

## Original

# Efecto de la dieta y de los genes PPAR $\gamma$ 2 y $\beta_2$ -adrenérgico en el metabolismo energético y en la composición corporal de mujeres obesas

E. L. Rosado\*, J. Bressan\*\*, J. A. M. Hernández\*\*\*, M. F. Martins\*\*\*\* y P. R. Cecon\*\*\*\*\*

\*Departamento de Nutrição e Dietética. Instituto de Nutrição. Universidade Federal do Rio de Janeiro. \*\*Departamento de Nutrição e Saúde. Universidade Federal de Viçosa. \*\*\*Departamento de Fisiología y Nutrición. Universidad de Navarra.

\*\*\*\*Pesquisadora do BIOAGRO. Universidade Federal de Viçosa. \*\*\*\*\*Departamento de Informática. Universidade Federal de Viçosa. Brasil.

## Resumen

**Objetivo:** Evaluación del efecto de la dieta y de los genes PPAR $\gamma$ 2 y  $\beta_2$ -adrenérgico en el metabolismo energético y la composición corporal de mujeres obesas.

**Material y métodos:** Fueron seleccionadas 60 mujeres obesas de  $34,59 \pm 7,56$  años en el Departamento de Fisiología y Nutrición de la Universidad de Navarra. Se realizó evaluaciones antropométricas, bioquímicas, metabólicas y moleculares, sobre dietas en corto y largo plazo (hipocalórica), variando los macronutrientes. Los grupos fueron formados según el polimorfismo de los genes, siendo Pro12Pro(PPAR $\gamma$ 2)/Gln27Gln( $\beta_2$ -adrenérgico) – A, Pro12Pro(PPAR $\gamma$ 2)/Gln27Glu( $\beta_2$ -adrenérgico) – B, Pro12Pro(PPAR $\gamma$ 2)/Glu27Glu( $\beta_2$ -adrenérgico) – C y Pro12Ala(PPAR $\gamma$ 2)/Gln27Glu( $\beta_2$ -adrenérgico) – D.

**Resultados:** En el grupo A, la oxidación de grasas se correlacionó positivamente con el índice de masa corporal (IMC), pero el aumento en la ingesta de grasas y ácidos grasos saturados (AGS) no reflejó en aumento de su oxidación. En el grupo B, la ingesta de lípidos totales y AGS no resultó en aumento de la oxidación de lípidos. En el grupo C, la ingesta de lípidos y hidratos de carbono (HC) complejos resultaron en menor oxidación de grasas, y el aumento en los ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) en largo plazo resultó en aumento de la oxidación de HC y menor pérdida de peso. El grupo D, obtuvo mayor utilización energética tras la dieta rica en AGS en corto plazo, y la oxidación basal y postprandial de grasas correlacionó positivamente con su ingesta. La

## EFFECT OF DIET AND PPAR $\gamma$ 2 AND $\beta_2$ -ADRENERGIC RECEPTOR GENES ON ENERGY METABOLISM AND BODY COMPOSITION IN OBESE WOMEN

### Abstract

**Objective:** To evaluate the effect of diet and PPAR $\gamma$ 2 and  $\beta_2$ -adrenergic receptor genes on energy metabolism and body composition in obese women.

**Material and methods:** 60 obese women, aged  $34.59 \pm 7.56$  years were studied at the Department of Physiology and Nutrition at Navarra University. Anthropometric, biochemical, metabolic and molecular evaluations were carried out, and the women were submitted to short-term and long-term hypocaloric diets, varying the macronutrients. The groups were formed according to gene polymorphism, as follows: Pro12Pro(PPAR $\gamma$ 2)/Gln27Gln ( $\beta_2$ -adrenergic receptor genes) - A, Pro12Pro (PPAR $\gamma$ 2)/Gln27Glu ( $\beta_2$ -adrenergic receptor genes) - B, Pro12Pro (PPAR $\gamma$ 2)/Glu27Glu ( $\beta_2$ -adrenergic receptor genes)-C and Pro1Ala (PPAR $\gamma$ 2)/Gln27Glu ( $\beta_2$ -adrenergic receptor genes) - D.

**Results:** In group A, fat oxidation was correlated positively with body mass index (BMI), but an increase in fat and saturated fatty acids (SFA) in the diet did not reflect in increased oxidation. In group B, total fat and SFA intake did not lead to fat oxidation increase. In group C, fat and complex carbohydrates (CHO) resulted in lower fat oxidation, and long-term increase of monounsaturated fatty acid (MUFA) intake resulted in increase of CHO oxidation and smaller weight loss. In group D, greater energy expenditure was obtained after diet high in SFA in a short-term, and fat basal and postprandial oxidation correlated positively with its intake. Hypocaloric diet high in polyunsaturated fatty acid (PUFA) resulted in increase of fat oxidation.

**Conclusions:** Polymorphism in PPAR $\gamma$ 2 gene resulted in increased fat oxidation, regardless of genotype of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene. It is recommended control of the total intake of fats and SFA in Pro12Pro/Gln27Gln and Pro12Pro/Gln27Glu, and complex CHO and MUFA

**Correspondencia:** Eliane Lopes Rosado  
Departamento de Nutrição e Dietética  
Instituto de Nutrição Josué de Castro.  
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).  
Avenida Brigadeiro Trompowski S/N – Edifício do CCS –  
Bloco J – 2º andar – Cidade Universitária – Ilha do Fundão.  
CEP: 21941-590. Rio de Janeiro – RJ – Brasil.  
E-mail: elianerosado@nutr

Recibido: 27-IX-2005.

Aceptado: 15-X-2005.

dieta hipocalórica rica en ácidos grasos polinsaturados (AGPI) resultó en aumento de la oxidación de grasas.

**Conclusiones:** Se supone que el polimorfismo en el gen PPAR $\gamma$ 2 reflejó en aumento de la oxidación de grasas, independiente del genotipo del gen  $\beta_2$ -adrenérgico. Recomiéndase el control de la ingesta de grasas totales y AGS en Pro12Pro/Gln27Gln y Pro12Pro/Gln27Glu, y de HC complejos y AGMI en Pro12Pro/Glu27Glu. En Pro12Ala/Gln27Glu la ingesta de AGPI puede resultar en mayor pérdida de peso corporal.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:317-331)

Palabras clave: *Obesidad. Polimorfismo. Dieta. Metabolismo energético. Composición corporal.*

## Introducción

Muchos genes regulan funciones distintas en el organismo y la interacción de las mismas determinan el fenotipo del individuo. Las diferentes formas alélicas existentes en individuos normales y obesos ya eran conocidas en el pasado, pero los factores ambientales influenciaron en la expresión de las mismas.

Según Perusse y cols. (2001)<sup>1</sup>, el número de genes marcados y regiones cromosómicas que han sido asociadas con la obesidad humana representan un total de 250. Variaciones en la secuencia del DNA en genes específicos para el fenotipo de la obesidad continúan creciendo y, actualmente, 48 genes candidatos se encuentran positivamente asociados con la obesidad. Adicionalmente, Bouchard (1996)<sup>2</sup> registró que alrededor de un 40% de la variación en el peso corporal encuéntrase relacionada con los factores genéticos.

Los factores genéticos son importantes en la determinación de la grasa corporal en respuesta a alteraciones crónicas en el balance energético<sup>3</sup> y una variedad de genes que regulan el metabolismo en los adipocitos pueden predisponer al sujeto al desarrollo de la obesidad.

Entre los genes candidatos a la obesidad destacamos los receptores activados por el proliferador de los peroxisomas (PPAR $\gamma$ 2)<sup>4</sup> y el receptor  $\beta_2$ -adrenérgico<sup>5</sup>.

El gen PPAR $\gamma$ 2 es expresado preferencialmente en los adipocitos diferenciados<sup>6</sup> y medía la expresión de genes específicos de células adiposas<sup>7</sup>, los cuales codifican proteínas directamente relacionadas con las vías lipogénicas<sup>8</sup>. Varios son los ligandos de este gen<sup>9,10</sup>, entre ellos los ácidos grasos polinsaturados (AGPI)<sup>10,11</sup>. El polimorfismo en el gen PPAR $\gamma$ 2, caracterizado por la substitución del aminoácido prolina por alanina en la posición 12 de la secuencia peptídica, ha sido asociado con la reducción en el índice de masa corporal (IMC)<sup>12</sup>.

Así, el cambio en el contenido de AGPI de la dieta podría aumentar la lipogénesis en sujetos que no presentan el variante en el gen PPAR $\gamma$ 2.

Al contrario del gen PPAR $\gamma$ 2, los receptores  $\beta_2$ -adrenérgico son mediadores de los efectos lipolíticos de las catecolaminas<sup>13</sup> y la presencia del variante, caracteriza-

do por la substitución del aminoácido glutamina por el ácido glutámico en la posición 27, se encuentra asociado con la ganancia de peso corporal<sup>14</sup>.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:317-331)

Key words: *Obesity. Polymorphism. Diet. Energy Metabolism. Body composition.*

do por la substitución del aminoácido glutamina por el ácido glutámico en la posición 27, se encuentra asociado con la ganancia de peso corporal<sup>14</sup>.

