0,246
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	30,8 ± 30,3	43 ± 47,9	-	0,418
Leptina (ng/mL)*	29,5 ± 34,2	26,6 ± 25,2	28,8 ± 20,7	0,952
Adiponectina (ng/mL)*	13,3 ± 14,6	9,1 ± 5,4	17,7 ± 2,6	0,428
Resistina (ng/mL)*	4,9 ± 3,2	4,1 ± 2,1	4,1 ± 0,6	0,440
TNFα (pg/mL)*	11,9 ± 15,7	8,2 ± 7,6	3,9	0,672

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

### 6.2.4. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Mujeres ≤ 45 años

Las diferencias en la mutación del LEPR en estudio en las mujeres con edad ≤ 45 años se recogen en las Tablas 63, 64 y 65. No se detectaron diferencias en las variables antropométricas y clínicas, excepto en la masa libre de grasa por impedanciometría, que, en cualquier caso, no se mantuvieron al agrupar los genotipos mutantes.

No existieron diferencias en el diagnóstico de SM o sus componentes ni en los parámetros de laboratorio, tanto al analizar los tres grupos como al agrupar los genotipos mutantes. No existieron diferencias en las variables de resistencia a la insulina tras estratificar por la presencia de DM (datos no mostrados).

## RESULTADOS

**Tabla 63. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por LEPR (rs8179183). Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	32,5 ± 8,2	31,6 ± 7,9	31,6 ± 7,9	0,624
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	35,9 ± 6	35,7 ± 6	37,7 ± 4,5	0,585
PC (cm)	107,3 ± 13,9	105,1 ± 13,7	112,8 ± 8,4	0,151
Perímetro cadera (cm)*	121,8 ± 11,8	119,9 ± 12,3	122,4 ± 4,3	0,374
ICC	0,88 ± 0,07	0,88 ± 0,08	0,92 ± 0,06	0,194
PT (mm)	31,7 ± 6,8	32 ± 7	33,2 ± 4,5	0,844
CB (cm)*	35,7 ± 4,4	36,2 ± 4,5	36,7 ± 2,4	0,623
CMB (cm)*	25,8 ± 3,8	26,1 ± 3,5	26,3 ± 2,5	0,755
MG (kg)*	44,3 ± 13,3	41,9 ± 12,2	40,7 ± 4,7	0,322
MLG (kg)*	46,9 ± 8,8	47,6 ± 9,1	55,1 ± 11,1	0,027
GMB (kcal)*	1578,3 ± 421,9	1549,7 ± 189,1	1730,2 ± 218,3	0,382
TAS (mmHg)*	120 ± 12,7	121,8 ± 12,5	116,1 ± 5,5	0,295
TAD (mmHg)*	78,3 ± 9,8	79,8 ± 10,1	76,7 ± 5	0,347

(\*): distribución no normal. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricúspital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

**Tabla 64. Síndrome metabólico. Diferencias por LEPR (rs8179183). Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	83 (35,8%)	40 (39,2%)	2 (22,2%)	0,557
PC (%)	229 (94,2%)	95 (89,6%)	10 (100%)	0,202
TG (%)	39 (16,3%)	23 (21,7%)	0 (0%)	0,177
HDL (%)	99 (43,8%)	43 (43%)	5 (62,5%)	0,561
HTA (%)	85 (37,4%)	39 (38,6%)	1 (11,1)	0,257
G (%)	53 (22,2%)	21 (20%)	2 (22,2%)	0,902

PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 65. Variables de laboratorio. Diferencias por LEPR (rs8179183). Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	93,8 ± 17,5	92,4 ± 18,3	93,1 ± 8,2	0,791
Insulina (μUI/mL)*	14,7 ± 8	14 ± 7	12,1 ± 4,4	0,525
HOMA-IR*	3,3 ± 1,9	3,2 ± 1,7	2,7 ± 0,9	0,485
Hemoglobina A1c (%)*	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,4	4,2	0,552
PCR (mg/dL)*	6,3 ± 9,8	5,5 ± 5,6	5,4 ± 8	0,757
Colesterol total (mg/dL)*	190 ± 38,1	192,9 ± 32,6	162,9 ± 25	0,060
Triglicéridos (mg/dL)*	109,6 ± 55,4	110,5 ± 49,1	88,7 ± 25,5	0,493
HDL-Colesterol (mg/dL)*	53,2 ± 14,8	52,6 ± 12,7	47,5 ± 11,4	0,402
LDL-Colesterol (mg/dL)*	114,8 ± 32	118,3 ± 26,3	101,4 ± 19,9	0,259
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	27,7 ± 31	32,1 ± 40	-	0,556
Leptina (ng/mL)*	75,7 ± 71	83,9 ± 71,1	56,8 ± 47,7	0,590
Adiponectina (ng/mL)*	27,8 ± 74,1	17,9 ± 15,5	13,2 ± 11,4	0,537
Resistina (ng/mL)*	5,7 ± 4,5	5,9 ± 3,8	6,7 ± 3,6	0,718
TNFα (pg/mL)*	7,8 ± 5,9	6,5 ± 5,4	7,8 ± 5,7	0,493

(\*) distribución no normal; (\*\*) p<0,1. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

### 6.2.5. Diferencias por LEPR (rs8179183) en Mujeres > 45 años

Las diferencias en relación al SNP rs8179183 del LEPR en mujeres >45 años se muestran en las Tablas 66, 67 y 68. Se detectó un descenso significativo del Perímetro de la Cadera en relación a la existencia de mutación, que se mantuvo al agrupar los genotipos mutantes (HS, 122,4 ± 12,3 cm; H+HM, 119,1 ± 10,3 cm; p=0,012), y que se acompañó (en el modelo dominante) de un descenso significativo del IMC (HS, 37,5 ± 6,4 kg/m<sup>2</sup>; H+HM, 36,1 ± 5,4 kg/m<sup>2</sup>; p=0,027), y de tendencias no significativas en el mismo sentido del PC (HS, 111,5 ± 13,5 cm; H+HM, 108,8 ± 12,1 cm; p=0,060) y de la masa grasa (HS, 43,5 ± 12,7 kg; H+HM, 41,1 ± 11,5 kg; p=0,104).

No existieron diferencias significativas en la distribución del SM o sus componentes, en los modelos dominante o codominante. Así mismo, la falta de diferencias en la insulino-resistencia se mantuvo al estratificar por la presencia de DM (datos no mostrados).

**Tabla 66. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por LEPR (rs8179183). Mujeres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Edad (años)*	58,7 ± 8,7	58,1 ± 8,1	55,7 ± 4,3	0,375
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	37,5 ± 6,4	35,8 ± 5,2	37,8 ± 6,5	<b>0,044</b>
PC (cm)	111,5 ± 13,5	108,7 ± 12,1	109,5 ± 12,8	0,166
Perímetro cadera (cm)*	122,4 ± 12,3	119,1 ± 10,5	118,9 ± 8,4	<b>0,041</b>
ICC	0,91 ± 0,08	0,91 ± 0,07	0,92 ± 0,07	0,918
PT (mm)	30,6 ± 6,3	31,2 ± 7,6	33,1 ± 6,6	0,388
CB (cm)*	36 ± 4,1	36,2 ± 5	36,1 ± 3,6	0,960
CMB (cm)*	26,4 ± 3,5	26,4 ± 4	25,7 ± 3	0,821
MG (kg)*	43,5 ± 12,7	40,8 ± 11	45,7 ± 15	0,190
MLG (kg)*	46,1 ± 7,6	45,8 ± 8,5	46,2 ± 9,4	0,910
GMB (kcal)*	1490,1 ± 379,4	1470,1 ± 180,6	1491,3 ± 149,6	0,866
TAS (mmHg)*	134,2 ± 15,4	133,7 ± 15,4	134,3 ± 13,4	0,961
TAD (mmHg)*	83,5 ± 9,8	83,4 ± 9,4	89,3 ± 9,6	0,086

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. CB, Circunferencia del brazo; CMB, Circunferencia muscular del brazo; GMB, Gasto metabólico basal; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; MG, Masa grasa; MLG, Masa libre de grasa; PC, Perímetro de cintura; PT, Pliegue tricúspital; TAS, Tensión arterial sistólica; TAD, Tensión arterial diastólica.

RESULTADOS

**Tabla 67. Síndrome metabólico. Diferencias por LEPR (rs8179183). Mujeres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
SM (%)	136 (60,7%)	63 (54,8%)	10 (66,7%)	0,477
PC (%)	225 (97,8%)	109 (97,3%)	13 (92,9%)	0,512
TG (%)	51(21,6%)	24(20,5%)	3 (20%)	0,966
HDL (%)	71 (31,7%)	33 (28,9%)	5 (33,3%)	0,856
HTA (%)	181 (79,4%)	88 (74,6%)	11 (78,6%)	0,593
G (%)	128(54,2%)	56 (47,9%)	7 (46,7%)	0,486

(\*): p<0,1. PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 68. Variables de laboratorio. Diferencias por LEPR (rs8179183). Mujeres > 45 años**

Variable	HS	H	HM	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	104,9 ± 19,8	105,9 ± 22,7	99,7 ± 12,5	0,545
Insulina (µUI/mL)*	13,1 ± 7,3	13,6 ± 10,1	13,8 ± 7,6	0,875
HOMA-IR*	3,5 ± 2,2	3,7 ± 3,2	3,5 ± 2,1	0,802
Hemoglobina A1c (%)*	5,3 ± 1,3	5,3 ± 0,9	5,2 ± 0,7	0,956
PCR (mg/dL)*	6,4 ± 7,4	5,4 ± 6,1	9,3 ± 14,7	0,165
Colesterol total (mg/dL)*	214,1 ± 42,4	216,5 ± 35,2	226,2 ± 42,4	0,460
Triglicéridos (mg/dL)*	120,7 ± 53,6	118,1 ± 52,3	123,7 ± 34,2	0,862
HDL-Colesterol (mg/dL)*	56,1 ± 12	57,3 ± 12,3	56,5 ± 13	0,672
LDL-Colesterol (mg/dL)*	133,2 ± 37,6	136 ± 32,3	145,7 ± 35,5	0,374
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	22,7 ± 26,3	36,8 ± 38,1	28,2 ± 25,7	0,115
Leptina (ng/mL)*	72 ± 64,8	77,2 ± 86,9	94,3 ± 74,2	0,586
Adiponectina (ng/mL)*	24,5 ± 36,5	26,9 ± 33,9	18,1 ± 13,9	0,684
Resistina (ng/mL)*	4,9 ± 3,5	4,5 ± 3	4,2 ± 2,6	0,463
TNFα (pg/mL)*	13,3 ± 38,3	9,1 ± 10,1	12,5 ± 13,6	0,717

(\*): distribución no normal. HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

## 7. EFECTO DE LA INTERACCIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE FABP2 (rs1799883) Y LEPR (rs8179183)

### 7.1. Datos generales

En la Tabla 69 se recogen las frecuencias de los grupos constituidos en función de la presencia o no de interacción entre los polimorfismos en estudio.

**Tabla 69. Interacción de los polimorfismos FABP2 (rs1799883) Y LEPR (rs8179183)**

	N	%	LI IC95%	LS IC95%
HS (no mutación)	371	35,7	32,7	38,7
Mutación FABP2	324	31,2	28,3	34
Mutación LEPR	194	18,7	16,2	21,1
Mutación FABP2+LEPR	150	14,4	12,2	16,6

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina.

Respecto a las variables demográficas, antropométricas y clínicas en función de la interacción FABP2-LEPR, existieron diferencias estadísticamente significativas o tendencias no significativas con valores más bajos de IMC ( $p=0,057$ ), PC ( $p=0,027$ ) y perímetro de cadera ( $p=0,031$ ) en los grupos de mutación del LEPR y de interacción FABP2-LEPR (Tabla 70).

Por otra parte, no aparecieron diferencias en el diagnóstico de SM ni de sus componentes en relación a la interacción (Tabla 71), ni tampoco en las variables de laboratorio (Tabla 72).

## RESULTADOS

**Tabla 70. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Sexo varón	118 (31,8%)	89 (27,5%)	50 (25,8%)	43 (28,7%)	0,428
Edad (años)*	44,6 ± 15,2	44,8 ± 15,1	43,4 ± 15,3	45,5 ± 16	0,612
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	36,9 ± 6,3	36,6 ± 5,7	35,7 ± 5,3	35,8 ± 5,2	0,057
PC (cm)	112,7 ± 14,4	112 ± 14	109,7 ± 12,9	109,5 ± 13	0,027
Perímetro cadera (cm)*	120,7 ± 11,8	121,5 ± 11,6	118,9 ± 11	118,9 ± 10,1	0,031
ICC	0,93 ± 0,1	0,92 ± 0,09	0,92 ± 0,08	0,92 ± 0,09	0,267
PT (mm)	30 ± 7,7	29,7 ± 7,3	30,7 ± 7,8	29,4 ± 8,1	0,541
CB (cm)*	36 ± 4,2	35,9 ± 3,9	36,1 ± 4,4	36,2 ± 4,6	0,945
CMB (cm)*	26,6 ± 3,7	26,6 ± 3,4	26,4 ± 3,9	26,9 ± 3,8	0,768
MG (kg)*	40,7 ± 13	41,5 ± 13,2	39,6 ± 12,5	38,7 ± 10,7	0,222
MLG (kg)*	52,7 ± 15,8	51,2 ± 13,9	50,1 ± 14,8	52,5 ± 14,3	0,225
GMB (kcal)*	1687,1 ± 508,1	1605,3 ± 309,6	1608,7 ± 264	1630,6 ± 323,5	0,065
TAS (mmHg)*	127,4 ± 16,1	129,1 ± 15,2	127,5 ± 14,2	127,8 ± 16,1	0,544
TAD (mmHg)*	81,1 ± 9,9	81,6 ± 10,8	81,5 ± 9,2	81,9 ± 10,8	0,878

(\*): distribución no normal. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

**Tabla 71. Síndrome metabólico. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
SM (%)	182 (51,4%)	159 (53,4%)	89 (49,6%)	71 (50%)	0,772
PC (%)	344 (94,8%)	297 (95,8%)	179 (95,2%)	134 (92,4%)	0,496
TG (%)	94 (25,6%)	82 (26,3%)	48 (25,1%)	35 (24%)	0,961
HDL (%)	121 (34,9%)	107 (35,9%)	70 (38,5%)	51 (36%)	0,880
HTA (%)	216 (61,7%)	193 (64,3%)	101 (55,2%)	90 (62,5%)	0,245
G (%)	155(42,3%)	121(39%)	62(32,6%)	57 (39%)	0,174

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 72. Variables de laboratorio. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	101,2 ± 22	100,2 ± 18,8	99,3 ± 22,3	100,3 ± 24,6	0,796
Insulina ( $\mu$ UI/mL)*	15,7 ± 13,4	14,9 ± 9,4	15,6 ± 10,8	15,6 ± 14,7	0,847
HOMA-IR*	4 ± 3,9	3,7 ± 2,9	3,9 ± 3,4	4 ± 4,9	0,799
Hemoglobina A1c (%)*	5 ± 0,8	5 ± 1,2	5,1 ± 0,9	4,9 ± 0,5	0,835
PCR (mg/dL)*	5,5 ± 6,6	6,3 ± 9,1	5 ± 6,4	5,2 ± 5,9	0,273
Colesterol total (mg/dL)*	202,9 ± 39,9	199,6 ± 41,8	201 ± 38,2	201,8 ± 36,9	0,753
Triglicéridos (mg/dL)*	127,6 ± 65	128,2 ± 75,7	124 ± 65,2	123 ± 61,2	0,813
HDL-Colesterol (mg/dL)*	52,1 ± 13,6	51,8 ± 13,9	50,9 ± 12,8	52,7 ± 13,6	0,666
LDL-Colesterol (mg/dL)*	125,2 ± 35,6	121,6 ± 35,9	126,2 ± 32,4	125 ± 32,3	0,458
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	25,1 ± 26,4	28,3 ± 32,2	31,5 ± 38,1	38,6 ± 45,6	0,215
Leptina (ng/mL)*	59,7 ± 56,8	63,7 ± 67,9	68,1 ± 59,3	72,3 ± 90,3	0,456
Adiponectina (ng/mL)*	24,8 ± 62,6	18,5 ± 20,2	21,4 ± 27,5	17,7 ± 21,1	0,408
Resistina (ng/mL)*	5 ± 3,2	5,4 ± 4,3	5,1 ± 3	5 ± 3,5	0,410
TNF $\alpha$ (pg/mL)*	10,2 ± 10,5	10,7 ± 34,8	10,8 ± 28,3	8,9 ± 6,6	0,967

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

## 7.2. Estratificación por edad y sexo

### 7.2.1. Tamaño muestral

En la Tabla 73 se muestran las frecuencias genotípicas de los grupos en función de la existencia de interacción entre los polimorfismos de la FABP2 y del LEPR en estudio, estratificadas por edad y sexo.

Estrato	Total	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR
Hombre ≤ 45 años	172	66 (56,4%)	50 (56,2%)	32 (65,3%)	24 (55,8%)
Hombre > 45 años	126	51 (43,6%)	39 (43,8%)	17 (34,7%)	19 (44,2%)
Mujer ≤ 45 años	366	130 (51,4%)	118 (50,2%)	70 (48,6%)	48 (44,9%)
Mujer > 45 años	373	123 (48,6%)	117 (49,8%)	74 (51,4%)	59 (55,1%)

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; LEPR, Receptor de la Leptina.

### 7.2.2. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Hombres ≤ 45 años

En las Tablas 74, 75 y 76 se recogen las diferencias en función de los grupos de interacción FABP2-LEPR en el estrato de varones con edad ≤ 45 años. No existieron diferencias estadísticas en las variables antropométricas y clínicas, pero sí en el diagnóstico del criterio HDL patológico, que fue más frecuente en los grupos con mutación ( $p=0,008$ ), y en la concentración de Colesterol-HDL, que fue más baja ( $p=0,002$ ). Al analizar grupo a grupo, la variable HDL patológico mostró diferencias entre el grupo HS y cada uno de los demás ( $p=0,008$  frente a FABP2;  $p=0,030$  frente a LEPR;  $p=0,014$  frente a Interacción), pero no entre el grupo de Interacción y cada uno de los grupos de mutación aislada ( $p=0,819$  frente a FABP2;  $p=0,871$  frente a LEPR). Los resultados fueron semejantes al analizar la concentración de HDL, salvo por la falta de diferencias entre el grupo HS y el FABP2 aislado (HS vs FABP2,  $p=0,255$ ; HS vs LEPR,  $p=0,003$ ; HS vs Interacción,  $p=0,003$ ; Interacción vs FABP2,  $p=0,200$ ; Interacción vs LEPR,  $p=0,822$ ).

