

POLIMORFISMOS DEL GEN UCP-3 EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME METABÓLICO DEL MUNICIPIO MARACAIBO-VENEZUELA.

Johan Almarza¹, Nailet Arráiz², Valmore Bermúdez², Carem Prieto², Carolina Escalona².

¹Instituto de Estudios Especializados Maracaibo-Venezuela. ²Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(2): 65-71

RESUMEN

Objetivo: La frecuencia de Síndrome Metabólico (SM) en poblaciones adultas está en constante incremento en el Estado Zulia. En este estudio se determinó la frecuencia de los polimorfismos G304A exón 3 del gen UCP-3 y su asociación con los componentes del SM y composición corporal.

Métodos: Se estudiaron 92 individuos (45 con diagnóstico de SM, según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes y 47 individuos sanos). Se realizaron las determinaciones antropométricas, se tomó la presión arterial y en ayunas se cuantificaron los parámetros bioquímicos. Las versiones polimórficas fueron analizadas por PCR-RFLP.

Resultados: La frecuencia genotípica de G/G y G/A fue de 84,45 y 15,55 respectivamente en el grupo con SM con una frecuencia alélica G y A de 0,92 y 0,08 respectivamente. En el grupo testigo la frecuencia genotípica de G/G y G/A fue de 97,88 y 2,12 respectivamente, con una frecuencia alélica G y A de 0,99 y 0,01. Se observaron diferencias significativas entre genotipo G/G y G/A en valores de glucosa basal ($p < 0,0001$), tensión arterial sistólica ($p < 0,004$), triacilglicéridos ($p < 0,042$) en pacientes con SM y porcentaje de grasa ($p < 0,04$). También se observó diferencias significativas en valores de porcentaje de grasa ($p < 0,043$), VLDL-c ($p < 0,04$), LDL-c ($p < 0,019$) y triacilglicéridos en sexo femenino con SM.

Conclusión: En la muestra estudiada se observó asociación aparente entre el genotipo G/A del gen UCP-3 con hiperglicemia, hipertensión arterial sistólica e incremento del porcentaje de grasa así como dislipidemia en el caso particular del sexo femenino.

Palabras clave: Síndrome metabólico, UCP-3, PCR-RFLP, insulinoresistencia

ABSTRACT

Objectives: The frequency of metabolic syndrome (MS) in adult populations is constantly increasing in Zulia State. In this study we determined the frequency of polymorphisms G304A exon 3 of the UCP-3 gene and its association with metabolic syndrome components and body composition.

Methods: The sample consisted of 92 individuals (45 with diagnosis of MS, according to the criteria of the International Diabetes Federation and 47 healthy subjects). versions were analyzed by PCR-RFLP.

Results: The genotype frequency of G/G and G/A was 84.45 and 15.55 respectively in the MS group with a G and A allele frequency of 0.92 and 0.08 respectively, while the genotype frequency in the control group of G/G and G/A was 97.88 and 2.12 respectively with a G and A allele frequency of 0.99 and 0.01. Significant differences were observed between genotype G/G and G/A fasting glucose values ($p < 0.0001$), systolic blood pressure ($p < 0.004$), triacilglicéridos ($p < 0.042$) in patients with MS and fat percentage ($p < 0.04$). Also observed significant differences in fat percentage values ($p < 0.043$), VLDL-c ($p < 0.04$), LDL-c ($p < 0.019$) and triglycerides in females with MS.

Conclusion: In the sample studied was observed apparent association between the genotype G/A UCP-3 gene with hyperglycemia, hypertension and increased systolic blood fat percentage and dyslipidemia

Artículo recibido en: Agosto 2011. **Aceptado para publicación en:** Febrero 2012.

