

Identificación de variantes alélicas rs2241766 en el gen de Adiponectina en individuos obesos del Municipio Maracaibo

Identification of allelic variants rs2241766 in the Adiponectin gene in obese individuals from the Municipality of Maracaibo

Sánchez, María Patricia^{1,2}; Arráiz, Nailet¹; Cubillan, Karen²; Matheus, Vanessa²; Montero, Deiryamar²
¹ Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela ² Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela
*mpsp85@gmail.com



Recibido: 10 de mayo de 2022

Aceptado: 25 de julio de 2022

Resumen

La adiponectina es secretada por células adiposas y parece ejercer efectos metabólicos favorables. Polimorfismos en el gen ADIPOQ podrían estar asociados con la obesidad y riesgo cardiometabólico. El objetivo de este estudio fue evaluar la posible asociación del polimorfismo rs2241766 (ADIPOQ45 T/G) con el fenotipo obeso en una población del municipio Maracaibo, estado Zulia. El polimorfismo fue investigado en grupos de individuos obesos (OB) y no obesos (No OB) por PCR-RFLP. La frecuencia genotípica del polimorfismo rs2241766 en la población fue de 80 % para la variante homocigota ADIPOQ45 T/T y 20 % para la variante heterocigota ADIPOQ45 T/G. El genotipo homocigoto ADIPOQ45 G/G no fue detectado en este estudio. Las frecuencias alélicas del polimorfismo ADIPOQ45 T y G fueron de 90 % y 10 %, respectivamente. La frecuencia del alelo ADIPOQ 45G fue superior en los OB, pero la distribución genotípica y alélica homogénea encontrada entre ambos grupos apoya la ausencia de asociación de algún alelo particular con obesidad. Los portadores del genotipo ADIPOQ 45 T/G exhibieron valores superiores en indicadores antropométricos de obesidad, niveles de lípidos séricos, glicemia basal, presión arterial y bajos niveles séricos de HDL-colesterol, revelando un perfil metabólico desfavorable comparado con individuos con genotipo ADIPOQ45 T/T, pero no hubo diferencias significativas entre los genotipos. Este estudio permitió establecer que la población evaluada exhibe una frecuencia alélica de ADIPOQ45 T/G, similar a la reportada en poblaciones europeas. Los resultados obtenidos coinciden con investigaciones que reportan efectos modestos del genotipo heterocigoto ADIPOQ45 T/G con obesidad y otras alteraciones metabólicas.

Palabras clave: ADIPOQ45 T/G, rs2241766, frecuencia alélica, obesidad, alteraciones metabólicas.

Abstract

Adiponectin is secreted by fat cells and appears to exert favorable metabolic effects. Some polymorphisms in ADIPOQ gene might be associated with obesity and cardiometabolic risk. The aim of this study was to evaluate the possible association of the polymorphism rs2241766 (ADIPOQ45 T/G) with the obese phenotype in a population of Maracaibo, Zulia state. The polymorphism was investigated in groups of obese (OB) and nonobese (No OB) individuals by PCR-RFLP. The genotypic frequency of rs2241766 polymorphism in the population was 80% for ADIPOQ45 T/T homozygous variant and 20% for ADIPOQ45 T/G heterozygous variant. The ADIPOQ45 homozygous genotype G/G was not found in this study. The allele frequencies of ADIPOQ45 T and G were 90% and 10%, respectively. Although ADIPOQ45 G allelic frequency was higher in the OB group, genotypic and allelic homogeneous distribution between OB and No OB groups support the lack of association of a particular allele with obesity. The ADIPOQ45 T/G genotype exhibited higher values in anthropometric indicators of obesity, serum lipid levels, basal glycemia, blood pressure and low serum HDL-cholesterol, revealing an unfavorable metabolic profile compared to individuals with ADIPOQ 45 T/T genotype, no significant differences between genotypes was found. This preliminary study established that the population evaluated exhibited an ADIPOQ 45 allelic frequency similar to that reported in European populations. The results of this study are consistent with research indicating modest effects of heterozygous genotype ADIPOQ45 T/G on obesity and other metabolic disorders.

Key words: ADIPOQ45 T/G, rs2241766, allelic frequency, obesity, metabolic disorders .

