

Original

## Relación del polimorfismo -55CT del gen UCP3 con la pérdida de peso y los cambios metabólicos tras una dieta hipocalórica rica en ácidos grasos poliinsaturados en pacientes obesos

D. A. de Luis, R. Aller, O. Izaola, M. González Sagrado, R. Conde y M. Ruiz Mambrilla

Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica. Facultad de Medicina. Hospital Río Hortega. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

### Resumen

**Antecedentes y objetivos:** La alteración en la expresión de las proteínas UCP3 podrían reducir el gasto energético y aumentar el almacenamiento de energía en forma de grasa. El objetivo de nuestro estudio fue investigar la influencia del polimorfismo -55CT del gen UCP3 en la respuesta metabólica, pérdida de peso y los niveles séricos de adipocitoquinas tras una dieta hipocalórica rica en grasas poliinsaturadas en pacientes obesos.

**Diseño:** Se estudió una muestra de 133 pacientes obesos de forma prospectiva durante 3 meses. La dieta hipocalórica tenía 1.459 kcal, un 45,7% de hidratos de carbono, un 34,4% de los lípidos y un 19,9% de las proteínas. La distribución de las grasas era; un 21,8% de grasas saturadas, un 55,5% de grasas monoinsaturadas y un 22,7% de las grasas poliinsaturadas (7 g por día de ácidos grasos w6, 2 g por día de w-3 y una ratio w6/w3 de 3,5).

**Resultados:** Un total de 100 pacientes (28 varones/72 mujeres) (75,2%) tenían el genotipo -55CC (grupo con genotipo salvaje) y 33 pacientes (8 varones/25 mujeres) (24,8%) el genotipo -55CT (grupo con genotipo mutante). En el grupo con genotipo salvaje disminuyeron el índice de masa corporal ( $-2,5 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>), peso ( $-4,2 \pm 3,7$  kg), masa grasa ( $-3,7 \pm 3,3$  kg), circunferencia de la cintura ( $-4,1 \pm 2,9$  cm), tensión arterial sistólica ( $-4,9 \pm 10,1$  mmHg), niveles de colesterol total ( $-16,1 \pm 23,6$  mg/dl), colesterol LDL ( $-11,1 \pm 26,8$  mg/dl), triglicéridos ( $-12,0 \pm 46,8$  mg/dl), insulina ( $-1,8 \pm 4,5$  UI/L), HOMA-R ( $-0,6 \pm 1,5$ ) y leptina ( $-6,2 \pm 8,4$  ng/ml). En el grupo con genotipo mutante disminuyeron significativamente los parámetros antropométricos sin modificaciones significativas de parámetros bioquímicos.

**Conclusión:** Los pacientes portadores del alelo T del polimorfismo -55CT del gen UCP3, presentan una ausencia respuesta metabólica ante la pérdida de peso inducida por una dieta hipocalórica rica en ácidos grasos poliinsaturados.

(Nutr Hosp. 2012;27:1190-1195)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5787

Palabras clave: Polimorfismo -55CT del gen UCP3. Grasas poliinsaturadas. Obesidad.

**Correspondencia:** D. A de Luis.  
Profesor de Endocrinología y Nutrición.  
Director Ejecutivo del Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica.  
Universidad de Valladolid.  
C/Los perales, 16  
47130 Simancas. Valladolid. España.  
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 13-III-2012.

Aceptado: 22-IV-2012.

### RELATION OF -55 CT POLYMORPHISM OF UCP3 GENE WITH WEIGHT LOSS AND METABOLIC CHANGES AFTER A HIGH POLYUNSATURATED FAT DIET IN OBESE PATIENTS

#### Abstract

**Background and objectives:** The alteration in the protein expression of UCP3 could reduce energy consumption and increase energy storage as fat. The aim of our study was to investigate the influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene in the metabolic response, weight loss and serum levels of adipokines following a hypocaloric diet rich in polyunsaturated fat in obese patients.

**Design:** A sample of 133 obese patients were analyzed prospectively for 3 months. The hypocaloric diet was 1459 kcal, 45.7% carbohydrate, 34.4% from 19.9% lipids and proteins. The fat distribution was, a 21.8% saturated fat, 55.5% monounsaturated and 22.7% of polyunsaturated fat (7 g per day of fatty acids w6, 2 g per day of w-3 and a ratio w6/w3 of 3.5).