Dirigir correspondencia a: johanalmarza@yahoo.com

in the particular case of female

Keywords: Metabolic syndrome, UCP-3, PCR-RFLP, insulin

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es considerado un conjunto de patologías asociados a un estado de insulinoresistencia (IR) que pueden contribuir de manera sinérgica o aislada al desarrollo de enfermedad cardiovascular¹⁻³. La causa del síndrome metabólico se desconoce. Las características patológicas son complejas y solo ha sido dilucidada una parte de ellas. La mayoría de los pacientes son obesos, sedentarios, y tienen cierto grado de resistencia a la insulina. Este último factor juega un papel central en la génesis de este síndrome¹. En Maracaibo, la prevalencia resulta ser altamente variable dependiendo de la edad, género y grupo étnico²⁻⁵.

La expresión y manifestación clínica del SM puede estar modulada por factores genéticos⁶⁻¹⁰. Uno de los genes implicados en el desarrollo de la IR y Diabetes tipo 2 (DT2) son los UCPs (uncoupling proteins 1-5)⁸ cuyo producto de traducción está involucrado en la alteración del gradiente electroquímico, en el espacio intermembrana de la mitocondria y en la síntesis de adenosin trifosfato (ATP)⁹⁻¹⁵. El gen UCP-3 se ubica en el cromosoma 11q13¹³, consta de 7 exones, para un total de 7,8 kilopares de bases que codifica la proteína ucp-3 la cual, dependiendo del procesamiento alternativo del pre ARNm del exón 6, genera 2 isoformas. La isoforma larga (L, long) que consta de 312 aminoácidos (34 kDa) y la isoforma corta (S, short) con 275 aminoácidos, careciendo del último dominio transmembrana y con una capacidad limitada de unión a nucleótidos. La forma L de la proteína ucp-3 tiene la mayor capacidad catalítica en comparación a la forma S, sin embargo, se expresan en igual proporción en humanos. La expresión del gen UCP-3 se restringe al músculo esquelético y al tejido adiposo marrón (TAM) de neonatos y su función es principalmente termogénica¹¹. Los polimorfismos en estos genes implican disfunción generalizada, aumentando la carga de ácidos grasos libres en el sarcoplasma, alterando la capacidad catalítica y adaptadora de las proteínas de la cascada de señalización insulínica, originando un fenotipo insulinoresistente^{9,10,12,14-22}.

Los polimorfismos descritos en los exones 3 y 5 del gen UCP-3, aparentemente están relacionados con una alteración estructural y funcional de la proteína ucp-3, por ejemplo, el cambio de valina por isoleucina en el aminoácido 102 (V102I)⁷⁻⁹. En sujetos afroamericanos la variación homocigota (4%) y heterocigota (28%) se relaciona con obesidad severa, sin embargo, en la población caucásica no se encontró la presencia de estos polimorfismos protéicos¹⁹. A pesar de estos hallazgos, la frecuencia de los polimorfismos del exón 3, no han sido estudiados de manera amplia en pacientes con SM y diabéticos, considerándose como eslabones vírgenes por estudiar. La frecuencia de los polimorfismos descritos en el gen UCP-3 no ha sido evaluada en poblaciones multi-étnicas, predominantes en el Municipio Maracaibo-Venezuela, siendo de gran interés caracterizar la frecuencia de estos polimorfismos en pacientes con SM no diabéticos y determinar la posible asociación de las variantes alélicas con los componentes del SM en esta región. Por lo tanto, el objetivo central del presente estudio fue describir la frecuencia de polimorfismos G304A (exón 3) del gen UCP-3 y relacionarlos con los componentes del SM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación fue observacional descriptiva. El universo fue constituido por 1400 individuos de ambos sexos de la ciudad de Maracaibo, evaluados durante la ejecución del proyecto de prevalencia de SM, llevado a cabo por el Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", en el período enero 2007- marzo 2009. La población estuvo representada por 60 pacientes con diagnóstico de SM, no diabéticos según los criterios de la IDF. La muestra seleccionada estuvo representada por 45 (calculado mediante el programa stats v1) individuos con diagnóstico de SM según la IDF¹⁻² de ambos sexos seleccionados por muestreo aleatorio simple, edades comprendidas entre 25 y 45 años y que expresaron su decisión de participar en este estudio mediante la firma del consentimiento informado. Con fines comparativos se tomó al azar una muestra equivalente de individuos sanos (n=47) considerados grupo testigo.