Además de los factores genéticos, Ravussin y Bogardus (2000)<sup>15</sup> sugieren que en las diferentes poblaciones la obesidad es grandemente influenciada por factores ambientales, considerándose que sujetos de una misma población, viviendo en el mismo ambiente, poseen variabilidad en la composición corporal, genéticamente determinado como respuesta al ambiente.

Considerándose las funciones de los genes evaluados, sugiérese que el polimorfismo del gen  $\beta_2$ -adrenérgico promueva la obesidad, comparado con el polimorfismo del gen PPAR $\gamma$ 2, pues el primer podría reducir la oxidación de grasa tras la ingesta de dietas ricas en grasas, favoreciendo la ganancia de peso corporal.

A pesar de las evidencias de que la obesidad es multifactorial y que los genes y el ambiente se relacionan continuamente, el número de estudios sobre el efecto de dos o más genes, así como el polimorfismo de los mismos, en el desarrollo de la obesidad, todavía es reducido. Por lo tanto, es importante el estudio de las interacciones entre los genes y de éstos con los factores ambientales.

El presente trabajo objetivó evaluar el efecto de la dieta y del polimorfismo de los genes PPAR $\gamma$ 2 y  $\beta_2$ -adrenérgico en el metabolismo energético y en la composición corporal de mujeres obesas. Por medio del estudio se propone ampliar los conocimientos de las posibles interacciones existentes entre los genes PPAR $\gamma$ 2 y  $\beta_2$ -adrenérgico y el ambiente que podrán resultar en variación en el peso corporal.

## Materiales y métodos

### Casística

Fueron seleccionadas 60 mujeres obesas no parentadas con edades entre 20 y 49 años ( $34,59 \pm 7,56$ ) y IMC entre 30,00 y 56,46 kg.m<sup>-2</sup> ( $37,66 \pm 6,24$ ).

Los datos fueron colectados de septiembre de 2001 a julio de 2002, en el Departamento de Fisiología y Nutri-

ción de la Facultad de Farmacia y en la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra, Espanha, sobre consentimiento de los voluntarios participantes del estudio.

La admisión de los sujetos se basó en la presencia de obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), pérdida de peso inferior a 3 kg en los últimos 3 meses, la regla regular y ausencia de patologías crónicas.

### *Período experimental*

Las mujeres fueron sometidas a la evaluación médica y nutricional, y orientadas para la realización de registros dietéticos, los cuales fueron hechos antes del primer ensayo clínico, durante las 10 semanas en dieta y al final de la misma. Para esto se utilizó el método de recordatorio alimentario pensándose los alimentos utilizados, siendo evaluados los tres días anteriores a la dieta experimental, tres días anteriores al final de la dieta experimental y un día en la semana 5 de seguimiento de la misma dieta. Los registros dietéticos fueron utilizados para evaluación de la dieta habitual antes del estudio y el seguimiento de la dieta experimental.

Tras una semana de la selección, las mujeres fueron sometidas al ensayo clínico. Las mismas se presentaron a la unidad metabólica a las 07:00 de la mañana, en ayuno de 12 horas. Fue colectada la orina durante la noche, utilizándose la misma en la evaluación del nitrógeno en ayuno. También se colectó el recordatorio alimentario realizado en la semana anterior al ensayo.

Se realizó la evaluación antropométrica y de la composición corporal, con el análisis del peso, de la talla, del porcentaje de grasa corporal total (GCT) y de la masa libre de grasa (MLG). Se recogió las muestras sanguíneas para la evaluación de las hormonas insulina y leptina, de los triglicéridos y del polimorfismo en los genes PPAR $\gamma$ 2 y  $\beta_2$ -adrenérgico. Se evaluó el metabolismo energético en ayuno y postprandial por medio de la calorimetría indirecta.

Para la evaluación del metabolismo energético postprandial se utilizó una fórmula dietética rica en ácidos grasos saturados (creme Fraîche), con contenido calórico total de 380 kcal / 100 mL, un 2,3% de proteínas, un 40% de lípidos y un 2,8% de hidratos de carbono. Para el cálculo del gasto energético basal (GEB) se utilizó las ecuaciones propuestas por WHO (1985)<sup>16</sup>, siendo un 50% de este valor utilizado para el cálculo de la cantidad de dieta ofrecida al sujeto. Se realizó la evaluación del metabolismo energético durante 180 minutos tras la ingesta de la fórmula, registrando los datos en los tiempos 0, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos tras la ingesta. Durante la evaluación, también se recogió la orina, objetivándose la determinación del nitrógeno excretado en este período.

Tras el ensayo clínico, las mujeres fueron sometidas a la dieta hipocalórica (dieta experimental) con diferentes contenidos de hidratos de carbono, lípidos y tipos de ácidos grasos, durante 10 semanas, con revisiones semanales. Los análisis de la composición química

de las dietas, así como de los recordatorios alimentarios fueron realizados en el programa Medsystem (Sanocare S.L.).

Al final de la décima semana en dieta experimental, las mujeres se presentaron a la unidad metabólica a las 07:00 de la mañana, en ayuno de 12 horas. Nuevamente se recogió muestras de orina durante la noche, se realizó la evaluación antropométrica y de la composición corporal y se evaluó el metabolismo energético en ayuno.

Los grupos fueron divididos según el polimorfismo en los genes evaluados, siendo A – alelo Pro12Pro en el gen PPAR $\gamma$ 2 y Gln27Gln en el  $\beta_2$ -adrenérgico; B – Pro12Pro en el gen PPAR $\gamma$ 2 y Gln27Glu en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico, C – Pro12Pro en el gen PPAR $\gamma$ 2 y Glu27Glu en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico, y D – Pro12Ala en el gen PPAR $\gamma$ 2 y Gln27Glu en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico.

### *Evaluación del Metabolismo Energético*

El metabolismo energético fue evaluado utilizándose la calorimetría indirecta (Monitor Metabólico Delta-trac-R3D)<sup>17</sup>.

Para los cálculos del GEB, del cociente respiratorio no proteico (CRNP), del efecto termogénico de la dieta (ETD) y de la oxidación de los macronutrientes, se utilizaron los datos del volumen de oxígeno inspirado ( $VO_2$ ) y del dióxido carbónico expirado ( $VCO_2$ ) (mL/minuto)<sup>17, 18</sup>; la orina en ayuno (8 horas) y postprandial (3 horas); y la composición del preparado hiperlipídico (calorías totales, porcentaje de hidratos de carbono, proteínas y lípidos).

La concentración de urea en la orina fue determinada por el método enzimático con urease y glutamato deshidrogenasa, automatizado en el aparato COBAS MIRA (Roche, Suíça). Con estos datos se calculó la cantidad de nitrógeno en la orina.

La oxidación de los macronutrientes fue obtenida por medio de reacciones oxidativas estequiométricas. La oxidación de los hidratos de carbono y lípidos fue calculada utilizándose el CRNP, teniendo en cuenta los cocientes de las oxidaciones completas de estos nutrientes, siendo 1 para los hidratos de carbono y 0,707 para los lípidos, así como la cantidad de oxígeno consumido (g) para la oxidación de hidratos de carbono y lípidos. El cálculo de la oxidación de hidratos de carbono en ayuno es diferente de la ecuación utilizada para el estado postprandial, debido al hecho de que los hidratos de carbono oxidados en ayuno se originan del glicógeno hepático. Se calculó la oxidación proteica líquida con el objetivo de obtener la oxidación no proteica de los nutrientes<sup>17, 19</sup>. Tras el cálculo de la oxidación postprandial de lípidos y hidratos de carbono fue evaluado el percentual de oxidación de los mismos nutrientes, considerándose la cantidad consumida.

El ETA fue calculado utilizándose la diferencia entre el gasto de energía postprandial y en ayuno, reflejando el aumento en la producción energética resultante de la administración de la dieta, la cual se relaciona

**Tabla I**

*Condiciones experimentales para la detección de los alelos Pro12Pro, Pro12Ala y Ala12Ala del gen PPAR $\gamma$ 2*

<i>PCR</i>	<i>Digestión enzimática</i>
GEN BANK AB005520 <sup>36</sup> Localización del polimorfismo: Codon 12: C → G; Pro → Ala Primeres: Senso: 5' GCCAATTCAGCCAGTC 3' (18 nucleotídeos) Antiseno: 5'GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGT GAAGGAA TCGCTTCC* G 3' (43 nucleotídeos) Condiciones de ciclaje: Temperatura de anelamiento: 59 °C Temperatura y tiempo de desnaturación: 94 °C / 5 min Temperatura y tiempo de extensión: 72 °C / 30 seg N° de ciclos: 35 [DNA]: 100 ng/ $\mu$ L Fragmento generado: 267 pb	Enzima de restricción: <i>Bst</i> U I Sitio de digestión: CG / CG  Condiciones experimentales: Temperatura de digestión: 60° C Tiempo: 180 minutos  Fragmentos generados: Alelo Pro12Pro: 267 pb Alelo Pro12Ala: 267, 224, 43 pb Alelo Ala12Ala: 224, 43 pb.

como el valor energético de la misma<sup>17,19</sup>. El ETA fue calculado utilizándose la diferencia entre el gasto de energía postprandial y en ayuno, reflejando el aumento en la producción energética resultante de la administración de la dieta, la cual se relaciona como el valor energético de la misma<sup>17,19</sup>.