1 Introducción

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas en las últimas décadas.^{1,2} Según la Organización Mundial de la Salud, a nivel mundial, aproximadamente 1.900 millones de adultos tienen sobrepeso y 650 millones de ellos son obesos. La Organización Panamericana de la Salud también destaca que la región de las Américas tiene la prevalencia de obesidad más alta de todas, con 62,5 % de los adultos con sobrepeso u obesidad,³ y con base en datos publicados estudios, la prevalencia ponderada de obesidad en Venezuela ha sido calculada en 26,3 %.⁴

La obesidad es un proceso crónico y multifactorial en el que están implicados factores genéticos y ambientales que se manifiesta por una expansión patológica de los depósitos adiposos corporales⁵⁻⁷ y ha sido relacionada a un gran número de comorbilidades; entre ellas, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, hígado graso no alcohólico, cáncer, artrosis, apnea del sueño: todas estas patologías asociadas con la acumulación de tejido adiposo, pueden conducir a un deterioro progresivo de la salud del individuo y en casos extremos se asocian a incremento en las tasas de mortalidad.⁵

Las causas de la obesidad son múltiples e incluyen factores como la genética, el comportamiento del sistema nervioso, endocrino, metabólico y estilo de vida. En la actualidad, se ha dirigido especial atención al estudio del tejido adiposo, antes considerado sólo un reservorio de energía y protector de órganos, pero hoy día, se reconoce como un importante tejido endocrino debido a su capacidad de secretar una gran cantidad de moléculas con actividad biológica, llamadas adipocitoquinas.^{5,6}

La adiponectina es una adipocitoquina secretada por los adipocitos que regula el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triacilglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la sensibilidad a la insulina. Diferentes estados de resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes tipo 2 (DM2), o el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se han asociado con una reducción de los valores de adiponectina plasmática.⁸

La adiponectina es una proteína de 30 kDa aproximadamente, compuesta por 247 aminoácidos estructurados en cuatro dominios.^{9,10} El gen codificante de la adiponectina se localiza en el brazo largo del cromosoma 3, locus 3q27. Al gen se lo denominó apM1 por ser el transcrito más abundante del adipocito.^{10,11} Este posee una extensión de 17 Kb y está compuesto por 2 intrones y 3 exones codificantes de los cuatro dominios de la proteína.¹¹

Estudios genéticos demuestran que hay un locus que confiere susceptibilidad a la DM2, al síndrome metabólico y a la enfermedad coronaria en el cromosoma 3q27, justo donde se localiza el gen que codifica para adiponectina,^{8,9,11-19} por lo cual la adiponectina pasó a formar parte del grupo de genes candidatos e implicados en el desarrollo

del estado de resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas asociadas.

Recientes estudios informan sobre diferentes agrados de asociación de polimorfismos en el gen de adiponectina y alteraciones metabólicas, sin embargo, la prevalencia de estos polimorfismos varían de acuerdo a la raza, sexo, edad, circunferencia abdominal, antecedentes familiares de DM2, entre otros,^{13,20,21} es por ello que el objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de la variante alélica rs2241766 en el gen de adiponectina y su posible contribución al desarrollo del fenotipo obeso en individuos del municipio Maracaibo.

2 Materiales y Métodos

Fueron incluidos 100 pacientes consecutivos del municipio Maracaibo que asistieron a consulta al Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: obesos (IMC mayor de 30 Kg/m²) y no obesos (IMC menor de 30 Kg/m²).

Criterios de inclusión para el estudio:

- 1) Que hayan cumplido con los criterios de definición de la obesidad (IMC mayor de 30 Kg/m²).
- 2) Los pacientes debieron expresar su decisión de participar en este estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión para el estudio:

- 1) Adultos con diagnóstico previo de DM, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Los pacientes se evaluaron de acuerdo al siguiente protocolo:

2.1 Evaluación antropométrica

Índice de Masa Corporal (IMC)

Obtención de peso y talla: para el peso corporal se utilizó una balanza electrónica marca TANITA. Para realizar la medición de la talla se utilizó el tallímetro. Se estimó el Índice de Masa Corporal dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros cuadrados (IMC = Kg/m²).

Circunferencia abdominal

Se utilizó una cinta métrica, realizando una medición alrededor del abdomen entre el punto medio de la última costilla y la parte superior de la cresta iliaca (cadera).

2.2 Toma de muestra sanguínea

Se realizó mediante venopunción y la sangre extraída se distribuyó en dos tubos, uno con EDTA, para el aislamiento de ADN genómico a partir de los leucocitos y otro, sin anticoagulante para realizar la evaluación bioquímica. Se requirió un ayuno de 10 a 12 horas.