## RESULTADOS

**Tabla 74. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Edad (años)*	33,3 ± 8,5	33,2 ± 8,2	31,3 ± 9	29,2 ± 8,9	0,174
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	37,1 ± 6	35,9 ± 5	36,1 ± 4,2	35,4 ± 5,2	0,491
PC (cm)	118,8 ± 13,4	115,9 ± 12,7	118,6 ± 11,2	114,3 ± 14,3	0,385
Perímetro cadera (cm)*	118,5 ± 8,9	119,1 ± 10,1	119,8 ± 9,2	118,8 ± 9,7	0,923
ICC	1 ± 0,1	0,97 ± 0,08	0,99 ± 0,07	0,96 ± 0,09	0,137
PT (mm)	28,3 ± 8	28,3 ± 8,8	29,2 ± 6,8	25,9 ± 7,1	0,572
CB (cm)*	36,9 ± 3,1	33,3 ± 2,8	37,2 ± 3,1	36,4 ± 3,5	0,661
CMB (cm)*	28,1 ± 3,2	27,5 ± 2,8	28,1 ± 3,2	28,1 ± 3,6	0,851
MG (kg)*	33,3 ± 9,7	34,1 ± 13,2	33,8 ± 10,5	33,8 ± 9,8	0,999
MLG (kg)*	67,8 ± 20,7	61,8 ± 19,3	62,8 ± 22,7	73,7 ± 13,8	0,114
GMB (kcal)*	2014,9 ± 355,6	1924,8 ± 374	1978,9 ± 261,4	1924,8 ± 244,1	0,563
TAS (mmHg)*	128,5 ± 16,3	128,5 ± 14,7	125,5 ± 15,9	124,9 ± 15,5	0,654
TAD (mmHg)*	81,8 ± 10,7	82,7 ± 10	80,6 ± 11	79,6 ± 11,3	0,669

(\*): distribución no normal. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

**Tabla 75. Síndrome metabólico. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
SM (%)	32 (50,8%)	25 (54,3%)	17 (53,1%)	12 (57,1%)	0,960
PC (%)	58 (89,2%)	43 (89,6%)	32 (100%)	21 (87,5%)	0,268
TG (%)	29 (44,6%)	21 (42,9%)	14 (43,8%)	11 (47,8%)	0,983
HDL (%)	13(21%)	22 (46,8%)	14 (45,2%)	11 (52,4%)	<b>0,008</b>
HTA (%)	40 (65,6%)	32 (68,1%)	14 (45,2%)	12 (57,1%)	0,177
G (%)	23 (35,9%)	18 (36,7%)	9 (28,1%)	8 (34,8%)	0,863

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 76. Variables de laboratorio. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Hombres ≤ 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	99 ± 17,1	98,7 ± 17,7	94,9 ± 17,3	99,1 ± 19,8	0,713
Insulina ( $\mu$ UI/mL)*	22,6 ± 25,5	19,4 ± 14,9	22,6 ± 17,1	29,1 ± 27,7	0,411
HOMA-IR*	5,9 ± 7,6	4,9 ± 4,6	5,4 ± 5,2	8,3 ± 10,3	0,302
Hemoglobina A1c (%)*	4,7 ± 0,5	4,8 ± 0,9	4,9 ± 0,5	4,8 ± 0,6	0,894
PCR (mg/dL)*	4,1 ± 5,5	5,7 ± 6,6	3,4 ± 2,6	3,4 ± 1,8	0,283
Colesterol total (mg/dL)*	198,3 ± 36,4	186,4 ± 32,9	189,3 ± 39,9	193,2 ± 34,8	0,339
Triglicéridos (mg/dL)*	156,9 ± 82,1	165,2 ± 112,6	159,9 ± 111,3	165,9 ± 82,8	0,965
HDL-Colesterol (mg/dL)*	46,9 ± 11,9	43,7 ± 16,1	40,5 ± 8,3	40 ± 7,5	<b>0,047</b>
LDL-Colesterol (mg/dL)*	120,9 ± 34,5	109,3 ± 33,2	117,3 ± 36,8	121,7 ± 29,6	0,308
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	32,7 ± 36,9	23,9 ± 18,3	39,4 ± 79,7	19,4 ± 20,2	0,776
Leptina (ng/mL)*	34,1 ± 22,2	31,7 ± 23,5	34,9 ± 29,8	33,3 ± 33,9	0,983
Adiponectina (ng/mL)*	9,8 ± 6,4	12,7 ± 9	7,9 ± 4,9	8,6 ± 5,2	0,183
Resistina (ng/mL)*	4,4 ± 2,2	5,4 ± 2,9	4,9 ± 2,5	5,3 ± 2,5	0,185
TNF $\alpha$ (pg/mL)*	7,3 ± 5,7	7,6 ± 4,9	31,5 ± 73,4	6,2 ± 3,7	0,218

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

### 7.2.3. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Hombres > 45 años

En el grupo de Hombres mayores de 45 años (Tablas 77, 78 y 79), existieron diferencias estadísticamente significativas en el IMC ( $p=0,014$ ) y el PC ( $p=0,003$ ), con un descenso de ambos parámetros en los grupos con mutación del LEPR o combinada, respecto a los grupos HS y FABP2.

En el análisis grupo a grupo, existieron diferencias significativas, tanto para el IMC como para el PC, entre el grupo HS y la mutación LEPR aislada ( $p<0,001$  y  $<0,001$ , en ambos casos), entre el grupo HS y el grupo Interacción ( $p=0,007$  y  $0,010$ , respectivamente), entre la mutación FABP2 y la mutación LEPR ( $p=0,003$  y  $0,011$ ) y entre la mutación FABP2 y el grupo Interacción ( $p=0,010$  y  $0,039$ ). Por el contrario, no existieron diferencias en los análisis HS versus FABP2 ( $p=0,932$  y  $0,494$ ) y LEPR versus Interacción ( $p=0,429$  y  $0,463$ ).

En lo que se refiere a la TAS, se detectaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,004$ ), con un descenso en el grupo de mutación combinada frente a un ascenso en el grupo de mutación aislada de FABP2 ( $p=0,005$ ), con un bajo tamaño muestral en los grupos de mutación aislada de LEPR y de interacción FABP2-LEPR. Estas diferencias no afectaron, sin embargo, al diagnóstico de HTA entre los grupos.

Finalmente, se detectaron diferencias en lo que se refiere al diagnóstico de SM ( $p=0,019$ ) entre los grupos de interacción, con una tendencia no significativa en el mismo sentido respecto al de Glucemia alterada ( $p=0,054$ ), que podrían ser secundarias al bajo tamaño muestral en los grupos de mutación aislada del LEPR y de interacción FABP2-LEPR.

RESULTADOS

**Tabla 77. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Hombres > 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Edad (años)*	55,2 ± 8,1	56,8 ± 8,1	57,4 ± 9,1	57,8 ± 10,4	0,616
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	37,2 ± 5,5	37,3 ± 5,5	33,6 ± 3,2	34,4 ± 2,8	<b>0,014</b>
PC (cm)	122,4 ± 11,6	120,7 ± 10,8	112,6 ± 8,5	114,7 ± 8,2	<b>0,003</b>
Perímetro cadera (cm)*	118,4 ± 12,2	119,1 ± 12,5	112,4 ± 9,3	114,4 ± 6,5	0,141
ICC	1,04 ± 0,07	1,02 ± 0,07	1 ± 0,04	1 ± 0,05	0,126
PT (mm)	25 ± 8,5	24,1 ± 9,3	21,7 ± 10,3	20,7 ± 6	0,370
CB (cm)*	36 ± 4	35,2 ± 3,7	34,5 ± 5,7	34,4 ± 3,8	0,533
CMB (cm)*	28,2 ± 3,1	27,5 ± 3,3	27,7 ± 6	27,9 ± 3,9	0,914
MG (kg)*	34,6 ± 10,3	33 ± 9,4	29,6 ± 8,1	30,3 ± 5,6	0,306
MLG (kg)*	67 ± 16,6	64,4 ± 16,9	56,6 ± 18,6	60,7 ± 17,9	0,141
GMB (kcal)*	1846,3 ± 258,6	1891,2 ± 387,1	1773,1 ± 165,3	2018,4 ± 478,3	0,209
TAS (mmHg)*	130,8 ± 14,4	137,4 ± 14,6	133,5 ± 12,2	123,1 ± 13,1	0,007
TAD (mmHg)*	83,1 ± 8,2	82,7 ± 15,8	84,2 ± 8,6	79,2 ± 7,3	0,558

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

**Tabla 78. Síndrome metabólico. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Hombres > 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
SM (%)	38 (74,5%)	26 (74,3%)	4 (30,8%)	12 (66,7%)	0,019
PC (%)	50 (98%)	35 (100%)	15 (93,8%)	18 (94,7%)	0,476
TG (%)	21 (41,2%)	15 (40,5%)	3 (18,8%)	5 (26,3%)	0,287
HDL (%)	16 (32%)	7 (20%)	3 (20%)	7 (36,8%)	0,435
HTA (%)	38 (76%)	32 (88,9%)	13 (81,3%)	13 (76,5%)	0,484
G (%)	32(62,7%)	21 (58,3%)	4 (25%)	12 (63,2%)	0,054

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 79. Variables de laboratorio. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Hombres > 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	113,5 ± 31,5	107,5 ± 18,4	101,8 ± 28,5	112,3 ± 47	0,554
Insulina (μUI/mL)*	15,1 ± 11,6	16,8 ± 9,1	16,3 ± 9,3	11,9 ± 6,2	0,388
HOMA-IR*	4,3 ± 3,8	4,3 ± 2,3	4,5 ± 4	3 ± 1,5	0,429
Hemoglobina A1c (%)*	5,6 ± 1,4	5,3 ± 0,9	5,5 ± 0,8	5,1 ± 0,2	0,775
PCR (mg/dL)*	5,3 ± 5,4	4,4 ± 4,4	1,8 ± 1,7	3,5 ± 3,1	0,090
Colesterol total (mg/dL)*	214,1 ± 42,8	200,8 ± 33,5	193,4 ± 42,7	190,4 ± 31,9	0,068
Triglicéridos (mg/dL)*	156,8 ± 71,5	151,6 ± 98	135,5 ± 56,5	123,8 ± 57,8	0,391
HDL-Colesterol (mg/dL)*	45,7 ± 9,9	46,9 ± 9,2	46,3 ± 9,6	47,6 ± 13,1	0,891
LDL-Colesterol (mg/dL)*	137,6 ± 37,8	122 ± 28,4	121,3 ± 39,4	118 ± 30,3	0,074
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	26,8 ± 34,8	34,4 ± 27,3	33,8 ± 40,4	54 ± 58,5	0,676
Leptina (ng/mL)*	33,5 ± 42	23,7 ± 17,5	41,8 ± 31	16 ± 8,8	0,230
Adiponectina (ng/mL)*	10,4 ± 6	17,2 ± 21,1	11,7 ± 5,8	8,7 ± 5,8	0,202
Resistina (ng/mL)*	4,7 ± 2,9	5,2 ± 3,6	4,4 ± 1,9	3,9 ± 2,2	0,491
TNFα (pg/mL)*	15,2 ± 19,4	7 ± 4,8	4,2 ± 1,9	13 ± 9,4	0,199

(\*): distribución no normal. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

### 7.2.4. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Mujeres ≤ 45 años

En las mujeres con edad ≤ 45 años (Tablas 80, 81 y 82), el IMC presentó diferencias estadísticamente significativas con mayores valores en los grupos de mutación respecto al HS (p=0,035), en paralelo con una tendencia no significativa en el mismo sentido del PC (p=0,090).

Al analizar el IMC grupo a grupo se encontraron diferencias significativas entre el grupo HS y la mutación FABP2 (p=0,004). Sin embargo, no existieron diferencias entre el grupo HS y la mutación LEPR (p=0,395). Aunque no se demostraron diferencias con el grupo de interacción (p=0,110), el resultado fue cercano al de la mutación FABP2. Tampoco existieron diferencias significativas entre la interacción y cada una de las mutaciones (p=0,519 frente a FABP2; p=0,466 frente a LEPR), ni entre FABP2 y LEPR (p=0,113), aunque en este caso la tendencia sugirió que el IMC asociado a la mutación FABP2 era, efectivamente, superior al que presentaban los pacientes con mutación LEPR. El análisis del PC mostró las mismas diferencias y tendencias que el del IMC (datos no mostrados).

En lo que se refiere al metabolismo de la glucosa, se detectaron diferencias significativas entre los grupos con mayores frecuencias de hiperglucemia en el grupo de interacción FABP2-LEPR (p=0,022), aunque con un bajo número de casos.

**Tabla 80. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Edad (años)*	32,4 ± 8,1	32,5 ± 8,3	30,8 ± 8	32,7 ± 7,7	0,482
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	34,8 ± 5,4	37 ± 6,5	35,5 ± 5,8	36,3 ± 5,9	<b>0,035</b>
PC (cm)	105,3 ± 13,2	109,5 ± 14,4	105,9 ± 13,3	105,6 ± 14	<b>0,090</b>
Perímetro cadera (cm)*	120,1 ± 11,3	123,6 ± 12,1	119,7 ± 12	120,6 ± 11,7	0,111
ICC	0,88 ± 0,07	0,88 ± 0,07	0,88 ± 0,08	0,87 ± 0,08	0,756
PT (mm)	31,3 ± 6,9	32,1 ± 6,7	31,5 ± 7,1	32,9 ± 6,3	0,672
CB (cm)*	35,2 ± 4,4	36,1 ± 4,4	35,6 ± 4,2	37 ± 4,5	0,183
CMB (cm)*	25,4 ± 4	26 ± 3,6	25,7 ± 3,4	26,7 ± 3,4	0,387
MG (kg)*	42,4 ± 12,9	46 ± 13,6	41,6 ± 12,5	42 ± 10,9	0,137
MLG (kg)*	45,5 ± 8,3	48,5 ± 9,2	47,7 ± 9,3	48,9 ± 9,8	0,085
GMB (kcal)*	1617,7 ± 555,5	1536,1 ± 190,7	1551,2 ± 192,9	1581,3 ± 202,4	0,418
TAS (mmHg)*	119,3 ± 12,9	120,8 ± 12,5	121,5 ± 12,4	121 ± 12	0,656
TAD (mmHg)*	78 ± 9,7	78,7 ± 9,5	79,8 ± 8,5	79,2 ± 11,3	0,647

(\*): distribución no normal. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

## RESULTADOS

**Tabla 81. Síndrome metabólico. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
SM (%)	42 (34,4%)	41 (37,3%)	24 (36,4%)	18 (40%)	0,920
PC (%)	117 (92,1%)	112 (96,6%)	63 (91,3%)	42 (89,4%)	0,299
TG (%)	18 (14,2%)	21 (18,6%)	15 (21,4%)	8 (17,8%)	0,611
HDL (%)	52 (44,1%)	47 (43,5%)	30 (46,2%)	18 (41,9%)	0,976
HTA (%)	43 (36,4%)	42 (38,5%)	22 (34,9%)	18 (38,3%)	0,965
G (%)	33 (26,2%)	19 (17%)	8 (11,9%)	14 (31,8%)	0,022

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 82. Variables de laboratorio. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Mujeres ≤ 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	92,8 ± 11	92,2 ± 9,9	90 ± 8,5	94,3 ± 12,9	0,155
Insulina (μUI/mL)*	14,7 ± 8	14,6 ± 7,9	14,4 ± 6,1	12,9 ± 8	0,627
HOMA-IR*	3,4 ± 2	3,3 ± 1,8	3,2 ± 1,5	3 ± 1,9	0,685
Hemoglobina A1c (%)*	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,5	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,6	0,470
PCR (mg/dL)*	5,1 ± 6,6	7,6 ± 12,2	4,8 ± 5,2	6,4 ± 6,3	0,138
Colesterol total (mg/dL)*	190,8 ± 38,9	189 ± 37,5	190,7 ± 33,4	190,2 ± 32,6	0,983
Triglicéridos (mg/dL)*	107 ± 51,5	112,5 ± 59,6	108,1 ± 47,3	109,9 ± 49,4	0,877
HDL-Colesterol (mg/dL)*	54,6 ± 15,8	51,7 ± 13,5	50,9 ± 12,5	54 ± 12,7	0,256
LDL-Colesterol (mg/dL)*	114,8 ± 32,7	114,8 ± 31,3	118,9 ± 26,5	114,3 ± 25,9	0,803
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	22,7 ± 16,7	32 ± 39,1	29,9 ± 34,5	35,3 ± 48,2	0,647
Leptina (ng/mL)*	73,4 ± 62,1	78,5 ± 80,5	78,2 ± 59,4	85,5 ± 81,8	0,903
Adiponectina (ng/mL)*	33,9 ± 98	20,7 ± 28	19,6 ± 15,7	14,8 ± 14,3	0,438
Resistina (ng/mL)*	5,7 ± 3,9	5,8 ± 5	5,9 ± 3,8	6,1 ± 3,9	0,940
TNFα (pg/mL)*	8 ± 5,8	7,7 ± 6	6,2 ± 6,1	7,4 ± 4,2	0,635

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNFα, Factor de Necrosis Tumoral α.

### 7.2.5. Diferencias por la Interacción FABP2-LEPR en Mujeres > 45 años

Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de interacción en las mujeres >45 años (Tablas 83, 84 y 85) respecto al IMC ( $p=0,003$ ), con valores más altos en el grupo HS respecto a cada uno de los demás grupos ( $p=0,014$  frente a FABP2;  $p=0,022$  frente a LEPR; y  $p=0,033$  frente a FABP2+LEPR). Así mismo, existieron diferencias estadísticamente significativas en el perímetro de cadera ( $p=0,029$ ) en el mismo sentido. Por otra parte, no aparecieron diferencias en el diagnóstico de SM o sus componentes aislados, incluyendo la alteración de la glucemia, aunque se detectaron valores de glucosa en sangre más bajos en el grupo de interacción.

## RESULTADOS

**Tabla 83. Variables demográficas, antropométricas y clínicas. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Mujeres > 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Edad (años)*	59,1 ± 9,1	58,3 ± 8,4	57,2 ± 7,2	58,6 ± 8,6	0,522
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	38,7 ± 7,2	36,3 ± 5,2	36,1 ± 5,5	36 ± 5,2	<b>0,003</b>
PC (cm)	112,8 ± 13,1	110,1 ± 13,8	108,7 ± 12,3	108,9 ± 12	0,109
Perímetro cadera (cm)*	123,6 ± 13,1	121,1 ± 11,3	119,1 ± 10,9	119,1 ± 9,5	<b>0,029</b>
ICC	0,91 ± 0,07	0,91 ± 0,08	0,91 ± 0,06	0,91 ± 0,07	0,979
PT (mm)	31,6 ± 7	29,6 ± 5,3	32 ± 7,2	30,8 ± 7,9	0,101
CB (cm)*	36,3 ± 4,4	35,8 ± 3,7	36,3 ± 4,6	36 ± 5,1	0,854
CMB (cm)*	26,3 ± 3,5	26,5 ± 3,4	26,3 ± 3,8	26,3 ± 4	0,986
MG (kg)*	44,7 ± 13,5	42,2 ± 11,6	41,5 ± 12,6	40,6 ± 10,2	0,191
MLG (kg)*	47,1 ± 7,8	45,1 ± 7,2	45,7 ± 9,9	45,9 ± 6,7	0,292
GMB (kcal)*	1519,5 ± 510,5	1461,7 ± 177,2	1490,3 ± 187,3	1450,9 ± 162,5	0,492
TAS (mmHg)*	133,5 ± 16,6	135 ± 14,1	132,4 ± 13,3	135,5 ± 16,9	0,585
TAD (mmHg)*	83,2 ± 9,6	83,7 ± 10	82,7 ± 9	85,6 ± 10,2	0,330

(\*): distribución no normal. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

**Tabla 84. Síndrome metabólico. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Mujeres > 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
SM (%)	69 (59%)	67 (62,6%)	44 (61,1%)	29 (50%)	0,448
PC (%)	118 (99,2%)	107 (96,4%)	69 (97,2%)	53 (96,4%)	0,533
TG (%)	26 (21,1%)	25 (22,1%)	16 (21,9%)	11 (18,6%)	0,958
HDL (%)	40 (34,5%)	31 (28,7%)	23 (32,4%)	15 (25,9%)	0,636
HTA (%)	94 (78,3%)	87 (80,6%)	52 (71,2%)	47 (79,7%)	0,487
G (%)	65 (52,8%)	63(55,8%)	41 (56,2%)	22 (37,3%)	0,098

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; PC, Perímetro de cintura; SM, Síndrome metabólico; TG, Triglicéridos; HDL, colesterol HDL; G, Glucosa.