Fue realizado el balance de energía y de nutrientes utilizados en el período postprandial<sup>20</sup>.

También se evaluó el porcentaje de la energía ingerida utilizada en el período postprandial (ENUTIL) [(Gasto energético postprandial (kcal) x 100) / calorías totales de la dieta ingerida (kcal)].

#### *Evaluación de la Composición Corporal*

Las mujeres fueron pesadas utilizándose balanza electrónica microdigital (Seca), con capacidad de 150 kg y precisión de 100 g. La talla fue determinada utilizándose antropómetro vertical milimetrado de la balanza, con escala de 0,5 cm<sup>21,22</sup>. Se calculó el IMC o índice de Quetelet<sup>23</sup>, clasificando según WHO (1998)<sup>24</sup>.

El método de bioimpedancia eléctrica (BIA) (Biodynamics modelo 310)<sup>25</sup> fue utilizado para la evaluación del agua corporal total (ACT), estimándose indirectamente la MLG y después la GCT<sup>18,25-28</sup>.

Fue establecida la relación entre las circunferencias de la cintura y de la cadera<sup>29-31</sup>. También fue evaluada la circunferencia de la cintura, siendo relacionada con los riesgos de comorbidad<sup>24</sup>.

#### *Determinación de los niveles séricos de insulina, leptina e triglicéridos*

La determinación de los niveles de insulina en el suero<sup>32</sup> se levó a cabo por radioinunoensaio (RIA)<sup>18</sup>

utilizándose el kit Coat-A-Count® Insulin (Diagnostic Products Corporation).

La determinación de los niveles de leptina en el suero se llevó a cabo por inmunoradiométrico (IRMA)<sup>33</sup>, utilizándose el kit Active™ Human Leptin IRMA (DSL-23100) (Diagnostic Systems Laboratories, Inc).

La concentración sérica de triglicéridos fue determinada por medio de la reacción enzimática colorimétrica con el método GPO/PAP<sup>18,34</sup>, medida fotométricamente (Cobas Mira).

#### *Análisis moleculares*

El DNA genómico fue aislado de las células blancas en muestras sanguíneas por extracción orgánica (fenol/clorofórmio)<sup>14</sup>, basada en la centrifugación en gradiente de densidad.

Se incubó 100  $\mu$ L de la suspensión conteniendo las células blancas extraídas en 25  $\mu$ L de proteinase K (1 mg/mL) y 25  $\mu$ L de solución de lise, conteniendo Tris 1 mol/L pH 7,5, SDS 20%, EDTA 0,5 mol/L y agua hasta completar el volumen. Se realizó la purificación de la muestra, adicionándose 180  $\mu$ L de la mistura fenol:clorofórmio:álcool isoamílico (25:24:1), siguiéndose la centrifugación a 13.200 g<sub>max</sub> durante 3 minutos. Enseguida 180  $\mu$ L de la mistura clorofórmio:álcool isoamílico (24:1) con centrifugación a 13.200 g<sub>max</sub> durante 3 minutos. Posteriormente, se acrescentó al sobrenadante conteniendo el DNA, 15  $\mu$ L de acetato sódico 3 mol/L y 500  $\mu$ L de etanol absoluto. Las muestras fueron incubadas a -80° C por aproximadamente 1 hora para la precipitación del DNA. Después de la retirada de las muestras, las mismas fueron centrifugadas durante 30 minutos a 13.200 g<sub>max</sub>. El DNA precipitado fue lavado con 1 mL de etanol 70%, siguiéndose la cen-

trifugación durante 10 minutos a 13.200g<sub>max</sub>. El pelete fue dehidratado a temperatura ambiente durante 15 minutos en desecador y se adicionó 100 µL de agua autoclavada hasta la resuspensión completa del DNA.

Las muestras fueron cantificadas en espectrofotómetro a 260, 270, 280 y 310 nm y mantenidas a -20° C.

En la tabla I se presentan las condiciones experimentales utilizadas para la evaluación del gen PPARγ2, por medio de la detección de los alelos Pro12Pro, Pro12Ala y Ala12Ala del gen PPARγ2, por medio de la reacción en cadena de la DNA polimerasa (PCR)<sup>35</sup>, siguiéndose de la digestión enzimática del DNA.

Tras el preparo de la muestra, adicionada de la mezcla de PCR, conteniendo el tampón 10X, MgCl<sub>2</sub>, dNTPs, primer 1 (senso), primer 2 (antisenso) y agua, se llevó las mismas al termociclador en las siguientes condiciones: desnaturalización inicial de 5 minutos a 94 °C, 35 ciclos que comprendieron la desnaturalización por 30 segundos a 94 °C, anelamiento por 30 segundos a 59 °C y extensión por 30 segundos a 72 °C, finalizando con extensión durante 10 minutos a 72° C.

Se retiró 10 µL del producto de la PCR, lo cual fue mezclado en 2 µL de tampón de corrida preparado con xileno cianol y azul de bromofenol, glicerol y agua. Los fragmentos amplificados fueron visualizados en geles de agarosa a un 1,5%, corados con 2 µL de brometo de etidio en gel conteniendo 55 mL de TBE 1x.

También se utilizó 10 µL del producto de la PCR para la digestión con la enzima *Bst*U I a 60 °C por 180 minutos. Los fragmentos generados fueron visualizados en geles de agarosa a un 2,3%, corados con 2 µL brometo de etidio en gel conteniendo 55 mL de TBE 1x.

En la tabla II están presentadas las condiciones experimentales utilizadas para la evaluación del gen β<sub>2</sub>-adrenérgico, por medio de la detección de los alelos Gln27Gln, Gln27Glu y Glu27Glu del gen β<sub>2</sub>-adrené-

rgico, por medio de la PCR<sup>35</sup>, siguiéndose la digestión enzimática del DNA.

Las condiciones de la PCR fueron las mismas utilizadas para el gen PPAR<sub>γ</sub>2.

Se utilizó 10 µL del producto de la PCR para ser digerido por la enzima *Ita* I a 37°C por 180 minutos. Los fragmentos generados fueron visualizados en geles de agarosa a un 2,3%, corados con 2 µL de brometo de etidio en gel contendo 55 mL de TBE 1x.

### Análisis estadísticos

Las variables fueron agrupadas según los polimorfismos de los genes PPARγ2 y β<sub>2</sub>-adrenérgico y analizadas como media y error estándar de la media.

Los análisis de los parámetros dietéticos, metabólicos, bioquímicos y de composición corporal fueron realizados utilizándose el delineamiento enteiramente casualizado con 4 tratamientos (A – alelo Pro12Pro en el gen PPARγ2 y Gln27Gln en el β<sub>2</sub>-adrenérgico; B – Pro12Pro en el gen PPARγ2 y Gln27Glu en el gen β<sub>2</sub>-adrenérgico, C – Pro12Pro en el gen PPARγ2 y Glu27Glu en el gen β<sub>2</sub>-adrenérgico, y D – Pro12Ala en el gen PPARγ2 y Gln27Glu en el gen β<sub>2</sub>-adrenérgico) y número distinto de repeticiones (20, 17, 13 e 6 observaciones en los grupos A, B, C e D, respectivamente), debido a la variación en la combinación de algunos alelos. Los datos fueron interpretados por medio de la ANOVA. Las diferencias entre las medias de los grupos fueron evaluadas por la prueba de Duncan, adoptándose el nivel de un 5% de probabilidad.

La prueba de T de student fue utilizada para comparaciones pareadas, para evaluar los cambios en las variables dietéticas, metabólicas, bioquímicas y de composición corporal antes y después del tratamiento dietético, a los niveles de un 5% y un 1% de probabilidad.

**Tabla II**  
Condiciones experimentales para la detección de los alelos Gln27Gln, Gln27Glu y Glu27Glu del gen β<sub>2</sub>-adrenérgico

PCR	Digestión enzimática
GENBANK: Y0010637 Localización del polimorfismo: Codon 27: c → g; Gln (CAG) → Glu (GAG) Primeres: Senso: 5' CCGCCGTGGGTCCGCC 3' (16 nucleotideos) Antisenso: 5' CCATGACCAGATCAGCAGCAC 3' (18 nucleotideos) Condiciones de ciclaje: Temperatura de anelamiento: 65° C Temperatura y tiempo de desnaturación: 94° C / 5 min Temperatura y tiempo de extensión: 72° C / 30 segundos N° de ciclos: 35 [DNA]: 200 ng/µL Fragmento generado: 310 pb	Enzima de restricción: <i>Ita</i> I Sitio de digestión: GC / NGC (N = una base) Condiciones experimentales: Temperatura de digestión: 37° C Tiempo: 180 minutos  Fragmentos generados: Gln27Gln: 171, 84, 55 pb Gln27Glu: 226, 171, 84, 55 pb Glu27Glu: 226, 84 pb

Se utilizó la prueba t para estimar los coeficientes de correlación de Pearson de las variables presentadas anteriormente, adoptándose los valores de r superiores a 0,50 y  $p < 0,05$ .

Los análisis estadísticos fueron desarrollados utilizando el "software" SAEG (UFV).