Se excluyeron los adultos con diagnóstico previo de trastornos endocrinos y metabólicos (síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipertiroidismo), enfermedad renal, trastornos autoinmunes, oncológicos, hipersensibilidad inmediata o tardía. Se excluyen los individuos con diagnóstico de DMT2 para evitar sesgo en las variables bioquímicas alteradas por dicho trastorno.

ANTROPOMETRÍA Y BIOQUÍMICA: Para la obtención del peso corporal, porcentaje de grasa, masa magra en kilogramos y metabolismo basal en kilocalorías se usó una balanza electrónica (TANITA modelo TBF 300 GS - TBF 300 MA). La medición de la talla se realizó utilizando el tallímetro de la balanza DETECTO 140 Kg (Continental Scale Corporation Bridgeview, USA). La circunferencia de cintura se determinó en la mitad de la distancia entre los bordes costales y la cresta ilíaca. Se calculó el índice de masa corporal (IMC). La presión arterial se determinó con un esfigmomanómetro portátil homologado.

Con previo ayuno de 8 a 12 horas, se realizó una extracción de sangre venosa. La glucosa basal se cuantificó mediante el método de la glucosa oxidasa (SIGMA CHEMICAL, U.S.A) y la insulina basal se determinó por ELISA Sándwich (DRG Instruments GmbH Germany). Se calculó el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment). La concentración de: colesterol total (CT), HDL y triacilglicéridos (TG) (mg/dL), se determinaron por el método enzimático-colorimétrico (Human Gesellschaft für Biochemia und Diagnostica mbh) y la fracción LDL-c y VLDL-c fue calculada a partir de la ecuación de Friedewald ($\text{LDL-colesterol} = \text{CT} - \text{TG}/5 + \text{HDL-colesterol}$) siempre y cuando las concentraciones de triacilglicéridos no pararon los 400 mg/dl.

DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO: La extracción de ADN de sangre periférica se realizó según la técnica combinada de extracción "Salting out". Se utilizó 0,5 ul de cada primer (UCP-3, 3-5F TGACCAGCATGGTTGTTCTA y (UCP3 - 3R CCTGGTCTGCCTCTGAGTCT) (20) en 50 mL de solución que contienen 5 ml de buffer taq DNA polimerasa 10X (Promega), 1,5 mM MgCl_2 , 200mM de cada desoxirribonucleótido (dATP, dCTP, dGTP y dTTP), 20 pmoles de cada oligonucleótido, 7% de dimetilsulfóxido (DMSO), 0,25 unidades de taq DNA polimerasa (Promega) y 100-200 ng de ADN genómico a amplificar (2 ml

de ADN resuspendido en TE a una concentración de 50 a 100 ng/ml). El programa de amplificación consistió en una desnaturalización inicial de 94 °C por 5 min, 35 ciclos de amplificación consistentes en: 1 min de desnaturalización a 94 °C, 1 min de alineamiento a 57 °C y 1 min de extensión a 72 °C. Se realizó un paso de polimerización final de 10 minutos a 72°C. Los productos de PCR fueron analizados por electroforesis en cámaras horizontales, utilizando geles de agarosa al 1,5% o 2%, coloreados en transiluminador ultravioleta y fotografiados con sistema Mini Digi Doc, de UVP. Se consideró la amplificación positiva, cuando fue observado un fragmento de ADN único de 376 pb, sin la presencia de patrones de bandeado inespecíficos¹⁵. La mezcla de restricción consistió en 9,4 µl de agua ultra pura, 2 µl de buffer 10X, 0,4 µl de TthIII, 0,2 µl de albúmina sérica bovina (BSA) y 8 µl del producto de PCR (volumen final: 20 µl) y la digestión se llevó a cabo a una temperatura óptima de catálisis de 62 °C por 2 horas. Los productos de la digestión se separaron por electroforesis en geles de poliacrilamida al 11%, seguidos de tinción con nitrato de plata. Los fragmentos esperados son de 249, 81 y 46 pares de bases (2 sitios de corte) para el genotipo homocigoto, "G/G" y de 295 y 81 pares de bases (1 sitio de corte) para la forma homocigota "A/A", la forma heterocigota para G/A es indicado por la aparición de las 4 bandas de 295, 249, 81 y 46 pares de bases.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se utilizó como medida de tendencia central y dispersión: la media aritmética y desviación estándar. Se comprobó la distribución normal de las variables mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó la prueba t student para muestras independientes, y la prueba U de Mann-Whitney, según el tipo de distribución. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para comparación de frecuencias y valores observados y esperados y evaluar equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE), se determinó el riesgo de desarrollo de SM con genotipo mediante la determinación de odd ratio, siempre y cuando el intervalo de confianza (IC) fuese >1. Los análisis se realizaron en el paquete estadístico SPSS 17 para Windows y para la selección de la muestra el paquete stats versión 1.1 con un nivel de confianza de 95%.