**Tabla 85. Variables de laboratorio. Diferencias por Interacción FABP2-LEPR. Mujeres > 45 años**

Variable	HS	FABP2	LEPR	FABP2+LEPR	Sig.
Glucosa (mg/dL)*	103,4 ± 16,7	106,5 ± 22,6	110,2 ± 26,4	99 ± 12,2	0,011
Insulina ( $\mu$ UI/mL)*	13,5 ± 7,5	12,7 ± 7,1	13,8 ± 10,6	13,3 ± 8,9	0,826
HOMA-IR*	3,5 ± 2,2	3,4 ± 2,3	3,9 ± 3,5	3,3 ± 2,6	0,628
Hemoglobina A1c (%)*	5,3 ± 0,7	5,3 ± 1,7	5,5 ± 1	5,1 ± 0,5	0,670
PCR (mg/dL)*	6,8 ± 7,5	5,9 ± 7,3	6,4 ± 8,3	5,3 ± 6,8	0,683
Colesterol total (mg/dL)*	213 ± 38	215,4 ± 46,8	217,7 ± 35,4	217,8 ± 37,2	0,832
Triglicéridos (mg/dL)*	121,5 ± 55	120,3 ± 52,2	121 ± 47,2	115,9 ± 54,5	0,923
HDL-Colesterol (mg/dL)*	55,2 ± 11,8	57 ± 12,2	56,5 ± 12	58,1 ± 12,7	0,487
LDL-Colesterol (mg/dL)*	134,7 ± 35,2	133,7 ± 40,1	137,7 ± 30,8	136,5 ± 35	0,782
Lipoproteína (a) (mg/dL)*	21,9 ± 24,3	23,4 ± 28,4	30,3 ± 27,3	44,8 ± 48	0,104
Leptina (ng/mL)*	70,6 ± 61,4	73,5 ± 68,6	74 ± 64,7	85,6 ± 106,3	0,754
Adiponectina (ng/mL)*	29,9 ± 48,8	19 ± 14,9	27,5 ± 36	23,7 ± 26,8	0,263
Resistina (ng/mL)*	4,7 ± 2,8	5,2 ± 4,1	4,6 ± 2,4	4,4 ± 3,5	0,411
TNF $\alpha$ (pg/mL)*	11,4 ± 9,6	15,3 ± 54,3	9,4 ± 12,7	9,6 ± 7,3	0,803

(\*): distribución no normal; (\*\*): p<0,1. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HDL, High Density Lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Índice de Resistencia; HS, Homocigoto salvaje; LEPR, Receptor de la leptina; LDL, Low Density Lipoprotein; PCR, Proteína C Reactiva. TNF $\alpha$ , Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ .

### 7.3. Análisis de Regresión Logística

#### 7.3.1. Obesidad $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Se construyó un modelo inicial de regresión logística para explicar la variable dependiente “ $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ” en el conjunto de los pacientes, utilizándose como variables independientes el sexo (mujer), el grupo de edad ( $\geq 45$  años), el grupo definido en función de la presencia o no de los SNPs en estudio (grupo HS, mutación FABP aislada, mutación LEPR aislada, interacción FABP2-LEPR) y la existencia de alteraciones de la glucemia, la tensión arterial, el colesterol HDL y los triglicéridos (todas ellas definidas según criterio de SM). Tras la eliminación de las variables no relacionadas estadísticamente con la variable en estudio y de los factores de confusión, en el modelo final permanecieron como variables independientes el grupo genético en estudio y la alteración de la tensión arterial.

El resultado se recoge en la Tabla 86. Como se observa, las mujeres ( $p=0,004$ ) y los pacientes con HTA ( $p<0,001$ ) se asociaron a un  $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ . Por el contrario, los pacientes con interacción FABP2-LEPR ( $p=0,029$ ) lo hicieron con un IMC inferior a  $40 \text{ kg/m}^2$ ; por su parte, la mutación aislada del LEPR presentó una tendencia en el mismo sentido ( $p=0,087$ ).

**Tabla 86. Regresión logística: Modelo para la explicación de  $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$**

Variable	Sig.	OR	IC95%
Sexo (mujer)	<b>0,004</b>	<b>1,709</b>	<b>1,189 – 2,457</b>
Edad ( $\geq 45$ años)	0,501	0,893	0,641 – 1,243
Criterio HTA	<b>&lt;0,001</b>	<b>4,292</b>	<b>2,875 – 6,407</b>
Mutación FABP2*	0,270	0,812	0,561 – 1,176
Mutación LEPR*	0,087	0,672	0,426 – 1,059
Interacción FABP2-LEPR*	<b>0,029</b>	<b>0,571</b>	<b>0,346 – 0,945</b>

**INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO**

- N (%): 976 (94,1%)
- **Significación del modelo:  $p<0,001$**
- Porcentaje correcto de clasificación: 77%
- Área bajo la curva\*\* (IC95%): 0,681 (0,642 – 0,719);  $p<0,001$

(\*): se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (\*\*) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada.

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; HTA, Hipertensión Arterial; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, Índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio.

Para facilitar la interpretación de la influencia de la edad y del sexo se repitió el análisis de regresión logística, estratificando previamente por estos factores y considerando como variables independientes solamente la presencia de alteración de la tensión arterial y el grupo genético definido en función de la presencia o no de los SNPs en estudio (grupo HS, mutación FABP aislada, mutación LEPR aislada, interacción FABP2-LEPR). El resultado se recoge en las Tablas 87 (hombres) y 88 (mujeres).

En lo que se refiere a los varones, se detectó una asociación de la HTA con el IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> en los varones menores de 45 años (p=0,011), apareciendo una tendencia en el mismo sentido en los mayores de esa edad (p=0,175). En cuanto a los grupos genéticos, no se encontró asociación estadísticamente significativa en ningún caso, aunque en los sujetos mayores de 45 años apareció una tendencia no significativa de los subgrupos con mutación aislada del LEPR (p=0,168) y con interacción FABP2-LEPR (p<0,160), que se asociaron a un IMC inferior a 40 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabla 87. Regresión logística: Modelo para la explicación de IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> en varones**

Variable	Sig.	< 45 años		Sig.	≥ 45 años	
		OR	IC95%		OR	IC95%
Criterio HTA	<b>0,011</b>	<b>3,901</b>	<b>1,371 – 11,104</b>	0,175	2,939	0,619 – 13,945
Mutación FABP2*	0,263	0,558	0,201 – 1,550	0,502	1,404	0,521 – 3,781
Mutación LEPR*	0,953	1,034	0,338 – 3,169	0,168	0,222	0,026 – 1,889
Interacción FABP2-LEPR*	0,228	0,374	0,076 – 1,852	0,160	0,216	0,025 – 1,832
<b>INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO</b>						
• N (%)		160 (93%)			119 (94,4%)	
• Significación del modelo	<b>0,035</b>			<b>0,044</b>		
• Porcentaje correcto de clasificación	81,9%			79,8%		
• Área bajo la curva** (IC95%)		0,672 (0,575 – 0,769); p=0,004			0,691 (0,581 – 0,801); p=0,004	
(*): se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (**) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; HTA, Hipertensión Arterial; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio.						

De manera semejante, la HTA se asoció a la obesidad (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) en las mujeres menores y mayores de 45 años (p<0,001 en ambos casos). Por otro lado, no existió asociación de los grupos genéticos con la obesidad en las mujeres más jóvenes. En cambio, en las mujeres mayores de 45 años la presencia de mutación aislada de la FABP2, de mutación aislada del LEPR y de la combinación de ambas mutaciones se asoció con un IMC inferior a 40 kg/m<sup>2</sup> (p=0,008, p=0,033 y p=0,039, respectivamente).

**Tabla 88. Regresión logística: Modelo para la explicación de IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> en mujeres**

Variable	< 45 años			$\geq 45$ años		
	Sig.	OR	IC95%	Sig.	OR	IC95%
Criterio HTA	<0,001	3,598	2,077 – 6,231	<0,001	8,121	3,154 – 20,909
Mutación FABP2*	0,161	1,604	0,828 – 3,107	0,008	0,404	0,243 – 0,809
Mutación LEPR*	0,790	1,117	0,496 – 2,515	0,033	0,471	0,235 – 0,941
Interacción FABP2-LEPR*	0,879	1,072	0,438 – 2,622	0,039	0,465	0,224 – 0,962
<b>INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO</b>						
N (%)	337 (92,1%)			360 (96,5%)		
Significación del modelo	<0,001			<0,001		
Porcentaje correcto de clasificación	79,2%			71,9%		
Área bajo la curva** (IC95%)	0,680 (0,609 – 0,751);p<0,001			0,682 (0,624 – 0,740);p<0,001		
(*) se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (**) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; HTA, Hipertensión Arterial; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio.						

### 7.3.2. HTA, según criterio de SM

Se construyó un modelo inicial de regresión logística para explicar la variable dependiente “HTA según definición de SM” en el conjunto de los pacientes, utilizándose como variables independientes el sexo (varón), el grupo de edad ( $\geq 45$  años), el grupo definido en función de la presencia o no de los SNPs en estudio (grupo HS, mutación FABP aislada, mutación LEPR aislada, interacción FABP2-LEPR), la presencia de un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> y la existencia de alteraciones de la glucemia, el colesterol HDL y los triglicéridos (todas ellas definidas según criterio de SM). Tras la eliminación de las variables no relacionadas estadísticamente con la variable en estudio y de las variables de confusión, en el modelo final permanecieron como variables independientes el grupo genético en estudio y el IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

El resultado se recoge en la Tabla 89. Como se observa, el sexo masculino (p<0,001), la edad  $\geq 45$  años (p<0,001) y la presencia de IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> se asociaron con la presencia de HTA (criterio SM), sin detectarse asociación entre la HTA y los grupos genéticos.

**Tabla 89. Regresión logística: Modelo para la explicación de HTA según criterio de SM**

Variable	Sig.	OR	IC95%
Sexo (varón)	<0,001	2,273	1,634 – 3,162
Edad ( $\geq 45$ años)	<0,001	5,027	3,729 – 6,776
IMC $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>	<0,001	4,226	2,875 – 6,407
Mutación FABP2*	0,249	1,234	0,863 – 1,763
Mutación LEPR*	0,312	0,812	0,542 – 1,216
Interacción FABP2-LEPR*	0,648	1,109	0,710 – 1,732

**INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO**

- N (%): 976 (94,1%)
- **Significación del modelo: p<0,001**
- Porcentaje correcto de clasificación: 72,4%
- Área bajo la curva\*\* (IC95%): 0,868 (0,844 – 0,893); p<0,001

(\*): se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (\*\*) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; HTA, Hipertensión Arterial; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio; SM, Síndrome Metabólico.

### 7.3.3. Alteración de la glucemia, según criterio de SM

Se construyó un modelo inicial de regresión logística para explicar la variable dependiente “alteración de la glucemia según definición de SM” en el conjunto de los pacientes, utilizándose como variables independientes el sexo (varón), el grupo de edad ( $\geq 45$  años), el grupo definido en función de la presencia o no de los SNPs en estudio (grupo HS, mutación FABP aislada, mutación LEPR aislada, interacción FABP2-LEPR), la presencia de un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> y la existencia de alteraciones de la tensión arterial, el colesterol HDL y los triglicéridos (todas ellas definidas según criterio de SM). Tras la eliminación de las variables no relacionadas estadísticamente con la variable en estudio y de las variables de confusión, en el modelo final permanecieron como variables independientes el grupo genético en estudio y el IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

El resultado se recoge en la Tabla 90. Como se observa, el sexo masculino (p=0,004) y la edad  $\geq 45$  años (p<0,001) se asociaron con la presencia de “Alteración de la glucemia según criterio SM”, con una tendencia no significativa de la presencia de IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> en el mismo sentido (p=0,050). Finalmente, no se detectó asociación entre los genes en estudio y la alteración de la glucemia.

**Tabla 90. Regresión logística: Modelo para la explicación de Alteración de la glucemia según criterio de SM**

Variable	Sig.	OR	IC95%
Sexo (varón)	<b>0,004</b>	<b>1,534</b>	<b>1,143 – 2,060</b>
Edad ( $\geq 45$ años)	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,381</b>	<b>2,582 – 4,429</b>
IMC $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>	<b>0,055</b>	<b>1,358</b>	<b>0,993– 1,857</b>
Mutación FABP2*	0,463	0,886	0,640 – 1,225
Mutación LEPR*	0,150	0,680	0,463 – 1,232
Interacción FABP2-LEPR*	0,402	0,838	0,555 – 1,266

**INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO**

- N (%): 1011 (97,5%)
- **Significación del modelo: p<0,001**
- Porcentaje correcto de clasificación: 64,2%
- Área bajo la curva\*\* (IC95%): 0,682 (0,644 – 0,720); p<0,001

(\*): se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (\*\*) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada. FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio; SM, Síndrome Metabólico.

### 7.3.4. Alteración de los triglicéridos, según criterio de SM

Se construyó un modelo inicial de regresión logística para explicar la variable dependiente “alteración de los triglicéridos según definición de SM” en el conjunto de los pacientes, utilizándose como variables independientes el sexo (varón), el grupo de edad ( $\geq 45$  años), el grupo definido en función de la presencia o no de los SNPs en estudio (grupo HS, mutación FABP aislada, mutación LEPR aislada, interacción FABP2-LEPR), la presencia de un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> y la existencia de alteraciones de la tensión arterial, el colesterol HDL y la glucemia (todas ellas definidas según criterio de SM). Tras la eliminación de las variables no relacionadas estadísticamente con la variable en estudio y de las variables de confusión, en el modelo final permanecieron como variables independientes el grupo genético en estudio y el IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

El resultado se recoge en la Tabla 91. Como se observa, el sexo masculino (p<0,001) y el IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (p=0,019) se asociaron con la presencia de “Alteración de los triglicéridos según criterio SM”, no detectándose asociación entre esta alteración y los distintos genes en estudio o su combinación.

**Tabla 91. Regresión logística: Modelo para la explicación de Alteración de los triglicéridos según criterio de SM**

Variable	Sig.	OR	IC95%
Sexo (varón)	<0,001	2,965	2,192 – 4,010
Edad ( $\geq 45$ años)	0,986	0,997	0,744 – 1,336
IMC $\geq 40$ kg/m <sup>2</sup>	<b>0,019</b>	<b>1,497</b>	<b>1,069– 2,098</b>
Mutación FABP2*	0,613	1,096	0,768 – 1,563
Mutación LEPR*	0,714	1,081	0,713 – 1,637
Interacción FABP2-LEPR*	0,923	0,977	0,617 – 1,548

**INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO**

- N (%): 1015 (97,9%)
- **Significación del modelo: p<0,001**
- Porcentaje correcto de clasificación: 74,4%
- Área bajo la curva\*\* (IC95%): 0,769 (0,739 – 0,798); p<0,001

(\*): se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (\*\*) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada.

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio; SM, Síndrome Metabólico.

### 7.3.5. Alteración del colesterol HDL, según criterio de SM

Se construyó un modelo inicial de regresión logística para explicar la variable dependiente “alteración del colesterol HDL según definición de SM” en el conjunto de los pacientes, utilizándose como variables independientes el sexo (mujer), el grupo de edad (<45 años), el grupo definido en función de la presencia o no de los SNPs en estudio (grupo HS, mutación FABP aislada, mutación LEPR aislada, interacción FABP2-LEPR), la presencia de un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> y la existencia de alteraciones de la tensión arterial, los triglicéridos y la glucemia (todas ellas definidas según criterio de SM). Tras la eliminación de las variables no relacionadas estadísticamente con la variable en estudio y de las variables de confusión, en el modelo final permanecieron como variables independientes el grupo genético en estudio y el IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

El resultado se recoge en la Tabla 92. Como se observa, la edad <45 años (p<0,001) se asoció con la presencia de “Alteración del colesterol HDL según criterio SM”, no detectándose asociación entre esta alteración y los distintos genes en estudio o su combinación. Sin embargo, realizado un nuevo análisis de regresión en el subgrupo de pacientes varones con edad  $\leq 45$  años (Tabla 93), ajustado por obesidad, se detectó una asociación positiva entre la presencia de colesterol HDL patológico y ambos polimorfismos (y su interacción).

**Tabla 92. Regresión logística: Modelo para la explicación de Alteración del colesterol HDL según criterio de SM**

Variable	Sig.	OR	IC95%
Sexo (varón)	0,150	1,244	0,924 – 1,675
Edad (<45 años)	<0,001	<b>1,709</b>	<b>1,307 – 2,235</b>
IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup>	0,572	1,497	0,799– 1,503
Mutación FABP2*	0,845	1,033	0,745 – 1,433
Mutación LEPR*	0,466	1,150	0,790 – 1,674
Interacción FABP2-LEPR*	0,678	1,095	0,722 – 1,651

**INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO**

- N (%): 967 (93,2%)
- **Significación del modelo: p=0,007**
- Porcentaje correcto de clasificación: 63,9%
- Área bajo la curva\*\* (IC95%): 0,587 (0,545 – 0,629); p<0,001

(\*): se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (\*\*) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada.

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; HDL, High Density Lipoprotein; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio; SM, Síndrome Metabólico.

**Tabla 93. Regresión logística: Modelo para la explicación de Alteración del colesterol HDL según criterio de SM en varones con edad  $\leq$  45 años**

Variable	Sig.	OR	IC95%
IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup>	0,259	1,634	0,697– 3,835
Mutación FABP2*	0,004	3,450	1,480 – 8,042
Mutación LEPR*	0,016	.3,189	1,244 – 8,178
Interacción FABP2-LEPR*	0,006	4,480	1,541 – 13,026

**INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO**

- N (%): 161 (93,6%)
- **Significación del modelo: p=0,009**
- Porcentaje correcto de clasificación: 62,1%
- Área bajo la curva\*\* (IC95%): 0,649 (0,564 – 0,735); p=0,002

(\*): se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (\*\*) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada.

FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; HDL, High Density Lipoprotein; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio; SM, Síndrome Metabólico.

### 7.3.6. Síndrome Metabólico

Se construyó un modelo inicial de regresión logística para explicar la variable dependiente “presencia de SM” en el conjunto de los pacientes, utilizándose como variables independientes el sexo (varón), el grupo de edad ( $\geq$ 45 años) y el grupo definido en función de la presencia o no de los SNPs en estudio (grupo HS, mutación FABP aislada, mutación LEPR aislada, interacción FABP2-LEPR). El resultado se recoge en la Tabla 94. La edad  $\geq$ 45 años (p<0,001) y el sexo masculino (p<0,001) se asociaron con la presencia de “SM”, no detectándose asociación entre esta alteración y los distintos genes en estudio o su combinación.

## RESULTADOS

**Tabla 94. Regresión logística: Modelo para la explicación de SM**

Variable	Sig.	OR	IC95%
Sexo (varón)	<0,001	1,762	1,317 – 2,356
Edad (<45 años)	<0,001	2,343	1,805 – 3,041
Mutación FABP2*	0,473	1,124	0,817 – 1,544
Mutación LEPR*	0,753	0,943	0,653 – 1,361
Interacción FABP2-LEPR*	0,701	0,924	0,619 – 1,380

**INFORMACIÓN SOBRE EL MODELO**

- N (%): 976 (94,1%)
- **Significación del modelo: p<0,001**
- Porcentaje correcto de clasificación: 51,2%
- Área bajo la curva\*\* (IC95%): 0,533 (0,492 – 0,574); p=0,128

(\*) se compara frente al grupo HS como grupo sin riesgo; (\*\*) área bajo la curva de la probabilidad pronosticada.  
 FABP2, Fatty Acid Binding Protein 2; HS, Homocigoto Salvaje; IC95%, Intervalo de confianza del 95%; IMC, índice de Masa Corporal; LEPR, Receptor de la leptina; OR, Odds Ratio; SM, Síndrome Metabólico.

