

## ASOCIACIÓN GENÉTICA DEL POLIMORFISMO *rs11279109* (INS/DEL) DEL GEN *APOB* EN INDIVIDUOS OBESOS

Garcés María Fatima<sup>1</sup>, Fernández Angélica<sup>2</sup>, Atencio María Victoria<sup>3</sup>, Benítez Gustavo<sup>4</sup>,  
Autor correspondencia: mariafatimagarcésdasilva@gmail.com

<sup>1</sup>Licenciada en Bioanálisis, Doctor en Bioquímica. Profesor Titular, Cátedra de Bioquímica "A". Coordinadora del Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis. Vicerrectora Académica de la Universidad Central de Venezuela. <sup>2</sup>Licenciado en Bioanálisis. Profesor Instructor de la Cátedra de pasantías hospitalarias de la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. <sup>3</sup>Licenciada en Bioanálisis, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela. <sup>4</sup>Médico Cirujano, Dr. en Gerencia, Profesor Titular, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina. Jefe del Departamento de Cirugía HUC-UCV.

### RESUMEN:

**Introducción:** La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, además es considerada una enfermedad multifactorial en vista de que es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales. El polimorfismo *rs11279109* (*ins/del*) del gen *APOB* posee una significancia fisiológica, ya que implica la adición/delección de 3 aminoácidos en el péptido señal de un gen que posee un papel central o sumamente importante en el metabolismo lipídico. **Objetivo:** Evaluar la asociación genética del polimorfismo *rs11279109* del gen de la Apolipoproteína B (*APOB*) con el riesgo a desarrollar obesidad.

**Metodología:** La muestra abarca dos grupos, un grupo en estudio conformado por 105 individuos obesos y un grupo control conformado por 98 individuos normopeso. La extracción del ADN genómico se realizó por el método de Bunce modificado, y la genotipificación se realizó mediante la metodología de PCR. **Resultados y Conclusiones:** Los individuos obesos presentaron concentraciones de colesterol total, triglicéridos postprandiales a las 2 y 4 horas, índices aterogénicos, insulina basal y HOMA significativamente incrementados, sin embargo, las concentraciones de HDL-c presentan una disminución estadísticamente significativa, todo esto con respecto al grupo control. Los individuos portadores del alelo *del* del polimorfismo *rs11279109* del gen *APOB* presentan un riesgo incrementado a desarrollar obesidad, resistencia a la insulina e intolerancia a las grasas.

**Palabras clave:** Obesidad, Resistencia a la insulina, Lípidos, *APOB*, *rs11279109*

## GENETIC ASSOCIATION OF THE *rs11279109* (INS/DEL) POLYMORPHISM OF THE *APOB* GENE IN OBESE INDIVIDUALS

### ABSTRACT:

**Introduction:** Obesity is defined as an abnormal excessive accumulation of fat that can be detrimental to health, furthermore it is considered a multifactorial disease because it is the result of the interaction between genetic, behavioral and environmental factors. The *rs11279109* (*ins/del*) polymorphism of the *APOB* gene has a physiological significance, since it involves the addition/deletion of 3 amino acids in the signal peptide of a gene that

plays a central or an extremely important role in lipid metabolism. **Objective:** To evaluate the genetic association of the *rs11279109* polymorphism of the Apolipoprotein B (*APOB*) gene with the risk of developing obesity. **Methodology:** The sample consisted of two groups, a study group of 105 obese individuals and a control group of 98 normal-weight individuals. Genomic DNA extraction was performed by the modified Bunce method, and genotyping was performed by PCR methodology. **Results and Conclusions:** Obese individuals presented significantly increased concentrations of total cholesterol, postprandial triglycerides at 2 and 4 hours, atherogenic indexes, fasting insulin and HOMA, however, HDL-c concentrations presented a statistically significant decrease compared to the control group. Individuals carrying the *rs11279109 del* allele of the *APOB* gene polymorphism have an increased risk of developing obesity, insulin resistance and fat intolerance.

**Key words:** Obesity, Insulin resistance, Lipids, *APOB*, *rs11279109*.

## Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica que se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. En 2022 la OMS reportó que 2500 millones (43%) de adultos mayores de 18 tenían sobrepeso, de los cuales más de 890 millones eran obesos (1). Esta enfermedad se considera multifactorial, en vista de que es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales, los cuales pueden influir en la respuesta individual a la dieta y a la actividad física (2).

El polimorfismo en estudio posee una significancia fisiológica, ya que implica la adición/delección de 3 aminoácidos en el péptido señal del gen de la Apolipoproteína B, el cual posee un papel central en el metabolismo lipídico (3). Se ha podido evidenciar que alteraciones en los mecanismos de transporte y en el metabolismo lipídico en sí, lleva a niveles anormales de lípidos plasmáticos, lo cual a su vez se puede asociar con el desarrollo de la obesidad.

Como la Apolipoproteína B (ApoB) es la apoproteína estructural principal de los quilomicrones, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), constituye una molécula sumamente importante para el transporte de lípidos. La apoB-100 consiste en una cadena polipeptídica única de 4.560-4.563 aminoácidos que incluye una secuencia señal de 24 o 27 residuos (4).

El polimorfismo *rs11279109* del gen *APOB* se encuentra en la región promotora y codifica para el péptido señal. La delección del alelo (*sp24* del inglés signal peptide, también llamado *del*) codifica un péptido señal de 24 aminoácidos que carece de los residuos hidrofóbicos de los aminoácidos leucina-alanina-leucina (leu-ala-leu) que afectan a la hidrofobicidad de la proteína (5). En cambio, el alelo de inserción (*ins*) codifica para el péptido señal con 27 aminoácidos (4). Por lo tanto, el polimorfismo *rs11279109* es un polimorfismo de inserción/delección de 9 pares de bases en la región del péptido señal del gen *APOB*.