2.3 Evaluación Bioquímica

Perfil Lipídico: se realizaron las siguientes pruebas: Colesterol total (CT), HDL y Triacilglicéridos (TG) (mg/dL), determinados por métodos enzimático-colorimétricos y la fracción LDL se calculó a partir de la ecuación de Friedewald (22) ($LDL\text{-colesterol} = CT - TG/5 + HDL\text{-colesterol}$).

Glicemia; Se realizó una glicemia basal en ayunas (GBA), y se determinó por métodos enzimático-colorimétrico.

2.4 Evaluación de la presión arterial

Se utilizó esfigmomanómetro mercurial o tensiómetro con un brazalete (manguito) de tamaño adecuado, ubicándose en el brazo a la altura del corazón, registrando los dos valores (sistólica y diastólica).

2.5 Extracción de ADN

Se llevó a cabo la técnica de extracción de ADN "Salting out" (23), con modificaciones realizadas por el equipo de investigación de la Unidad de Genética Médica de la Facultad de Medicina a 5mL de sangre periférica anticoagulada.

2.6 Amplificación de región del gen ADIPOQ que incluye polimorfismo rs2241766 por reacción de cadena de Polimerasa (PCR)

Se utilizó Taq DNA polimerasa (PROMEGA) para la amplificación del fragmento de interés de 372pb utilizando los oligonucleótidos cebadores siguientes (24):

F5-GAAGTAGACTCTGCTGAGATGG-3' y R5'_TATCAGTGTAGGAGGTCTGTGATG-3'.

Las condiciones de amplificación fueron de 30 ciclos con 1 minuto a 95°C, 45 segundos a 56°C y 45 segundos a 72°C. Se realizó un paso de desnaturalización inicial de 6 minutos a 95°C y polimerización final de 10 minutos a 72°C. Los productos de amplificación fueron visualizados en gel de agarosa al 1,5 %.

2.6.1 Análisis RFLP de los productos de PCR que contienen la región polimórfica.

Después de amplificar las secuencias de ADIPOQ (rs2241766) que incluye el codón del aminoácido 45, los productos de PCR fueron sometidos a digestión con la enzima SmaI. Un fragmento no digerido de 372pb corresponde al genotipo ADIPOQ45T/T. El genotipo ADIPOQ45G/G genera dos fragmentos de 219pb y 153pb. El producto de la digestión del genotipo heterocigoto ADIPOQ45 T/G se evidencia por la presencia de los tres fragmentos (372pb, 219pb y 153pb).²⁴ Los productos de digestión fueron visualizados en gel de poliacrilamida al 12 %.

2.7 Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 12.0. La distribución normal de las variables se comprobó mediante las pruebas de Kolmogorov – Smirnov. Se utilizaron las medidas de tendencia central y error

estándar para variables de distribución normal y mediana para variables con distribución no normal (Glicemia basal, VLDL, PAS, PAD). Las diferencias de las medias se analizaron mediante T de Student y ANOVA de un factor con la corrección de Tukey en las variables con distribución Normal y la prueba U de Mann-Whitney en aquellas variables que exhibieron una distribución no normal. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para comparación de frecuencias y valores observados y esperados para evaluar equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

Se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas para la población total evaluada y para los grupos control y pacientes con alteraciones antropométricas y metabólicas. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

3 Resultados y Discusión

Se han identificado varios polimorfismos de único nucleótido (SNP) en el gen de la adiponectina. Se ha señalado que uno de estos SNP, 45T/G (rs2241766), en el exón 2 del gen adiponectina, podría estar asociado con la obesidad, resistencia a la insulina, el nivel de adiponectina sérica y diabetes mellitus tipo 2, pero algunos de los resultados han sido controversiales.^{19-21, 24, 25}

En la Tabla 1 se muestran los valores de las medias y medianas de varios parámetros antropométricos y metabólicos en grupos de individuos obesos (OB) y control (No Ob) participantes en este estudio. Las diferencias entre los grupos para los parámetros antropométricos evaluados, como es de esperar, fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$), debido a que están relacionados con la cantidad de grasa corporal y reflejan la acumulación central de tejido adiposo en la región abdominal (obesidad central). Aunque el grupo de individuos obesos exhibió valores de glicemia basal y lípidos séricos superiores al grupo de individuos no obesos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Una de las alteraciones encontradas en el grupo OB fue hipertensión, registrándose valores superiores de presión arterial sistólica y diastólica, comparado con el grupo No OB ($p = 0,013$).