## Resultados y discusiones

### *Frecuencia del Polimorfismo de los Genes PPAR $\gamma$ 2 y $\beta_2$ -Adrenérgico*

Fue verificado que un 16,67% de las mujeres evaluadas presentaban los alelos Pro12Ala y Ala12Ala, y un 83,33% presentaban el alelo Pro12Pro en el gen PPAR $\gamma$ 2. Debido a la baja frecuencia del alelo Ala12Ala, se agrupó las mujeres con los alelos Pro12Ala y Ala12Ala en solamente un grupo, lo cual caracterizó las mujeres que presentaba por lo menos un alelo alanina en la posición 12, o sea, el variante genético<sup>9</sup>.

Para el gen  $\beta_2$ -adrenérgico se verificó que un 40%, un 23,33% y un 36,67% de las mujeres presentaron los alelos Gln27Glu, Glu27Glu y Gln27Gln, respectivamente.

Considerándose la combinación de los genes estudiados, se avalió un total de 56 mujeres, pues el grupo con los alelos Pro12Ala en el gen PPAR $\gamma$ 2 y Gln27Gln en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico era compuesto solamente por dos mujeres, no siendo posible los análisis. Lo mismo ocurrió con el grupo que presentaba el variante Ala12Ala en el gen PPAR $\gamma$ 2 combinado con el variante Gln27Glu en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico y Pro12Ala en el gen PPAR $\gamma$ 2 combinado con el variante Glu27Glu en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico, los cuales presentaron solamente una mujer por grupo. Se observó la frecuencia de un 35,71% de los alelos Pro12Pro y Gln27Gln (grupo A), un 30,36% de los alelos Pro12Pro y Gln27Glu (grupo B), un 23,21% de los alelos Pro12Pro y Glu27Glu (grupo C) y un 10,71% de los alelos Pro12Ala y Gln27Glu (grupo D).

La evaluación del polimorfismo en el gen PPAR $\gamma$ 2, realizada por la técnica de PCR, generó un fragmento con 267 pb. Siguiéndose la digestión en presencia de la enzima *Bst*U-I se observó la formación de 3 patrones diferentes: Pro12Pro, con un fragmento de 270 pares de bases (pb); Pro12Ala con 270, 227 y 43 pb; y Ala12Ala con 227 y 43 pb.

La evaluación del polimorfismo en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico, utilizándose la PCR, generó un fragmento amplificado con 310 pb. La digestión de este fragmento en presencia de la enzima *Ita* I produjo 3 patrones distintos: Gln27Glu, con 226, 171, 84 y 55 pb; Glu27Glu con 226 y 84pb; y Gln27Gln con 171, 84 y 55 pb.

### *Efecto de los Macronutrientes de la Dieta en el Metabolismo Energético y en la Composición Corporal*

La ingesta de proteínas, hidratos de carbono y lípidos fue de un 17,87%, 48,80% y 33,06% en relación al valor

calórico total de la dieta, respectivamente. La dificultad en el seguimiento de la dieta es verificado en la población evaluada, ya que la ingesta de lípidos y hidratos de carbono sencillos es elevada y la adhesión al programa dietético en individuos de vida libre es difícil.

No fueron encontradas diferencias significativas entre los grupos cuanto a la ingesta de macronutrientes y las variables metabólicas basales, obtenidas antes y después de la dieta experimental. Cuanto a los ácidos grasos, evaluados como el porcentaje en relación al total de lípidos de la dieta, se observó que la ingesta de AGMI fue elevada antes ( $60,42 \pm 0,75\%$ ) y después de la dieta ( $62,36 \pm 0,90\%$ ), debido al alto consumo de aceite de oliva (tabla III).

Considerándose el período postprandial, el grupo D presentó mayor ENUTIL, comparado con los demás (tabla III). Según LUAN y cols. (2001)<sup>38</sup>, evaluando individuos normales, verificaron que la presencia del alelo Pro12Ala en el gen PPAR $\gamma$ 2 refleja en la reducción de la adiposidad, después de la ingesta de dietas ricas en AGPI y, considerándose que algunos derivados de los ácidos grasos son ligantes del PPAR, se espera que estimulen más efectivamente la adipogénesis en Pro12Pro, comparados con Pro12Ala.

Como dicho anteriormente, la dieta ofrecida en el período preprandial presentaba alto contenido de AGS y se suponen que los AGPI no provocarían lo mismo efecto en las mujeres que poseen el alelo alanina en el gen PPAR $\gamma$ 2, comparadas con aquellas que poseen el alelo prolina. Sin embargo, no se puede afirmar que el AGS favorecería la pérdida de peso en el primer grupo. Debido la falta de datos que demuestren la posible interacción entre los dos genes evaluados, se convierte importante proponer un estudio del efecto del tipo de ácido graso sobre las diferentes combinaciones de alelos, además del aumento del tamaño de la muestra.

No se observó diferencia significativa en los niveles de triglicéridos, insulina y leptina ( $p > 0,05$ ), entre los grupos.

Nuestros resultados difieren del estudio realizado por DEEB y cols. (1998)<sup>12</sup>, que evaluó hombres y mujeres adultos de peso normal, donde la presencia del variante en el gen PPAR $\gamma$ 2 fue relacionada con la reducción de la concentración de insulina en ayuno. Sin embargo, estos autores evaluaron solamente el gen PPAR $\gamma$ 2.

No hubo diferencia ( $p > 0,05$ ) en la edad, el IMC, la relación cintura y cadera (C/C), la circunferencia de la cintura (CC), el porcentaje de GCT y MLG, entre los grupos. Los parámetros de composición corporal obtenidos después de la dieta, como el IMC, C/C, CC, GCT, MLG y pérdida de peso tampoco difirieron entre los grupos ( $p > 0,05$ ).

Estudios realizados por BEARMER y cols. (1998)<sup>39</sup> con 517 hombres y mujeres obesos; DEEB y cols. (1998)<sup>12</sup> con 333 adultos de peso normal; VALVE y cols. (1999)<sup>18</sup> con 170 individuos con sobrepeso y obesidad; MEIRHAEGHE y cols. (2000)<sup>40</sup> con 839 individuos de peso normal; y LUAN y cols. (2001)<sup>38</sup> con 592

**Tabla III**

Valores medios de las variables dietéticas, metabólicas, antropométricas y de composición corporal, obtenidos antes y después de la dieta experimental, en mujeres Pro12Pro y Gln27Gln (A), Pro12Pro y Gln27Glu (B), Pro12Pro y Glu27Glu (C) y Pro12Ala y Gln27Glu (D)