**Results:** A total of 100 patients (28 males/72 females) (75.2%) had genotype -55CC (wild genotype group) and 33 patients (8 males/25 females) (24.8%) -55CT genotype (group mutant genotype). In the wild genotype, body mass index ( $-2.5 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>), weight ( $-4.2 \pm 3.7$  kg), fat mass ( $-3.7 \pm 3.3$  kg), waist circumference ( $-4.1 \pm 2.9$  cm), systolic blood pressure ( $-4.9 \pm 10.1$  mmHg), total cholesterol levels ( $-16.1 \pm 23.6$  mg/dl), LDL cholesterol ( $-11.1 \pm 26.8$  mg/dl), triglycerides ( $-12.0 \pm 46.8$  mg/dl), insulin ( $-1.8 \pm 4.5$  IU/L), HOMA-R ( $-0.6 \pm 1.5$ ) and leptin ( $-6.2 \pm 8.4$  ng/ml) decreased. In the mutant genotype anthropometric parameters were significantly decreased without significant changes in biochemical parameters.

**Conclusion:** The T allele carriers of -55CT UCP3 polymorphism exhibit no metabolic response to weight loss induced by a hypocaloric diet rich in polyunsaturated fatty acids.

(Nutr Hosp. 2012;27:1190-1195)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5787

Key words: -55CT polymorphism of UCP3 gene. Monounsaturated fatty acids. Obesity

## Introducción

La pérdida de peso moderada (5%), a través de cambios en la dieta y la actividad física es un tratamiento eficaz para el control de los trastornos metabólicos asociados con la obesidad<sup>1</sup>. Por otra parte, la visión actual del tejido adiposo es la de un órgano secretor activo, enviando y respondiendo a las señales que modulan apetito, sensibilidad a la insulina y el gasto energético<sup>2</sup>.

La obesidad es el resultado de las interacciones entre los diferentes factores del medio ambiente y factores genéticos propios del individuo. En el componente genético de la obesidad es probable que jueguen un papel importante varios polimorfismos, cada uno de ellos con un efecto moderado. Dentro de las múltiples familias de polimorfismos que se han relacionado con la obesidad, tenemos la familia de las proteínas desacoplantes (UCPs), una de ellas es la tipo 3 (UCP3). La UCP3 pertenece a esta familia de transportadores mitocondriales que pueden desacoplar la fosforilación oxidativa mediante el aumento de la fuga de protones de la membrana mitocondrial interna<sup>3</sup>. Una disminución de la expresión o función de UCP3 podría reducir el gasto energético y aumentar el almacenamiento de energía en forma de grasa<sup>4</sup>, generando por tanto aumento de peso. Algunos estudios han apuntado a una función de UCP3 en la regulación de la homeostasis de toda la energía corporal<sup>5</sup>, de los lípidos como sustratos metabólicos<sup>6</sup>, así como la regulación de los lípidos como sustratos metabólicos<sup>7</sup>. En algunos trabajos el genotipo C/C de un polimorfismo en el promotor de UCP3 (-55C->T) se asocia con mayor índice de masa corporal<sup>8</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que el genotipo -55 T/T se asocia con un perfil lipídico aterogénico en una población francesa y con un menor riesgo de diabetes tipo 2<sup>9</sup>. Nuestro grupo ha demostrado que la pérdida de peso se asocia con cambios metabólicos diferentes en función del alelo presente de este polimorfismo. Los portadores del alelo T tienen una respuesta diferente a una dieta hipocalórica estándar que los pacientes con genotipo salvaje<sup>10,11</sup>. De este modo la distribución de macronutrientes y el tipo de grasa en la dieta podría estar implicada en esta respuesta metabólica diferenciada<sup>11</sup>.

Otro área de interesante es el papel activo del metabolismo del tejido adiposo en pacientes obesos. La grasa es un órgano secretor activo, que se relaciona a través de las adipocitoquinas con multitud de sistemas de nuestro organismo<sup>12-14</sup>.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, el objetivo de nuestro estudio fue investigar la influencia del polimorfismo -55CT del gen UCP3 en la respuesta metabólica, pérdida de peso y niveles séricos de adipocitoquinas tras una dieta hipocalórica rica en grasas poliinsaturadas en pacientes obesos.