## **DISCUSIÓN**

---



El principal hallazgo de nuestro estudio es el efecto diferencial, en función de la edad, en el sexo femenino, de los polimorfismos rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos intestinal (FABP2) y rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR) sobre el Índice de Masa Corporal (IMC), con una reducción de este parámetro en las mujeres mayores de 45 años en presencia de las mutaciones de la FABP2 y del LEPR, efecto que se mantiene con la combinación de ambos polimorfismos y que no existe en las mujeres menores de esa edad. Este hallazgo, obtenido en práctica clínica real en una consulta de nutrición clínica para el tratamiento de la obesidad en Castilla y León, podría apoyar la necesidad de una estrategia terapéutica diferenciada (dependiente del sexo y de la edad) e individualizada (en función del perfil genético) en el manejo de nuestros pacientes, cuando la evidencia científica acumulada lo permita. Así mismo, se ha detectado una asociación menos consistente entre los polimorfismos estudiados y la presencia de colesterol HDL alterado según criterio de SM en varones con edad  $\leq 45$  años.

### **1. Características generales de la muestra**

#### **1.1. Datos epidemiológicos**

La mayoría de los pacientes obesos incluidos en nuestra muestra (casi un 71%) son mujeres, con una edad media de 44,7 años. Aunque la prevalencia de la obesidad en Castilla y León no muestra diferencias relevantes entre ambos sexos (siendo un 20,4% en hombres y un 23,2% en mujeres)<sup>28</sup>, el predominio de éstas en las consultas de nutrición clínica está ampliamente documentado. En cuanto a la edad, los picos máximos de obesidad en la región aparecen entre los 50-59 años en el caso de los hombres y entre los 60-64 años en el de las mujeres, lo que contrasta también con la edad media de nuestra muestra, mucho más baja y con menores diferencias entre ambos sexos.

Esta diferencia entre el perfil del usuario de la consulta de nutrición clínica (predominio de mujeres en torno a los 45 años) y el del obeso en la población general (ambos sexos, con edades por encima de los 50 años), puede deberse a una mayor conciencia de la imagen corporal y de lo saludable en mujeres y sujetos más jóvenes, que demandarían

con mayor frecuencia este servicio, incluso antes de la instauración de la enfermedad (grupo de sobrepeso)<sup>164 165</sup>. En este sentido, la descripción del perfil del usuario de distintas consultas de nutrición clínica españolas en Atención Primaria<sup>166</sup> y Especializada<sup>167</sup> e, incluso, en el ámbito privado<sup>168</sup>, coincide prácticamente con nuestros datos con pequeños matices, a pesar de la diferencia en el esfuerzo económico requerido en cada una de ellas. Así mismo, las mujeres muestran una mayor preocupación por su estado de salud que los hombres. Según revela la Encuesta Nacional de Salud de España(ENSE) 2011-2012, el estado de salud percibido como regular, malo o muy malo es referido (globalmente) por el 20,7% de los varones frente al 28,7% de las mujeres, siendo mayor esta diferencia a partir de los 55 años<sup>26</sup>. En nuestra muestra, por lo tanto, el predominio de mujeres en el grupo de sobrepeso podría estar relacionado con la preocupación estética o con una conciencia más adecuada de lo saludable, mientras que el predominio de las mismas en el grupo de Obesidad tipo III podría estarlo, además, con el aumento de la morbilidad percibida.

Como cabría esperar, las variables antropométricas de nuestros pacientes son las correspondientes a su grado de obesidad, presentando las diferencias fisiológicas atribuibles al género y no existiendo diferencias con relevancia clínica en función de la edad. Por su parte, los parámetros de laboratorio generales (incluyendo los del metabolismo hepático) se encuentran dentro de la normalidad y tampoco presentan diferencias por sexo o por edad con relevancia clínica. Pese a que en nuestro estudio han sido incluidos individuos con obesidad primaria sin ningún tipo de restricción en cuanto a la presencia de comorbilidades o alteraciones metabólicas importantes, el perfil bioquímico del grupo se ajusta a la normalidad, no encontrándose casos que sugieran la presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica. Aunque la prevalencia de la enfermedad hepática en obesos es muy variable (40-90%, según los estudios<sup>169</sup>), la asociación es mayor en los grados más avanzados de obesidad y de evolución más prolongada<sup>170</sup>. La escasa frecuencia de obesidad mórbida en nuestra muestra, en pacientes relativamente jóvenes con tiempos de evolución de la obesidad cortos, podría justificar, por tanto, nuestros datos.

En cuanto a los hábitos de vida saludable, la muestra presenta un 18,7% de fumadores y un 12,1% de bebedores (ambos significativamente más frecuentes en el sexo masculino), con hábitos de ejercicio físico instaurados solamente en el 24,3% de los casos. Es-

tas cifras son muy semejantes a las de la población de Castilla y León en el caso del tabaco (17,4% según la ENSE 2011-2012<sup>26</sup>), pero bastante más bajas en lo referente al alcohol y al ejercicio físico (49,2% y 58,9%, respectivamente, según la misma fuente). Las diferencias relativas al alcohol pueden estar relacionadas con la baja validez de la encuesta dietética utilizada para la medida de este consumo, mientras que las que informan del ejercicio físico (o de su ausencia) se asocian lógicamente con el sobrepeso y la obesidad del conjunto.

### 1.2. Adipocitoquinas

Respecto a los niveles de adipocitoquinas séricas, en nuestra muestra se encontraron valores significativamente más elevados de leptina, adiponectina y resistina en las mujeres, coincidiendo con la bibliografía<sup>58</sup>. Por otra parte, el hallazgo en el grupo de sujetos menores de 45 años de valores más elevados de resistina (aunque sin significación clínica) podría estar relacionado con una mayor resistencia a la insulina (insulina y HOMA-IR más elevados) en este grupo<sup>59</sup>.

La relación de las adipocitoquinas con el grado de sobrepeso-obesidad fue, así mismo, congruente con el conocimiento disponible en los casos de la leptina y de la adiponectina, que mostraron una relación directa (leptina) y una relación inversa (adiponectina) con los grupos de obesidad SEEDO, aunque esta relación no fue estrictamente lineal en ninguno de los dos casos. Apoyando estos datos, los valores de ambas moléculas fueron más bajos (independientemente del sexo y en relación al menor grado de obesidad de la muestra) que los descritos por nuestro grupo previamente en obesos mórbidos<sup>171</sup>.

Teniendo en cuenta que los parámetros clásicos de resistencia a la insulina (niveles basales de insulina y HOMA-IR) y de inflamación (PCR) se relacionan con la obesidad en nuestra muestra, no podemos explicar la falta de relación de la resistina y del TNF $\alpha$  con la misma (tampoco detectada previamente por nuestro grupo en obesos mórbidos)<sup>171</sup>, salvo por la elevada variabilidad biológica (al no descartarse otros estados proinflamatorios en la selección muestral) y la falta de estandarización de las dos técnicas analíticas utilizadas.

### 1.3. Síndrome metabólico

En lo que se refiere al Síndrome Metabólico, su prevalencia en España ha sido estimada por el estudio DARIOS en un 31% [IC95%, 25%-33%], con diferencias significativas entre hombres y mujeres (32% versus 29%)<sup>172</sup>. Estas cifras son, lógicamente, inferiores al 48,2% detectado en nuestra muestra, constituida por pacientes obesos que, por serlo, presentan, de entrada, un factor de los tres necesarios para realizar el diagnóstico del síndrome. La prevalencia del SM determinada específicamente en el paciente obeso ha sido reportada por el registro MESYAS (MEtabolic SYndrome in Active Subjects)<sup>173</sup>, realizado sobre una muestra de población activa española, que informa de una afectación del 42,8% de las mujeres con IMC de 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>, cifra ligeramente superior al 35,3% de las mujeres en el mismo rango de IMC de nuestra muestra. Esta pequeña diferencia desaparece, sin embargo, en el grupo de mujeres con IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, en las que la prevalencia de SM se sitúa alrededor del 60% en ambos estudios.

En el registro MESYAS ya mencionado la prevalencia de SM en la obesidad es superior en la mujer<sup>173</sup>, lo que concuerda con otros estudios que han calculado que el riesgo para desarrollar SM en presencia de obesidad en la población española es de 5,29 en los hombres y de 9,01 en las mujeres<sup>174</sup>. Este resultado es opuesto al nuestro, ya que hemos detectado prevalencias de SM superiores en el varón frente a la mujer en todos los rangos de la clasificación SEEDO, pero estas diferencias en los datos podrían estar relacionados con la selección de nuestros pacientes, obesos que acuden a consulta nutricional con intención de adelgazar, quizás no tanto por razones estéticas, como porque presentan más comorbilidades asociadas que aumentan su conciencia de enfermedad.

La prevalencia de los distintos componentes del SM coincide con las publicadas por otros autores en población española, con un mayor peso de la obesidad, la HTA y las alteraciones de la glucemia (que constituye, además, la asociación de factores más frecuente)<sup>175</sup>. La menor prevalencia de las alteraciones lipídicas ha sido relacionada con un efecto beneficioso de la dieta mediterránea, presente en nuestro país<sup>176</sup>.

Por otro lado, tanto el síndrome metabólico en conjunto, como sus constituyentes principales por separado (obesidad, hipertensión y alteraciones de la glucemia), aumentan

con la edad en nuestros pacientes, coincidiendo con lo descrito en la literatura. Así mismo, son coincidentes la falta de asociación o la asociación negativa entre la edad y los factores lipídicos, que cobran más importancia en los sujetos más jóvenes<sup>177</sup>. Finalmente, el predominio en el sexo masculino tanto del síndrome metabólico, como de la hipertensión, las alteraciones de la glucosa (incluyendo niveles de insulina basal y HOMA-IR) y la hipertrigliceridemia, corresponde también con lo descrito en población española en los grupos de edad predominantes en nuestra muestra<sup>175</sup>.

Excepto por la mayor frecuencia del sexo masculino, el perfil antropométrico y clínico de nuestros pacientes con SM (con más edad, IMC, PC, MG, TAS y TAD, y menos ejercicio físico) resulta congruente con lo descrito en la bibliografía<sup>175,176</sup>. Así mismo, es congruente el aumento de todos los parámetros del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, excepto el HDL-colesterol. Los parámetros de función hepática fueron significativamente más altos en el SM, aunque sin relevancia clínica. La adiponectina fue significativamente más baja en el grupo con SM, lo que se explica por la obesidad, mientras que la leptina mostró una tendencia no significativa en el mismo sentido, a pesar de la obesidad, explicable por la mayor frecuencia de varones en el grupo.

## **2. Efecto del polimorfismo rs1799883 (Ala54Thr, A54T) de la FABP2 en pacientes obesos**

### **2.1. Efecto del polimorfismo rs1799883 sobre la obesidad**

En nuestro estudio se ha encontrado una asociación positiva (sustentada en el análisis bivariante) entre el IMC y la presencia de mutación (alelo T54) del polimorfismo rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos intestinal (FABP2), en el subgrupo de mujeres con una edad  $\leq 45$  años, asociación congruente con el comportamiento de otros parámetros relacionados con la obesidad (perímetro de cintura y masa grasa) y con el estado inflamatorio asociado a la misma (Proteína C reactiva), tanto en el análisis genotípico codominante como en el dominante. Sin embargo, esta diferencia no se ha mantenido en el análisis multivariante ni ha podido ser establecida en los demás subgrupos. Por el contrario, la asociación negativa (es decir, menor IMC en los grupos con mutación) hallada en las mujeres mayores de 45 años, se ha sustentado en la congruencia clínica con los demás parámetros de obesidad, se ha mantenido en las dos estrategias de análisis genotípico (dominante y codominante) y, finalmente, se ha confirmado en el análisis estadístico multivariante.

Según información recogida en la base de datos dbSNP del NCBI<sup>178</sup>, la frecuencia del alelo menos común, es decir, la frecuencia alélica de la mutación (nucleótido T) para este polimorfismo oscila entre el 25,13% (según el *NHLBI GO Exome Sequencing Project*, GO-ESP), el 25,34% (según el *1000 Genomes Project* desarrollado por *The International Genome Sample Resource*, IGSR) y el 27,39% (según *The Exome Aggregation Consortium*, ExAC), cifras semejantes a las obtenidas en nuestros pacientes (26,6%). Expresada en términos genotípicos dominantes (grupos H+HM), nuestra prevalencia es del 45,6%, ligeramente inferior al 49,8% reportado por Zhao et al. en su metanálisis sobre el polimorfismo en estudio<sup>80</sup>. Teniendo en cuenta que nuestros pacientes son obesos, estas cifras (muy semejantes a las poblacionales) sugieren, la ausencia de asociación entre el polimorfismo y la obesidad, al menos en términos globales, como, por otra parte, se señala en el mencionado metanálisis. No obstante, dado que de nuestro diseño

no pueden desprenderse relaciones causales, los resultados son, lógicamente, inconcluyentes.

La existencia de resultados contradictorios y poco concluyentes respecto al polimorfismo rs1799883 de la FABP2 y su relación con la obesidad, la diabetes mellitus, la dislipemia o el síndrome metabólico, han justificado la realización de diferentes metanálisis en un intento de sintetizar los resultados individuales de los estudios, proporcionando un resultado más fiable y con un mayor poder estadístico. Respecto a la obesidad, en el trabajo realizado por Zhao et al.<sup>80</sup> no se encuentra asociación significativa, en términos globales, entre el polimorfismo y la obesidad, determinada mediante el IMC. La falta de concordancia entre estudios puede ser achacada a numerosas causas, entre las que se hallan sus propias limitaciones de diseño (incluyendo la ausencia de un grupo control adecuado; el bajo tamaño muestral, que afecta, sobre todo, al subgrupo con la mutación; la metodología genética utilizada, que incluye la PCR con enzimas de restricción, la PCR a tiempo real y la secuenciación; y la definición de obesidad, en función del IMC, del PC o de otros parámetros), así como la existencia de diferencias étnicas y de género, no siempre analizadas. Más aún, en la expresión final de la obesidad deben tenerse en cuenta, además, las numerosas interacciones gen-gen (incluyendo la interacción con un gen promotor<sup>179</sup>) y gen-ambiente (en este caso, sobre todo debidas a la dieta y al ejercicio físico) en cada paciente, de manera que la contribución de un factor de riesgo individual (como el que estamos analizando), aun existiendo, puede ser muy pequeña y fácilmente enmascarable por la contribución de otros muchos factores genéticos y ambientales.

La complejidad del análisis de los efectos aislados de este polimorfismo en el fenotipo de la obesidad se expone ejemplarmente en un reciente trabajo de Liu et al.<sup>180</sup>, que consta de dos partes: en primer lugar, los autores realizan un nuevo metanálisis en el que no se encuentra asociación con la obesidad (pero sí con el síndrome metabólico y la diabetes mellitus), lo que concuerda con los previos de Zhao et al.<sup>80,182</sup>; y, en segundo, llevan a cabo un estudio original de casos y controles en población china que, sorprendentemente, demuestra asociación con la obesidad, pero no con la diabetes. Apoyando este resultado, y a pesar de la falta de asociación global mencionada, el metanálisis muestra una tendencia hacia la asociación positiva en 3 de los 6 estudios incluidos, aunque sólo se da un resultado estadísticamente significativo en el de Tavrudou et al.<sup>181</sup>, que es el

único realizado en población caucásica, muy semejante a la nuestra (pacientes de origen griego con un IMC medio de  $33,9 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$  en el grupo de casos y una prevalencia del alelo mutante del 28,9% frente a nuestro 26,6%).

Este último resultado (junto con el nuestro y la asociación encontrada por Albala et al.<sup>182</sup> en pacientes chilenos de origen europeo con un IMC de  $37,2 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$ ) podría sugerir una posible diferencia étnica (asociación del polimorfismo con la obesidad en población caucásica), si bien el número de estudios realizados (con resultados positivos o negativos) es limitado y no pueden establecerse conclusiones definitivas. Aunque la asociación encontrada por Liu et al.<sup>180</sup> en población china podría ir en contra de esta posible diferencia étnica, dado que es la única reportada en poblaciones orientales, quizás debería interpretarse en relación a otras posibles causas (no étnicas), como la diferencia en la composición de la muestra (con un IMC medio más bajo, de  $29,8 \text{ kg/m}^2$ ).

Por otra parte, nuestros resultados muestran una asociación entre la obesidad y la mutación limitada al subgrupo de mujeres menores de 45 años en el análisis bivalente. El dimorfismo sexual del polimorfismo Ala54Thr de la FABP2 ha sido reportado previamente en distintos estudios clínicos realizados en muestras de pacientes alemanes<sup>83</sup>, japoneses-americanos<sup>84</sup> y, sobre todo, chilenos de origen europeo<sup>182</sup>, y sustentado por la confirmación experimental de que la ganancia de peso en ratones con el gen FABP anulado es significativamente inferior en las hembras<sup>183</sup>. Finalmente, como ya hemos señalado, Tavridou et al.<sup>181</sup> han informado de una asociación significativa global (en ambos sexos), aunque sin aportar un análisis estratificado que confirme o descarte la diferencia sexual. Sin embargo, el hecho de que esta asociación, demostrada mediante regresión logística, mejore considerablemente cuando se ajusta por edad y sexo, sugiere la influencia de alguno de estos factores en el resultado también en este caso.

Como ya hemos señalado, la asociación encontrada entre el IMC y la mutación 54T de la FABP2 en las mujeres con edad  $\leq 45$  años en nuestro trabajo resulta congruente con el comportamiento de los demás parámetros estimadores de la obesidad en ese estrato, contando, además, con una potencia estadística suficiente. Este resultado está, por otra parte, apoyado por el obtenido en el estudio de Albala et al.<sup>182</sup>, realizado en mujeres obesas premenopáusicas (con un IMC de  $37,2 \pm 5,6 \text{ kg/m}^2$  y una edad de  $36,4 \pm 1,2$  años), en el que también se reporta esa asociación positiva. Por el contrario, la asocia-

ción “negativa” en las mujeres de mayor edad (con IMC significativamente más bajo en presencia de mutación), reportada por nosotros y confirmada por el análisis multivariante, no ha sido descrita específicamente en ningún trabajo anterior. Uniendo ambos hechos, podría argumentarse la existencia de un dimorfismo sexual verdadero en la expresión fenotípica de este gen, dado que la asociación se presenta exclusivamente en las mujeres más jóvenes, con un estatus hormonal genérico específico que desaparece tras la menopausia. Nuestros datos en el caso de los hombres están de acuerdo con la bibliografía, si bien para confirmar esta falta de asociación sería necesario un aumento de la potencia estadística del resultado en el subgrupo de pacientes con mutación.

Por otro lado, los estudios de Fisher et al.<sup>83</sup> y de Nakanishi et al.<sup>84</sup>, realizados en mujeres de mayor edad ( $56 \pm 7$  años y  $64,8 \pm 0,7$  años, respectivamente) y con un IMC medio mucho menor que el nuestro ( $30,7 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> y  $23 \pm 0,3$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente), no apoyan nuestro resultado pero tampoco lo rebaten, dado que sabemos que el efecto sobre la obesidad puede estar condicionado por el propio nivel del IMC y por la coexistencia de otros fenotipos (como en el caso del estudio de Fisher et al.<sup>83</sup>, que se realiza en pacientes diabéticas).

## 2.2. Efecto del polimorfismo rs1799883 sobre el SM y sus constituyentes

No hemos encontrado asociación en nuestros pacientes entre el polimorfismo rs1799883 de la FABP2 y la DM o la resistencia a la insulina. El incremento de la proteína C reactiva en las mujeres menores de 45 años portadoras del alelo mutante refleja un estado proinflamatorio aumentado, que es paralelo al de la masa grasa y, por lo tanto, al del IMC en el mismo grupo de mujeres. Sin embargo, este estado no se acompaña de un aumento de la resistencia a la insulina (reflejado en la insulina, el HOMA-IR, la glucemia plasmática o el diagnóstico de DM). El metanálisis realizado por Zhao et al.<sup>81</sup> para analizar la relación del polimorfismo y la resistencia a la insulina (en estudios con pacientes diabéticos frente a no diabéticos, es decir, con cifras de obesidad mucho menores a las nuestras) demostró una relación positiva pero débil con la mutación, condicionada por factores étnicos (la asociación es más frecuentes en poblaciones orientales<sup>184</sup>) y por la coexistencia de otras comorbilidades, que podrían llegar a ocultar el efecto.