La función de los péptidos señal en la biosíntesis y la secreción de proteínas es dirigir a las proteínas, a través de las membranas, durante la etapa inicial de exportación desde su sitio de síntesis hasta su destino final. Tras la inserción del péptido señal y del crecimiento de la cadena proteica en la membrana del retículo endoplasmático, el péptido

señal se escinde. Los tres aminoácidos leucina-alanina-leucina, incluidos en el alelo de inserción de *APOB* y excluidos en el alelo de delección, pueden alterar la hidrofobicidad del péptido señal de los alelos. Por lo tanto, podría alterar la tasa de translocación de la ApoB recién sintetizada desde el citoplasma al retículo endoplasmático. Esto podría resultar en una diferente tasa de secreción de ApoB-48 en las células epiteliales del intestino delgado como quilomicrones, o de los hepatocitos del hígado (ApoB-100) como VLDL (4).

Por estas razones anteriormente mencionadas, se busca analizar la asociación genética del polimorfismo *rs11279109* del gen de la Apolipoproteína B (*APOB*) con el riesgo de desarrollar obesidad y su efecto sobre los perfiles lipídico y glucémico en la población adulta venezolana.

## **Materiales y métodos**

### *Tipo y nivel de la investigación*

El presente es un estudio descriptivo-correlacional, de cohorte de casos y controles. Los individuos participantes de la población en estudio fueron pacientes atendidos en la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica (UNIBAROS) del Hospital Universitario de Caracas.

### *Aspectos éticos y administrativos*

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

El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la 29th World Medical Assembly, Tokio 1995 (6). Contó con la aprobación del comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas y de la Escuela de Bioanálisis, además contó con el consentimiento informado de los participantes.

### *Población y muestra*

La población estudiada fue parte de la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica (UNIBAROS), adscrita al departamento de cirugía del Hospital Universitario de Caracas, la cual estuvo conformada por individuos voluntarios adultos y obesos, que a su vez firmaron el consentimiento informado. De igual forma, se empleó una población control conformada por individuos normopeso, aparentemente sanos, que acudieron voluntariamente al Laboratorio de Ciencias Básicas y Aplicadas de la Escuela de Bioanálisis de la Universidad Central de Venezuela (UCV). La muestra abarcó 2 grupos: grupo en estudio conformado por 105 individuos obesos y grupo control conformado por 98 individuos normopeso. Se tomaron las medidas antropométricas de peso y talla según los protocolos del Programa Biológico Internacional (7). Se calculó el IMC y se clasificó a cada sujeto de acuerdo con los criterios de los National Institutes of Health (NIH) (8) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9), con base en las categorías de peso normal ( $18,5 \leq \text{IMC} \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25 \leq \text{IMC} \leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ).

### *Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas*

A cada individuo en estudio se le extrajeron 10 ml de sangre venosa en ayunas. Posteriormente, al individuo se le proporcionó un desayuno, el cual consistió en una empanada de queso y un café con leche, lo cual contiene una carga de 26,3g de grasa aproximadamente. Luego de la ingesta de los alimentos, se extrajeron dos muestras sanguíneas más, correspondientes a las 2 y 4 horas después de comer, denominadas muestras postprandiales.

### *Determinación de los parámetros bioquímicos*

Las muestras se procesaron con el equipo KONELAB prime 60i de THERMOS Scientific, el cual utiliza la potenciometría como principio de medición para la determinación de los parámetros de glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. La concentración de insulina se determinó mediante la técnica de ELISA empleando el kit comercial Insulin ELISA de la casa DRG Diagnostics.

La resistencia a la insulina se determinó a través del modelo de registro homeostático (HOMA), a través de la fórmula  $HOMAIR = \text{Insulina (mU/L)} \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22,5$ . Aquellos individuos con un HOMA mayor a 2,5 se le determinó resistencia a la insulina (10).

Las categorías de clasificación para definir las dislipidemias fueron las del Adult Treatment Panel III (ATP III) (11,12) y el Consenso Venezolano de Lípidos (13), que definen el riesgo alto para el colesterol total como igual o mayor de 200 mg/dl, para triglicéridos, como igual o mayor de 150 mg/dl, para el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL), como menor de 40 mg/dl, y para el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), como igual o mayor de 130 mg/dl.

### *Genotipificación*

La extracción de ADN se realizó mediante el método de Bunce modificado (14). Se cuantificó el ADN mediante un biofotómetro (Eppendorf) a 260nm para confirmar que la cantidad de material genético extraído fuera óptima y además, fuera puro. De igual forma, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 0,75% para determinar la integridad del ADN. El ADN genómico se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un termociclador Labcycler SensoQuest.

### *Polimorfismo rs11279109 (ins/del) del gen APOB*

Se realizó una PCR con modificación de la técnica descrita por Al-Bustan *et al.* (15) Se preparó un volumen final de reacción de 25  $\mu$ l, que contuvo 100 - 150 ng de ADN genómico, 25 pmol/ $\mu$ l de cada oligómero, 100 mM de dNTPs, 25 mM de  $MgCl_2$  y 5 U/ $\mu$ m de Taq DNA Polimerasa (Promega), junto con su respectivo buffer. Los oligonucleótidos utilizados fueron los siguientes:

**Primer Forward:** 5' – CAGCTGGCGATGGACCCGCCGA – 3'

**Primer Reverse:** 5' – ACCGGCCCTGGCGCCCGCCAGCA – 3'

Las condiciones de la PCR consistieron en los siguientes pasos: una desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, seguida de 35 ciclos de desnaturalización a 95°C por 1 minuto con 35 ciclos de alineamiento y extensión a 65°C por 1 minuto (15).

El tamaño del producto de PCR obtenido abarcó una región de 93 u 84 pares de bases. Dicho producto se verificó mediante una electroforesis en gel de acrilamida al 10% en Buffer TAE 1X, en la cual se agregaron 2 µl del producto de PCR con 2 µl de Buffer de carga, además de colocar un marcador de tamaño molecular (DNA ladder) de 25 pb (Promega) y un control negativo (mezcla de reacción sin ADN). Dicho gel fue teñido con Bromuro de Etidio y visualizado en el equipo Gel Doc™ XR+ System (Bio-Rad).

### *Análisis estadístico*

Los resultados se expresaron como la media ( $\bar{X}$ ), con la desviación estándar (DS), se empleó el programa Excel 2007 (copyright Microsoft office, Washington, USA) para estadística descriptiva.

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

La asociación entre los alelos y genotipos del polimorfismo Gly972Arg con obesidad y/o resistencia a la insulina se estimó por la prueba Ji2 usando tablas de contingencia 2x2. La intensidad de la asociación se calculó como Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de acuerdo con la herramienta para el análisis de estudios de asociación (16). Los valores de probabilidad (p) se consideraron significativas cuando el valor era menor de 0,05 ( $p < 0.05$ ).