## Material y métodos

### Muestra

Una muestra de 133 pacientes obesos no diabéticos, se analizó de manera prospectiva. Estos pacientes fue-

ron evaluados en una Unidad de Nutrición Clínica y firmaron un consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron los siguientes; antecedentes de enfermedad cardiovascular o accidente cerebrovascular durante los 36 meses previos, colesterol total > 300 mg/dl, triglicéridos > 400 mg/dl, presión arterial > 140/90 mmHg, glucosa plasmática en ayunas > 110 mg/dl, así como el uso de sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina, glucocorticoides, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV, análogos del GLP-1, agentes antineoplásicos, inhibidores de la ECA y medicamentos psicoactivos.

### Procedimiento

La dieta hipocalórica enriquecida en grasa poliinsaturada tenía 1.459 kcal, un 45,7% de hidratos de carbono, un 34,4% de los lípidos y un 19,9% de las proteínas. La distribución de las grasas era; un 21,8% de grasas saturadas, un 55,5% de grasas monoinsaturadas y un 22,7% de las grasas poliinsaturadas (7 g por día de ácidos grasos w6, 2 g por día de w-3 y una ratio w6/w3 de 3,5). A todos los pacientes se les determinaron antes y tras 3 meses de la intervención nutricional, los siguientes parámetros: peso, presión arterial, glucemia basal, proteína C reactiva (PCR), insulina, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos y adipocitoquinas (leptina, resistina, TNF alfa e interleucina 6).

### Técnicas de laboratorio

Las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos se determinaron por ensayo enzimático colorimétrico (Technicon Instruments, Ltd., Nueva York, NY, EE.UU.), mientras que el colesterol HDL se determinó enzimáticamente en el sobrenadante después de la precipitación de otras lipoproteínas con sulfato de dextrano-magnesio. El colesterol LDL se calculó utilizando la fórmula de Friedewald.

Los niveles plasmáticos de glucosa se determinaron mediante el uso de un método de glucosa oxidasa automatizado (analizador de Glucosa 2, Beckman Instruments, Fullerton, California). La insulina se midió por RIA (RIA Diagnostic Corporation, Los Angeles, CA) con una sensibilidad de 0,5 mUI/L (rango normal de 0,5 a 30 mUI/L)<sup>15</sup> y la resistencia a la insulina se determinó mediante el método HOMA-R (homeostasis model assesment)<sup>16</sup>. La proteína C reactiva (PCR) se midió por inmunoturbimetry (Roche Diagnostcis GmbH, Mannheim, Alemania), con un rango normal de (0-7 mg/dl) y una sensibilidad analítica de 0,5 mg/dl.

La resistina se determinó mediante ELISA (Biovendor Laboratory, Inc., Brno, República Checa) con una sensibilidad de 0,2 ng/ml con un rango normal de 4-12 ng/ml<sup>17</sup>. La leptina se determinó por ELISA (Diagnos-

tic Systems Laboratories, Inc., Texas, EE.UU.) con una sensibilidad de 0,05 ng/ml y un rango normal de 10-100 ng/ml<sup>18</sup>. La adiponectina se determinó por ELISA (R & D Systems, Inc., Mineapolis, EE.UU.) con una sensibilidad de 0,246 ng/ml y un rango normal de 8,65 a 21,43 ng/ml<sup>19</sup>. La interleucina 6 y TNF alfa se determinaron por ELISA (R & D Systems, Inc., Mineapolis, EE.UU.) con una sensibilidad de 0,7 pg/ml y 0,5 pg/ml, respectivamente. Los valores normales de IL6 fueron de 01,12 a 12,05 pg/ml y de TNFalfa fueron 0,5-15,6 pg/ml<sup>20-21</sup>.