RESULTADOS

En la población total la frecuencia genotípica de G/G fue de 91,4 % y para G/A fue de 8,6 %. En

el grupo con SM la frecuencia genotípica de G/G fue de 84,45% y de G/A fue de 15,55%; en el grupo testigo, la frecuencia genotípica de G/G fue 97,88% y para G/A de 2,12%. En el grupo con SM la diferencia en la frecuencia genotípica fue estadísticamente significativa ($p \leq 0,02$, $GL=1$, $CHI CUADRADO=5,06$) (**Tabla I**).

No se detectó el genotipo homocigoto A/A en la población evaluada y G/A en el grupo masculino del grupo testigo. La distribución genotípica observada en la población evaluada, tanto en el grupo testigo como con SM, fue similar a la esperada, de manera que la distribución de polimorfismos del gen UCP-3 sigue el equilibrio

de Hardy Weinberg.

Como se muestra en la **Tabla II**, en la población total la frecuencia del alelo A fue de 0,96 y para el alelo G de 0,04. En el grupo con SM la frecuencia del alelo G fue 0,92 y 0,08 el alelo A. En el grupo testigo la frecuencia alélica de G y A fue de 0,99 y 0,01 respectivamente. En este punto se observó diferencia significativa en la frecuencia del alelo A entre el grupo con SM y el grupo testigo ($p < 0,02$).

En la **tabla III**, se presenta el genotipo del gen UCP3, en cada grupo, separado por género y en relación con los parámetros clínicos, bioquímicos y antropométricos evaluados. En el grupo total

Tabla I. Frecuencia genotípica del gen UCP3 en el grupo testigo y en el grupo SM.

Genotipo	Grupo testigo		Grupo con SM		Población total	
	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)	n	Frecuencia (%)
G/G*	46	97,88	38	84,45*	84	91,4
G/A*	1	2,12	7	15,55	8	8,6
A/A	---	---	---	---	---	---
Total	47	100	45	100	92	100

*Diferencia significativa en la frecuencia genotípica entre el grupo testigo y el grupo con SM ($p < 0,02$, $gl=1$, $chi cuadrado = 5,06$)

Tabla II. Frecuencia alélica del gen UCP3 en el grupo testigo y en el grupo SM.

Alelo	Grupo testigo		Grupo con SM		Total	
	n	frecuencia	n	frecuencia	n	frecuencia
G	93	0,99	83	0,92	176	0,96
A	1	0,01	7	0,08*	8	0,04
Total	94	1	90	1	184	1

*Diferencia significativa en la frecuencia alélica entre el grupo testigo y el grupo con SM ($p < 0,02$, $gl=1$, $chi cuadrado = 5,06$)

con SM, se obtuvieron diferencias significativas entre genotipo G/G y G/A en relación con los parámetros de glucosa basal, presión arterial sistólica, TG y % de grasa ($p < 0,0001$, $p < 0,047$, $p < 0,042$ y $p < 0,04$ respectivamente). En relación con el género y en el grupo con SM, se obtuvo una diferencia significativa entre los genotipos G/G y G/A para glucosa basal ($p < 0,0001$), TG ($p < 0,004$), % de grasa ($p < 0,043$) y VLDL-c ($p < 0,04$) en el grupo del sexo femenino.