Grupos/variables	Antes de la dieta experimental				Después de la dieta experimental			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Energía (kcal)	2.256,28 <sup>a</sup>	2.185,98 <sup>a</sup>	2.059,95 <sup>a</sup>	2.097,39 <sup>a</sup>	1.417,78 <sup>a</sup>	1.414,40 <sup>a</sup>	1.347,02 <sup>a</sup>	1.632,13 <sup>a</sup>
Proteínas (%)	17,94 <sup>a</sup>	18,37 <sup>a</sup>	19,65 <sup>a</sup>	19,07 <sup>a</sup>	17,76 <sup>a</sup>	17,46 <sup>a</sup>	18,01 <sup>a</sup>	18,88 <sup>a</sup>
Lípidos (%)	42,59 <sup>a</sup>	43,87 <sup>a</sup>	41,37 <sup>a</sup>	44,53 <sup>a</sup>	32,34 <sup>a</sup>	35,08 <sup>a</sup>	30,70 <sup>a</sup>	33,82 <sup>a</sup>
HC (%)	39,31 <sup>a</sup>	37,71 <sup>a</sup>	38,75 <sup>a</sup>	36,16 <sup>a</sup>	50,08 <sup>a</sup>	47,36 <sup>a</sup>	50,23 <sup>a</sup>	47,17 <sup>a</sup>
C/S	1,1565 <sup>a</sup>	1,2780 <sup>a</sup>	1,4585 <sup>a</sup>	1,0945 <sup>a</sup>	1,3753 <sup>a</sup>	1,1542 <sup>a</sup>	1,2166 <sup>a</sup>	1,3615 <sup>a</sup>
AGS (%)	28,66 <sup>a</sup>	27,07 <sup>a</sup>	28,97 <sup>a</sup>	26,19 <sup>a</sup>	23,58 <sup>a</sup>	22,31 <sup>a</sup>	25,22 <sup>a</sup>	26,03 <sup>a</sup>
AGMI (%)	60,77 <sup>a</sup>	60,89 <sup>a</sup>	58,91 <sup>a</sup>	61,12 <sup>a</sup>	62,58 <sup>a</sup>	63,95 <sup>a</sup>	61,56 <sup>a</sup>	61,37 <sup>a</sup>
AGPI (%)	10,57 <sup>a</sup>	12,03 <sup>a</sup>	12,12 <sup>a</sup>	12,69 <sup>a</sup>	13,84 <sup>a</sup>	13,73 <sup>a</sup>	13,22 <sup>a</sup>	12,60 <sup>a</sup>
S/I	0,4198 <sup>a</sup>	0,3957 <sup>a</sup>	0,4867 <sup>a</sup>	0,3686 <sup>a</sup>	0,3185 <sup>a</sup>	0,2917 <sup>a</sup>	0,3513 <sup>a</sup>	0,3645 <sup>a</sup>
GEB (kcal.min <sup>-1</sup> )	1,1956 <sup>a</sup>	1,1492 <sup>a</sup>	1,2248 <sup>a</sup>	1,3140 <sup>a</sup>	1,1178 <sup>a</sup>	1,0588 <sup>a</sup>	1,1541 <sup>a</sup>	1,1574 <sup>a</sup>
CRNPB (VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> )	0,8129 <sup>a</sup>	0,8074 <sup>a</sup>	0,8281 <sup>a</sup>	0,7860 <sup>a</sup>	0,8362 <sup>a</sup>	0,7785 <sup>a</sup>	0,8186 <sup>a</sup>	0,7813 <sup>a</sup>
OXBPTN (g.min <sup>-1</sup> )	0,0467 <sup>a</sup>	0,0449 <sup>a</sup>	0,0487 <sup>a</sup>	0,0369 <sup>a</sup>	0,0509 <sup>a</sup>	0,0403 <sup>a</sup>	0,0356 <sup>a</sup>	0,0389 <sup>a</sup>
OXBLIP (g.min <sup>-1</sup> )	0,0657 <sup>a</sup>	0,0660 <sup>a</sup>	0,0611 <sup>a</sup>	0,0880 <sup>a</sup>	0,0655 <sup>a</sup>	0,0700 <sup>a</sup>	0,0647 <sup>a</sup>	0,0772 <sup>a</sup>
OXBCHO (g.min <sup>-1</sup> )	0,0875 <sup>a</sup>	0,0826 <sup>a</sup>	0,1031 <sup>a</sup>	0,0761 <sup>a</sup>	0,0648 <sup>a</sup>	0,0581 <sup>a</sup>	0,0921 <sup>a</sup>	0,0603 <sup>a</sup>
ENUTIL (%)	27,35 <sup>b</sup>	27,41 <sup>b</sup>	28,25 <sup>b</sup>	30,63 <sup>a</sup>	-	-	-	-
CRNPPP (VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> )	0,7811 <sup>a</sup>	0,7452 <sup>a</sup>	0,7767 <sup>a</sup>	0,7541 <sup>a</sup>	-	-	-	-
ETA (%)	2,3692 <sup>a</sup>	2,5695 <sup>a</sup>	2,0947 <sup>a</sup>	2,8735 <sup>a</sup>	-	-	-	-
OXPLIP (%)	15,05 <sup>a</sup>	16,80 <sup>a</sup>	15,71 <sup>a</sup>	19,67 <sup>a</sup>	-	-	-	-
OXPPCHO (%)	204,20 <sup>a</sup>	136,35 <sup>a</sup>	206,62 <sup>a</sup>	139,09 <sup>a</sup>	-	-	-	-
TG (mg.dL <sup>-1</sup> )	97,85 <sup>a</sup>	84,81 <sup>a</sup>	93,15 <sup>a</sup>	77,67 <sup>a</sup>	-	-	-	-
Insulina (μIU.mL <sup>-1</sup> )	11,12 <sup>a</sup>	12,97 <sup>a</sup>	12,26 <sup>a</sup>	11,63 <sup>a</sup>	-	-	-	-
Leptina (ng.mL <sup>-1</sup> )	82,71 <sup>a</sup>	79,44 <sup>a</sup>	77,75 <sup>a</sup>	65,78 <sup>a</sup>	-	-	-	-
IMC (kg.m <sup>2</sup> )	37,98 <sup>a</sup>	35,87 <sup>a</sup>	38,27 <sup>a</sup>	40,38 <sup>a</sup>	35,28 <sup>a</sup>	32,73 <sup>a</sup>	36,08 <sup>a</sup>	37,16 <sup>a</sup>
Relación C/C	0,8213 <sup>a</sup>	0,8456 <sup>a</sup>	0,8598 <sup>a</sup>	0,8301 <sup>a</sup>	0,8122 <sup>a</sup>	0,8280 <sup>a</sup>	0,8350 <sup>a</sup>	0,8162 <sup>a</sup>
CC (cm)	102,26 <sup>a</sup>	100,23 <sup>a</sup>	106,22 <sup>a</sup>	107,70 <sup>a</sup>	96,63 <sup>a</sup>	92,70 <sup>a</sup>	101,01 <sup>a</sup>	99,60 <sup>a</sup>
GCT (%)	47,00 <sup>a</sup>	45,78 <sup>a</sup>	46,83 <sup>a</sup>	49,22 <sup>a</sup>	44,26 <sup>a</sup>	42,37 <sup>a</sup>	44,47 <sup>a</sup>	45,38 <sup>a</sup>
MLG (%)	53,52 <sup>a</sup>	54,40 <sup>a</sup>	54,01 <sup>a</sup>	51,85 <sup>a</sup>	55,75 <sup>a</sup>	57,63 <sup>a</sup>	55,53 <sup>a</sup>	54,62 <sup>a</sup>
Pérdida de peso (kg)	-	-	-	-	6,95 <sup>a</sup>	8,09 <sup>a</sup>	5,65 <sup>aa</sup>	8,00 <sup>a</sup>

\* Medias seguidas por la misma letra en la línea, antes y después de la dieta experimental, no difieren a un 5% de probabilidad, por la prueba de Duncan.

Leyenda: HC – hidratos de carbono; C/S – relación entre hidratos de carbono complejos y sencillos; AGS – ácidos grasos saturados; AGMI – ácidos grasos monoinsaturados; AGPI – ácidos grasos polinsaturados; S/I – relación entre ácidos grasos saturados e insaturados; GEB – gasto energético basal; CRNPB – cociente respiratorio no proteico basal; OXBPTN – oxidación basal de proteínas; OXBLIP – oxidación basal de lípidos; OXBCHO – oxidación basal de hidratos de carbono; ENUTIL – energía ingerida utilizada en el período postprandial; CRNPPP – cociente respiratorio no proteico postprandial; ETA – efecto termogénico de los alimentos; OXPLIP – oxidación postprandial de lípidos; OXPPCHO – oxidación postprandial de hidratos de carbono; TG – triglicéridos; IMC – índice de masa corporal; C/C – relación cintura cadera; CC – circunferencia de la cintura; GCT – grasa corporal total; MLG – masa libre de grasa.

individuos de peso normal, mostraron resultados diferentes al considerarse la relación entre el variante del gen PPARγ y la obesidad, puesto que algunos demuestran aumento significativo en el IMC y en la CC en individuos con el polimorfismo Pro12Ala, mientras otros relatan que el variante está asociado con menor IMC. Por otro lado, Mori y cols. (1998)<sup>9</sup>, evaluando 215 hombres japoneses obesos y de peso normal, no detectaron diferencias significativas en el IMC y en el área de grasa subcutánea y visceral o distribución de la grasa corporal total estimada por la C/C, entre hombres con y sin el variante genético. Por lo tanto, la sustitución Pro12Ala no parece alterar la cantidad o la distri-

bución de la grasa acumulada. Los autores no confirman que el variante no pueda contribuir en el fenotipo relacionado con la obesidad y que el mismo no pueda variar debido a la interacción de factores genéticos, ambientales y sexuales.

Además del menor IMC asociado con el alelo alani- na en el PPARγ, Deeb y cols. (1998)<sup>12</sup>, en estudio reali- zado con hombres y mujeres, observaron que el mismo está asociado a niveles más bajos de insulina en ayuno y mayor sensibilidad a la hormona, independiente del sexo. También en estudio realizado con individuos ancianos, se observó que aquellos con genotipo Ala12Ala presentaron menor IMC, insulina en ayuno y

**Tabla IV**

*Diferencias entre las medias de energía, proteínas, lípidos y hidratos de carbono, antes e después de la dieta experimental, en mujeres Pro12Pro y Gln27Gln (A), Pro12Pro y Gln27Glu (B), Pro12Pro y Glu27Glu (C), y Pro12Ala y Gln27Glu (D)*