Para realizar el genotipado del polimorfismo del gen UCP3, se utilizaron los oligonucleótidos y sondas fueron diseñados con el 4,0 Beacon Designer (Premier Biosoft International®, LA, CA). La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se llevó a cabo con 250 ng de DNA genómico, 0,5 uL de cada cebador (cebador directo: 5'-GAT GAA CTG CTC ACTO CAC CTC-3'; cebador inverso: 5'-CTG TTG TCT CTG CTG CTT CT-3'), y 0,25 uL de cada sonda (sonda salvaje: 5'-Fam-TAT ACA CAC GGG CTG ACC TGA-Tamra-3') y (sonda mutante: 5'-Hex-CTT ATA CAC ACA GGC TGA AAC GA-Tamra-3') en un volumen final de 25 uL (Termociclador iCycler IQ (Bio-Rad®), Hercules, CA). EL ADN fue desnaturado a 95° C durante 3 minutos, a continuación se realizaron 50 ciclos de desnaturación a 95° C durante 15 s, y un nuevo ciclo a 59,3° C durante 45 s. La PCR se realizó en un volumen de 25 uL final con 12,5 l de IQTM Supermix (Bio-Rad®, Hercules, CA) con la polimerasa de ADN Taq. Ese evaluó el equilibrio de Hardy Weinberg, obteniéndose un valor de  $p > 0,05$ .

#### *Determinaciones antropométricas y tensión arterial*

El peso corporal se midió con una balanza con una precisión de 0,1 kg y posteriormente se calculó el índice de masa corporal mediante la fórmula (peso corporal en kg/altura en m<sup>2</sup>). Se utilizaron la circunferencia de la cintura (menor diámetro entre el proceso xifoideo y la cresta ilíaca) y la circunferencia de la cadera (diámetro mayor a grandes trocánteres) para obtener el índice cintura a cadera (ICC). Se realizó una bioimpedancia eléctrica tetrapolar para determinar la composición corporal<sup>22</sup> (EFG, Akern, Italy). La presión arterial se determinó en dos ocasiones después de un descanso de 10 minutos con un esfigmomanómetro convencional de mercurio, posteriormente promediando los resultados.

#### *Control de la ingesta dietética*

A todos los pacientes se les omitió a una evaluación prospectiva de su ingesta nutricional durante 3 días. Todos los pacientes recibieron instrucciones para registrar su ingesta diaria durante tres días, incluyendo

un día de fin de semana. El análisis de los datos de la dieta fue a través de un software que incorpora el uso de las escalas de los alimentos y los modelos para mejorar la precisión del tamaño de las porciones. Como tablas de composición de alimentos de referencia se utilizaron las tablas de Mataix et al.<sup>23</sup>.

#### *Análisis estadístico*

El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias en torno al 3% en la pérdida de peso con un 90% de potencia y un nivel de significación del 5% (n = 130). Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. La distribución de las variables se analizaron con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con la prueba de t de Student. Las variables no paramétricas fueron analizadas con la prueba de W-Wilcoxon. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de chi-cuadrado, con la corrección de Yates y el test de Fisher cuando fueron necesarios. El análisis estadístico se realizó para el grupo combinado (55CT y 55TT) como un grupo con genotipo mutante y como genotipo salvaje (55CC), siguiendo por tanto un modelo de análisis dominante. Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

#### **Resultados**

Un total de 133 pacientes obesos dieron su consentimiento informado y fueron incluidos en el estudio. La edad media fue de 50,1  $\pm$  10,1 años y el IMC medio fue de 37,9  $\pm$  6,1 kg/m<sup>2</sup>, con 36 varones (27,1%) y 97 mujeres (72,9%). Todos los pacientes incluidos completaron el seguimiento durante 3 meses, con una pérdida de peso de 4,0  $\pm$  1,1 kg. Alcanzando todos los pacientes a alcanzar las recomendaciones dietéticas de ingesta.

Un total de 100 pacientes (28 varones/72 mujeres) (75,2%) tenían el genotipo -55CC (grupo con genotipo salvaje) y 33 (8 varones/25 mujeres) (24,8%) el genotipo -55CT (grupo con genotipo mutante). La distribución por sexo fue similar en los grupos con genotipo salvaje y mutante (genotipo salvaje: varones 28% y mujeres 72% y en el grupo con genotipo mutante: varones 24,2% vs 75,8% mujeres).