Tabla III. Genotipos del gen UCP3, en cada grupo y en relación con los parámetros evaluados

Parámetro	GRUPO TESTIGO				GRUPO CON SM			
	Mujeres (n=19)		Hombres (n=18)		Mujeres (n=22)		Hombres (n=23)	
	G/G (n=18)	G/A (n=1)	G/G (n=18)	G/A (n=ns)	G/G (n=18)	G/A (n=4)	G/G (n=20)	G/A (n=3)
CC (cm)	80,8±3,0	80,0	84,4±4	---	98,3±11,0	94,8±3,0	106±12,0	107,3±24
IMC	22,9±0,2	24,1	23,6±0,8	---	27,9±1,0	30,4±5,0	31,5±5,0	32,0±6,0
% de grasa	39,9±5,0	34,8	21,4±10,0	---	40,4±1,2	42,5±1,0*	39,9±5,0	42,2±2,0
MB (Kcal)	1687±114	1353	1566±298	---	1687±114	1476±141	1961±246	1713±97
PAS(mmHg)	107±8	90	113±8	---	118±14	126±7*	131±14	130±1
PAD (mmHg)	6±8	60,00	70±7	---	77±9	71±8	88±8	87±5
Glicemia(mg/dl)	92±1	92	82±1	---	101±10	124±62*	102±12	105±6
Insulina (U/ml)	10,3±2,0	7,4	10,0±3,0	---	16,8±6,0	14,6±4,0	21,0±10,0	18,6±7,0
HOMA IR	1,0±0,4	1	1,4±0,4	---	2,5±0,9	2,3±0,9	3,1±1,0	2,8±1,0
HOMAβCELL	123,3±29	134,7	123,6±29	---	146±52	117±50	171±74	141±44
TG (mg/dl)	75±25	96	88±32	---	141±46	277±112*	206±109	210±172
CT (mg/dl)	167±24	149	167±39	---	209±34	192±54	199±38	228±69
HDLC (mg/dl)	51±7	46	48±9	---	42±9	36±9	37±10	49±19
LDLC (mg/dl)	139±30	84	97±21	---	139±30	100±60	121±42	137±22
VLDLC(mg/dl)	28±9	19	18±6	---	28±9	55±22	41±21	35±58

*Diferencia significativa en los valores de presión arterial sistólica entre G/G y G/A ($p < 0,047$), glicemia basal ($p < 0,000$), TG ($p < 0,042$) y % de grasa ($p < 0,04$) en el grupo con SM.

Diferencia significativa en los valores de glicemia basal ($p < 0,000$), TG ($p < 0,004$), porcentaje de grasa ($p < 0,043$) y VLDL-c ($p < 0,04$) en sexo femenino en el grupo con SM

Riesgo de desarrollo de SM: Odd Ratio (5,2), IC (1,2 - 8,5)

DISCUSIÓN

El polimorfismo G304A implica sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 304 (codón 102) del gen UCP-3 exón 3. Se ha propuesto que este cambio de la estructura primaria de la proteína Ucp-3 reduce su capacidad catalítica originando acumulación de ácidos grasos en el citoplasma, que contribuyen a la fisiopatología de la insulinoresistencia y finalmente el SM²⁰.