Una vez realizada la caracterización bioquímica y antropométrica, se amplificó por PCR la región del gen ADIPOQ que incluye el polimorfismo en estudio. En la Figura 1 se observa el fragmento amplificado a partir de 5 de los pacientes participantes que ilustra la obtención del peso molecular esperado de 372 pares de bases.

Tabla 1: Parámetros antropométricos y metabólicos de la población de estudio

	OB (n=56)	No OB (n=44)	Sign
Peso (Kg)	98,70 ± 18,56	70,86 ± 26,46	0,001
Talla (m)	1,62 ± 0,098	1,63 ± 0,1	0,817
IMC (kg/m²)	37,6 ± 6,58	25,70 ± 4,22	0,001
% de grasa corporal	43,1 ± 8,55	30,68 ± 8,34	0,001
Circunferencia abdominal (cm)	113,59 ± 13,53	82,27 ± 8,01	0,001
Colesterol Total (mg/dL)	208,15 ± 52,32	179,20 ± 32,72	0,835
Triacilglicéridos (mg/dL)	197,88 ± 158,04	148,38 ± 26,88	0,695
Concentración de HDL (mg/dL)	41,66 ± 9,46	46,77 ± 15,08	0,805
LDL (mg/dL)	132,62 ± 46,05	102,07 ± 30,05	0,625
Glicemia Basal* (mg/dL)	107,07 (93 - 119)	93,07 (83 - 102)	0,336
VLDL* (mg/dL)	36,06 (29,3 - 45,3)	29,36 (19,2 - 35,38)	0,776
Presión Arterial Sistólica (PAS)* (mm Hg)	130 (120 - 140)	110 (108,75 - 120)	0,035
Presión Arterial Diastólica (PAD)* (mm Hg)	84 (80 - 90)	70 (65 - 76)	0,013
HomaIR	2,6 ± 1,5	3,3 ± 1,9	0,033 ^a

*Para las variables Glicemia basal, VLDL, PAS, PAD se reporta mediana y rango intercuartílico debido a que exhibieron distribución no normal.

OB: Grupo de individuos obesos; **No OB:** grupo control de individuos no obesos; **HDL:** lipoproteína de alta densidad; **LDL:** lipoproteínas de baja densidad; **VLDL:** lipoproteína de muy baja densidad; **IMC:** índice de masa corporal, a= medias diferentes significativamente.

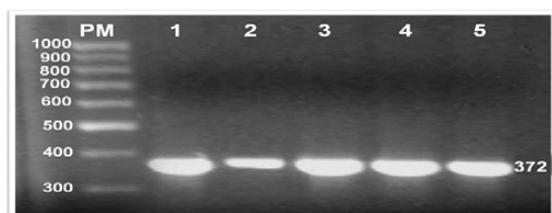


Fig. 1: Detección del fragmento de interés del gen ADIPOQ por electroforesis. Gel de agarosa al 1,5%. Carril PM: Marcador de peso molecular, expresado en pares de bases (pb). Carriles 1 a 5 corresponde a producto amplificado de 372 pb

El polimorfismo rs2241766, se investigó mediante RFLP. En la Figura 2 se muestra uno de los geles de poliacrilamida que ilustra los resultados obtenidos en 8 de los pacientes evaluados en este estudio, observándose patrones del genotipo homocigoto ADIPOQ 45T/T en un paciente (Carriles 2 a 8) y heterocigoto ADIPOQ 45 T/G (carril 1).

La frecuencia genotípica del polimorfismo rs2241766 del codón 45 del gen ADIPOQ se muestra en la Tabla 2, observándose que el 81,8% del total de pacientes evaluados resultaron homocigotos para la variante ADIPOQ 45 T/T y ninguno de ellos exhibió la variante genotípica homocigota ADIPOQ 45 G/G (Tabla 2). El genotipo heterocigoto

ADIPOQ 45 T/G se observó con mayor frecuencia en los pacientes del grupo OB (21,4%), aunque no se encontró diferencia significativa en la distribución genotípica entre grupos OB y No OB ($p=0,467$).

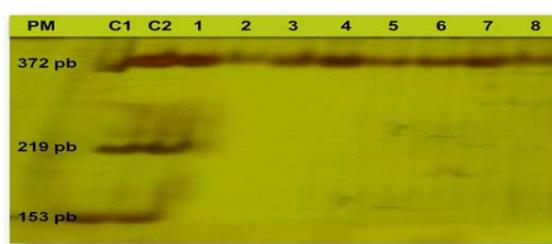


Fig. 2: Análisis de Polimorfismo 45T/G (rs2241766) mediante RFLP. Carriles 1-8: productos de digestión del ADN de ADIPOQ de pacientes participantes en el estudio. Se identifican los patrones obtenidos para los genotipos homocigoto ADIPOQ 45T/T (C1) y heterocigoto ADIPOQ 45 T/G (C2). PM: indica el peso molecular de los productos de la digestión; pb: pares de base.