## **Resultados**

### *Características de la población estudiada*

La población de pacientes estuvo conformada por 105 individuos obesos, 80 de sexo femenino (76,19%) y 25 de sexo masculino (23,81%), con una edad promedio de 47 años (entre 20 y 80 años). Con respecto a los 98 individuos normopeso que comprenden el grupo control, 71 son de sexo femenino (72,45%) y 27 de sexo masculino (27,55%), con una edad promedio de 29 años (entre 18 y 65 años). Cabe destacar que los individuos pertenecientes al grupo control son tolerantes a los ácidos grasos y no poseen antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares.

En la Tabla 1 se presentan los parámetros antropométricos y bioquímicos de los individuos en estudio, donde se puede detallar la media aritmética  $\pm$  desviación estándar en cada uno de los grupos. Se puede observar un aumento considerable tanto en el IMC como en el peso de los individuos obesos con respecto al grupo control con una significancia de  $p < 0,001$  para ambos parámetros. Con respecto a los parámetros bioquímicos, se puede observar que para el grupo de individuos obesos las concentraciones de insulina basal, HOMA, triglicéridos postprandiales a las 2 horas e índices aterogénicos están significativamente aumentados con respecto a las concentraciones observadas en los individuos normopeso ( $p < 0,001$ ). Además, las concentraciones de colesterol total y triglicéridos postprandiales a las 4 horas también se encuentran significativamente incrementados con respecto al grupo control ( $p < 0,005$ ). Adicionalmente, se observa que los valores de HDL-c se encuentran disminuidos en los individuos obesos en comparación con los individuos del grupo control. No se observan diferencias significativas con respecto a las concentraciones de glicemia, triglicéridos basales, LDL-c ni VLDL-c entre el grupo de individuos obesos y el grupo control ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 1.** Parámetros antropométricos y bioquímicos de los individuos en estudio

Parámetros	Individuos obesos (casos) n = 105	Individuos normopeso (controles) n = 98	Valores de referencia
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	37,5 ± 9,0**	22,6 ± 2,4	20,0 – 24,99
Talla (m)	1,62 ± 0,09	1,66 ± 0,08	-
Peso (Kg)	97,84 ± 21,35**	62,38 ± 9,18	-
Glicemia Basal (mg/dL)	91,64 ± 30,34	86,91 ± 11,13	70 - 100
Colesterol total (mg/dL)	161,67 ± 50,78*	183,88 ± 46,93	< 200
Triglicéridos basales (mg/dL)	105,03 ± 58,83	99,85 ± 30,99	30 - 150
Triglicéridos 2h (mg/dL)	139,17 ± 63,98**	108,41 ± 32,81	< 30% TG basal
Triglicéridos 4h (mg/dL)	128,15 ± 58,13*	105,88 ± 34,10	< 30% TG basal
HDL-c (mg/dL)	28,41 ± 13,66**	52,17 ± 17,14	40 - 60
LDL-c (mg/dL)	112,25 ± 48,49	111,75 ± 41,76	< 159
VLDL-c (mg/dL)	21,01 ± 11,77	19,95 ± 6,15	15 - 44
TG basal/ HDL-c	5,63 ± 7,36**	2,14 ± 1,05	< 3
TG 2H/ HDL-c	5,72 ± 4,58**	2,32 ± 1,09	< 3
TG 4H/ HDL-c	5,28 ± 4,37**	2,28 ± 1,15	< 3
Colesterol/ HDL-c	8,45 ± 10,91**	3,79 ± 1,27	< 5
LDL-c/ HDL-c	6,32 ± 9,77**	2,36 ± 1,14	< 3,6
Insulina (mUI/mL)	20,17 ± 10,04**	8,74 ± 3,93	2 - 25
HOMA	4,78 ± 4,00**	1,88 ± 0,89	

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad. **LDL:** Lipoproteína de baja densidad. **VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad. **c:** Colesterol. **TG:** Triglicéridos **HOMA:** Modelo de registro homeostático.

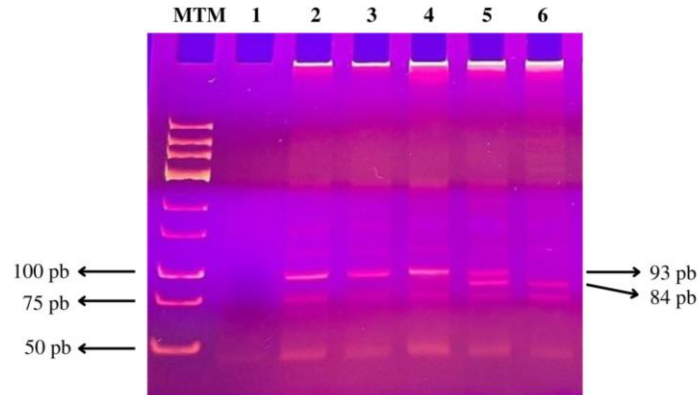
\*\* p < 0,001 con respecto al grupo control

\* p < 0,005 con respecto al grupo control

#### *Tipificación del polimorfismo rs11279109 (ins/del) del gen APOB*

La amplificación de la región que incluye el polimorfismo *rs11279109* del gen de la Apolipoproteína B (*APOB*) (93 u 84 pb) se visualizó mediante una electroforesis en gel de poliacrilamida al 10% en Buffer TAE 1X, coloreado con Bromuro de Etidio.

Según el patrón de bandas obtenidas se asignaron los genotipos, en donde para el **genotipo homocigoto *ins/ins*** se observa una banda de 93 pb, para el **genotipo homocigoto *del/del*** se observa una banda de 84 pb, y para el **genotipo heterocigoto *ins/del*** se observan dos bandas, una de 93 pb y una de 84 pb (Figura 1). <sup>(4)</sup>



**Figura 1.** Productos amplificados por PCR del gen *APOB*. MTM (Marcador de tamaño molecular) de 25 pb (Promega). Carril 1 se observa el control negativo, carriles 2, 3 y 4 el genotipo homocigoto *ins/ins*, carril 5 el genotipo heterocigoto *ins/del*, carril 6 el genotipo homocigoto *del/del*.