Estudios previos²⁵, determinaron el papel de los polimorfismos del exón 3, en el desarrollo del SM y DT2 en caucásicos, demostrándose una asociación directa entre los valores de IMC con las variaciones homocigotas y heterocigotas del exón 3 de la UCP-3. Por otro lado, en pacientes clínicamente obesos y con diagnóstico clínico de DT2²⁰ se determinó la frecuencia de polimorfismos V102I (exón 3), R143X (exón 4) y codón stop del exón 6 en el gen UCP-3. La frecuencia de polimorfismos entre la raza afro y caucásica fue similar, disminuyendo en 50% de la funcionalidad de la proteína Ucp-3. Se determinó que la sustitución de valina por isoleucina en el aminoácido 102 (V102I) se ubica en el primer loop citosólico. Su variación homocigota (4%) y heterocigota (28%) de los pacientes afroamericanos estudiados se relacionó directamente con obesidad severa, sin embargo, en la población caucásica no se encontró la presencia de este polimorfismo²⁰. El presente estudio fue realizado en poblaciones multiétnicas donde el comportamiento puede diferir con respecto a otros estudios de poblaciones más homogéneas. No se observaron variantes homocigotas A/A del polimorfismo G304A, sin embargo la frecuencia heterocigota G/A fue significativamente más alta en el grupo con SM (15,55%), lo cual sugiere una asociación entre la presencia del alelo A y la presencia del SM.

Una vez encontrada la asociación de variantes alélicas con SM, se procedió a evaluar la posible asociación de las mismas con componentes individuales de SM. Se observó diferencia significativa entre genotipo G/A con valores de tensión arterial diastólica, glucosa basal y triacilglicéridos en el grupo con SM. No se observó diferencia significativa con los demás componentes de SM. El riesgo de desarrollo de SM en individuos con genotipo G/A fue alto (Odd Ratio=5.2, IC =1,2 - 8,5). En parámetros adicionales evaluados en la población total con SM, se encontró una diferencia significativa

entre la presencia del genotipo G/A y valores de triacilglicéridos y VLDL-c en el sexo femenino. Previamente, se ha demostrado asociación de variantes del gen UCP-3 con niveles de lípidos séricos y un mayor riesgo de diabetes tipo 2²⁶. Estos hallazgos son comparables a los de Gable y cols¹⁹, quienes demostraron una alta frecuencia de polimorfismos del gen UCP-3 en pacientes que posteriormente desarrollaron de DT2 aunado con otras comorbilidades como hipertensión arterial, hipoalipoproteinemia, hipertriacilgliceridemia y altas concentraciones de proteína C reactiva. También se observó diferencia en G/A en el porcentaje de masa grasa en mujeres con SM lo cual es similar a lo reportado por otros estudios²⁷⁻³³. Sin embargo, estudios demostraron asociación significativa de polimorfismos del gen UCP-3 con incremento en consumo calórico total, ingesta de grasas totales y con disminución de la masa magra corporal²⁷, aspecto que debe ser considerado en la realización de estudios posteriores. La composición corporal indicada por el porcentaje de adiposidad, es una de las más estudiadas y por lo general se asocia con cambios en el gasto energético basal^{9, 28-33}.

Por otra parte, la tensión arterial una de las variables relacionadas con el genotipo G/A en el presente estudio. Referente a esto, se ha demostrado previamente³⁴ que el incremento intracelular y plasmático de acil-carnitina (molécula clave para la entrada de ácidos grasos a la mitocondria para su posterior oxidación) en heterocigotos G/A para G304A en pacientes diabéticos y con SM, minoró la eficacia oxidativa mitocondrial, incrementa la acumulación de acil-CoA en el citoplasma y de esta manera activación del factor nuclear kappa B, responsable de la transcripción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 determinando un sinergismo en la fisiopatología de la insulinoresistencia y de la hipertensión arterial. Por otro lado, las moléculas de acil-carnitina pueden unirse a los Toll Like receptors aumentando la actividad transcripcional del factor nuclear kappa B³⁴.

Se ha demostrado la relación del sinergismo de polimorfismos dentro del mismo exón o entre exones, intrones y región promotora del gen UCP-3 con las alteraciones de los componentes del SM. Se ha identificado una mutación en el microsatélite entre el exón 6 y el intrón 6 (GAIVS6) que impide la expresión

de la proteína Ucp-3 L. Varios estudios indican que esta variante está relacionada con una disminución de la oxidación basal de grasa^{14, 28-29}. Otro polimorfismo se encuentra en la región del promotor del gen UCP-3 (C55T) el cual es asociado con aumento del IMC²⁰⁻³⁵, porcentaje de grasa corporal y cociente cintura:cadera³⁵⁻³⁶. También se ha evaluado sinergismo entre polimorfismos genéticos en UCP-2 y UCP-3 y mientras mayor es la sinergia entre los polimorfismos de los exones y promotores del gen UCP-2 y UCP-3, aumenta el riesgo de padecer alteraciones en los componentes del SM y DT2, considerándose aspectos importantes en el diseño de futuros estudios^{16, 25}.