Tabla 2: Frecuencia genotípica del polimorfismo ADIPOQ 45 T/G en la población de estudio

	ADIPOQ 45 T/T		ADIPOQ 45 T/G		TOTAL
	N	%	N	%	
GRUPO No OB	36	81,8	8	18,2	44
GRUPO OB	44	78,6	12	21,4	56
Total de pacientes	80	80	20	20	100

Los resultados en la frecuencia alélica del gen presentados en la Tabla 3, muestran que el 90 % del total de pacientes son portadores del alelo ADIPOQ 45 T mientras solo un 10 % es portador del alelo ADIPOQ 45 G. Como es esperar, de acuerdo a lo observado en la distribución genotípica, no hubo diferencia significativa en la frecuencia alélica del polimorfismo evaluado entre los pacientes OB y No OB ($p=0,502$).

Tabla 3: Frecuencia alélica del polimorfismo ADIPOQ 45 T/G

	ADIPOQ 45 T		ADIPOQ 45 G		TOTAL	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	%
GRUPO No OB	80	0,91	8	0,09	88	
GRUPO OB	100	0,89	12	0,11	112	
Total Alelos	180	0,9	20	0,1	200	100%

La frecuencia alélica del polimorfismo ADIPOQ 45 varía ampliamente entre diversas poblaciones evaluadas a nivel mundial, con una distribución del alelo menos frecuente ADIPOQ 45G que va desde 2 % hasta 28 % en poblaciones africanas y asiáticas, respectivamente.^{19,21,25,26} Esta amplia variabilidad en la distribución alélica orienta la necesidad de desarrollar estudios en diferentes poblaciones para conocer la frecuencia de estos polimorfismos, y en este caso encontramos que la población evaluada del municipio Maracaibo, exhibe una frecuencia alélica de ADIPOQ 45, similar a la reportada en diversos países del continente europeo^{13,19,21} y similar a lo reportado en una investigación previa en la región.²⁰

Se debe resaltar que las frecuencias alélicas para este polimorfismo se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) y como es esperar, de acuerdo a lo observado en la distribución genotípica, no hubo diferencia significativa en la frecuencia alélica del polimorfismo evaluado entre los pacientes OB y No OB ($p=0,502$).

Aunque la frecuencia del alelo ADIPOQ 45G fue superior en el grupo OB, la distribución genotípica y alélica homogénea encontrada entre grupos OB y No OB apoya la ausencia de asociación de algún alelo particular con obesidad, lo que está de acuerdo con algunos autores que señalan que este polimorfismo está relacionado con variabilidad en los niveles de adiponectina sérica, pero no con el índice de masa corporal como indicador de obesidad.²⁷

En este punto es importante considerar que en la población de este estudio no fue detectado el genotipo homoci-

gotto G/G, dificultando la medición del efecto independiente del alelo G sobre el riesgo de obesidad, por lo cual es muy importante incrementar el tamaño de la población evaluada para aumentar la probabilidad de encontrar genotipos G/G que permita discriminar mejor el papel de este polimorfismo en el desarrollo de obesidad.

Como se ha descrito previamente, la adiponectina juega un papel importante en la regulación de los niveles de glucosa, la oxidación de ácidos grasos, la sensibilidad a insulina y la respuesta inflamatoria, despertando el interés estudios de asociación de estos polimorfismos no solo con insulino-resistencia, diabetes y obesidad, sino también con múltiples procesos fisiológicos,^{11,14,15,18,24,25,28,29} por lo cual en el presente estudio se procedió a evaluar la posible asociación entre el polimorfismo rs2241766 y alteraciones antropométricas y metabólicas particulares.

En la Tabla 4 se presentan las características antropométricas y metabólicas de los pacientes portadores de cada genotipo (ADIPOQ 45 T/T y T/G), evidenciándose que los portadores del genotipo ADIPOQ 45 T/G exhibieron mayores valores de IMC, % de grasa corporal, circunferencia abdominal, niveles de lípidos séricos, glicemia basal, presión arterial y bajos niveles séricos de HDL-colesterol, revelando un perfil metabólico desfavorable en los portadores del alelo ADIPOQ 45 G, lo cual es opuesto a los hallazgos de un estudio previo llevado a cabo en una población con DM2 y síndrome metabólico,²⁰ en la cual se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de circunferencia abdominal y algunos parámetros metabólicos evaluados, siendo éstos menores en los portadores del alelo G, lo cual sugirió que la presencia del alelo G ejerce un efecto metabólicamente positivo en los individuos portadores.