### Estimación del equilibrio de Hardy Weinberg (H-W) para el polimorfismo rs11279109 (*ins/del*) del gen *APOB*

La prueba de Hardy-Weinberg se estimó para el sitio polimórfico del gen *APOB* al no conocerse la fase gamética por ausencia de los datos familiares asociados a cada muestra. Se pudo constatar la existencia del equilibrio de Hardy-Weinberg tanto para el grupo de individuos controles (normopeso) como para el grupo de individuos obesos en la distribución genotípica del sitio polimórfico estudiado en el gen *APOB*.

### Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs11279109 (*ins/del*) del gen *APOB* en los dos grupos de adultos estudiados

En la Tabla 2 se pueden observar las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo del gen *APOB*. En los resultados obtenidos en este estudio, se puede constatar que los individuos presentan los tres genotipos posibles, obteniendo que el genotipo más frecuente fue el *ins/del* para el grupo de obesos con una frecuencia del 42%, y para el grupo de individuos normopeso fue el *genotipo ins/ins* con una frecuencia del 52%. Con respecto a la frecuencia alélica, se observa que tanto en el grupo de individuos obesos como en el grupo de individuos normopeso, el alelo más frecuente fue el *ins*.

**Tabla 2.** Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs11279109 del gen *APOB* en los individuos en estudio

	Individuos obesos (casos) n = 105	Individuos normopeso (controles) n = 98	OR (IC: 95%)	P
<b>Genotipo</b>				
<i>ins/ins</i>	41 (39%)	51 (52%)	1,00	0,14
<i>ins/del</i>	44 (42%)	35 (36%)	1,56 (0,85 – 2,86)	
<i>del/del</i>	20 (19%)	12 (12%)	2,07 (0,91 – 4,73)	
<b>Alelo</b>				
<i>Ins</i>	126 (60%)	137 (70%)	<b>0,65 (0,43 – 0,97)</b>	<b>0,037</b>
<i>Del</i>	84 (40%)	59 (30%)	<b>1,55 (1,03 – 2,34)</b>	

No se observó una diferencia significativa en la distribución de los diferentes genotipos del gen *APOB* en el grupo de individuos obesos con respecto al grupo control, sin embargo, se observa que el alelo *del* confiere 1,55 veces mayor riesgo a desarrollar obesidad (OR = 1,55, IC 95% = 1,03 – 2,34, p = 0,037), mientras que el alelo *ins* confiere protección a los individuos que porten dicho alelo.

Se realizó una clasificación entre obesos resistentes a la insulina y controles no resistentes a la insulina (Tabla 3). Se observó que los individuos obesos resistentes a la insulina (n=77) presentan una frecuencia de 36% para el genotipo homocigoto *ins/ins*, 42% para el genotipo heterocigoto *ins/del* y 22% para el genotipo homocigoto *del/del*. Con respecto a los individuos normopeso que no son resistentes a la insulina (n=98) presentan una frecuencia de 52% para el genotipo homocigoto *ins/ins*, 36% para el genotipo heterocigoto *ins/del* y 12% para el genotipo homocigoto *del/del*. Se puede observar que los individuos portadores del genotipo *del/del* poseen 2,58 veces mayor susceptibilidad a desarrollar resistencia a la insulina (OR = 2,58, IC 95% = 1,08 – 6,17, p = 0,072).

De igual forma, tanto para los individuos obesos resistentes a la insulina como los normopeso no resistentes a la insulina, el alelo más frecuente fue el *ins*. Se observaron diferencias significativas al comparar la frecuencia alélica entre ambos grupos, demostrando que el alelo *del* confiere 1,74 veces mayor riesgo a padecer resistencia a la insulina (OR = 1,74, IC 95% = 1,11 – 2,71, p = 0,018), mientras que el alelo *ins* parece ser el alelo de protección.

**Tabla 3.** Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo *rs11279109* del gen *APOB* en obesos resistentes a la insulina y controles no resistentes a la insulina

	<b>Obesos resistentes a la insulina (casos) n = 77</b>	<b>Normopesos no resistentes a la insulina (controles) n = 98</b>	<b>OR (IC: 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Genotipo</b>				
<i>ins/ins</i>	28 (36%)	51 (52%)	1,00	0,072
<i>ins/del</i>	32 (42%)	35 (36%)	1,67 (0,86 – 3,24)	
<i>del/del</i>	17 (22%)	12 (12%)	<b>2,58 (1,08 – 6,17)</b>	
<b>Alelo</b>				
<i>Ins</i>	88 (57%)	137 (70%)	<b>0,57 (0,37 – 0,89)</b>	<b>0,018</b>
<i>Del</i>	66 (43%)	59 (30%)	<b>1,74 (1,11 – 2,71)</b>	

Al determinar los modelos de herencia, entre obesos resistentes a la insulina y normopesos no resistentes a la misma, se observó que el modelo de herencia más ajustado del polimorfismo estudiado es el dominante. Observándose, que los individuos obesos portadores de los genotipo *ins/del* y *del/del* poseen 1,90 veces más riesgo a desarrollar resistencia a la insulina, en comparación con los individuos normopeso que no son resistentes, mostrando que si existe una diferencia estadísticamente significativa (OR = 1,90, IC 95% = 1,03 – 3,50, p = 0,038).



Con respecto a los individuos obesos intolerantes a las grasas e individuos normopeso tolerantes a las grasas (Tabla 4), se observó que para los individuos obesos intolerantes a las grasas el genotipo más frecuente fue el genotipo heterocigoto *ins/del*, en cambio, para los individuos normopeso tolerantes a las grasas el genotipo más frecuente fue el homocigoto *ins/ins*. Al no considerar el modelo de herencia, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, demostrando que si existe una diferencia estadísticamente significativa, en donde los individuos que porten el genotipo *del/del* poseen 3,72 veces mayor riesgo a desarrollar intolerancia a las grasas, y los individuos que porten el genotipo *ins/del* poseen 2,55 veces mayor riesgo a desarrollar intolerancia a las grasas (OR = 3,72, IC 95% = 1,13 – 12,27, p = 0,05; OR = 2,55, IC 95% = 0,97 – 6,72, p = 0,05 respectivamente).