La tabla I muestra las diferencias en las variables antropométricas. En el grupo con genotipo salvaje, el índice de masa corporal (-2,5  $\pm$  5,3 kg/m<sup>2</sup>), el peso (-4,2  $\pm$  3,7 kg), la masa grasa (-3,7  $\pm$  3,3 kg), la circunferencia de la cintura (-4,1  $\pm$  2,9 cm) y la tensión arterial sistólica (-4,9  $\pm$  10,1 mmHg) disminuyeron significativamente. En el grupo con genotipo mutante disminuyeron significativamente el índice de masa corporal (-1,7  $\pm$  1,5 kg/m<sup>2</sup>), el peso (-3,9  $\pm$  3,4 kg), masa grasa (-3,7  $\pm$  1,1 kg), circunferencia de la cintura (-2,9  $\pm$  3,2 cm) y la

**Tabla I**  
*Modificaciones en las variables antropométricas*

Variables	55CC		55CT	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
IMC	38,5 ± 6,7	35,8 ± 5,3*	37,4 ± 6,7	35,7 ± 4,7*
Peso (kg)	98,4 ± 17,5	94,2 ± 17,1*	93,8 ± 14,4	89,9 ± 14,6*
MLG(kg)	56,7 ± 13,3	56,0 ± 13,6	52,1 ± 6,6	52,3 ± 9,2
Masa grasa (kg)	40,1 ± 12,1	36,3 ± 12,1*	40,7 ± 11,2	36,5 ± 9,1*
CC (cm)	114,3 ± 13,1	110,3 ± 13,6*	110,5 ± 13,1	107,8 ± 13,1*
ICC	0,92 ± 0,08	0,91 ± 0,09	0,93 ± 0,2	0,92 ± 0,1
TAS (mmHg)	129,6 ± 13,2	124,7 ± 11,3*	124,6 ± 11,4	119,3 ± 12,8
TAD (mmHg)	83,7 ± 9,0	79,8 ± 7,1	82,3 ± 4,2	81,8 ± 8,4

TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. CC: Circunferencia de la cintura. ICC: Índice cintura cadera. IMC: Índice de masa corporal. MLG: Masa libre de grasa.

\*p < 0,05, en cada grupo con el valor basal.

**Tabla II**  
*Factores de riesgo cardiovascular clásicos*

Variables	55CC		55CT	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
Glucosa (mg/dl)	98,2 ± 10,5	97,2 ± 9,2	99,3 ± 12,1	97,1 ± 10,2
Col, Total(mg/dl)	212,3 ± 42,1	196,2 ± 40,1*	193,3 ± 56,7	185,3 ± 58,9
LDL-col, (mg/dl)	136,6 ± 37,6	125,3 ± 34,1*	127,4 ± 45,9	120,3 ± 53,2
HDL-col, (mg/dl)	49,5 ± 12,6	48,1 ± 11,6	50,4 ± 11,2	50,4 ± 21,8
TG (mg/dl)	133,2 ± 66,4	121,2 ± 54,3	134,5 ± 68,2	130,3 ± 54,9
Insulina(mUI/L)	13,8 ± 8,4	11,9 ± 6,2*	10,8 ± 6,2	9,7 ± 5,1
HOMA	3,6 ± 2,1	3,0 ± 1,6*	2,7 ± 1,4	2,4 ± 1,3
PCR (mg/dl)	6,5 ± 6,9	6,6 ± 7,1	4,4 ± 3,1	6,0 ± 4,6

Col: Colesterol; PCR: Protein C reactiva; TG: Triglicéridos.

\*p < 0,05, en cada grupo con el valor basal.

**Tabla III**  
*Niveles de adipocitoquinas séricas*

Variables	55CC		55CT	
	Basal	3 meses	Basal	3 meses
IL 6 (pg/ml)	1,20 ± 1,1	0,98 ± 1,6	1,69 ± 0,5	1,91 ± 0,9
TNF-α (pg/ml)	2,8 ± 1,1	4,1 ± 2,7	2,30 ± 0,5	2,01 ± 1,9
Adiponectina (ng/ml)	10,1 ± 53,5	9,5 ± 4,7	10,1 ± 4,9	9,2 ± 3,7
Resistina (ng/ml)	4,7 ± 2,2	4,6 ± 2,1	5,1 ± 1,9	6,1 ± 2,5
Leptina (ng/ml)	31,1 ± 14,8	24,9 ± 10,3*	25,1 ± 13,1	21,9 ± 11,1

IL-6: interleukina 6.

\*p < 0,05, en cada grupo con el valor basal.

tensión arterial sistólica (-5,4 ± 10,1 mmHg). No se detectaron diferencias entre los valores basales de estos parámetros en ambos grupos.