Bajo las condiciones de este estudio, la ausencia de significancia estadística, no permitió establecer una clara asociación del polimorfismo rs2241766 con alteraciones antropométricas y metabólicas particulares, a diferencia de diversos estudios que señalan una asociación directa con algunos marcadores metabólicos y de riesgo cardiovascular, tales como hipertirgliceridemia,^{18,25,30} hiperglicemia,^{14,29-31} hiperinsulinemia,^{15,18,30} IMC y circunferencia abdominal^{26,27,32} e hipertensión.^{21,30,32}

La ausencia de asociación encontrada en el presente estudio puede ser integrada a una serie de hallazgos similares que indican que los polimorfismos en el gen ADIPOQ no parecen estar asociados directamente con la instalación de alteraciones metabólicas, sino que éstas podrían aparecer como consecuencia de una disminución de los niveles de adiponectina sérica.^{18,25,27,30,33,34} Por ejemplo, la correlación entre polimorfismos en el gen ADIPOQ con insulino-resistencia, niveles bajos de HDL y síndrome metabólico encontrada en una población caucásica italiana, fue explicada por una disminución en los niveles de adiponectina, en particular de alto peso molecular.¹⁸

En un estudio reciente se evaluó la influencia del polimorfismo ADIPOQ 45 T/G sobre factores de riesgo car-

Tabla 4: Comparación de parámetros antropométricos y metabólicos entre portadores de genotipos ADIPOQ 45 T/T y ADIPOQ 45 T/G

	<i>ADIPOQ 45</i> T/T	<i>ADIPOQ 45</i> T/G	Sign (p)
Peso	78,45 ± 18,66	86,08 ± 16,76	0,268
Talla	1,62 ± 0,09	1,61 ± 0,06	0,448
IMC	29,87 ± 5,67	34,02 ± 6,77	0,273
% de grasa corporal	36,68 ± 10,7	41,41 ± 8,68	0,705
Circunferencia abdominal	100,95 ± 13,68	106,10 ± 11,94	0,263
Colesterol Total	203,48 ± 48,65	209,46 ± 42,6	0,797
Triglicéridos	166,7 ± 146,24	185,38 ± 80,6	0,543
Concentración de HDL	42,82 ± 7,86	38,25 ± 9,21	0,228
LDL	133,74 ± 46,92	129,06 ± 41,89	0,766
Glicemia Basal*	97 (88 - 105)	104 (91 - 116)	0,290
VLDL	32,9 (16,36 - 40,2)	37,2 (14 - 58,7)	0,859
Presión Arterial Sistólica (PAS)*	120 (110 - 130)	130 (116 - 140)	0,508
Presión Arterial Diastólica (PAD)*	81 (70 - 85)	83,9 (76 - 87)	0,851
Homa IR	2,9 ± 1,7	3,5 ± 1,9	0,226

*Para las variables Glicemia basal, VLDL, PAS, PAD se reporta mediana y rango intercuartílico debido a que exhibieron distribución no normal.

HDL: lipoproteína de alta densidad. **LDL:** lipoproteínas de baja densidad. **VLDL:** lipoproteína de muy baja densidad. **IMC:** índice de masa corporal.

diometabólico y sobre niveles de adiponectina de alto peso molecular en una población afro-caribeña. Se observó que los pacientes portadores del alelo rs2241766 G (TG + GG) tenían un mayor riesgo de hipertrigliceridemia asociada a adiposidad central, pero esta asociación parece ser independiente de los niveles de adiponectina, debido a que no se observó disminución significativa en los niveles de adiponectina de alto peso molecular en presencia del alelo G.²⁵

Lamentablemente, en el presente estudio no fue posible evaluar diferencias en los niveles de adiponectina entre portadores del genotipo T/T y T/G debido al alto costo de los reactivos, costo que se vería incrementado aún más, si se toma en cuenta que se debe cuantificar niveles de adiponectina total y de alto peso molecular, tal como es recomendado por diversos autores, debido al papel diferencial atribuido a las diferentes isoformas (13,25,31,35,36) y también a diferencias en la expresión y secreción de adiponectina entre tejidos adiposo subcutáneo y visceral; lo cual podría explicar en parte las diferencias étnicas observadas en cuanto a la asociación con factores de riesgo metabólico, partiendo del hecho de que la distribución de grasa también difiere entre los grupos étnicos.³⁵

4 Conclusiones

Debido la alta variabilidad en la distribución alélica del polimorfismo rs2241766, este estudio permitió establecer

que la población evaluada del municipio Maracaibo, exhibe una frecuencia alélica de ADIPOQ 45, similar a la reportada en poblaciones europeas. Aunque la frecuencia del alelo ADIPOQ 45G fue superior en el grupo OB, no hubo diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica entre grupos OB y No OB.