De acuerdo a la revisión de la literatura, el presente, es el primer estudio que evalúa la asociación de variantes alélicas y genotípicas del gen UCP-3 (exón 3) con síndrome metabólico y sus componentes de manera aislada en nuestra población, lo cual contribuye a la caracterización molecular de enfermedades endocrino-metabólicas y una mejor comprensión de las interacciones gen-ambiente en nuestro medio. De acuerdo a las frecuencias genotípicas y alélicas encontradas, el polimorfismo V102I se asoció significativamente a SM y en particular a valores de glucosa basal, tensión arterial diastólica y triacilglicéridos, pero no a otros componentes del SM; la frecuencia del genotipo G/A fue mayor en el grupo con SM que exhibieron un incremento en valores de lípidos plasmáticos (VLDL-c y triacilglicéridos), obteniéndose asociación significativa en la población femenina. Se puso en evidencia la influencia del alelo A (polimorfismo V102I) sobre la composición corporal en el grupo con SM sobre todo en el sexo femenino, demostrado por la asociación entre el genotipo G/A y el incremento en el porcentaje de grasa corporal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Cornier M, Dabelea D, Hernández T, Lindstrom R, Steig A, Stob N, Van Pelt R, Eckel H. The Metabolic Syndrome. *Endo Rev* 2008; 29:777-822.
- Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, Calmón G, Clavell E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindians and Mixed Hispanics in Zulia state, Venezuela. *Diab Res Clin Prac* 2005; 69: 63-77.
- Bagry H. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Anesthesiology* 2008; 108:506-23.
- Eckel R. The metabolic síndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
- Naftali Stern. Pathophysiology of Hypertension in Diabetes. En *Le Roith Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text 3rd Edition* Lippicott 2005:480-490.
- Sookoian S, Pirola C. Genetics of the cardiometabolic syndrome: new insights and therapeutic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 37-47.
- Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J. Lack of association between certain candidate gene polymorphisms and the metabolic syndrome. *Mol Gen and Met* 2005; 86: 293-99.
- Carmena R. Dietary therapy of the metabolic syndrome. *International Congress Series* 2002; 1253: 237- 241.
- Nagy T, Blaylock M, Timothy G. Role of UCP2 and UCP3 in Nutrition and Obesity. *Nutrition* 2004; 20: 139-144.
- Schrauwen P, Hoeks J, Hesselink M. Putative function and physiological relevance of the mitochondrial uncoupling protein-3: Involvement in fatty acid metabolism?. *Pro in Lip Res* 2006; 45: 17-41.
- Ricquier D, Boillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 2000; 345: 161-179.
- Martin D. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell metabolism* 2005; 2: 85-93.
- Esteves T. The reactions catalysed by the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Bioch et Bioph A* 2005; 1709: 35 - 44.
- Rousset S, Alves-Guerra M, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier A, Bouillaud F, Ricquier D. The Biology of Mitochondrial Uncoupling Proteins. *Diabetes* 2004; 53:S130-S135.
- Lee H, Ha-Jung R, Hyoung-Doo S, Byung L, Kim J, Cho Y, Park K, Song J, Bermseok O. Associations between polymorphisms in the mitochondrial uncoupling proteins (UCPs) with T2DM. *Clin Chim A* 2008; 398: 27-33.
- Walder K, Norman, R. Hanson R, Schrauwen P, Neverova M, Jenkinson C, Easlick J, Warden C, Pecqueur C, Raimbault S, Ricquier D, Harper M, Silver K, Shuldiner A, Solanes G, Lowell B, Chung W, Leibel R, Pratley, Ravussin E. Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians. *Hum Mol Gen* 1998; 7: 1431-1435.