La tabla II muestra las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular. En el grupo con genotipo salvaje disminuyeron significativamente los niveles de colesterol total (-16,1 ± 23,6 mg/dl), colesterol LDL (-11,1 ± 26,8 mg/dl), triglicéridos (-12,0 ± 46,8 mg/dl), insulina

(-1,8 ± 4,5 UI/L) y HOMA-R (-0,6 ± 1,5). En el grupo con genotipo mutante los parámetros bioquímicos no se modificaron significativamente.

La tabla III muestra las modificaciones en los niveles basales y después de la intervención nutricional de adipocitoquinas séricas. Sólo los niveles de leptina tuvieron una disminución significativa en el grupo con genotipo salvaje (-6,2 ± 8,4 ng/ml). Los niveles de IL6, TNF alfa,

resistina y adiponectina se mantuvieron sin cambios después de la pérdida de peso en ambos grupos.

## Discusión

En los pacientes con genotipo salvaje (-55CC UCP3), la pérdida de peso secundaria a una dieta hipocalórica rica en ácidos grasos poliinsaturados reduce el índice de masa corporal, peso, circunferencia de la cintura, masa grasa, tensión arterial sistólica, colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos, niveles de insulina, la resistencia a la insulina y los niveles de leptina. Sin embargo, nuestro estudio mostró que los pacientes portadores del alelo T tuvieron una respuesta diferente a la pérdida de peso, con una disminución significativa de los mismos parámetros antropométricos, sin cambios significativos en los niveles de colesterol, triglicéridos e insulina.

Las proteínas desacoplantes (UCP) son unas dianas terapéuticas interesantes en el tratamiento de la obesidad, si tenemos en cuenta la ubicuidad en la expresión de UCP2 en todas partes, así como la expresión de UCP3 en el músculo esquelético, y su homología con la UCP1<sup>24</sup>. Un dato interesante de la literatura fue que la restricción calórica durante 5 días produce un aumento de 2 a 3 veces en los niveles de mRNA de UCP3 en los pacientes delgados y obesos<sup>25</sup>, este aumento inducido por el ayuno, se revierte por completo con 2 horas de realimentación.

No obstante la relación de los diferentes polimorfismos de las proteínas UCP con los parámetros antropométricos de la obesidad o los factores de riesgo cardiovascular es muy variable. Por ejemplo, Dalgaard et al.<sup>26</sup> en una cohorte no consiguieron demostrar una asociación entre el polimorfismo -55CT de UCP3 y el IMC. En otros trabajos, tampoco se han detectado diferencias en las frecuencias alélicas de este polimorfismo entre los sujetos obesos y delgados en una cohorte francesa<sup>9</sup>. Sin embargo, otro estudio<sup>27</sup> ha demostrado que los portadores del alelo T del polimorfismo UCP3-55CT tienen un menor riesgo de obesidad. Por último, Liu et al.<sup>28</sup> encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo -55CT del gen UCP3 y el IMC, presentando los sujetos portadores del alelo T un porcentaje de 3,5% de IMC más bajo que los que no. Sin embargo, nuestro estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros antropométricos basales de ambos grupos de genotipos.

Algunos trabajos han analizado el efecto de la variante -55CT del gen UCP3 en la pérdida de peso con diferentes dietas hipocalóricas. En un estudio anterior<sup>10</sup>, se demostró una disminución significativa del peso, masa grasa, colesterol LDL, leptina e IL-6 en el grupo con genotipo salvaje, en pacientes obesos tratados con una dieta hipocalórica, con un aporte del 25% de grasa. No obstante, en el grupo mutante, sólo se detectó una disminución del peso sin mejoras en los parámetros metabólicos. Otro trabajo<sup>11</sup>, con dos dietas