Existen pocos estudios realizados específicamente en pacientes obesos para determinar la relación de la mutación con la resistencia a la insulina o la diabetes mellitus, pero cabe decir que sus resultados son bastante homogéneos, no detectándose, en general, asociación. Así, de los 5 artículos con estas características incluidos en el metanálisis mencionado, sólo 1 de ellos, de nuestro grupo de investigación<sup>87</sup>, relacionó la mutación con la resistencia a la insulina, aunque en pacientes con obesidad extrema e importantes alteraciones metabólicas. En los demás casos, con pacientes muy semejantes a los de este trabajo, la asociación no existe o resulta muy débil<sup>85 182 185 186</sup>.

Respecto al metabolismo de los lípidos, nuestro estudio ha detectado una asociación positiva entre la mutación del SNP Ala54Thr de la FABP2 y un aumento de la frecuencia de colesterol HDL patológico, limitada a los varones con edad  $\leq 45$  años. Los resultados del metanálisis de Zhao et al. sobre el tema<sup>82</sup> muestran una asociación robusta entre el polimorfismo y las alteraciones del colesterol total, LDL y HDL, pero con importantes condicionamientos étnicos y genéricos. La asociación, así mismo positiva, resulta más endeble en el caso de los triglicéridos por la elevada variabilidad de medida de este parámetro. Por otro lado, este metanálisis incluye solamente siete trabajos en los que se analiza el efecto del polimorfismo sobre los lípidos plasmáticos específicamente en pacientes obesos. En seis de estos trabajos, cuatro de ellos realizados en sujetos de origen europeo, incluyendo las aportaciones de nuestro grupo de investigación, no se encontró ninguna alteración<sup>85 87 182 186 187 188</sup>. Sólo en uno, realizado en indígenas americanos, se encontró elevación del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos, aunque no alteración del colesterol HDL<sup>185</sup>. Estos hechos (es decir, la debilidad de la asociación en población de origen caucásico, la falta de descripción previa de alteraciones en sujetos obesos y de un efecto específico en el sexo masculino), dificultan la interpretación de nuestro hallazgo que, quizá, simplemente, pueda ser achacado al bajo tamaño muestral del grupo HM, a una mayor presencia de varones fumadores en el subgrupo de menor edad o a otras interacciones gen-ambiente no contrastadas en el estudio. En cualquier caso, el resultado del análisis multivariante realizado en el subgrupo parece confirmar el hallazgo, pese a su bajo tamaño muestral.

En cuanto al SM, no hemos encontrado asociación entre este diagnóstico y la presencia de la mutación en el polimorfismo rs1799883 de la FABP2 en nuestros pacientes, en consonancia con los hallazgos previos de nuestro grupo<sup>89</sup>. Aunque la asociación se ha

reportado en diferentes estudios y confirmado mediante metanálisis<sup>180</sup>, resulta difícil de demostrar, como sucedía con las alteraciones aisladas del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, en los pacientes con obesidad, cuya condición puede provocar complejas interacciones con un enmascaramiento del efecto final a través de numerosos factores difícilmente contrastables. Analizando los seis trabajos incluidos por Liu et al.<sup>180</sup> en su revisión, la asociación con el síndrome metabólico se manifiesta sólo en tres. En todos ellos, tanto los pacientes diagnosticados con síndrome metabólico como los controles sanos muestran un IMC en el entorno del sobrepeso (alrededor de 25 kg/m<sup>2</sup>) y sin diferencias entre los grupos<sup>189 190 191</sup>. Por el contrario, la falta de asociación aparece en trabajos en los que el grupo de enfermos y el control se diferencian claramente en su IMC, con los pacientes diagnosticados de SM en el entorno de la obesidad, lo que los acerca a nuestro diseño<sup>192 193 194</sup>. De todas formas, no hay que descartar otras causas, como el origen étnico, la edad y el sexo de los pacientes incluidos en las muestras, así como los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico del SM entre los estudios.

Finalmente, no hemos encontrado ninguna asociación entre las adipocitoquinas basales de nuestros pacientes y el polimorfismo de la FABP2 en estudio, en ninguno de los subgrupos analizados. Respecto al aumento de la leptina, los datos disponibles en la literatura son escasos y contradictorios, mostrando tanto la falta de asociación (en varones no obesos)<sup>195</sup>, como la asociación positiva (en mujeres diabéticas no obesas<sup>83</sup> y en mujeres obesas premenopáusicas, en contraposición a las no obesas y junto a un aumento de la insulina y del TNF)<sup>182</sup>. Además, nuestro grupo de investigación ha descrito previamente la asociación de la leptina y la mutación 54Thr de la FABP2 en pacientes con obesidad mórbida, acompañada de un aumento de la resistencia a la insulina y un descenso de la adiponectina, pero no del IMC<sup>87</sup>. Como podemos observar, los tres artículos que reportan asociación tienen en común la alteración metabólica de la resistencia a la insulina y no la obesidad. Esta observación es congruente con los estudios realizados por nuestro grupo con intervenciones dietéticas diversas en los que se han encontrado peores respuestas metabólicas (con menores descensos de leptina e insulina-HOMA-IR) en los pacientes portadores de mutación, independientemente de la pérdida de peso alcanzada, semejante en todos los pacientes<sup>90919294</sup>.

En resumen, la determinación del polimorfismo Ala54Thr (rs1799883) de la FABP2 en nuestro entorno geográfico podría ser de utilidad para la identificación precoz de un importante grupo de sujetos con la mutación, a riesgo para desarrollar o mantener la obesidad (hasta un 48,5% de las mujeres premenopáusicas en el escenario clínico de una consulta dietética), y en el que podrían instaurarse medidas precoces y, quizás, específicas, aún por evidenciar. En los sujetos de mayor edad, que parecen beneficiarse de un efecto protector del polimorfismo, podría identificarse, así mismo, un importante grupo de sujetos en el que el esfuerzo terapéutico podría ser más rentable.

En este mismo escenario, sin embargo, dicho polimorfismo puede tener un papel muy escaso en la detección de las alteraciones metabólicas asociadas, como la diabetes mellitus-resistencia a la insulina, las diferentes dislipemias y el síndrome metabólico en general.

En la Tabla 95 se resumen los hallazgos genéticos del SNP rs1799883 de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos intestinal (FABP2) en el estudio.

<b>Tabla 95. Resumen de los hallazgos genéticos del SNP rs1799883 de la FABP2</b>
La frecuencia del polimorfismo rs1799883 de la FABP2 en nuestros pacientes (del 7,6% para el grupo HM, del 26,6%, para el alelo mutante, o del 45,6%, para los grupos H+HM) ha sido semejante a las reportadas en poblaciones similares.
En las mujeres ≤45 años se ha detectado un aumento del IMC, el PC, la Masa grasa y la PCR en los genotipos mutantes, tanto por separado como agrupados.
En las mujeres >45 años se ha detectado un descenso del IMC y parámetros afines en los genotipos mutantes, tanto por separado como agrupados.
Ambos son resultados consistentes, estadísticamente (tamaño muestral suficiente de los subgrupos) y biológicamente (alteración en paralelo de los parámetros relacionados con el IMC y apoyo bibliográfico). La “asociación negativa” en las mujeres mayores de 45 años ha sido corroborada, además, por el análisis multivariante.
El HDL patológico ha sido más frecuente en los varones ≤45 años con genotipo HM, y esta diferencia se ha mantenido al agrupar los genotipos mutantes (H+HM vs HS). La confirmación del resultado en el análisis multivariante sugiere su consistencia, pese al bajo tamaño muestral del subgrupo.
No se ha encontrado relación entre el polimorfismo en estudio y la diabetes mellitus-resistencia a la insulina, la HTA y el síndrome metabólico en su conjunto, aunque no puede descartarse por la coexistencia de factores de confusión.

### **3. Efecto del polimorfismo rs8179183 (Lys656Asn, K656N) del receptor de la leptina (LEPR) en pacientes obesos**

#### **3.1. Efecto del polimorfismo rs8179183 sobre la obesidad**

Hemos encontrado en nuestra muestra un descenso significativo del Índice de Masa Corporal, congruente con un descenso de otros parámetros relativos al peso del individuo (sobre todo del Perímetro de la Cintura), en los pacientes portadores de la mutación rs8179183 (Lys656Asn, K656N) del receptor de la leptina, analizando un modelo genotípico dominante (HS vs H+HM). Al estratificar por edad y sexo, esta relación ha quedado limitada a los sujetos mayores de 45 años, tanto mujeres como varones, acompañada, además, en estos últimos, de un aumento del Gasto Metabólico Basal en el grupo HM. Finalmente, el análisis multivariante ha confirmado el resultado en el subgrupo femenino, manteniéndose como tendencia no significativa en el masculino.

En lo que respecta a la prevalencia de este polimorfismo, la información proporcionada por la base de datos dbSNP del NCBI<sup>196</sup>, muestra frecuencias del alelo menos común, es decir del nucleótido C (mutante), del 17,67% (*NHLBI GO Exome Sequencing Project, GO-ESP*), el 15,79% (*The Exome Aggregation Consortium, ExAC*) y el 14,24% (*1000 Genomes Project, The International Genome Sample Resource, IGSR*), cifras ligeramente inferiores a las obtenidas en nuestros pacientes (18,4%). Sin embargo, los trabajos que incluyen pacientes de origen caucásico en el metanálisis de Paraccini et al.<sup>103</sup> aportan unas frecuencias alélicas que van del 15% al 24%, rango en el que se encuentra nuestro resultado.

El polimorfismo K656N del receptor de la leptina ha sido relacionado previamente con la obesidad en diferentes trabajos, pero, más frecuentemente, se ha reportado su falta de asociación, que es, además, el resultado de varios metanálisis<sup>101 102 103 104</sup>. De hecho, ninguno de los SNPs del LEPR habitualmente analizados, parece tener un efecto mayor en el desarrollo de obesidad<sup>197</sup>. En cualquier caso, como se ha mencionado en el capítulo anterior (referido a la FABP2), en enfermedades poligénicas complejas como esta, la existencia de una asociación positiva (sobre todo si es débil) no puede ser descartada, incluso existiendo metanálisis que demuestren falta de asociación. Lo mismo podría

decirse de una posible asociación negativa (protectora), si el efecto no es muy grande. Numerosos factores, no controlados en los estudios, entre los que se incluyen el diseño inadecuado de los grupos en comparación, el bajo tamaño muestral, las técnicas de genotipado empleadas, las diferencias étnicas y genéricas, las interacciones gen-gen, las interacciones gen-ambiente (como las que se producen con la dieta y el ejercicio), la coexistencia de comorbilidades complejas (como la diabetes mellitus o el síndrome metabólico, y sus tratamientos) e, incluso, la propia definición de obesidad (o de sobrepeso) utilizada, podrían enmascarar el efecto fenotípico final, impidiendo su detección en el análisis. Lógicamente, un estudio con diseño transversal basado en práctica clínica real (justificado para evaluar la materia investigada en escenarios clínicos concretos), resulta más difícil de controlar por la inevitable coexistencia de numerosos factores de confusión.

En nuestro caso, por ejemplo, el predominio de mujeres en la consulta de nutrición clínica, de la que se obtiene la muestra de pacientes, influye sobremanera en la consecución de un subgrupo de varones muy reducido (teniendo en cuenta, sobre todo, la baja prevalencia del genotipo mutante determinado), lo que disminuye la potencia de las observaciones estadísticas en este subgrupo. La utilización de un modelo dominante (es decir, la comparación del grupo sin mutación, HS, versus la suma de los grupos con mutación, HM+H), aumenta el tamaño muestral y la potencia en los varones, pero puede distorsionar la interpretación del efecto fenotípico si éste no es lineal, es decir, si los sujetos heterocigotos presentan mayor efecto que los homocigotos mutantes. Sin embargo, la concordancia de los datos obtenidos en los varones mayores de 45 años con los encontrados en las mujeres de la misma edad, éstas sí con un tamaño muestral suficiente, parece indicar que, en efecto, el resultado de los varones puede ser verdadero, dado que la respuesta en ambos grupos es compatible con un estatus hormonal semejante. Así mismo, la falta de respuesta en las mujeres más jóvenes, es decir la existencia de una respuesta diferente en las mujeres con un estado hormonal activo, resulta congruente con la naturaleza biológica de las diferencias genéricas conocidas en la vía metabólica de la leptina.

En este sentido, aunque no existe suficiente evidencia a favor de la existencia de estas diferencias respecto al SNP estudiado, pueden citarse algunas observaciones que las apoyan. Como se ha destacado en la introducción, la expresión de la leptina presenta

diferencias sexuales, dado que sus niveles (ajustados por la masa grasa) son mayores en las mujeres que en los hombres<sup>198</sup>. Sin embargo, estas diferencias no son debidas a una sola causa, estando involucradas, fundamentalmente, una modulación de las hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos) y la contribución de la distribución regional del tejido adiposo propia de la mujer<sup>199</sup>. Respecto al primer punto, se sabe que la leptina está aumentada durante la fase lútea del ciclo menstrual y en las mujeres premenopáusicas, y respecto al segundo que depende de los adipocitos subcutáneos, más abundantes en el sexo femenino. Es previsible, por lo tanto, que la alteración de cualquiera de los elementos involucrados en esta vía, debería, también, manifestarse manteniendo estas diferencias sexuales.

Pese a esta lógica, en la mayoría de los estudios realizados sobre la mutación K656N se ha realizado un análisis global sin estratificación por sexo, o bien no se han aportado los datos necesarios para poder realizarla en los metanálisis, por lo que las diferencias no pueden ser confirmadas, pero, tampoco, lógicamente, descartadas. Sólo algunos autores han informado en este sentido en trabajos concretos. Por ejemplo, Chagnon et al.<sup>200</sup> han reportado una asociación débil del polimorfismo con la masa grasa y la masa libre de grasa en mujeres con sobrepeso u obesidad. Así mismo, Bender et al.<sup>104</sup> han encontrado una interacción con el sexo en el estudio CoLaus (Cohorte Laussannois), entre la mutación y, de nuevo, la masa grasa, acompañada, en este caso, del perímetro de la cintura. Finalmente, Wauters et al.<sup>197</sup> han descrito la asociación del alelo mutante con parámetros relacionados con la distribución del tejido adiposo (índice de cintura-cadera, tejido adiposo subcutáneo y abdominal medidos mediante TAC), tras ajustar por la masa grasa total, solamente en mujeres postmenopáusicas obesas.

Por otro lado, también se ha informado de diferencias sexuales referidas a otros SNPs del receptor de la leptina, como el K109R (que presentó asociación con el sobrepeso sólo en el sexo femenino)<sup>201</sup> y, sobre todo, el Q223R (que, en diferentes estudios, presentó asociación con el PC en varones<sup>202</sup> o con el IMC en chicas adolescentes con normopeso<sup>203</sup>). Estos resultados son escasos, pero congruentes con las diferencias genéricas conocidas de la vía metabólica de la leptina, lo que plantea, aún más, la necesidad de más estudios, que incluyan siempre el análisis estratificado por sexo (y edad) de sus resultados.

Nuestro estudio, además de esta diferencia genérica, sugiere que el polimorfismo K656N puede ser un “factor protector” en los subgrupos mencionados, dado que hemos encontrado una asociación “negativa” de la mutación con los factores que reflejan el peso corporal. Este resultado, aunque poco frecuente, no es inédito en la bibliografía. La posibilidad de un efecto “protector” fue adelantada ya por Gotoda et al.<sup>99</sup> en 1997, en un trabajo realizado específicamente en varones de raza blanca en los que se detectó una falta de asociación de la mutación y el IMC en el subgrupo de individuos obesos, junto a una asociación positiva débil en el de los delgados, que fue interpretada como una contribución no a la obesidad, sino al mantenimiento de un bajo peso corporal. Por su parte, Bender et al.<sup>104</sup>, en el estudio CoLaus ya mencionado, encontraron una asociación “negativa” (“protectora”, con una reducción del riesgo) en la mujer, en contraposición al varón. La edad media de los sujetos de este estudio (aunque no aparece desglosada por sexo) fue de  $51,1 \pm 10,9$  años, situada por encima de la que define nuestro subgrupo de sujetos mayores de 45 años. Así mismo, en el estudio realizado por Angel-Chavez et al.<sup>204</sup> en una muestra de niños y adolescentes se detectó un descenso del IMC (congruente con otras medidas de resultado de la obesidad, incluyendo el PC y el pliegue tricípital) en los sujetos portadores de la mutación. En este caso, teniendo en cuenta que en los niños (preadolescentes) de ambos sexos se observa fisiológicamente un comportamiento semejante de la vía de la leptina, no se detectaron, en efecto, diferencias genéricas. Finalmente, un polimorfismo diferente del receptor de la leptina (el Q223R) también ha mostrado un posible efecto protector frente al sobrepeso en ciertas islas del Pacífico<sup>205</sup> o se ha asociado a una disminución del IMC en varones obesos tunecinos<sup>206</sup>.

Aunque se asume que la mayoría de las mutaciones producen como resultado la síntesis de proteínas no funcionantes o poco funcionantes, la posibilidad de producir una proteína hiperfuncionante, con mayor actividad en el genotipo mutante que en el salvaje, también existe (por ejemplo, por un aumento de la afinidad del receptor en la unión con la leptina). En este caso, nuestro trabajo habría detectado que el alelo mutante del SNP K656N del LEPR está relacionado con la delgadez y no con la obesidad. Como hemos revisado, aunque la evidencia bibliográfica es pobre, existen resultados semejantes al nuestro. Por otro lado, las consideraciones sobre el enmascaramiento del efecto fenotípico estudiado en enfermedades complejas como la obesidad, son igualmente aplicables cuando el efecto es “protector”, lo que justificaría la existencia de trabajos con resultados de no asociación, en realidad falsos<sup>102</sup>.

En cuanto al comportamiento de la leptina circulante en nuestro estudio, parece congruente con el resultado de asociación negativa de los parámetros que definen la obesidad. En efecto, aunque no disminuye en el subgrupo mutante, como quizás cabría esperar en relación al IMC, tampoco está aumentada, aumento que sí ha sido detectado en los estudios en los que se ha demostrado asociación positiva con el sobrepeso o la obesidad<sup>201</sup>. Desgraciadamente, los trabajos con resultado “protector” carecen de datos sobre la hormona circulante, por lo que no podemos contrastarlos nuestros con la bibliografía.

En cuanto a los artículos ya publicados por nuestro grupo, hemos descrito la ausencia de asociación del alelo mutante con los parámetros relativos a la obesidad en una muestra de pacientes obesos muy semejante a la del presente trabajo (salvo por la exclusión de fumadores). Sin embargo, este resultado está probablemente influenciado por un tamaño muestral inferior al actual (sólo 714 pacientes, analizando por separado los que presentan y los que no presentan síndrome metabólico), en el que no se pudo realizar el correspondiente análisis estratificado por edad y sexo. En cualquier caso, aunque, en efecto, no hubo diferencias estadísticamente significativas, los datos absolutos mostraron cifras más bajas de IMC, PC y masa grasa en presencia del alelo mutante<sup>105</sup>. En otros trabajos del grupo, planteados con diferentes criterios de inclusión (obesos no diabéticos y obesos diabéticos, es decir, eliminando en ambos la diabetes como factor de confusión), hemos encontrado elevación de la leptina circulante en los pacientes con mutación, aunque asociada a los parámetros que definen la resistencia a la insulina y no al IMC<sup>106107</sup>. Por otra parte, en los estudios de intervención evaluando o comparando el efecto de diferentes dietas en pacientes obesos, nuestros datos muestran que el genotipo mutante no influye en la pérdida de peso, pero sí en los cambios metabólicos (leptina y/o resistencia a la insulina), con peores resultados frente al salvaje<sup>109110111</sup>. Solamente en el caso de obesos mórbidos (sometidos a cirugía de derivación biliopancreática), en una evaluación preliminar de esta serie, el subgrupo mutante presentó una mejor respuesta en cuanto al descenso del peso corporal que el salvaje, apoyando su posible efecto “protector”, aunque el bajo tamaño muestral no permitió llegar a conclusiones sólidas<sup>108</sup>.