Variables / grupo	A	B	C	D
Energía (kcal)	-838,51**	-771,58**	-712,95**	-465,26*
Proteínas (%)	-0,1821 <sup>n.s.</sup>	-0,90 <sup>n.s.</sup>	-1,64 <sup>n.s.</sup>	-0,19 <sup>n.s.</sup>
Lípidos (%)	-10,24**	-8,79**	-10,68**	-10,70*
Hidratos de carbono (%)	+10,76**	+9,64**	+11,48**	+11,01*
AGS (%)	-5,08**	-4,75**	-3,75 <sup>n.s.</sup>	-0,16 <sup>n.s.</sup>
AGMI (%)	+1,81 <sup>n.s.</sup>	+3,06*	+2,65 <sup>n.s.</sup>	+0,25 <sup>n.s.</sup>
AGPI (%)	+3,27**	+1,69*	+1,10 <sup>n.s.</sup>	-0,089 <sup>n.s.</sup>
S/I	-0,10**	-0,10**	-0,14 <sup>n.s.</sup>	-0,004 <sup>n.s.</sup>
C/S	+0,22 <sup>n.s.</sup>	-0,12 <sup>n.s.</sup>	-0,24 <sup>n.s.</sup>	+0,27 <sup>n.s.</sup>
GEB (kcal.min <sup>-1</sup> )	-0,0777**	-0,0904**	-0,0706*	-0,1567 <sup>n.s.</sup>
CRNPB	+0,0234 <sup>n.s.</sup>	-0,0290 <sup>n.s.</sup>	-0,0095 <sup>n.s.</sup>	-0,0047 <sup>n.s.</sup>
OXBPTN (g.min <sup>-1</sup> )	+0,0042 <sup>n.s.</sup>	-0,0046 <sup>n.s.</sup>	-0,0131 <sup>n.s.</sup>	+0,0020 <sup>n.s.</sup>
OXBLIP (g.min <sup>-1</sup> )	-0,0002 <sup>n.s.</sup>	+0,0041 <sup>n.s.</sup>	+0,0036 <sup>n.s.</sup>	-0,0107 <sup>n.s.</sup>
OXBCHO (g.min <sup>-1</sup> )	-0,0226 <sup>n.s.</sup>	-0,0246 <sup>n.s.</sup>	-0,0110 <sup>n.s.</sup>	-0,0157 <sup>n.s.</sup>
IMC (kg.m <sup>2</sup> )	-2,69**	-3,14**	-2,19**	-3,23**
C/C	-0,0091 <sup>n.s.</sup>	-0,0176*	-0,0248**	-0,0139 <sup>n.s.</sup>
CC (cm)	-5,63**	-7,53**	-5,20**	-8,11**
GCT (%)	-2,75**	-3,41**	-2,36**	-3,83**
MLG (%)	+2,23**	+3,22**	+1,52 <sup>n.s.</sup>	+2,77*

<sup>n.s.</sup> No significativo; \*\* significativo al nivel de 1% de probabilidad, por la prueba t; \* significativo al nivel de un 5% de probabilidad, por la prueba t. Leyenda: AGS - ácidos grasos saturados; AGMI - ácidos grasos monoinsaturados; AGPI - ácidos grasos polinsaturados; relación entre ácidos grasos saturados e insaturados; relación entre hidratos de carbono complejos y sencillos; GEB - gasto energético basal; CRNPB - cociente respiratorio no proteico basal; OXBPTN - oxidación basal de proteínas, OXBLIP - oxidación basal de lípidos; OXBCHO - oxidación basal de hidratos de carbono; IMC - índice de masa corporal; C/C - relación entre las circunferencias de la cintura y de la cadera; CC - circunferencia de la cintura; GCT - grasa corporal total; MLG - masa libre de grasa.

TG, comparados con los genotipos Pro12Pro y Pro12Ala. Mientras que el variante Pro/Ala no se asoció con cambios en el peso corporal o en los niveles de insulina.

Basándose en el estudio citado anteriormente, se puede sugerir que el variante Pro12Ala presenta dominancia incompleta<sup>41</sup>, puesto que el fenotipo del heterocigoto es intermediario a los dos homocigotos. Sin embargo, considerándose la asociación de dos genes con funciones diferentes en el metabolismo lipídico, la relación entre ellos no podría ser discutida solamente con los datos expuestos.

Considerándose las medias de las variables, antes y después de la dieta experimental, en todos los grupos, se observó reducción significativa en la ingesta energética y de lípidos (%), y aumento en los hidratos de carbono ingeridos (%). Las proteínas (%) y la relación C/S no difirieron en los tres grupos ( $p > 0,05$ ). En el grupo A, hubo reducción en la ingesta de AGS (%) y en la relación S/I, y aumento en la ingesta de AGPI (%) ( $p < 0,01$ ), no habiendo diferencia cuanto a los AGMI (%) ingeridos. El grupo B presentó reducción en la ingesta de AGS (%) y relación S/I ( $p < 0,01$ ), y aumento en la ingesta de AGMI y AGPI (%) ( $p < 0,05$ ). En los grupos C y D no hubo diferencia en la ingesta de AGS, AGMI, AGPI (%) y relación S/I ( $p > 0,05$ ) (tabla IV).

Cuanto a las variables metabólicas, no hubo diferencia ( $p > 0,05$ ) en los valores del CRNPB, OXBPTN,

OXBLIP y OXBCHO en todos los grupos. Hubo reducción en el GEB en los grupos A, B ( $p < 0,01$ ) y C ( $p < 0,05$ ), no difiriendo en el grupo D (tabla IV).

Se observó reducción en el IMC, CC y GCT ( $p < 0,01$ ) en todos los grupos. La relación C/C redució en los grupos B ( $p < 0,05$ ) y C ( $p < 0,01$ ), no difiriendo en los demás ( $p > 0,05$ ) (tabla IV). Por lo tanto, la presencia del variante en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico, lo cual puede reducir la función lipolítica del gen, asociada con la ausencia del variante en el gen PPAR $\gamma$ 2, que presenta efecto lipogénico, resultó en reducción en la gordura corporal, tanto en la región abdominal cuanto en la cadera. Al contrario fue observado en los grupos que presentaron el variante alanina en el gen PPAR $\gamma$ 2 y ausencia del alelo variante en ambos los genes, los cuales presentaron solamente reducción significativa en el área de la cintura.

El porcentual de MLG aumentó en los grupos A, B ( $p < 0,01$ ) y D ( $p < 0,05$ ), no habiendo diferencia en el grupo C ( $p > 0,05$ ). Podemos observar que la reducción en la GCT en los grupos A y B fue proporcional al aumento de la MLG. Al contrario fue observado en los grupos C y D, pues la reducción en la GCT fue superior al aumento en la MLG (tabla IV). Durante un programa de pérdida de peso ocurre reducción en la MLG (kg), lo que resulta en reducción del GEB, pues éste compartimiento corporal encuéntrase relacionado con el mecanismo de regulación del metabolismo energético.



El mantenimiento de la MLG, durante la pérdida de peso, es importante en la preservación de la integridad esquelética y mantenimiento de la capacidad funcional. En el caso de obesos, comparados con individuos normales, la MLG se presenta aumentada en cantidad, pero con baja densidad y reducción de la eficiencia, debido a baja capilarización, reducción de las mitocondrias y consecuente perjuicio de la capacidad de trabajo<sup>42</sup>. Por lo tanto, a pesar del mayor GEB en obesos, comparados con los individuos normales, el gasto por unidad de masa corporal o la tasa metabólica basal (TMB) se encuentra reducida en los obesos.

Según Wolff (1997)<sup>43</sup>, cuando la GCT se encuentra por encima de un 10% del peso usual, existe aumento en el gasto energético en aproximadamente 10 kcal. kg<sup>-1</sup>.día<sup>-1</sup> sobre la MLG.

En todos los grupos, considerándose los datos anteriores a la dieta experimental, el IMC fue positivamente correlacionado con la GCT ( $p < 0,01$ ) y CC ( $p < 0,01$ ) y negativamente correlacionado con el porcentaje de MLG ( $p < 0,01$ ). El CRNPB se correlacionó positivamente con la OXBCHO en los grupos A, B, C ( $p < 0,01$ ) y D ( $p < 0,05$ ) y negativamente con la OXBLIP en los grupos A, B y C ( $p < 0,01$ ). En el grupo D, la correlación negativa entre el CRNPB y la OXBLIP no fue significativa ( $p > 0,05$ ) (tablas V, VI, VII, VIII).

El cociente respiratorio (CR) refleja la oxidación de nutrientes, siendo considerado un índice metabólico que predice la ganancia de peso<sup>30</sup>. El mismo varía según la mezcla de macronutrientes que están siendo metabolizados, siendo igual a 1, 0,70, 0,82 y 0,85 para hidratos de carbono, lípidos, proteínas y dieta mixta, respectivamente<sup>17,44</sup>. En individuos que ingieren dietas ricas en lípidos y pobres en hidratos de carbono, alcohólicos y diabéticos en período posabsortivo, el CR es inferior o igual a 0,7<sup>45</sup>.

Considerándose el grupo Pro12Pro / Gln27Gln (A), se observó que la energía habitual ingerida, o sea, antes de la dieta experimental se correlacionó positivamente con la OXBCHO ( $p < 0,01$ ). La relación S/I también se correlacionó positivamente con el CRNPB ( $p < 0,01$ ), o sea, el tipo de ácido graso puede presentar influencia en la reducción de la OXBLIP (tabla V).

El GEB se correlacionó positivamente con el IMC ( $p < 0,01$ ), OXBLIP ( $p < 0,01$ ) y OXPPLIP ( $p < 0,01$ ). El IMC se correlacionó positivamente con los niveles séricos de leptina ( $p < 0,01$ ) y con la OXBLIP ( $p < 0,01$ ), mientras que los niveles séricos de leptina también presentaron correlación positiva con la OXBLIP y OXPPLIP ( $p < 0,01$ ) y negativa con el ETA ( $p < 0,01$ ) (tabla V).