hipocalóricas con diferente distribución de macronutrientes (una dieta baja en grasa vs otra dieta baja en carbohidratos), mostró una disminución significativa del peso y la masa grasa en los portadores del alelo T sin cambios metabólicos con ambas dietas en estos pacientes, la distribución de la grasa dietética saturada y no saturada fueron similares en ambas dietas. En los portadores de genotipo -55CC se detectó una disminución significativa del peso, masa grasa, leptina y los niveles de insulina con ambas dietas<sup>11</sup>. En el presente estudio, la pérdida de peso y mejoría de parámetros antropométricos fue similar en los pacientes con genotipo -55 CC que en los pacientes con genotipo -55 TC, sin embargo los pacientes con el genotipo salvaje presentaron una clara mejoría de parámetros de riesgo cardiovascular que no existió en los portadores del alelo T. Es difícil entender cómo una mutación silenciosa puede influir en los fenotipos de los pacientes obesos tras la pérdida de peso. Tal vez, la variación genética en el promotor del gen UCP3 se asocia con la funcionalidad de la oxidación mitocondrial y, por tanto, influye en la respuesta del colesterol LDL y la resistencia a la insulina a la restricción de energía. Otra hipótesis podría ser el tipo de intervención, por ejemplo, la pérdida de peso y modificaciones de parámetros de riesgo cardiovascular secundaria a una derivación biliopancreática no se ve afectada por el genotipo-55CT<sup>29</sup>. Por otra parte la distribución de macronutrientes, o incluso el perfil de grasas insaturadas como en nuestro estudio, puede ser una variable que module las modificaciones metabólicas secundarias a la pérdida de peso en función del genotipo del polimorfismo -55CT<sup>10,11</sup>. Por tanto, el tipo de grasa en la dieta podría interactuar con la respuesta metabólica a la pérdida de peso.

Dos estudios han confirmado esta interesante interacción entre este polimorfismo y la pérdida de peso inducida por la restricción calórica<sup>30-31</sup>. Por ejemplo, dos polimorfismos intrónicos del gen UCP3, INT3-47G/A y Tyr210Tyr, ambos se relacionaron significativamente con los cambios en el peso corporal secundaria a una dieta de muy bajas calorías (VLCD), a pesar de no haberse demostrado cambios de la secuencia de aminoácidos secundaria a este polimorfismo<sup>30</sup>. Otro estudio<sup>31</sup> reveló que dos polimorfismos en UCP2-3 se asociaron con los cambios del índice de masa corporal inducida por VLCD.

En conclusión, en pacientes con genotipo -55CC UCP3, el tratamiento con una dieta hipocalórica rica en grasa poliinsaturadas reduce el índice de masa corporal, el peso, la circunferencia de la cintura, la masa grasa, el colesterol LDL, colesterol total, triglicéridos, niveles de insulina, resistencia a la insulina y leptina. Sin embargo los pacientes con el alelo T tuvieron una pérdida de peso significativa, que no se vio relacionada con una mejoría de los parámetros bioquímicos. Esta claro que son necesarios nuevos estudios que evalúen diferentes polimorfismos y su relación con parámetros de la obesidad<sup>32-34</sup>, y su relación con la pérdida de peso<sup>35</sup>.