**Tabla 4.** Frecuencias genóticas y alélicas del polimorfismo *rs11279109* del gen *APOB* en obesos intolerantes a las grasas y controles normopeso tolerantes a las grasas

	<b>Obesos intolerantes a las grasas n = 29</b>	<b>Normopesos tolerantes a las grasas n = 98</b>	<b>OR (IC: 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Genotipo</b>				
<i>ins/ins</i>	8 (28%)	51 (52%)	1,00	<b>0,05</b>
<i>ins/del</i>	14 (48%)	35 (36%)	<b>2,55 (0,97 – 6,72)</b>	
<i>del/del</i>	7 (24%)	12 (12%)	<b>3,72 (1,13 – 12,27)</b>	
<b>Alelo</b>				
<i>Ins</i>	30 (52%)	137 (70%)	0,46 (0,25 – 0,84)	<b>0,012</b>
<i>Del</i>	28 (48%)	59 (30%)	<b>2,17 (1,19 – 3,94)</b>	

De igual forma, tanto para los individuos obesos intolerantes a las grasas como para los normopeso tolerantes a las grasas, el alelo más frecuente fue el alelo *ins*. Al no considerar el modelo de herencia, se observó una diferencia estadísticamente significativa para las frecuencias alélicas, en donde los portadores del alelo *del* poseen 2,17 veces mayor riesgo a desarrollar intolerancia a las grasas (OR = 2,17, IC 95% = 1,19 – 3,94, p = 0,012), mientras que el alelo *ins* parece ser el alelo de protección.

Se encontró que el modelo de herencia más ajustado del polimorfismo estudiado es el dominante, sugiriendo que los individuos obesos portadores de los genotipos *ins/del* y *del/del* poseen 2,85 veces un riesgo incrementado a desarrollar intolerancia a las grasas, en comparación con los individuos normopeso que si son tolerantes (OR = 2,85, IC 95% = 1,15 – 7,05, p = 0,018).

En la Tabla 5 se presentan los parámetros bioquímicos de los individuos obesos en estudio clasificados por genotipo. Se pueden observar los valores expresados como la media ± una desviación estándar, los cuales están reflejados junto a sus intervalos de referencia.

Con respecto a los parámetros bioquímicos en los individuos obesos clasificados por genotipo, se obtuvo que no existen diferencias estadísticamente significativas entre genotipos para el perfil lipídico, aunque se puede observar que los triglicéridos basales de los individuos obesos portadores del genotipo *ins/del* son notablemente disminuidos con respecto a los demás genotipos.

**Tabla 7.** Parámetros bioquímicos e IMC de individuos obesos según su genotipo

Parámetros	Homocigoto <i>ins/ins</i> n = 41	Heterocigoto <i>ins/del</i> n = 44	Homocigoto <i>del/del</i> n = 20	Valores de referencia
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37,56 ± 9,02	37,80 ± 8,37	36,43 ± 10,60	
Glicemia Basal (mg/dL)	91,51 ± 28,60	91,39 ± 35,33	92,45 ± 22,15	70 - 100
Colesterol total (mg/dL)	173,20 ± 50,89	149,09 ± 52,85	165,70 ± 40,88	< 200
Triglicéridos basales (mg/dL)	109,32 ± 52,84	95,25 ± 44,33	117,75 ± 90,48	30 - 150
Triglicéridos 2h (mg/dL)	141,59 ± 54,82	132,06 ± 43,45	149,20 ± 106,54	< 30% TG
Triglicéridos 4h (mg/dL)	134,21 ± 54,77	117,94 ± 37,37	137,53 ± 92,02	< 30% TG
HDL-c (mg/dL)	31,40 ± 15,74	26,83 ± 13,40	25,74 ± 7,86	40 - 60
LDL-c (mg/dL)	119,93 ± 48,45	103,21 ± 51,36	116,41 ± 40,32	< 159
VLDL-c (mg/dL)	21,86 ± 10,57	19,05 ± 8,87	23,55 ± 18,10	15 - 44
TG basal/ HDL-c	5,64 ± 7,60	5,70 ± 7,91	5,46 ± 5,78	< 3
TG 2H/ HDL-c	5,86 ± 6,10	5,33 ± 2,37	6,26 ± 4,85	< 3
TG 4H/ HDL-c	5,51 ± 5,88	4,83 ± 2,47	5,78 ± 4,24	< 3
Col/ HDL-c	7,50 ± 6,47	9,75 ± 15,38	7,53 ± 4,62	< 5
LDL-c/ HDL-c	5,37 ± 5,32	7,61 ± 13,93	5,44 ± 4,13	< 3,6
Insulina (mUI/mL)	20,53 ± 10,70	20,81 ± 10,80	18,05 ± 6,40	2 - 25
HOMA	5,11 ± 5,31	4,79 ± 3,33	4,08 ± 1,51	

**HDL:** Lipoproteína de alta densidad. **LDL:** Lipoproteína de baja densidad. **VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad. **c:** Colesterol. **TG:** Triglicéridos **HOMA:** Modelo de registro homeostático.

## Discusión

La obesidad, es considerada una enfermedad crónica producto de la acumulación excesiva de tejido adiposo con relación al porcentaje ideal, de acuerdo a la edad, sexo y talla del individuo. Es considerada una enfermedad multifactorial y los factores de riesgo involucran una compleja combinación de factores endógenos, como los genéticos, metabólicos, hormonales, y factores exógenos, como los socioeconómicos, estilo de vida, sedentarismo, malos hábitos de consumo de alimentos, como la sobrealimentación en dietas ricas en calorías y grasas saturadas. La obesidad se ha incrementado de manera acelerada en las últimas décadas, alcanzando proporciones epidémicas a partir de 1998 y, desde esa fecha, se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. En 2021, la OPS ha estimado que la obesidad fue

responsable de 2,8 millones de muertes por enfermedades no transmisibles (ENT) en las Américas (17).

La regulación adecuada del metabolismo de los ácidos grasos es de gran importancia para la homeostasis energética normal y para la sensibilidad a la insulina (18). Es probable que las causas de la obesidad y del síndrome metabólico sean el reflejo de una mezcla de factores ambientales, genéticos y de la interacción de los mismos.