### 3.2. Efecto del polimorfismo rs8179183 sobre el SM y sus constituyentes

No hemos encontrado ninguna relación del polimorfismo K656N del receptor de la leptina, con el síndrome metabólico, la HTA, la diabetes mellitus-resistencia a la insulina o la dislipemia, excepto por la detección de niveles patológicos de colesterol HDL en los varones menores de 45 años portadores de la mutación. En realidad, aunque los polimorfismos del receptor de la leptina han sido involucrados en el desarrollo de la diabetes mellitus, esta asociación sólo ha sido corroborada para el Q223R en un reciente metanálisis<sup>207</sup>. El mecanismo involucrado se basa en la reducción del apetito y el aumento de la actividad beta adrenérgica promovidos por la leptina circulante, lo que facilitaría la utilización de la glucosa, aumentando la sensibilidad a la insulina. En este mismo metanálisis (con datos de 5 artículos que incluyen 2018 casos y 1641 controles, con un IMC medio en torno a 25 kg/m<sup>2</sup>), el polimorfismo K656N no mostró asociación con esta enfermedad, al igual que en nuestra muestra. No existe ningún análisis sistemático sobre trabajos realizados en sujetos con franca obesidad en los que se evalúe la resistencia a la insulina, aunque cabe pensar que la heterogeneidad clínica de los mismos, que da lugar a la existencia de numerosos factores de confusión, debe producir resultados negativos y/o contradictorios también en este tema. Un buen ejemplo en este sentido podría ser el trabajo de Wauters et al.<sup>208</sup> realizado en mujeres obesas (con un IMC medio de 36 ± 6,1 kg/m<sup>2</sup>), en las que el análisis global no muestra ninguna asociación, que sólo se produce, tras las pertinentes estratificaciones, en el subgrupo de mujeres postmenopáusicas con alteración previa de la tolerancia a la glucosa o diabetes.

Respecto a la alteración del colesterol HDL, la bibliografía muestra, al menos, dos estudios en los que se produce un aumento del mismo en relación a la mutación (Dubey et al.<sup>209</sup> en pacientes con síndrome de apnea del sueño obstructiva y Angel-Chavez et al.<sup>204</sup> en niños y adolescentes), aumento asociado en este caso, como se ha señalado previamente (al discutir el efecto “protector” del polimorfismo), a una disminución del IMC y otros parámetros relativos al peso corporal. Sin embargo, en nuestro caso, los subgrupos con efecto “protector” respecto al IMC (mujeres mayores de 45 años) no se han asociado a una mejora del HDL. Por el contrario, hemos encontrado un descenso del mismo en los sujetos menores de 45 años, resultado de difícil interpretación, pero corroborado en el análisis multivariante, que podría deberse, como ya hemos señalado en la discu-

sión de los resultados del polimorfismo de la FABP2 en estudio, al bajo tamaño muestral mutante, a una mayor presencia de fumadores en este subgrupo o a otras interacciones gen-ambiente no contrastadas.

En resumen, la determinación del polimorfismo rs8179183 (Lys656Asn, K656N) del Receptor de la Leptina en nuestro entorno podría permitir la identificación de un grupo de sujetos en los que la mutación se asocia a un IMC más bajo (hasta un 53% de las mujeres mayores de 45 años y hasta un 39,1% de los varones de la misma edad, en el escenario clínico de una consulta de adelgazamiento), y en el que las medidas higiénico-dietéticas instauradas podrían tener mayor efecto sobre el peso y sobre las alteraciones metabólicas asociadas que en los sujetos no portadores de la misma. En este mismo escenario dicho polimorfismo podría tener un papel muy escaso en la detección de las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad.

En la Tabla 96 se resumen los hallazgos genéticos del SNP rs8179183 del Receptor de la Leptina (LEPR) en el estudio.

**Tabla 96. Resumen de los hallazgos genéticos del SNP rs8179183 del LEPR**

La frecuencia del polimorfismo rs8179183 del LEPR en nuestros pacientes (del 3,8% para el grupo HM, del 18,4%, para el alelo mutante, o del 33,1%, para los grupos H+HM) ha sido semejante a las reportadas en poblaciones similares.

En las mujeres >45 años se ha detectado un descenso significativo del IMC y el perímetro de la cadera, acompañado de tendencias en el mismo sentido del PC y de la masa grasa en los genotipos mutantes agrupados en un modelo dominante de análisis.

Este resultado es consistente en términos estadísticos (por el tamaño muestral de los subgrupos, que garantiza una potencia suficiente, y la corroboración del análisis multivariante) y biológicos (por la alteración combinada de varios parámetros relacionados con el IMC y por el apoyo bibliográfico disponible).

Se ha detectado un resultado semejante en los varones de la misma edad, menos consistente en este caso por el bajo tamaño muestral del subgrupo.

El HDL patológico ha sido más frecuente en los varones ≤45 años con genotipo HM (modelo codominante), y esta diferencia se ha mantenido al agrupar los genotipos mutantes (H+HM vs HS, modelo dominante). La confirmación del resultado en el análisis multivariante sugiere su consistencia, pese al bajo tamaño muestral del subgrupo.

No se ha detectado relación entre el polimorfismo en estudio y la diabetes mellitus-resistencia a la insulina, la HTA y el síndrome metabólico en su conjunto, aunque no puede descartarse por la coexistencia de factores de confusión.

#### **4. Efecto de la interacción de los polimorfismos rs1799883 (FABP2) y rs8179183 (LEPR) en pacientes obesos**

##### **4.1. Efecto de la interacción de los polimorfismos rs1799883 y rs8179183 sobre la obesidad**

El hallazgo principal del análisis de la interacción de los polimorfismos rs1799883 de la FABP2 y rs8179183 del LEPR es la constatación de que los efectos diferenciales por edad y sexo obtenidos en el análisis de los polimorfismos por separado se contrarrestan cuando los efectos de cada uno de ellos son contrarios (en el caso de la asociación “positiva” del polimorfismo de la FABP2 con el IMC y de la falta de asociación del polimorfismo del LEPR con el mismo parámetro en las mujeres menores de 45 años) y se mantienen (aunque no se potencian) en el caso de la coexistencia de dos efectos por separado en el mismo sentido (la asociación “negativa” de ambos polimorfismos con el IMC en las mujeres mayores de 45 años).

En lo que se refiere a las mujeres más jóvenes, en las que se observa un efecto perjudicial del polimorfismo de la FABP2 sobre el IMC, con un efecto neutro del polimorfismo del LEPR, se detecta un efecto intermedio en el grupo de mutación combinada, con un Índice de Masa Corporal mayor que el de los grupos HS y mutación aislada del LEPR, pero inferior al del grupo con mutación aislada de la FABP2. Aunque no puede descartarse la reducción del efecto perjudicial de la mutación de la FABP2 por la combinación con el de la mutación del LEPR, dado que en este caso se han descrito efectos beneficiosos en otros subgrupos de pacientes, lo más probable es que el resultado se deba al bajo tamaño muestral y a una potencia insuficiente del análisis (de hecho, este efecto intermedio, obtenido en el análisis bivariante, no se mantiene en el análisis multivariante realizado).

Por su parte, en las mujeres de mayor edad el efecto beneficioso de ambos polimorfismos (es decir, la asociación negativa con el Índice de Masa Corporal) se mantiene en el grupo de mutaciones combinadas. En primer lugar, y en términos absolutos, existen diferencias estadísticas, clínicamente relevantes, respecto a las pacientes sin mutación (con medias de IMC situadas entre 36 y 36,3 kg/m<sup>2</sup> en los grupos con mutación, frente a

una media de 38,7 kg/m<sup>2</sup> del grupo homocigoto salvaje). En segundo lugar, en el análisis multivariante estratificado para este subgrupo de mujeres la cuantificación del riesgo (OR) es muy semejante en los tres grupos, situándose entre 0,404 (mutación FABP2) y 0,471 (mutación LEPR). Como se observa, el efecto correspondiente a la mutación FABP2 (que es el más beneficioso por separado) tiene menos peso que el de la mutación LEPR en la combinación, dado que el OR de la interacción FABP2+LEPR (OR=0,465) se asemeja al de la mutación LEPR aislada.

Finalmente, el análisis multivariante realizado en varones con edad superior a 45 años da un resultado semejante al de las mujeres en lo que respecta a la mutación de la LEPR y la combinación FABP2-LEPR, si bien con menos potencia estadística (tendencias no significativas). El efecto diferenciado del LEPR puede deberse, por lo tanto, más a la edad que al sexo. Por su parte, la falta de asociación con la mutación FABP2 aislada no concuerda con el mayor peso de esta mutación en las mujeres, sin que pueda descartarse, en este caso, la diferenciación sexual del polimorfismo.

#### **4.2. Efecto de la interacción de los polimorfismos rs1799883 y rs8179183 sobre el SM y sus constituyentes**

Por otra parte, el efecto sobre el colesterol HDL, asociado a las dos mutaciones en estudio en los varones con edad  $\leq 45$  años, se ha mantenido en el análisis bivariante de la interacción, detectándose un descenso de las concentraciones sanguíneas y un aumento de los casos patológicos en los grupos con mutación de la FABP2, del LEPR y de ambas, pese a reducirse el tamaño de los subgrupos y a tratarse de un análisis sobre un modelo dominante en el que, como ya hemos señalado, se reduce el efecto al mezclar pacientes homocigotos y heterocigotos. De las dos medidas utilizadas, la cuantificación de los individuos que cumplen el criterio ha resultado más contundente que la medida de la concentración de colesterol HDL, con la que no pudieron demostrarse diferencias entre el grupo sin mutación y el que presentaba mutación de FABP2. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con mutación ni se observó potenciación del efecto en los pacientes que mostraban las dos mutaciones en estudio. Como ya hemos señalado en los apartados anteriores, este resultado debe considerarse con pre-

caución (pese al apoyo del análisis multivariante con resultados en la misma línea), teniendo en cuenta los factores ya enumerados (tamaño muestral, análisis del modelo dominante, no descripción del efecto perjudicial en obesos, presencia de fumadores y otros factores de confusión).

No se ha detectado relación entre los polimorfismos combinados y la diabetes mellitus-resistencia a la insulina, la HTA y el síndrome metabólico en su conjunto, aunque no puede descartarse por la coexistencia de factores.

En resumen, la determinación conjunta de los polimorfismos rs1799883 (Ala54Thr) de la FABP2 y rs8179183 (Lys656Asn, K656N) del Receptor de la Leptina en nuestro entorno podría permitir la identificación de un grupo de sujetos en los que la mutación se asocia a un IMC más bajo y en el que las medidas higiénico-dietéticas instauradas podrían tener mayor efecto sobre el peso y sobre las alteraciones metabólicas asociadas que en los sujetos no portadores de las mismas. En este mismo escenario dicho polimorfismo podría tener un papel muy escaso en la detección de las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad.

En la Tabla 96 se resumen los hallazgos genéticos de la interacción de los SNPs rs1799883 de la FABP2 y rs8179183 del LEPR en el estudio.

### **Tabla 96. Resumen de los hallazgos genéticos de la interacción de los SNPs rs1799883 de la FABP2 y rs8179183 del LEPR**

En las mujeres >45 años se ha detectado un descenso significativo del IMC y los parámetros asociados a la obesidad, en las mutaciones aisladas y en su combinación, con un mayor efecto de la alteración de la FABP2 aislada. Se ha detectado un resultado semejante, pero menos consistente (tendencias no significativas) en los varones de la misma edad.

En las mujeres con edad ≤45 años no se detecta efecto de la interacción, pese a la asociación de la mutación de la FABP2 aislada con un aumento del IMC.

El HDL patológico, detectado por separado en ambas mutaciones, se ha mantenido en la interacción en los varones ≤45 años. La confirmación del resultado en el análisis multivariante sugiere su consistencia, pese al bajo tamaño muestral del subgrupo.

No se ha detectado relación entre la interacción de los polimorfismos en estudio y la diabetes mellitus-resistencia a la insulina, la HTA y el síndrome metabólico en su conjunto, aunque no puede descartarse por la coexistencia de factores de confusión.

## **CONCLUSIONES**

---



1. El predominio de mujeres en nuestra muestra, con una edad media inferior a la de la población obesa de Castilla y León, y más frecuentes en los subgrupos de sobrepeso y obesidad tipo III, coincide con las características epidemiológicas ya publicadas de otras consultas de nutrición clínica. Por lo que respecta a las características antropométricas y bioquímicas de nuestros pacientes, son las correspondientes a su sexo, edad, grado de obesidad y presencia o no de síndrome metabólico. Por su parte, el perfil hepático se encuentra dentro de los límites normales, en consonancia con la edad y la evolución de la enfermedad. El consumo de tabaco se ajusta a la frecuencia de fumadores de Castilla y León, mientras que el ejercicio físico es menor como corresponde a una muestra típica de pacientes obesos.
2. Los valores de leptina y adiponectina en nuestros pacientes han presentado las diferencias esperables en relación al género y al grado de obesidad. Sin embargo, ni el TNF alfa ni la resistina se han relacionado con la obesidad, aunque ésta última sí lo ha hecho con los parámetros clásicos de resistencia a la insulina.
3. La prevalencia del síndrome metabólico en nuestra muestra es del 48,2%. El criterio más frecuente es el perímetro de cintura patológico, seguido de la hipertensión, la hiperglucemia, la alteración del colesterol HDL y, finalmente, la elevación de los triglicéridos plasmáticos. La combinación más frecuente de factores definitorios del síndrome es Obesidad, HTA y Alteración de la glucemia. El síndrome metabólico en su conjunto y los factores “hipertrigliceridemia” y “alteración de la glucemia” son más frecuentes en el sexo masculino. Así mismo, el síndrome metabólico es más frecuente en los sujetos mayores de 45 años, lo mismo que los factores relativos al perímetro de cintura, la tensión arterial y la alteración de la glucemia. Finalmente, el colesterol HDL patológico es más frecuente en los individuos más jóvenes.
4. La frecuencia alélica del alelo mutante de los polimorfismos en estudio en nuestra muestra es del 26,6% para el polimorfismo Ala54Thr de la FABP2 y del 18,4% para el K656N del receptor de la leptina, sin diferencias entre hombres y mujeres ni entre sujetos menores y mayores de 45 años. Ambas frecuencias son semejantes a las poblacionales informadas para nuestra área geográfica en la base de datos SNP.

5. En nuestro trabajo, las mutaciones Ala54Thr de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos intestinal y K656N del Receptor de la leptina se asocian a un Índice de Masa Corporal y otros parámetros definitorios de obesidad más bajos en las mujeres mayores de 45 años. Este efecto es mayor para la mutación FABP2, con un OR de 0,401, que para la del receptor de la leptina, que presenta un OR de 0,471. La combinación de ambas mutaciones se asocia, así mismo, a un menor Índice de Masa Corporal, sin potenciarse el efecto. Esta asociación no ha podido demostrarse en los varones de la misma edad, con un bajo tamaño muestral, aunque aparece una tendencia no significativa en el mismo sentido.
6. En las mujeres menores de 45 años se ha detectado una asociación de la mutación Ala54Thr de la FABP2 con un mayor IMC. No se ha detectado asociación con la mutación K656N del Receptor de la Leptina ni tampoco con la combinación de ambas mutaciones.
7. Los polimorfismos Ala54Thr de la Proteína Transportadora de Ácidos Grasos intestinal y K656N del Receptor de la leptina se asocian con la alteración del colesterol HDL en los varones menores de 45 años. Su interacción produce el mismo efecto, sin potenciarse.
8. No se ha detectado en nuestro estudio asociación entre los polimorfismos genéticos analizados y la presencia de alteración de la glucemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia o síndrome metabólico.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---



- <sup>1</sup>Cortés Gabaudan F (Coord.), Ureña Bracero J. Dicciomed.eusal.es. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Disponible en: <http://dicciomed.eusal.es/>[acceso: 10-04-2013].
- <sup>2</sup> Bray GA. Obesity: historical development of scientific and cultural ideas. *Int J Obes* 1990; 14: 909-26.
- <sup>3</sup> Campillo Álvarez JE. La obesidad como un problema de diseño evolutivo. En: Hormiguera X (Dir.). *Obesidad: un reto sanitario de nuestra civilización. Monografías Humanitas N° 6. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. Barcelona, 2004. Pp. 21-31.*
- <sup>4</sup> Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
- <sup>5</sup> Speakman JR. "A nonadaptive scenario explaining the genetic predisposition to obesity: the "predation release" hypothesis". *Cell Metab* 2007;6:5-12.
- <sup>6</sup> Sellayah D, Cagampang FR, Cox RD. On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology* 2014; 155 (5): 1573-88.
- <sup>7</sup>Foz M. Historia de la obesidad. En: Hormiguera X (Dir.). *Obesidad: un reto sanitario de nuestra civilización. Monografías Humanitas N° 6. Fundación Medicina y Humanidades Médicas. Barcelona, 2004. Pp. 3-19.*
- <sup>8</sup>Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
- <sup>9</sup>Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950; 41 (12): 317-8.
- <sup>10</sup>Yang W, Kelly T, He J. Genetic Epidemiology of Obesity. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 49-61.
- <sup>11</sup> Bouchard C. Genetics of obesity: are genetic differences contributing to the obesity epidemic? En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 47-64.*
- <sup>12</sup> Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, Goday A, Bellido D, Lurbe E, García-Almeida JM, Tinahones FJ, García-Luna PP, Palacio E, Gargallo M, Bretón I, Morales-Conde S, Caixàs A, Menéndez E, Puig-Domingo M, Casanueva FF. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64 Suppl 1: 15-22.
- <sup>13</sup> Bray G, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classifications of obesity. En: Bray G, Bouchard C, James WPT (eds.). *Handbook of obesity. New York: Marcel Dekker; 1998: 31-40.*
- <sup>14</sup> Sánchez-Cruz JJ, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(5):371-6
- <sup>15</sup> National Institutes of Health (NIH) and National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998. Acceso: [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob\\_gdlns.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf) [13-05-2012].*
- <sup>16</sup> WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. *Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 3-5 June, 1997. Geneva: WHO; 1998.*
- <sup>17</sup> [No authors listed]. [1995 Spanish consensus for the evaluation of obesity and to carry out epidemiologic studies. Spanish Society for the Study of Obesity]. *Med Clin (Barc)* 1996; 107 (20): 782-7.
- <sup>18</sup> Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (5): 184-96.