La oxidación de lípidos refleja la reducción del ETA. Labayen y cols. (1999)<sup>19</sup> relataron que el aumento postprandial del gasto de energía es prácticamente debido al metabolismo de hidratos de carbono, tanto en individuos sometidos a dietas ricas en hidratos de carbono, cuanto en individuos con dietas ricas en lípidos. Según Thiébaud y cols. (1983)<sup>46</sup>, la termogénesis indu-

cida por un gramo de glucosa almacenada corresponde a un 12%. El síntesis de ácidos grasos a partir de la glucosa, y la termogénesis de los aminoácidos y de los lípidos corresponden a un 26, 25 y 2% del contenido energético, respectivamente<sup>47</sup>. Por lo tanto, entre los macronutrientes, los lípidos son los que menos estimulan el gasto energético.

Según Nagy y cols. (1996)<sup>48</sup>, la oxidación de lípidos fue negativamente correlacionada con la GCT en hombres, no habiendo diferencia significativa entre las mujeres, siendo afectada por el género. Sin embargo, éste estudio no consideró la presencia de polimorfismos genéticos y se sabe que la capacidad oxidativa se relaciona con la misma.

Los niveles séricos de TG se correlacionaron positivamente ( $p < 0,01$ ) con los niveles de insulina en ayuno. Se sabe que la insulina es una hormona anabólica que promueve la deposición de lípidos en el tejido adiposo. Sin embargo, los individuos obesos presentan resistencia a la acción de ésta hormona, lo que puede resultar en aumento de los niveles de TG en la sangre.

Después de la dieta experimental, el grupo A presentó la CC positivamente correlacionada con la ingesta de lípidos ( $p < 0,01$ ), y la GCT negativamente correlacionada con la ingesta de hidratos de carbono ( $p < 0,01$ ). El aumento de la relación C/S también fue positivamente correlacionada con el GEB ( $p < 0,01$ ), relación S/I ( $p < 0,01$ ) y OXBCHO ( $p < 0,01$ ). Considerándose que el GEB se correlacionó positivamente con el IMC ( $p < 0,01$ ), CC ( $p < 0,01$ ) y GCT ( $p < 0,01$ ), se puede sugerir que las mujeres con mayor masa corporal presentaron mayor ingesta de lípidos saturados y hidratos de carbono complejos, presentando aumento en la OXBCHO (tabla V).

Cuanto al grupo B (Pro12Pro / Gln27Gln) fue observado que la ingesta habitual de AGMI se correlacionó positivamente con la ingesta de hidratos de carbono ( $p < 0,01$ ). La relación C/S se correlacionó negativamente con la oxidación basal de proteínas ( $p < 0,05$ ) y ETA ( $p < 0,01$ ). La insulina sérica presentó correlación positiva con la CC ( $p < 0,01$ ), el ETA ( $p < 0,05$ ) y los TG séricos ( $p < 0,05$ ) (tabla VI). La insulina es una hormona que estimula la termogénesis por medio del aumento de los niveles de noradrenalina en la sangre y la actividad del nervio simpático muscular<sup>49</sup>. En muchos casos, la insulina se encuentra aumentada en individuos obesos, pero los mismos pueden presentar resistencia a la acción de la hormona. La correlación positiva existente entre los niveles de insulina y el ETA puede reflejar el efecto antilipolítico de esta hormona. Se sugiere reducción en la oxidación de lípidos en mujeres con mayor masa corporal.

Sin embargo, el GEB y la CC se correlacionaron positivamente con la ENUTIL ( $p < 0,01$ ). El CRNPPP se correlacionó positivamente con la OXPCHO ( $p < 0,01$ ) y no se correlacionó con la OXPPLIP ( $p > 0,05$ ), sugiriéndose que el mayor gasto de energía postprandial se derivó de los hidratos de carbono (tabla VI).

**Tabla V**

*Estimativa de los coeficientes de correlación de las variables dietéticas, metabólicas y antropométricas, obtenidas antes y después de la dieta experimental, en mujeres Pro12Pro y Gln27Gln (grupo A)*

<i>Antes de la dieta experimental</i>		<i>Después de la dieta experimental</i>	
IMC – GCT	<b>0,9165**</b>	IMC – GEB	0,6780**
IMC – CC	<b>0,9017**</b>	IMC – CC	0,9196**
IMC – MLG	-0,8805**	IMC – GCT	0,8871**
IMC – GEB	0,7164**	CC – LÍPIDOS	<b>0,5218**</b>
IMC – LEPTINA	0,7090**	GCT – AGPI	<b>-0,5545**</b>
IMC – OXBLIP	<b>0,5030*</b>	GCT – CHO	<b>-0,5252**</b>
CRNPB – OXBCHO	<b>0,8550**</b>	C/S – GEB	<b>0,6199**</b>
CRNPB – OXBLIP	<b>-0,7697**</b>	C/S – S/I	<b>0,5415**</b>
CRNPB – S/I	<b>0,5188**</b>	C/S – OXBCHO	<b>0,5548**</b>
GEB – OXBLIP	<b>0,7315**</b>		
GEB – OXPPLIP	<b>0,6462**</b>		
CRNPPP – OXPPLIP	-0,7561**		
LEPTINA – OXBLIP	<b>0,6691**</b>		
LEPTINA – OXPPLIP	0,5410**		
C/S – LÍPIDOS	0,5140*		

\* Significativo a un 5% de probabilidad, por la prueba t; \*\*significativo a 1% de probabilidad, por la prueba t.

Leyenda: IMC – índice de masa corporal; GCT – grasa corporal total; CC – circunferencia de la cintura; MLG – masa libre de grasa; CRNPB – cociente respiratorio no proteico basal; OXBCHO – oxidación basal de hidratos de carbono; OXBLIP – oxidación basal de lípidos; AGMI – ácidos grasos monoinsaturados; CHO – hidratos de carbono; C/S – relación entre los hidratos de carbono complejos y sencillos; GEB – gasto energético basal; CRNPPP – cociente respiratorio postprandial; OXPPLIP – oxidación postprandial de lípidos; S/I – relación entre los ácidos grasos saturados e insaturados; AGPI – ácidos grasos poliinsaturados.

La leptina sérica se correlacionó positivamente con la GCT y el GEB ( $p < 0,01$ ) (tabla VI). Considine y cols. (1996)<sup>50</sup>, Jeanrenaud y Jeanrenaud (1996)<sup>51</sup>, CONSIDINE (1997)<sup>52</sup> y Raben y Astrup (2000)<sup>53</sup>, relataron que en humanos la leptina se encuentra asociada con el peso corporal, IMC y GCT. De esta forma, la leptina envía informaciones al SNC sobre la cantidad de energía almacenada en el tejido adiposo<sup>52, 54-59</sup>. Sin embargo, Dubuc y cols. (1998)<sup>60</sup> relatan que otros factores, además de la GCT, determinan las concentraciones séricas de leptina.

La relación S/I se correlacionó positivamente con la OXBCHO ( $p < 0,01$ ) (tabla VI), por lo tanto el aumento en la ingesta de AGS estuvo asociada con la menor oxidación de lípidos.

En el 9º Congreso Internacional de Obesidad, Ailhaud (2002)<sup>61</sup> relató que los ácidos grasos de cadena larga, particularmente el ácido linoléico (serie 6) son más adipogénicos, comparados con el ácido  $\alpha$ -linolénico (serie 3), pues producen una señal que es traducida para las moléculas que actúan como hormonas lipogénicas, favoreciendo la diferenciación de las células precursoras adiposas, o sea, promueve la activación de los PPARs. Astrup (2002)<sup>62</sup> también relató el papel de los ácidos grasos en la pérdida de grasa corporal, puesto que la mayor ingesta de AGMI resulta en mayor pérdida de grasa abdominal, siendo más eficiente que los AGPI. Por otro lado, Champagne (2002)<sup>63</sup> relató que la dieta mediterránea presenta aproximadamente un 37% de lípidos, siendo un 21% de AGMI, y que la ingesta de la misma conteniendo hasta un 30% del valor energético total (VET) de lípidos, fue menos eficiente en la pér-

didada de peso, comparada con la dieta conteniendo hasta un 30% del VET de lípidos originados de la manteca de cacahuete. En largo plazo (12 meses), se observó que la dieta mediterránea resultó en pequeño aumento de peso, mientras que la dieta conteniendo manteca de cacahuete proporcionó mantenimiento del peso corporal perdido por 24 meses.

El aceite extraído del cacahuete presenta un 20% de AGS, un 61,5% de AGMI (61% de ácido oleico) y un 18% de AGPI (linoleico). El aceite de oliva contiene un 16% de AGS, un 66% de AGMI (64% ácido oleico) y un 16% de AGPI (linoleico)<sup>64</sup>.

Considerándose los datos obtenidos después de la dieta experimental, el IMC se correlacionó positivamente con el GEB, la CC, la GCT y la S/I ( $p < 0,01$ ) y negativamente con los AGPI ingeridos ( $p < 0,01$ ). El GEB se correlacionó positivamente con la ingesta de lípidos ( $p < 0,01$ ) y negativamente con ingesta de AGPI ( $p < 0,05$ ). También la ingesta de lípidos se correlacionó positivamente con el CRNPB ( $p < 0,01$ ). Por lo tanto, el aumento en el IMC y la ingesta de lípidos, principalmente saturados, reflejó en menor oxidación de éste macronutriente (tabla VI).