Por otro lado, el SM se presenta como un conjunto de desórdenes metabólicos y médicos, que incluyen la obesidad, especialmente la obesidad central, la alteración del control de la glucosa en sangre, las altas concentraciones de lípidos en sangre y la hipertensión. En Venezuela, se ha notificado una prevalencia del 30% del SM en personas adultas (19). La obesidad se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad, por ello su prevención y tratamiento se ha convertido en un importante objetivo de salud pública.

En este estudio se puede observar con respecto a los parámetros bioquímicos, que para el grupo de individuos obesos las concentraciones de insulina basal, HOMA, triglicéridos postprandiales a las 2 horas, 4 horas e índices aterogénicos están significativamente aumentados con respecto a las concentraciones observadas en los individuos normopeso, mientras que los valores de HDL-c se encuentran disminuidos en los individuos obesos en comparación con los individuos del grupo control. Además, se puede constatar que en los individuos obesos el 73,3% de la población presenta resistencia a la insulina, 33,3% HTA, 19% DT2, 21,9 Hipercolesterolemia, 19% Hipertrigliceridemia y 27,6% intolerancia a las grasas. En este orden de ideas, se puede concluir que la obesidad es una enfermedad multifactorial en la que el metabolismo, las condiciones ambientales y la genética están implicados intrínsecamente en su desarrollo.

Se ha observado que las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas prevalecen en la obesidad, las cuales colectivamente se denominan como dislipidemia. La dislipidemia asociada a la obesidad se caracteriza por un aumento en las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, LDL-c y por una disminución en los niveles de HDL-c, siendo los triglicéridos y HDL-c los más consistentes y pronunciados (20).

El patrón fenotípico habitual de la obesidad con dislipidemia es la hipertrigliceridemia basal, el aumento de LDL-c y la baja concentración de HDL-c. En la obesidad *per se*, sin clasificarla según el grado de obesidad, se observa un aumento en las concentraciones de colesterol, triglicéridos, VLDL-c y LDL-c. En promedio, mientras mayor es el grado de obesidad, mayor es la probabilidad de que el individuo presente dislipidemia y exprese más elementos del síndrome metabólico (21).

La obesidad central es la principal causa de la intolerancia a la glucosa mediada por la insulina y de la hiperinsulinemia compensatoria, que a su vez son responsables de casi todas las alteraciones asociadas con las lipoproteínas. Desde el punto de vista metabólico, la adiposidad es uno de los estados clínicos que confieren resistencia a la insulina. Se tiene que la obesidad favorece la expresión de los fenotipos principales como la resistencia a la insulina, hiperglicemia en ayuno y postprandial, dislipidemia caracterizada por elevación de triglicéridos, LDL-c y reducción de HDL-c (21).

Las causas del síndrome metabólico son complejas y se cree que también participan las interacciones metabólicas, hormonales, genéticas y el estilo de vida. Los estudios prospectivos de gemelos, respaldan la existencia de una base genética en el síndrome

metabólico. Sin embargo, aunque los factores genéticos predisponen a una persona a desarrollar una enfermedad, el estilo de vida puede determinar si la desarrollará o no (22).

En el presente estudio, se analizó el polimorfismo rs11279109 del gen APOB que se encuentra en la región promotora y codifica para el péptido señal. Se observó que el genotipo más frecuente fue el *ins/del* para el grupo de obesos con una frecuencia del 42%, y para el grupo de individuos normopeso fue el genotipo *ins/ins* con una frecuencia del 52%. Con respecto a la frecuencia alélica, se observa que tanto en el grupo de individuos obesos como en el grupo de individuos normopeso, el alelo más frecuente fue el *ins*. Al comparar con los estudios realizados por Al-Bustan et al. (5, 15), se observa que tanto los pacientes con enfermedad coronaria como el grupo control presentaron mayor frecuencia para el genotipo *ins/ins*.

Por otro lado, se encontró que el alelo *del* confiere 1,55 veces mayor riesgo a desarrollar obesidad (OR = 1,55, IC 95% = 1,03 – 2,34, p = 0,037), mientras que el alelo *ins* confiere protección a los individuos que porten dicho alelo. Saha y col en población india encontró que los portadores del alelo *del* tenían un mayor IMC (23).

Al explorar la relación entre los sujetos obesos con resistencia a la insulina y los controles no resistentes, se observaron diferencias significativas al comparar la frecuencia alélica entre ambos grupos, demostrando que el alelo *del* confiere 1,74 veces mayor riesgo a padecer resistencia a la insulina (OR = 1,74, IC 95% = 1,11 – 2,71, p = 0,018), mientras que el alelo *ins* parece ser el alelo de protección. Por otra parte, se observó que el modelo de herencia más ajustado del polimorfismo estudiado es el dominante. Observándose, que los individuos obesos portadores de los genotipo *ins/del* y *del/del* poseen 1,90 veces más riesgo a desarrollar resistencia a la insulina, en comparación con los individuos normopeso que no son resistentes, mostrando que si existe una diferencia estadísticamente significativa (OR = 1,90, IC 95% = 1,03 – 3,50, p = 0,038). No se encontraron estudios que relacionaran directamente el polimorfismo rs11279109 del gen APOB con el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, sin embargo, Stortino et al. (24) indican que es conocido que el perfil lipídico característico de la insulinorresistencia, consiste en triglicéridos elevados, disminución de HDL, aumento de ApoB y niveles normales de LDL. En este proceso juega un papel fundamental la alteración del metabolismo postprandial con elevación de los quilomicrones y sus remanentes, que también hay permanencia de los mismos en el tiempo, lo cual contribuye a la dislipidemia aterogénica. A su vez, Torres Tamayo (25) indica que la hiperinsulinemia producida por la resistencia a la insulina se asocia con riesgo a desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV), demostrando que los individuos en su estudio que poseían insulina en el tercil superior y Apo B por encima del percentil 50, tuvieron 11 veces más riesgo a desarrollar ECV.

De igual forma, Sniderman y Faraj (26) comentan en su estudio que la Apolipoproteína B posee mayor asociación con la resistencia a la insulina y con los marcadores inflamatorios que con los triglicéridos y con el colesterol. Haas et al. (27) indican que la insulina juega un papel importante en la regulación de la Apo B, ya que ésta disminuye la secreción de Apo B promoviendo la degradación de la misma en el hepatocito. Al mismo tiempo, la insulina promueve la depuración de la ApoB circulante en el hígado por medio del receptor de LDL. Por ende, la resistencia a la insulina está asociada con secreción aumentada y depuración disminuida de ApoB.