- <sup>19</sup> Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34 (5): 791-9.
- <sup>20</sup> Pérez de la Cruz AJ, Luna López V, Culebras Fernández JM. Nutrición y obesidad. En: Gil Hernández A (Dir.). *Tratado de Nutrición*. Tomo IV. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana, D.L.; 2010. pp. 419-43.
- <sup>21</sup> International Obesity Task Force (IOTF). The Global Epidemic. En: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/> [Acceso 10-05-2012].
- <sup>22</sup> International Association for the Study of Obesity (IASO). IASO Prevalence Data. En: [http://www.iaso.org/site\\_media/uploads/Prevalence\\_of\\_Adult\\_Obesity\\_19th\\_January\\_2012.pdf](http://www.iaso.org/site_media/uploads/Prevalence_of_Adult_Obesity_19th_January_2012.pdf) [Acceso 10-05-2012].
- <sup>23</sup> Wang Y. Social, demographic and economic status factors and obesity: a global perspective. En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity*. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 65-85.
- <sup>24</sup> James PT. Obesity: A modern pandemic. En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity*. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 19-34.
- <sup>25</sup> Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69 (6): 579-87.
- <sup>26</sup> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) 2011-12. 14 de marzo de 2013. En: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>. [Acceso: 09-08-2015].
- <sup>27</sup> Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo Colaborativo SEEDO. [Prevalence of obesity in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (12): 460-6.
- <sup>28</sup> Vega Alonso AT (Dir.). *Riesgo de enfermedad cardiovascular en Castilla y León*. Valladolid: Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública y Consumo; 2005.
- <sup>29</sup> World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. Maps. En: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp> [Acceso 10-05-2012].
- <sup>30</sup> Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez-Artalejo F. Obesidad. En: Royo Bordonada MA (coord.). *Nutrición en Salud Pública*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. pp. 263-305.
- <sup>31</sup> Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, Sarwar N, Kizer JR, Lawlor DA, Nordestgaard BG, Ridker P, Salomaa V, Stevens J, Woodward M, Sattar N, Collins R, Thompson SG, Whitlock G, Danesh J. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377 (9771): 1085-95.
- <sup>32</sup> Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, Bustos M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: a molecular nutrition approach. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1807 (6): 664-78.
- <sup>33</sup> Trujillo-Martín MM, Ramallo-Fariña Y, Pérez-Ramos J, Linertova R, González-Lorenzo M, García-Pérez L, Duque-González B. Impacto de la obesidad en la calidad de vida relacionada con la salud. *Rev Esp Obes* 2010; 8 (3): 130-141.
- <sup>34</sup> Grier Borrás JL, Contreras Gilbert J. Síndrome metabólico: ¿fin de la controversia? *Rev Esp Obes* 2010; 8 (2): 69-74.
- <sup>35</sup> Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.

- <sup>36</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.
- <sup>37</sup> Eckel RH. Capítulo 236. Síndrome Metabólico. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª ed. México DF: McGraw Hill; 2009. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aid=3733821> [Acceso: 23-05-2012].
- <sup>38</sup> Formiguera X. Obesidad abdominal y riesgo cardiometabólico. *Rev Esp Obes* 2008; 6 (1): 21-9.
- <sup>39</sup> Sanz Y, Moya-Perez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 291–317.
- <sup>40</sup> Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 (16): 1640-5.
- <sup>41</sup> Bellido Guerrero D, García Lorda P, Martínez Olmos M. Composición corporal en el obeso. En: Moreno B, Monereo S, Álvarez J (Dir.). *La obesidad en el tercer milenio*. 3ª ed. Buenos Aires-Madrid: Médica Panamericana; 2004. pp. 73-90.
- <sup>42</sup> Bray GA. Clasificación y evaluación del paciente con sobrepeso. En: Bray GA, Bouchard C (Eds.). *Manual de obesidad. Aplicaciones clínicas*. 3ª ed. Madrid: Aula Médica; 2011. pp. 1-29.
- <sup>43</sup> Bray GA. Current guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity. En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity*. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 247-66.
- <sup>44</sup> Mataix Verdú J, López-Jurado M. Valoración del estado nutricional; I. Estructura y composición corporal. En: Mataix Verdú J (ed.). *Nutrición y alimentación humana; II. Situaciones fisiológicas y patológicas*. Madrid: Ergón; 2002. pp. 751-69.
- <sup>45</sup> Ricciardi R, Talbot LA. Use of bioelectrical impedance analysis in the evaluation, treatment, and prevention of overweight and obesity. *J Am Acad Nurse Pract* 2007; 19 (5): 235-41.
- <sup>46</sup> Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23 (6): 1430-53.
- <sup>47</sup> Comuzzie AG, Higgins PB, Voruganti S, Cole S. Cutting the fat: the genetic dissection of body weight. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 94: 197-212.
- <sup>48</sup> Flier JS, Maratos-Flier E. Capítulo 74. Biología de la obesidad. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª ed. México DF: McGraw Hill; 2009. Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aid=3717474> [Acceso: 23-05-2012].
- <sup>49</sup> Havel PJ, Bremer AA. Endocrine regulation of energy homeostasis: implications for obesity and diabetes. En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity*. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 107-125.
- <sup>50</sup> Horvath TL. Neuroendocrine regulation of food intake and body weight. En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity*. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 145-168.
- <sup>51</sup> Palou A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004; 48 (2): 36-48.
- <sup>52</sup> Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 2010; 57 (5): 359-72.

- <sup>53</sup> Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 2004; 116 (2): 337-50.
- <sup>54</sup> Caron E, Ahima RS. Neural control of feeding and energy homeostasis. En: Ahima RS (Ed.). *Metabolic basis of obesity*. New York: Springer; 2011. pp. 89-107.
- <sup>55</sup> Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet* 2002; 3 (8): 589-600.
- <sup>56</sup> Frühbeck G. The adipose tissue: from a passive fat depot to an active endocrine organ. En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity*. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 87-106.
- <sup>57</sup> Ahima RS, Goncalves MD. Adipokines in health and disease. En: Ahima RS (Ed.). *Metabolic basis of obesity*. New York: Springer; 2011. pp. 69-88.
- <sup>58</sup> Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50 (9): 1511-25.
- <sup>59</sup> Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (5): 911-9.
- <sup>60</sup> Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27 (6): 515-27.
- <sup>61</sup> Ye J. Obesity, inflammation and the metabolic syndrome. En: Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.). *Obesity*. Barcelona: Elsevier; 2011. Pp. 169-188.
- <sup>62</sup> Loos RJF, Bouchard C. Obesity – is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254 (5): 401-25.
- <sup>63</sup> Price RA. Genes and human obesity. En: Ahima RS (Ed.). *Metabolic basis of obesity*. New York: Springer; 2011. pp. 127-138.
- <sup>64</sup> Mataix Verdú J, Salas i Salvadó K. Obesidad. En: Mataix Verdú J (ed.). *Nutrición y alimentación humana; II. Situaciones fisiológicas y patológicas*. Madrid: Ergón; 2002. pp. 1081-1107.
- <sup>65</sup> Puy Portillo M, Martínez Hernández JA. Regulación del balance energético y de la composición corporal. En: Gil Hernández A (Dir.). *Tratado de Nutrición*. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana, D.L.; 2010. pp. 429-53.
- <sup>66</sup> Lee YS. The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38 (1): 34-11.
- <sup>67</sup> Rocha D, Gut I, Jeffreys A, Kwok P, Brookes A, Chanock S. Seventh international meeting on single nucleotide polymorphism and complex genome analysis: ‘ever bigger scans and an increasingly variable genome’. *Hum Genet*. 2006; 119 (4): 451-6.
- <sup>68</sup> Johnson L, Luke A, Adeyemo A, et al. Meta-analysis of five genome-wide linkage studies for body mass index reveals significant evidence for linkage to chromosome 8p. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29: 413-9.
- <sup>69</sup> Vimalaswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2010; 12: e7.
- <sup>70</sup> Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (4): 529-644.
- <sup>71</sup> Monda KL, North KE, Hunt SC, Rao DC, Province MA, Kraja AT. The genetics of obesity and the metabolic syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010; 10 (2): 86-108.
- <sup>72</sup> Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26 (2): 211-26.
- <sup>73</sup> Xia Q, Grant SF. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1281: 178-90.
- <sup>74</sup> Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes Rev* 2011; 12 (11): 952-67.

- <sup>75</sup>Kristiansson K, Perola M, Tikkanen E, Kettunen J, Surakka I, Havulinna AS, Stancáková A, Barnes C, Widen E, Kajantie E, Eriksson JG, Viikari J, Kähönen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Hartikainen AL, Ruokonen A, Pouta A, Jula A, Kangas AJ, Soininen P, Ala-Korpela M, Männistö S, Jousilahti P, Bonnycastle LL, Jarvelin MR, Kuusisto J, Collins FS, Laakso M, Hurles ME, Palotie A, Peltonen L, Ripatti S, Salomaa V. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility Loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5 (2): 242-9.
- <sup>76</sup>Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {\*134640}. Date Last Edited: {03-28-2008}. World Wide Web URL: <http://omim.org/>
- <sup>77</sup>Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7 (6): 489-503.
- <sup>78</sup>Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, Eads J, Paolisso G, Tataranni PA, Mochizuki H, Bennett PH, Bogardus C, Prochazka M. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95 (3): 1281-7.
- <sup>79</sup>Albala B C, Jiménez R B, Pérez B F, Liberman G C. [Fatty acid binding protein 2 (FABP-2) polymorphism, obesity and insulin resistance]. *Rev Med Chil* 2006; 134 (3): 372-9.
- <sup>80</sup>Zhao T, Zhao J, Lv J, Nzekebaloudou M. Meta-analysis on the effect of the Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene on body mass index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21 (10): 823-9.
- <sup>81</sup>Zhao T, Zhao J, Yang W. Association of the fatty acid-binding protein 2 gene Ala54Thr polymorphism with insulin resistance and blood glucose: a meta-analysis in 13451 subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26 (5): 357-64.
- <sup>82</sup>Zhao T, Nzekebaloudou M, lv J. Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2010; 210 (2): 461-7.
- <sup>83</sup>Fisher E, Li Y, Burwinkel B, Kühr V, Hoffmann K, Möhlig M, Spranger J, Pfeiffer A, Boeing H, Schrezenmeier J, Döring F. Preliminary evidence of FABP2 A54T polymorphism associated with reduced risk of type 2 diabetes and obesity in women from a German cohort. *Horm Metab Res* 2006; 38 (5): 341-5.
- <sup>84</sup>Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N. The effect of polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein 2 gene on fat metabolism is associated with gender and obesity amongst non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6 (1): 45-9.
- <sup>85</sup>De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of ALA54THR Polymorphism of Fatty Acid-binding Protein 2 on Obesity and Cardiovascular Risk Factors. *Horm Metab Res* 2007; 39 (11): 830-4.
- <sup>86</sup>De Luis DA, Ballesteros M, Ruiz E, Cordero M, Muñoz C, Penacho MA, Iglesias P, Lopez Guzman A, Maldonado A, San Martin L, Puigdevall V, Romero E, Gonzalez Sagrado M, Izaola O, Conde R. Polymorphism Ala54Thr of fatty acid-binding protein 2: Allelic frequencies and influence on cardiovascular risk factors in a multicenter study of Castilla y Leon. *Ann Nutr Metab* 2010; 57 (3-4):163-8.
- <sup>87</sup>De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Izaola O, Conde R, Romero E. Ala54Thr polymorphism of fatty acid binding protein 2, role on insulin resistance and cardiovascular risk factors in pre-surgical morbid obesity patients. *Obes Surg* 2009; 19 (12): 1691-6.
- <sup>88</sup>De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R, De la Fuente B. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on insulin resistance and adipocytokines in patients with diabetes mellitus type 2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14 (2): 89-95.
- <sup>89</sup>De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. Metabolic syndrome and ALA54THR polymorphism of fatty acid-binding protein 2 in obese patients. *Metabolism* 2011; 60 (5): 664-8.

- <sup>90</sup>De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of ALA54THR polymorphism of fatty acid binding protein 2 on lifestyle modification response in obese subjects. *Ann Nutr Metab* 2006; 50 (4): 354-60.
- <sup>91</sup>De Luis D, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, de la Fuente B, Conde R, Primo D. Effect of fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype on weight loss and cardiovascular risk factors after a high-polyunsaturated fat diet in obese patients. *J Investig Med* 2012; 60 (8): 1194-8.
- <sup>92</sup>De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype is associated with insulin resistance and leptin levels changes after a high monounsaturated fat diet in obese non-diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2013; 36 (6): 402-6.
- <sup>93</sup>De Luis DA, Izaola O, de la Fuente B, Primo D, Romero E. Role of Fatty Acid-Binding Protein 2 Ala54Thr Genotype on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors after a High-Protein/Low-Carbohydrate versus a Standard Hypocaloric Diet during 9 Months. *Ann Nutr Metab* 2015; 67 (2): 81-6.
- <sup>94</sup>De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on weight loss and insulin levels secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82 (1): 113-8.
- <sup>95</sup>De Luis DA, Sagrado MG, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Conde R, Martin T. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein-2 on clinical results of biliopancreatic diversion. *Nutrition* 2008; 24 (4): 300-4.
- <sup>96</sup>Aller R, De Luis DA, Fernandez L, Calle F, Velayos B, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Gonzalez JM. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on histological alterations and insulin resistance of non alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 (5): 357-64. PMID: 19961041.
- <sup>97</sup>Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: { \*601007 }; { 03-28-2008 }; World Wide Web URL: <http://omim.org/>
- <sup>98</sup>Wauman J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011; 16: 2771-93.
- <sup>99</sup>Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD, McKeigue PM, Scott J, Aitman TJ. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet* 1997; 6 (6): 869-76.
- <sup>100</sup>Coppari R, Bjorbaek C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11 (9): 692-708.
- <sup>101</sup>Heo M, Leibel RL, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MK, Pesonen U, Rissanen A, Laakso M, Uusitupa MI, Chagnon Y, Bouchard C, Donohoue PA, Burns TL, Shuldiner AR, Silver K, Andersen RE, Pedersen O, Echwald S, Sørensen TI, Behn P, Permutt MA, Jacobs KB, Elston RC, Hoffman DJ, Allison DB. Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics* 2001; 159 (3): 1163-78.
- <sup>102</sup>Heo M, Leibel RL, Fontaine KR, Boyer BB, Chung WK, Koulu M, Karvonen MK, Pesonen U, Rissanen A, Laakso M, Uusitupa MI, Chagnon Y, Bouchard C, Donohoue PA, Burns TL, Shuldiner AR, Silver K, Andersen RE, Pedersen O, Echwald S, Sørensen TI, Behn P, Permutt MA, Jacobs KB, Elston RC, Hoffman DJ, Groppe E, Allison DB. A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 (5): 640-6.
- <sup>103</sup>Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005; 162 (2): 101-14.
- <sup>104</sup>Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Egger M, Bochud M. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study. *PLoS One* 2011; 6 (10): e26157.

- <sup>105</sup>De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R, Castro MJ. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene and metabolic syndrome in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (5): 463-8.
- <sup>106</sup>De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of the leptin receptor gene on insulin resistance in nondiabetic obese patients. *J Diabetes Complications* 2008; 22 (3): 199-204.
- <sup>107</sup>De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on insulin resistance in patients with diabetes mellitus type 2. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81 (3): e9-e11.
- <sup>108</sup>De Luis DA, Aller R, Sagrado MG, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Conde R, Martin T. Influence of lys656asn polymorphism of leptin receptor gene on surgical results of biliopancreatic diversion. *J Gastrointest Surg* 2010; 14 (5): 899-903.
- <sup>109</sup>De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on leptin response secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (3): 209-14.
- <sup>110</sup>De Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, Eiros Bouza J. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene is related with leptin changes after a high monounsaturated fat diet in obese patients. *J Investig Med* 2013; 61 (2): 286-90.
- <sup>111</sup>De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, de la Fuente B, Primo D. Effect of Lys656Asn Polymorphism of Leptin Receptor Gene on Cardiovascular Risk Factors and Serum Adipokine Levels after a High Polyunsaturated Fat Diet in Obese Patients. *J Clin Lab Anal* 2015; 29 (6): 432-6.
- <sup>112</sup>Aller R, De Luis DA, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, Pacheco D, Velasco MC, Ovalle HF. Lys656Asn polymorphism of leptin receptor, leptin levels and insulin resistance in patients with non alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (3): 335-41.
- <sup>113</sup>De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Romero E. Interaction between tumor necrosis factor- $\alpha$  gene -308G/A promoter and leptin receptor gene Lys656Asn single-nucleotide polymorphisms: effect on serum leptin concentrations. *Ann Nutr Metab* 2010; 57 (2): 89-94.
- <sup>114</sup>Lin PI, Vance JM, Pericak-Vance MA, Martin ER. No gene is an island: the flip-flop phenomenon. *Am J Hum Genet* 2007; 80 (3): 531-8.
- <sup>115</sup>Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, Wheeler E, Glazer NL, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42 (2): 105-16.
- <sup>116</sup>Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 2008; 456(7218):18-21.
- <sup>117</sup>Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, Cho JH, Guttmacher AE, Kong A, Kruglyak L, Mardis E, Rotimi CN, Slatkin M, Valle D, Whittemore AS, Boehnke M, Clark AG, Eichler EE, Gibson G, Haines JL, Mackay TF, McCarroll SA, Visscher PM. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461 (7265): 747-53.
- <sup>118</sup>Kim K, Kwon MS, Oh S, Park T. Identification of multiple gene-gene interactions for ordinal phenotypes. *BMC Med Genomics* 2013; 6 Suppl 2: S9..
- <sup>119</sup>Warden CH, Yi N, Fisler J. Epistasis among genes is a universal phenomenon in obesity: evidence from rodent models. *Nutrition* 2004; 20 (1): 74-7.
- <sup>120</sup>Zhu Z, Tong X, Zhu Z, Liang M, Cui W, Su K, Li MD, Zhu J. Development of GMDR-GPU for gene-gene interaction analysis and its application to WTCCC GWAS data for type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 8 (4): e61943.
- <sup>121</sup>Bhattacharya K, McCarthy MI, Morris AP. Rapid testing of gene-gene interactions in genome-wide association studies of binary and quantitative phenotypes. *Genet Epidemiol* 2011; 35 (8): 800-8.

- <sup>122</sup> Li F, Zhao J, Yuan Z, Zhang X, Ji J, Xue F. A powerful latent variable method for detecting and characterizing gene-based gene-gene interaction on multiple quantitative traits. *BMC Genet* 2013; 14 (1): 89.
- <sup>123</sup> Fenger M, Linneberg A, Werge T, Jørgensen T. Analysis of heterogeneity and epistasis in physiological mixed populations by combined structural equation modelling and latent class analysis. *BMC Genet* 2008; 9: 43.
- <sup>124</sup> Lee S, Kwon MS, Park T. Network graph analysis of gene-gene interactions in genome-wide association study data. *Genomics Inform* 2012; 10 (4): 256-62.
- <sup>125</sup> Chung WK, Patki A, Matsuoka N, Boyer BB, Liu N, Musani SK, Goropashnaya AV, Tan PL, Katsanis N, Johnson SB, Gregersen PK, Allison DB, Leibel RL, Tiwari HK. Analysis of 30 genes (355 SNPs) related to energy homeostasis for association with adiposity in European-American and Yup'ik Eskimo populations. *Hum Hered* 2009; 67 (3): 193-205.
- <sup>126</sup> Grilo A, Fernandez ML, Beltrán M, Ramirez-Lorca R, González MA, Royo JL, Gutierrez-Tous R, Morón FJ, Couto C, Serrano-Rios M, Saez ME, Ruiz A, Real LM. Genetic analysis of CAV1 gene in hypertension and metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 2006; 95 (4): 696-701.
- <sup>127</sup> Grarup N, Andersen MK, Andreassen CH, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Auwerx J, Schmitz O, Hansen T, Pedersen O. Studies of the common DIO2 Thr92Ala polymorphism and metabolic phenotypes in 7342 Danish white subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (1): 363-6.
- <sup>128</sup> Lau CH, Muniandy S. Lack of evidence for intermolecular epistatic interactions between adiponectin and resistin gene polymorphisms in Malaysian male subjects. *Genet Mol Biol* 2012; 35 (1): 38-44.
- <sup>129</sup> Alsaleh A, Frost GS, Griffin BA, Lovegrove JA, Jebb SA, Sanders TA, O'Dell SD; RISCK Study investigators. PPAR $\gamma$ 2 gene Pro12Ala and PPAR $\alpha$  gene Leu162Val single nucleotide polymorphisms interact with dietary intake of fat in determination of plasma lipid concentrations. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2011; 4 (6): 354-66.
- <sup>130</sup> Angeli CB, Kimura L, Auricchio MT, Vicente JP, Mattevi VS, Zembruski VM, Hutz MH, Pereira AC, Pereira TV, Mingroni-Netto RC. Multilocus analyses of seven candidate genes suggest interacting pathways for obesity-related traits in Brazilian populations. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19 (6): 1244-51.
- <sup>131</sup> Baratta R, Di Paola R, Spampinato D, Fini G, Marucci A, Coco A, Vigneri R, Frittitta L, Trischitta V. Evidence for genetic epistasis in human insulin resistance: the combined effect of PC-1 (K121Q) and PPAR $\gamma$ 2 (P12A) polymorphisms. *J Mol Med (Berl)* 2003; 81 (11): 718-23.
- <sup>132</sup> Binh TQ, Nakahori Y, Hien VT, Khan NC, Lam NT, Mai le B, Yamamoto S. Correlations between genetic variance and adiposity measures, and gene x gene interactions for obesity in postmenopausal Vietnamese women. *J Genet* 2011; 90 (1): 1-9.
- <sup>133</sup> Brisson D, St-Pierre J, Santur  M, Hudson TJ, Despr s JP, Vohl MC, Gaudet D. Genetic epistasis in the VLDL catabolic pathway is associated with deleterious variations on triglyceridemia in obese subjects. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31 (8): 1325-33.
- <sup>134</sup> Charita B, Padma G, Sushma P, Deepak P, Padma T. Estimation of risk and interaction of single nucleotide polymorphisms at angiotensinogen locus causing susceptibility to essential hypertension: a case control study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13 (4): 461-71.
- <sup>135</sup> Corella D, Guill n M, Portol s O, Sorl  JV, Alonso V, Folch J, S iz C. Gender specific associations of the Trp64Arg mutation in the beta3-adrenergic receptor gene with obesity-related phenotypes in a Mediterranean population: interaction with a common lipoprotein lipase gene variation. *J Intern Med* 2001; 250 (4): 348-60.
- <sup>136</sup> Damcott CM, Moffett SP, Feingold E, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF, Ferrell RE. Genetic variation in fatty acid-binding protein-4 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma interactively influence insulin sensitivity and body composition in males. *Metabolism* 2004; 53 (3): 303-9.