En este estudio, los individuos portadores del genotipo ADIPOQ 45 T/G exhibieron mayores valores de IMC, % de grasa corporal, circunferencia abdominal, niveles de lípidos séricos, glicemia basal, presión arterial y bajos niveles séricos de HDL-colesterol, revelando un perfil metabólico desfavorable, pero no hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros antropométricos y metabólicos entre ADIPOQ 45 T/T y T/G.

La ausencia de asociación encontrada en el presente estudio puede ser integrada a una serie de hallazgos similares que indican que los polimorfismos en el gen ADIPOQ no parecen estar asociados directamente con la instalación de alteraciones metabólicas, sino que éstas podrían aparecer como consecuencia de una disminución de los niveles de adiponectina sérica, pero esta adipocitoquina no fue cuantificada en este estudio.

Los resultados del presente estudio coinciden con recientes investigaciones que reportan efectos modestos del genotipo heterocigoto ADIPOQ45 T/G con la obesidad y otras alteraciones metabólicas, pero difieren con recientes

investigaciones en que reportan efectos protectores del alelo ADIPOQ 45 G con la DM 2 y el síndrome metabólico.

5 Fuente de Financiamiento

“Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico” (CONDES) de La Universidad del Zulia. Proyecto No. CC-0429-16

6 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros de otro tipo.

7 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

Referencias Bibliográficas

1. OMS. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Nota descriptiva. 2018 [cited 2022 Ago 30]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Friedrich MJ. Epidemic of obesity expands its spread to developing countries. Vol. 287, JAMA. United States; 2002. p. 1382–6.
3. Salud OP de la. Prevención de la Obesidad [Internet]. [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>
4. Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Ugel E, Brajkovich I, Riskey A, Garvey WT, *et al.* Application Of The Ace/Ace Advanced Framework For The Diagnosis Of Obesity And Cardiometabolic Disease Staging In A General Population From 3 Regions Of Venezuela: The Vemsols Study Results. *Endocr Pract* [Internet]. 2018;24(1):6–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X2039354X>
5. Arráiz N. Obesidad: Bases Moleculares. Primera. Mérida, Venezuela: Ediciones del Vice-Rectorado Académico, Universidad del Zulia. Editorial Venezolana, C.A.; 2007.
6. Moreno-Mascareño D, Magaña-Gómez J. Adiponectina, obesidad y síndrome metabólico: una relación para profundizar. *RevMed UAS Nueva Época*. 2012;3:29–39.
7. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B, de la SEEDO* GC. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2007;128(5):184–96. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-consenso-seedo-2007-evaluacion-del-sobrepeso-y-la-obesidad-y-el-establecimiento-de-criterios-de-intervencion-terapeutica>
8. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001 Aug;7(8):941–6.
9. Elissondo N, Rosso LG, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. 2008;42(1):17–33.
10. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, *et al.* Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*. 1999 Mar;229(1–2):67–73.
11. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, *et al.* Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes*. 2000;24(7):861–8.
12. Howlader M, Sultana MI, Akter F, Hossain MM. Adiponectin gene polymorphisms associated with diabetes mellitus: A descriptive review. *Heliyon*. 2021 Aug;7(8):e07851.
13. Jee SH, Sull JW, Lee J-E, Shin C, Park J, Kimm H, *et al.* Adiponectin concentrations: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet*. 2010 Oct;87(4):545–52.
14. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, *et al.* Impaired Multimerization of Human Adiponectin Mutants Associated with Diabetes. *J Biol Chem*. 2003 Oct 10;278(41):40352–63.
15. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, *et al.* Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930–5.
16. Punyadeera C, Zorenc A, Koopman R, McAinch A, Smit E, Manders R, *et al.* The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2005 [cited 2022 Ago 30];152(3):427–36. Available from: <https://ejebioscientifica.com/view/journals/eje/152/3/1520427.xml>
17. Henneman P, Aulchenko YS, Frants RR, Zorkoltseva I V, Zillikens MC, Frolich M, *et al.* Genetic architecture of plasma adiponectin overlaps with the genetics of metabolic syndrome-related traits. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):908–13.
18. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007 May;56(5):1198–209.
19. Ling H, Waterworth DM, Stirnadel HA, Pollin TI, Barter PJ, Kesäniemi YA, *et al.* Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: The GEMS study. *Obesity*. 2009 Apr;17(4):737–44.
20. Sánchez MP, Prieto C, Mujica E, Vergara K, Valencia E, Villalobos E, *et al.* Association between +45T>G adiponectin polymorphism gene and type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in a Venezuelan population. *F1000Research*. 2019;8:292.
21. Field JM, Henneman P, Hicks A, Coassin S, Winkler T, Aulchenko YS, *et al.* Clear detection of ADIPOQ locus as the major gene for plasma adiponectin: Results of genome-wide association analyses inclu-