El tejido adiposo en los obesos es insulino-resistente, por lo que se elevan los ácidos grasos libres en plasma. Éstos a su vez tienen un efecto directo en los órganos diana de la insulina, como lo es el hígado, bloqueando la señalización intracelular del receptor de la insulina. Los ácidos grasos libres al inhibir la acción insulínica, determinan la supresión insuficiente de la lipasa hormonosensible del adipocito, por lo que hay mayor incremento de ácidos grasos libres y autoperpetuación del ciclo. Además, los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos, por lo que se libera mayor cantidad de ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias (28).

En el síndrome de resistencia a la insulina se produce una disminución de la captación y almacenamiento de los ácidos grasos libres por el tejido adiposo y una reducción considerable de la síntesis de triglicéridos. Este aumento de los ácidos grasos libres, ejerce un efecto nocivo sobre la captación y oxidación de la glucosa por el tejido muscular y la secreción de insulina. A su vez, la resistencia a la insulina aumenta la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo visceral. El efecto resultante es una sobreoferta de ácidos grasos libres que compiten con el metabolismo de la glucosa en las células e incrementa en forma preferencial la oxidación incompleta de los ácidos grasos libres creando una alteración metabólica (29).

Con respecto a los individuos obesos intolerantes a las grasas e individuos normopeso tolerantes a las grasas, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, demostrando que los individuos que portan el genotipo *del/del* poseen 3,72 veces mayor riesgo a desarrollar intolerancia a las grasas, y los individuos que porten el genotipo *ins/del* poseen 2,55 veces mayor riesgo a desarrollar intolerancia a las grasas (OR = 3,72, IC 95% = 1,13 – 12,27, p = 0,05; OR = 2,55, IC 95% = 0,97 – 6,72, p = 0,05 respectivamente). De igual forma, tanto para los individuos obesos intolerantes a las grasas como para los normopeso tolerantes a las grasas, el alelo más frecuente fue el alelo *ins*. Al no considerar el modelo de herencia, se observó una diferencia estadísticamente significativa para las frecuencias alélicas, en donde los portadores del alelo *del* poseen 2,17 veces mayor riesgo a desarrollar intolerancia a las grasas (OR = 2,17, IC 95% = 1,19 – 3,94, p = 0,012), mientras que el alelo *ins* parece ser el alelo de protección.

Esto coincide con el estudio realizado por Al-Bustan *et al.* (5), en donde se ha sugerido que el genotipo *del/del* resulta en una reducción en la translocación de la Apo B-100 desde el retículo endoplasmático con una hidrofobicidad incrementada que podría resultar en una transferencia más lenta de la Apo B-100 y a la transformación de partículas de LDL-c. La transferencia lenta y el posible aumento de depósitos de LDL-c debido a una dieta alta en grasas, podría causar una acumulación de LDL-c en los vasos sanguíneos, lo que los somete a una mayor oxidación, pudiendo derivar así en una enfermedad coronaria.

Por otra parte, se encontró que el modelo de herencia más ajustado del polimorfismo estudiado es el dominante, sugiriendo que los individuos obesos portadores de los genotipos *ins/del* y *del/del* poseen 2,85 veces un riesgo incrementado a desarrollar intolerancia a las grasas, en comparación con los individuos normopeso que si son tolerantes (OR = 2,85, IC 95% = 1,15 – 7,05, p = 0,018).

No se encontraron diferencias significativas al comparar los parámetros bioquímicos en los individuos obesos clasificados por genotipo. Estudios realizados por Al-Bustan *et al.* (5, 8) si observaron diferencias significativas con respecto a la hipertrigliceridemia, y

a su vez, comentan que los individuos heterocigotos *ins/del* poseen triglicéridos significativamente disminuidos con respecto a los genotipos homocigotos, lo cual coincide con los resultados obtenidos en este estudio, aunque no se observaron diferencias significativas. Mokhtary y col encontraron en pacientes diabéticos obesos que el alelo *del* del gen ApoB está asociado con niveles más altos de LDL-C, LDL-C/HDL-C, hs-CRP y 8-isoprostano F2 $\alpha$  y algunos marcadores de inflamación y estrés oxidativo (30).

A su vez, al clasificar a los individuos obesos por genotipo se obtuvo que los individuos obesos portadores del genotipo homocigoto *del/del* poseen las concentraciones de triglicéridos más elevadas, aunque no exista una diferencia estadísticamente significativa. Estos hechos se pueden comparar con los resultados obtenidos en el estudio realizado por Rafiee *et al.* (31), sin embargo, ellos determinaron que los portadores del alelo *del* poseían valores más elevados de LDL-c.

El periodo postprandial constituye el estado metabólico habitual en el que se encuentra el ser humano a lo largo del día. En algunos sujetos se produce un aumento de los triglicéridos totales y de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen intestinal y hepático tras la ingesta de alimentos ricos en grasa. La hiperlipemia postprandial tiene relevancia clínica por su relación con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, ya que genera un incremento del estrés oxidativo, la inflamación y disfunción vascular, y además está asociada con el riesgo de enfermedad cardiovascular (32).

## Conclusiones

Los individuos obesos presentaron concentraciones de colesterol total, triglicéridos postprandiales a las 2 y 4 horas, índices aterogénicos, insulina basal y HOMA significativamente incrementados, sin embargo, las concentraciones de HDL-c presentan una disminución estadísticamente significativa, todo esto con respecto al grupo control. Los individuos obesos presentan índices aterogénicos alterados, lo que demuestra que poseen mayor riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares. Los individuos portadores del alelo *del* del polimorfismo *rs11279109* del gen *APOB* presentan un riesgo incrementado a desarrollar obesidad, resistencia a la insulina e intolerancia a las grasas. No se observaron asociaciones entre los parámetros bioquímicos y los genotipos del polimorfismo *rs11279109* del gen *APOB*.