17. Hsu Y, Niu T, Song Y, Tinker L, Kuller L, Liu S. Genetic Variants in the UCP2-UCP3 Gene Cluster and Risk of Diabetes in the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes* 2008; 57:1101-1107.
18. Yoon T, Park B, Cha M, Kim K, Cheong H, Choi Y, Shin H. Effects of genetic polymorphisms of UCP2 and UCP3 on very low calorie diet-induced body fat reduction in Korean female subjects. *Biochem Biop Res Comm* 2007; 359: 451-456.
19. Gable D, Stephens J, Cooper J, Miller G, Humphries S. Variation in the UCP2-UCP3 Gene Cluster Predicts the Development of Type 2 Diabetes in Healthy Middle-Aged Men. *Diabetes* 2006; 55:1504-1511.
20. Argyropoulos G, Brown A, Willi S, Zhu J, He Y, Reitman M, Gevaso S, Spruill I, W. Garvey T. Effects of Mutations in the Human Uncoupling Protein 3 Gene on the Respiratory Quotient and Fat Oxidation in Severe Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Invest* 1998; 102, 7: 1345-1351.
21. Ochoa M, Santos J, Azcona C, Moreno-Aliaga M, Martínez-González M, Martínez A, Martí A, Miembros GENOI. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. *Mol Gen and Met* 2007; 92: 351-358.
22. Olivier Boss. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Letters* 1997; 408: 39-42.
23. Mühlhardt C. *Fundamental Methods. Mol Biol and Gen* 2007:10-36.
24. Hixson J, Vernier D. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Research* 1990; 31: 545-548.
25. Liu Y, Liu P, Long J, Lu Y, Elze L, Recker R. Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families. *Physiol Genomics* 2005; 22: 197-203.
26. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Tolppanen AM, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Laakso M, Uusitupa M. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet* 2009; 21:94-98.
27. Damcott CM, Feingold E, Moffett SP, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF, Ferrell RE. Genetic variation in uncoupling protein 3 is associated with dietary intake and body composition in females. *Metabolism*. 2004; 53:458-64.
28. Yanagisawa Y, Hasegawa K, Dever GJ, Otto C, Sakuma M, Shibata S. Uncoupling protein 3 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 contribute to obesity and diabetes in palauans. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 281:772-778.
29. Chung W. Genetic and Physiologic Analysis of the Role of Uncoupling Protein 3 in Human Energy Homeostasis. *Diabetes* 1999; 48:1890-1895.
30. Chung WK, Luke A, Cooper RS, Rotini C, Vidal-Puig A, Rosenbaum M. Genetic and physiologic analysis of the role of uncoupling protein 3 in human energy homeostasis. *Diabetes* 1999; 48:1890-1895.
31. Lanouette C, Chagnon Y, Rice T, Perusse L, Muzzin P, Giacobino J. Uncoupling protein 3 gene is associated with body composition changes with training in HERITAGE study. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1111-1118.
32. Halsall D, Luan J, Saker P, Huxtable S, Farooqi IS, Keogh J. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:472-477.
33. Otabe S, Clement K, Dina C, Pelloux V, Guy-Grand B, Froguel P. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia* 2000. 43:245-249.
34. Adams S, Hoppel C, Zhao Lok K, Wong S, Minkler P, Hwang, D, Newman, J, Garvey Timothy. Plasma Acylcarnitine Profiles Suggest Incomplete Long-Chain Fatty Acid β -Oxidation and Altered Tricarboxylic Acid Cycle Activity in Type 2 Diabetic African-American Women. *J Nutr* 2009; 139: 1073-1081
35. Cassell P, Saker P, Huxtable S, Kousta E, Jackson A, Hattersley A. Evidence that single nucleotide polymorphism in the uncoupling protein 3 (UCP3) gene influences fat distribution in women of European and Asian origin. *Diabetologia* 2000; 43:1558-1564.
36. Depieri T, Pinto R, Catarin J, de Carli M, Garcia Júnior J. UCP-3: regulation of genic expression on skeletal muscle and possible role on body weight control. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 337-44.