## References

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG. Finnish Diabetes Prevention Study Group: prevention of type 2 diabetes mellitus changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
2. Matsuzawa Y. Adipocytokines: Emerging therapeutic targets. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 58-62.
3. Vidal Puig A, Solanes G, Grujic D, Flier J, Lowell BB. UCP3: an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 79-82.
4. Saltzman E, Roberts SB. The role of energy expenditure in energy regulation: findings from a decade research. *Nutr Rev* 1995; 53: 209-220.
5. Bouchard C, Perusse L, Chagnon YC, Warden C, Ricquier D. Linkage between markers in the vicinity of uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1887-1889.
6. Clapham J, Arch J, Chapman H. Mice overexpressing human uncoupling protein 3 in skeletal muscle are hyperphagic lean. *Nature* 2000; 406: 415-418.
7. Samec S, Seydoux J, Dullo A. Role of UCP homologues in skeletal muscle and free fatty acids in obesity. *Lancet* 1998; 351: 1933-1934.
8. Otabe S, Clement K, Dina C. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia* 2000; 43: 245-249.
9. Meirhaeghe A, Amoyel P, Helbecque N. An uncoupling protein 3 gene polymorphism associated with a lower risk of developing type 2 diabetes and with atherogenic lipid profile in a French cohort. *Diabetologia* 2000; 43: 1424-1428.
10. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado M, Conde R. Modulation of adipocytokines response and weight loss secondary to a hypocaloric diet in obese patients by -55ct polymorphism of UCP3 gene. *Horm Metab Res* 2008; 40: 214-218.
11. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez M, Conde R. Modulation of adipocytokines response and weight loss secondary to a hypocaloric diet in obese patients by -55ct polymorphism of UCP3 gene. *Horm Metab Res* 2009; 41: 62-66.
12. Matsuzawa Y. Adipocytokines: Emerging therapeutic targets. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 58-62.
13. Okasaki T, Himeno E, Nanri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and a mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. *Clin Exp Pharmacol* 1999; 26: 415-420.
14. Xenachis C, Samojlik E, Raghuvanshi MP, Kirschner MA. Leptin, insulin and TNF-alpha in weight loss. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 865-870.
15. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-414.
16. Duart MJ, Arroyo CO, Moreno JL. Validation of an insulin model for the reactions in RIA. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1161-1167.
17. Pfutzner A, Langefeld M, Kunt T, Lobig M. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab* 2003; 49: 571-576.
18. Meier U, Gressner M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, Ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1511-1525.
19. Suominen P. evaluation of an enzyme immunometric assay to measure serum adiponectin concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 219-221.
20. Lubrano V, Cocci F, Battaglia D, Papa A. Usefulness of high-sensitivity IL6 measurement for clinical characterization of patients with coronary artery disease. *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 110-114.
21. Khan SS, Smith MS, Reda D, Suffredini AF, McCoy JP. Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 61: 35-39.
22. Lukaski H, Johnson PE. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41 (4): 810-7.
23. Mataix J, Mañas M. Tablas de composición de alimentos españoles. Ed: University of Granada, 2003.
24. Hesselink MKC, Mensink M, Schrauwen. Human uncoupling protein-3 and obesity. *Obesity Research* 2003; 11: 1429-1440.
25. Millet L, Vidal H, Andreelli F. Increased uncoupling protein 2 and 3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest* 1997; 100: 2665-2670.
26. Dalgaard LT, Sorensen TIA, Drivshom T, Borch Johnsen K, Andersen T, Hansen T. A prevalent polymorphism in the promoter of the UCP3 gene and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population. *J Clin Endoc Metab* 2001; 86: 1398-1402.
27. Alonso A, Martí A, Corbalán MS, Martínez González MA, Forga L, Martínez JA. Association of UCP3 gene -55CT polymorphism and obesity in a Spanish population. *Ann Nutr Metab* 2005; 49: 183-188.
28. Liu YJ, Liu PY, Long J, Lu Y, Elze L, Recker RR, Deng HW. Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families. *Physiol Genomics* 2005; 22: 197-203.
29. De Luis DA, Pacheco D, Aller R, Gozalez M, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Conde R, Martin T, Perez CAstrillon JL. Influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene on surgical results of biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2010; 20: 895-9.
30. Cha MH, Shin D, Soo Kim K, Hee Lee B, Yoon Y. The effects of uncoupling protein 3 haplotypes on obesity phenotypes and very low-energy diet-induced changes among overweight Korean female subjects. *Metabolism Clin and Experimental* 2006; 55: 578-586.
31. Yoon Y, Lae Park B, Cha M, Soo Kim K, Sun Cheong H, Hyun Choi Y. Effects of genetic polymorphisms of UCP2 and UCP3 on very low calorie diet-induced body fat reduction in Korean female subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2007; 359: 451-456.
32. De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, De La Fuente B, Valle HFO. Frecuencia alélica del polimorfismo G308A del factor de necrosis tumoral alfa y relación con los factores de riesgo cardiovascular y adipocitoquinas en pacientes obesos. *Nutricion Hospitalaria* 2011; 26: 711-715.
33. De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ. Adipocitoquinas circulantes en obesos mórbidos, relación con factores de riesgo cardiovascular y parámetros antropométricos. *Nutr Hosp* 2011; 26: 91-96.
34. De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R. Relation of C358A polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase with obesity and insulin resistance. *Nutr Hosp* 2010; 25: 993-998.
35. De Luis DA, González Sagrado M, Aller R, Conde R, Izaola O, De La Fuente B, Primo D. Roles of G13559A polymorphism of the endocannabinoid receptor gene (CNR1) on weight loss and adipocytokines after a hypocaloric diet. *Nutr Hosp* 2011; 26: 317-323.