## Referencias

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Organización Mundial de la Salud (OMS). [citado 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Tejero ME. Genética de la obesidad. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2008;65(6):441-450. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462008000600005](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000600005)
3. Boerwinkle E, Chan L. A three codon insertion/deletion polymorphism in the signal peptide region of the human apolipoprotein B (APOB) gene directly typed by the polymerase chain reaction. Nucleic Acids Res [Internet]. 1989;17(10):4003-4003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/nar/17.10.4003>
4. Xu CF, Tikkanen MJ, Huttunen JK, Pietinen P, Büttler R, Humphries S, et al. Apolipoprotein B signal peptide insertion/deletion polymorphism is associated with Ag epitopes and involved in the determination of serum triglyceride levels. J Lipid Res [Internet]. 1990;31(7):1255-1261. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-2275\(20\)42634-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-2275(20)42634-3)

5. Al-Bustan SA, Ismael FG, Al-Serri A, Al-Rashdan I. Increased risk of theAPOBrs11279109 polymorphism for CHD among the Kuwaiti population. *Dis Markers* [Internet]. 2017;2017:1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/6963437>
6. The World Medical Association ethics unit. declaration of helsinki. [citado 21 enero 2017]. Disponible en: <http://www.wma.net/e/ethicsunit>.
7. Weiner JS, Lourie JA. *Practical Human Biology*. 2nd edition. London: Academic Press; 1981. p. 439
8. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consulta-tion on obesity. WHO technical report series, 894. Geneva: WHO; 2000. p. 1-252.
9. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Technical Report Series 916. WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 1-149
10. Viso M, Rodríguez Z, Aponte L, Barboza A, Barreto P, Villamizar M, Cabrera de León A, Fernández Y, Galdona E, Reigosa A, Callegari C. Insulinorresistencia, obesidad y síndrome metabólico. Cohorte CDC de Canarias en Venezuela. *Salus* 2013;17(1)
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0>
12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106: 3143-421
13. Consenso Venezolano de Lípidos. International Lipid Information Bureau. Capítulo Venezuela. Caracas: Park Davis; 2000. p. 1-39
14. Welsh K, Bunce M. Molecular typing for the MHC with PCR-SSP. *Rev Immunogenet* [Internet]. 1999;1(2):157-76. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/aa2e8454811451db2e1505cffc84298b2293203c>
15. Al-Bustan SA, Alnaqeeb MA, Annice BG, Ebrahim GA, Refai TM. Genetic association of APOB polymorphisms with variation in serum lipid profile among the Kuwait population. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2014;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-13-157>
16. Solé, X.; Guinó, E.; Valls, J.; Iniesta, R.; Moreno, V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006, 22, 1928-1929, DOI:10.1093/bioinformatics/btl268
17. Organización Panamericana de Salud (OPS). [citado 20 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2023-ops-insta-hacer-frente-obesidad-principal-causa-enfermedades-no-transmisibles>
18. Pietka TA, Schappe T, Conte C, Fabbrini E, Patterson BW, Klein S, et al. Adipose and muscle tissue profile of CD36 transcripts in obese subjects highlights the role of CD36 in fatty acid homeostasis and insulin resistance. *Diabetes Care* [Internet]. 2014;37(7):1990-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2835>
19. Nieto-Martinez R, Gozalez-Rivas JP, Ugel E. Prevalence of cardiometabolic risk factors in three populations from Venezuela: the VEMSOLS STUDY 2006-2010. *MED UIS* 2018;31(1):15-22. <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v31n1-2018002>.

20. Shabana, Shahid SU, Hasnain S. Identification of genetic basis of obesity and mechanistic link of genes and lipids in Pakistani population. *Biosci Rep* [Internet]. 2018;38(4):BSR20180281. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/bsr20180281>
21. Troyo-Barriga P. Obesidad y dislipidemias [Internet]. *Medigraphic Artemisa*. 2004. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gms042g.pdf>
22. Alegret M. Polimorfismos genéticos y respuesta a la dieta. *Clinica e Investigacion en Aterosclerosis*. 2006;18(5):192-194. . [http://dx.doi.org/10.1016/S0214-9168\(06\)73687-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0214-9168(06)73687-7)
23. Saha N, Tay JS, Heng CK, Humphries SE. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene are associated with obesity and serum lipids in healthy Indians in Singapore. *Clin Genet* 1993;44(3):113-20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1993.tb03861.x>. PMID: 8275568.
24. Storino Farina MA, Zambrano MA. El papel de los triglicéridos en la aterosclerosis y su relación con la resistencia a la insulina: una ruta desconocida [Internet]. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11(3): 123-127. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v11n3/art03.pdf>
25. Torres M. ¿Cuáles son los factores de riesgo a que conlleva la obesidad? *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2004;12(4):114–6. Disponible en; <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2004/ers043h.pdf>
26. Sniderman AD, Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* [Internet]. 2007;18(6):633–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e3282f0dd33>
27. Haas ME, Attie AD, Biddinger SB. The regulation of ApoB metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;24(8):391–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.04.001>
28. Martínez R G, Alonso K R, Novik A V. Síndrome metabólico: Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapéutico racional. *Rev Med Chil* [Internet]. 2009;137(5):685–94. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000500014](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000500014)
29. Contreras F. Lípidos y síndrome metabólico. *Diabetes Internacional; Caracas* [Internet]. 2011;3(2):26. Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/99cf514e94f2d7863f8e799c825513e1/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1216406>
30. Mokhtary N, Mousavi SN, Sotoudeh G, Qorbani M, Dehghani M, Koohdani F. Deletion allele of Apo B gene is associated with higher inflammation, oxidative stress and dyslipidemia in obese type 2 diabetic patients: an analytical cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2022;22(1):73. <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-022-00991-y>.
31. Rafiee M, Sotoudeh G, Djalali M, Alvandi E, Eshraghian M, Javadi F, et al. The interaction between apolipoprotein B insertion/deletion polymorphism and macronutrient intake on lipid profile and serum leptin and ghrelin levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Nutr* [Internet]. 2019;58(3):1055–1065. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-018-1621-5>
32. Garcés MF, Stekman H, Bisarini A, Briceño R, Rivas A, Palma S, et al. Triglicéridos posprandiales y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec*. abril de 2012;12(1):111–21. Disponible en: <https://www.svbe.org/wp-content/uploads/Acta-Cientifica-2009-1.pdf#page=7>