- ding 4659 European individuals. *Atherosclerosis*. 2010 Feb;208(2):412–20.
22. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
 23. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res [Internet]*. 1988 Feb 11;16(3):1215. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3344216>
 24. Sabouri S, Ghayour-Mobarhan M, Mouhebaty M, Hassani M, Kassaiean J, Tatari F, *et al*. Association between 45T/G polymorphism of adiponectin gene and coronary artery disease in an Iranian population. *ScientificWorldJournal*. 2011 Jan 5;11:93–101.
 25. Foucan L, Maimaitiming S, Larifla L, Hedreville S, Deloumeaux J, Joannes MO, *et al*. Adiponectin gene variants, adiponectin isoforms and cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Investig*. 2014;5(2):192–8.
 26. Wu J, Liu Z, Meng K, Zhang L. Association of Adiponectin gene (ADIPOQ) rs2241766 polymorphism with obesity in adults: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e95270.
 27. Cesari M, Narkiewicz K, De Toni R, Aldighieri E, Williams CJ, Rossi GP. Heritability of Plasma Adiponectin Levels and Body Mass Index in Twins. *J Clin Endocrinol Metab [Internet]*. 2007 Aug [cited 2022 Ago 30];92(8):3082–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2007-0403>
 28. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, *et al*. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002 Jun;105(24):2893–8.
 29. Snijder MB, Heine RJ, Seidell JC, Bouter LM, Stehouwer CDA, Nijpels G, *et al*. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women the hoorn study. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2498–503.
 30. Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, Betoulle D, Péan F, Hadjadj S, *et al*. Adiponectin Gene Polymorphisms and Adiponectin Levels Are Independently Associated with the Development of Hyperglycemia during a 3-Year Period: The Epidemiologic Data on the Insulin Resistance Syndrome Prospective Study. *Diabetes*. 2004 Apr;53(4):1150–7.
 31. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, *et al*. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003 Jun 12;423(6941):762–9.
 32. Gupta V, Khadgawat R, Tony Ng HK, Walia GK, Kalla L, Rao VR, *et al*. Association of TCF7L2 and ADIPOQ with body mass index, waist-hip ratio, and systolic blood pressure in an endogamous ethnic group of India. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012 Aug 1;16(8):948–51.
 33. Mackevics V, Heid IM, Wagner SA, Cip P, Doppelmayr H, Lejnieks A, *et al*. The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians. *Eur J Hum Genet*. 2006 Mar;14(3):349–56.
 34. Peters KE, Beilby J, Cadby G, Warrington NM, Bruce DG, Davis WA, *et al*. A comprehensive investigation of variants in genes encoding adiponectin (ADIPOQ) and its receptors (ADIPOR1/R2), and their association with serum adiponectin, type 2 diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome. *BMC Med Genet*. 2013 Jan;14:15.
 35. Lara-Castro C, Doud EC, Tapia PC, Munoz AJ, Fernandez JR, Hunter GR, *et al*. Adiponectin multimers and metabolic syndrome traits: Relative adiponectin resistance in African Americans. *Obesity*. 2008 Dec;16(12):2616–23.
 36. Torres-Castillo N, Campos-Perez W, Rodriguez-Echevarria R, Rodriguez-Reyes SC, Martinez-Lopez E. A Metabolically Unhealthy Phenotype Is Associated with ADIPOQ Genetic Variants and Lower Serum Adiponectin Levels. *Lifestyle Genomics [Internet]*. 2020;13(6):172–9. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000510021>