- <sup>137</sup> Ding Y, Guo ZR, Wu M, Chen Q, Yu H, Luo WS. Gene-gene interaction between PPAR $\delta$  and PPAR $\gamma$  is associated with abdominal obesity in a Chinese population. *J Genet Genomics* 2012; 39 (12): 625-31.
- <sup>138</sup> Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Interactive effects between polymorphisms in the beta-adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. *Obes Res* 2005; 13 (3): 519-26.
- <sup>139</sup> Fiorito M, Torrente I, De Cosmo S, Guida V, Colosimo A, Prudente S, Flex E, Menghini R, Miccoli R, Penno G, Pellegrini F, Tassi V, Federici M, Trischitta V, Dallapiccola B. Interaction of DIO2 T92A and PPAR $\gamma$ 2 P12A polymorphisms in the modulation of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15 (12): 2889-95.
- <sup>140</sup> Fogelholm M, Valve R, Kukkonen-Harjula K, Nenonen A, Hakkarainen V, Laakso M, Uusitupa M. Additive effects of the mutations in the beta3-adrenergic receptor and uncoupling protein-1 genes on weight loss and weight maintenance in Finnish women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (12): 4246-50.
- <sup>141</sup> Hsiao TJ, Wu LS, Hwang Y, Huang SY, Lin E. Effect of the common -866G/A polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on weight loss and body composition under sibutramine therapy in an obese Taiwanese population. *Mol Diagn Ther* 2010; 14 (2): 101-6.
- <sup>142</sup> Le Fur S, Fradin D, Boileau P, Bougnères P. Association of Kir6.2 and INS VNTR variants with glucose homeostasis in young obese. *Physiol Genomics* 2005; 22 (3): 398-401.
- <sup>143</sup> Li S, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Influence of lipoprotein lipase gene Ser447Stop and beta1-adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphisms and their interaction on obesity from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30 (8): 1183-8.
- <sup>144</sup> Liou YJ, Bai YM, Lin E, Chen JY, Chen TT, Hong CJ, Tsai SJ. Gene-gene interactions of the INSIG1 and INSIG2 in metabolic syndrome in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics. *Pharmacogenomics J* 2012; 12 (1): 54-61.
- <sup>145</sup> Loos RJ, Ruchat S, Rankinen T, Tremblay A, Pérusse L, Bouchard C. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to resting metabolic rate, respiratory quotient, and adiposity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (1): 26-34.
- <sup>146</sup> Luo W, Guo Z, Wu M, Hao C, Hu X, Zhou Z, Zhou Z, Yao X, Zhang L, Liu J. Association of peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\delta/\gamma$  with obesity, and gene-gene interaction, in the Chinese Han population. *J Epidemiol* 2013; 23 (3): 187-94. PMID: 23545576.
- <sup>147</sup> Ochoa MC, Marti A, Azcona C, Chueca M, Oyarzábal M, Pelach R, Patiño A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA; Grupo de Estudio Navarro de Obesidad Infantil (GENOI). Gene-gene interaction between PPAR gamma 2 and ADR beta 3 increases obesity risk in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 Suppl 3: S37-41.
- <sup>148</sup> Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, Takahashi A, Kumasaka N, Hosono N, Maeda S, Wen W, Dorajoo R, Go MJ, Zheng W, Kato N, Wu JY, Lu Q; GIANT consortium, Tsunoda T, Yamamoto K, Nakamura Y, Kamatani N, Tanaka T. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nat Genet* 2012; 44 (3): 302-6.
- <sup>149</sup> Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J, Adamczyk P, Chojnowski J, Ponikowska I. Association of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type I receptor gene polymorphisms with extreme obesity in Polish individuals. *DNA Cell Biol* 2013; 32 (8): 435-42.
- <sup>150</sup> Park HS, Kim Y, Lee C. Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. *J Hum Genet* 2005; 50 (7): 365-9.
- <sup>151</sup> Pereira TV, Mingroni-Netto RC, Yamada Y. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19 (7): 1523-7.
- <sup>152</sup> Sáez ME, Grilo A, Morón FJ, Manzano L, Martínez-Larrad MT, González-Pérez A, Serrano-Hernando J, Ruiz A, Ramírez-Lorca R, Serrano-Ríos M. Interaction between Calpain 5, Perox-

isome proliferator-activated receptor-gamma and Peroxisome proliferator-activated receptor-delta genes: a polygenic approach to obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 23.

<sup>153</sup> Singmann P, Baumert J, Herder C, Meisinger C, Holzapfel C, Klopp N, Wichmann HE, Klingenspor M, Rathmann W, Illig T, Grallert H. Gene-gene interaction between APOA5 and USF1: two candidate genes for the metabolic syndrome. *Obes Facts* 2009; 2 (4): 235-42.

<sup>154</sup> Skibola CF, Holly EA, Forrest MS, Hubbard A, Bracci PM, Skibola DR, Hegedus C, Smith MT. Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (5): 779-86.

<sup>155</sup> Sookoian S, Gianotti TF, Burgueño A, Pirola CJ. Gene-gene interaction between serotonin transporter (SLC6A4) and CLOCK modulates the risk of metabolic syndrome in rotating shift-workers. *Chronobiol Int* 2010; 27 (6): 1202-18.

<sup>156</sup> Stone S, Abkevich V, Russell DL, Riley R, Timms K, Tran T, Trem D, Frank D, Jammulapati S, Neff CD, Iliev D, Gress R, He G, Frech GC, Adams TD, Skolnick MH, Lanchbury JS, Gutin A, Hunt SC, Shattuck D. TBC1D1 is a candidate for a severe obesity gene and evidence for a gene/gene interaction in obesity predisposition. *Hum Mol Genet* 2006; 15 (18): 2709-20.

<sup>157</sup> Tiwari AK, Brandl EJ, Weber C, Likhodi O, Zai CC, Hahn MK, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, Müller DJ. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33 (1): 11-7.

<sup>158</sup> Ukkola O, Rankinen T, Weisnagel SJ, Sun G, Pérusse L, Chagnon YC, Després JP, Bouchard C. Interactions among the alpha2-, beta2-, and beta3-adrenergic receptor genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Metabolism* 2000; 49 (8): 1063-70.

<sup>159</sup> Zhou JB, Liu C, Niu WY, Xin Z, Yu M, Feng JP, Yang JK. Contributions of renin-angiotensin system-related gene interactions to obesity in a Chinese population. *PLoS One* 2012; 7 (8): e42881.

<sup>160</sup> Zlatohlavek L, Vrablik M, Motykova E, Ceska R, Vasickova L, Dlouha D, Hubacek JA. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. *Clin Biochem* 2013; 46 (4-5): 313-6.

<sup>161</sup> Frisancho R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2540-2544.

<sup>162</sup> Ugozzoli LA. The Gradient Feature: Use in Optimization of Allelic Discrimination Assays. Bulletin 3024. Bio-Rad Laboratories, Inc., 2000. Hercules CA USA. En: [http://www.bio-rad.com/LifeScience/pdf/Bulletin\\_3024.pdf](http://www.bio-rad.com/LifeScience/pdf/Bulletin_3024.pdf) [Acceso 17-05-2013].

<sup>163</sup> Brisson M, Tan L, Park R, Hamby K. Identification of Nonspecific Products Using Melt-Curve Analysis on the iCycler iQ™ Detection System. Bulletin 2684. Bio-Rad Laboratories, Inc., 2000. Hercules CA USA. En: [http://www.bio-rad.com/LifeScience/pdf/Bulletin\\_2684.pdf](http://www.bio-rad.com/LifeScience/pdf/Bulletin_2684.pdf) [Acceso 17-05-2013].

<sup>164</sup> Bernárdez MM, Fernández MC, Miguelez JM, Rodríguez MG, Carnero JG. Diferencias en la autopercepción de la imagen corporal mediante la estimación del peso en universitarios de distintos ámbitos de conocimiento. *ANS* 2009; 16 (2): 54-9.

<sup>165</sup> Cossrow NHF, Jeffery RW, Maguire MT. Understanding weight Stigmatization: A focus Group study. *JNE* 2001; 33: 208-14.

<sup>166</sup> Arrebola Vivas E, Gómez-Candela C, Fernández Fernández C, Bermejo López L, Loria Kohen V. [Effectiveness of a program for treatment of overweight and nonmorbid obesity in primary healthcare and its influence lifestyle modification]. *Nutr Hosp* 2013; 28 (1): 137-41.

<sup>167</sup> Carral San Laureano F, Cabo Navarro D, Ayala Ortega C, Gómez Rodríguez F, Piñero Zaldivar A, Prieto Ferrón M, Jiménez Millán AI, Sanz Sanz A, García Calzado C. [Effectiveness of lifestyle intervention program in persons with obesity treated in a day hospital]. *Rev Calid Asist* 2013; 28 (5): 285-90.

<sup>168</sup> Trescastro-López EM, Navarro-Lillo E. Perfil del usuario que acude a la consulta privada de un dietista-nutricionista en Alicante (2006-2010). *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2011; 15 (4): 184-8.

- <sup>169</sup> Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 (6): 467-73.
- <sup>170</sup> Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis* 2016; 20 (2): 205-14. PMID: 27063264.
- <sup>171</sup> De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ. Circulating adipocytokines in morbid obese patients, relation with cardiovascular. *Nutr Hosp* 2011; 26 (1): 91-6.
- <sup>172</sup> Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Félix-Redondo FJ, Ortiz-Marrón H, Rigo F, Lama C, Gavrila D, Segura-Fragoso A, Lozano L, Marrugat J. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65 (3): 241-8.
- <sup>173</sup> Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, Luengo E, del Río A, Ferreira I; Investigadores del registro MESYAS. [Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (7): 797-806.
- <sup>174</sup> Martínez-Larrad MT, Corbatón-Anchuelo A, Fernández-Pérez C, Lazcano-Redondo Y, Escobar-Jiménez F, Serrano-Ríos M. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 114: 23-31.
- <sup>175</sup> Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Rubio MA, Montañez C, Rojo-Martinez G, Soriguer F, Bordiu E, Goday A, Bosch-Comas A, Carmena R, Casamitjana R, Castaño L, Castell C, Catalá M, Delgado E, Franch J, Gaztambide S, Girbés J, Gomis R, Urrutia I, López-Alba A, Martínez-Larrad MT, Menéndez E, Mora-Peces I, Ortega E, Pascual-Manich G, Serrano-Rios M, Valdés S, Vázquez JA, Vendrell J. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: the di@bet.es study. *Acta Diabetol* 2013; 50 (4): 615-23.
- <sup>176</sup> Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. *Rev Endocr Metab Disord* 2013; 14 (3): 255-63.
- <sup>177</sup> Alexander CM, Landsman PB, Grundy SM. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (3): 246-50.
- <sup>178</sup> Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. dbSNP accession:{rs1799883}, (dbSNP Build ID: {148}). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
- <sup>179</sup> Li Y, Fisher E, Klapper M, Boeing H, Pfeiffer A, Hampe J, Schreiber S, Burwinkel B, Schrezenmeier J, Döring F. Association between functional FABP2 promoter haplotype and type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38 (5): 300-7. PMID: 16718625. Promotor.
- <sup>180</sup> Liu Y, Wu G, Han L, Zhao K, Qu Y, Xu A, Huang Q. Association of the FABP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14 (1): 1155-68.
- <sup>181</sup> Tavridou A, Arvanitidis KI, Tiptiri-Kourpeti A, Petridis I, Ragia G, Kyroglou S, Christakidis D, Manolopoulos VG. Thr54 allele of fatty-acid binding protein 2 gene is associated with obesity but not type 2 diabetes mellitus in a Caucasian population. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84 (2): 132-7.
- <sup>182</sup> Albala C, Santos JL, Cifuentes M, Villarroya AC, Lera L, Liberman C, Angel B, Pérez-Bravo F. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: association with insulin resistance and obesity in women. *Obes Res* 2004; 12 (2): 340-5.
- <sup>183</sup> Vassileva G, Huwyler L, Poirier K, Agellon LB, Toth MJ. The intestinal fatty acid binding protein is not essential for dietary fat absorption in mice. *FASEB J* 2000; 14 (13): 2040-6.

- <sup>184</sup> Qiu CJ, Ye XZ, Yu XJ, Peng XR, Li TH. Association between FABP2 Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis. *J Cell Mol Med* 2014; 18 (12): 2530-5.
- <sup>185</sup> Martínez-López E, Ruiz-Madrigal B, Hernández-Canaveral I, Panduro A. Association of the T54 allele of the FABP2 gene with cardiovascular risk factors in obese Mexican subjects. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4 (3): 235–236.
- <sup>186</sup> Sipilainen R, Uusitupa M, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M. Variants in the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (8): 2629–2632.
- <sup>187</sup> Takakura Y, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H, Yoshikawa T, Yoshida T. Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolic rate and visceral obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67 (1): 36-42.
- <sup>188</sup> Lei HH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Brancati FL. Variants of the insulin receptor substrate-1 and fatty acid binding protein 2 genes and the risk of type 2 diabetes, obesity, and hyperinsulinemia in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 1999; 48 (9): 1868-72.
- <sup>189</sup> Vimalaewaran KS, Radha V, Mohan V. Thr54 allele carriers of the Ala54Thr variant of FABP2 gene have associations with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia in urban South Indians. *Metabolism* 2006; 55 (9): 1222-6.
- <sup>190</sup> Oguri M, Kato K, Yokoi K, Itoh T, Yoshida T, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Aoyagi Y, Nishigaki Y, Tanaka M, Nozawa Y, Yamada Y. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 206 (2): 486-93.
- <sup>191</sup> Yamada Y, Kato K, Oguri M, Yoshida T, Yokoi K, Watanabe S, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Aoyagi Y, Yasunaga A, Park H, Tanaka M, Nozawa Y. Association of genetic variants with atherothrombotic cerebral infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2008; 21 (6): 801-8.
- <sup>192</sup> Csépe K, Vitay M, Dudutz G, Rosivall L, Korányi L. [Correlation of FABP2-A54T polymorphism and the metabolic syndrome in Maros County of Romania]. *Orv Hetil* 2007; 148 (13): 597-602.
- <sup>193</sup> Turkovic LF, Pizent A, Dodig S, Pavlovic M, Pasalic D. FABP2 gene polymorphism and metabolic syndrome in elderly people of croatian descent. *Biochem Med (Zagreb)* 2012; 22 (2): 217-24.
- <sup>194</sup> Miller M, Rhyne J, Chen H, Beach V, Ericson R, Luthra K, Dwivedi M, Misra A. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome. *Arch Med Res* 2007; 38 (4): 444-51.
- <sup>195</sup> Ishii T, Hirose H, Kawai T, Hayashi K, Maruyama H, Saito I, Saruta T. Effects of intestinal fatty acid-binding protein gene Ala54Thr polymorphism and beta3-adrenergic receptor gene Trp64Arg polymorphism on insulin resistance and fasting plasma glucose in young to older Japanese men. *Metabolism* 2001; 50 (11): 1301-7.
- <sup>196</sup> Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. dbSNP accession:{rs8179183}, (dbSNP Build ID: {148}). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>
- <sup>197</sup> Wauters M, Mertens I, Chagnon M, Rankinen T, Considine RV, Chagnon YC, Van Gaal LF, Bouchard C. Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (5): 714-20.
- <sup>198</sup> Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (2): 579-84.
- <sup>199</sup> Asarian L, Geary N. Sex differences in the physiology of eating. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305 (11): R1215-67.

- <sup>200</sup>Chagnon YC, Chung WK, Pérusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Québec Family Study. *Int J ObesRelatMetabDisord* 1999; 23 (3): 278-86.
- <sup>201</sup>Mammès O, Aubert R, Betoulle D, Péan F, Herbeth B, Visvikis S, Siest G, Fumeron F. LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *Eur J Clin Invest* 2001; 31 (5): 398-404.
- <sup>202</sup>Mattevi VS, Zembruški VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J ObesRelatMetabDisord* 2002; 26 (9): 1179-85.
- <sup>203</sup>Riestra P, García-Anguita A, Schoppen S, López-Simón L, De Oya M, Garcés C. Sex-specific association between leptin receptor polymorphisms and leptin levels and BMI in healthy adolescents. *ActaPaediatr* 2010;99(10):1527-30.
- <sup>204</sup>Angel-Chávez LI, Tene-Pérez CE, Castro E. Leptin receptor gene K656N polymorphism is associated with low body fat levels and elevated high-density cholesterol levels in Mexican children and adolescents. *Endocr Res* 2012; 37 (3): 124-34.
- <sup>205</sup>Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Inaoka T, Matsumura Y, Ataka Y, Nishida N, Tsuchiya N, Ohtsuka R, Ohashi J. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *HumGenet* 2010; 127 (3): 287-94.
- <sup>206</sup>Ben Ali S, Kallel A, Sediri Y, Ftouhi B, Feki M, Slimene H, Jemaa R, Kaabachi N. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. *Arch Med Res* 2009; 40 (3): 186-90.
- <sup>207</sup>Yang MM, Wang J, Fan JJ, Ng TK, Sun DJ, Guo X, Teng Y, Li YB. Variations in the Obesity Gene "LEPR" Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 5412084.
- <sup>208</sup>Wauters M, Mertens I, Rankinen T, Chagnon M, Bouchard C, Van Gaal L. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (7): 3227-32.
- <sup>209</sup>Dubey A, Kant S, Agarwal S, Dixit S, Mahadi AA, Tiwari S. A study on association of leptin receptor gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese north Indian subjects. *Indian J PhysiolPharmacol* 2014; 58 (3): 222-8.



Esta Tesis Doctoral,  
*“Interacción de los polimorfismos Ala54Thr de la  
Proteína fijadora de ácidos grasos tipo 2 (FABP2)  
y Lys656Asn del receptor de la leptina sobre  
parámetros antropométricos y de riesgo  
cardio-vascular en pacientes obesos”*,  
escrita por Rosa M<sup>a</sup> Conde Vicente,  
se terminó de imprimir  
en el mes de Junio del año 2017.