En el grupo C (Pro12Pro / Glu27Glu), se observó correlación positiva entre el IMC y la GCT, CC, GEB, leptina sérica ( $p < 0,01$ ), TG séricos, insulina sérica, oxidación postprandial de hidratos de carbono (OXPPCHO) y ENUTIL ( $p < 0,05$ ). Los niveles de leptina fueron positivamente correlacionados con los niveles de insulina sérica ( $p < 0,01$ ). EL CRNPB se correlacionó positivamente con los lípidos ingeridos ( $p < 0,05$ ) y OXBCHO ( $p < 0,01$ ), y negativamente con la OXBLIP

**Tabla VI**

*Estimativa de los coeficientes de correlación de las variables dietéticas, metabólicas y antropométricas, obtenidas antes y después de la dieta experimental, en mujeres Pro12Pro y Gln27Glu (grupo B)*

<i>Antes de la dieta experimental</i>		<i>Después de la dieta experimental</i>	
IMC – GCT	0,8806**	IMC – GEB	0,6256**
IMC – CC	0,5264**	IMC – CC	0,5988**
IMC – MLG	-0,8331**	IMC – GCT	0,8871**
CRNPB – OXBCHO	0,9831**	IMC – S/I	0,6695**
CRNPB – OXBLIP	-0,9074**	IMC – AGPI	-0,7227**
AGMI – CHO	<b>-0,5952**</b>	GEB – LÍPIDOS	0,5880**
C/S – OXBPTN	-0,5458*	GEB – AGPI	-0,5430*
INSULINA – CC	0,6680**	LÍPIDOS – CRNPB	0,5635**
INSULINA – ETA	0,5121*		
INSULINA – TG	0,5265*		
ENUTIL – CC	<b>0,5996**</b>		
ENUTIL – GEB	<b>0,7265**</b>		
ENUTIL – CALORÍAS	0,6794**		
CRNPPP – OXPPCHO	0,9065**		
LEPTINA – GCT	0,6142**		
LEPTINA – GEB	0,5882**		
S/I – OXBCHO	<b>0,5621**</b>		

\* Significativo a un 5% de probabilidad, por la prueba t; \*\*significativo a 1% de probabilidad, por la prueba t.

Leyenda: IMC – índice de masa corporal; GCT – grasa corporal total; CC – circunferencia de la cintura; MLG – masa libre de grasa; CRNPB – cociente respiratorio no proteico basal; OXBCHO – oxidación basal de hidratos de carbono; OXBLIP – oxidación basal de lípidos; AGMI – ácidos grasos monoinsaturados; CHO – hidratos de carbono; C/S – relación entre los hidratos de carbono complejos y sencillos; OXBPTN – oxidación basal de proteínas; ETA – efecto termogénico de los alimentos; TG – triglicéridos; ENUTIL – energía utilizada en el período postprandial; GEB – gasto energético basal; CRNPPP – cociente respiratorio postprandial; OXPPCHO – oxidación postprandial de hidratos de carbono; S/I – relación entre los ácidos grasos saturados e insaturados; AGPI – ácidos grasos polinsaturados.

( $p < 0,01$ ). Se puede confirmar el hallazgo considerándose que los lípidos ingeridos fueron negativamente correlacionados con la OXBLIP ( $p < 0,05$ ). El CRNPPP se correlacionó positivamente con la relación C/S ( $p < 0,05$ ) y OXPPCHO ( $p < 0,01$ ), y negativamente con la OXPLIP ( $p < 0,01$ ). La GCT se correlacionó positivamente con la OXPPCHO, ENUTIL y ETA, y negativamente con la ingesta de hidratos de carbono ( $p < 0,05$ ). La CC también se correlacionó positivamente con la OXBCHO, OXPPCHO y ETA ( $p < 0,05$ ). Por lo tanto, las mujeres con mayor IMC ingirieron mayor porcentual de lípidos y hidratos de carbono complejos en la dieta y presentaron mayor CRNPB, que asociado con el mayor CRNPPP, mayor ENUTIL y ETA reflejan la baja oxidación de lípidos. Se propone que la energía utilizada en el periodo postprandial se derivó principalmente de las reservas corporales de hidratos de carbono, puesto que la dieta ofrecida en este período fue rica en lípidos y AGS, sin embargo la oxidación de lípidos fue baja (tabla VII).

Tras la dieta experimental, se observó correlación positiva entre el IMC y el GEB, GCT y CC ( $p < 0,01$ ). También la GCT se correlacionó positivamente con la energía ingerida ( $p < 0,05$ ). La OXBCHO se correlacionó positivamente con la ingesta de proteínas ( $p < 0,05$ ), y ésta se correlacionó negativamente con la pérdida de peso ( $p < 0,01$ ). Por lo tanto, la mayor OXBCHO reflejó en menor pérdida de peso. También la pérdida de peso fue negativamente correlacionada con

la ingesta de AGMI ( $p < 0,05$ ). El GEB se correlacionó negativamente con la pérdida de peso ( $p < 0,05$ ) y positivamente con la ingesta de AGMI ( $p < 0,05$ ). Los lípidos ingeridos se correlacionaron negativamente con la ingesta de AGPI ( $p < 0,05$ ). Se puede sugerir que las mujeres con mayor masa corporal, que ingirieron mayor porcentual de AGMI, presentaron menor pérdida de peso (tabla VII).

Se confirma el efecto del tipo de ácido graso en la oxidación de lípidos, basado en el tipo de gen evaluado y la presencia o no del alelo variante, puesto que la baja ingesta de AGPI en largo plazo fue observada tanto en el grupo A, cuanto en C, reflejando en diferentes respuestas cuanto a la oxidación de lípidos. El grupo A presentó alta oxidación de lípidos antes y después de la dieta experimental, directamente relacionado con la masa corporal. También se verifica que el variante Glu27Glu en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico fue importante en la determinación del macronutriente oxidado. En el grupo C prevaleció la función lipogénica del gen PPAR $\gamma$ 2.

Evaluándose el grupo D (Pro12Ala y Gln27Glu), antes de la dieta experimental, se verificó correlación positiva entre el IMC y el GEB, la CC, la GCT ( $p < 0,01$ ), la relación S/I y los TG séricos ( $p < 0,05$ ). La ingesta de AGMI se correlacionó negativamente con los TG séricos ( $p < 0,05$ ). Por lo tanto, se verifica que las mujeres con mayor masa corporal ingirieron mayor porcentual de lípidos saturados. La GCT y el GEB fueron positivamente correlacionados con la OXBLIP ( $p <$

**Tabla VII**

*Estimativa de los coeficientes de correlación de las variables dietéticas, metabólicas y antropométricas, obtenidas antes y después de la dieta experimental, en mujeres Pro12Pro y Glu27Glu (grupo C)*

<i>Antes de la dieta experimental</i>		<i>Después de la dieta experimental</i>	
IMC – GCT	0,9142**	IMC – GEB	0,8867**
IMC – CC	0,8062**	IMC – CC	0,8931**
IMC – MLG	-0,8600**	IMC – GCT	0,9202**
IMC – GEB	0,9062**	GCT – CALORÍAS	0,5020*
IMC – LEPTINA	0,7991**	OXBCHO – PTN	<b>0,6160*</b>
IMC – TG	0,5814*	PTN – PÉRDIDA DE PESO	<b>-0,7700**</b>
IMC – INSULINA	0,5925*	PÉRDIDA DE PESO – AGMI	<b>-0,5855*</b>
IMC – OXPPCHO	<b>0,5912*</b>	GEB – PÉRDIDA DE PESO	<b>-0,5737*</b>
IMC – ENUTIL	<b>0,5062*</b>	GEB – AGMI	<b>0,5093*</b>
CRNPB – LÍPIDOS	<b>0,5145*</b>	LÍPIDOS – AGPI	<b>-0,5448*</b>
CRNPB – OXBCHO	<b>0,9407**</b>		
CRNPB – OXBLIP	<b>-0,9019**</b>		
LÍPIDOS – OXBLIP	<b>-0,5600*</b>		
CRNPPP – OXPPCHO	0,8067**		
GCT – OXPPCHO	0,5843*		
GCT – ENUTIL	0,5189*		
GCT – ETA	<b>0,5358*</b>		
GCT – CHO	<b>-0,6145*</b>		
CC – OXBCHO	<b>0,5252*</b>		

\* Significativo a un 5% de probabilidad, por la prueba t; \*\*significativo a 1% de probabilidad, por la prueba t.

Leyenda: IMC – índice de masa corporal; GCT – grasa corporal total; CC – circunferencia de la cintura; MLG – masa libre de grasa; CRNPB – cociente respiratorio no proteico basal; OXBCHO – oxidación basal de hidratos de carbono; OXBLIP – oxidación basal de lípidos; AGMI – ácidos grasos monoinsaturados; CHO – hidratos de carbono; ETA – efecto térmogénico de los alimentos; TG – triglicéridos; ENUTIL – energía utilizada en el período postprandial; GEB – gasto energético basal; CRNPPP – cociente respiratorio postprandial; OXPPCHO – oxidación postprandial de hidratos de carbono; AGPI – ácidos grasos polinsaturados; PTN – proteínas.

0,05). El GEB también se correlacionó positivamente con la leptina sérica y la ENUTIL ( $p < 0,05$ ). También la OXBLIP se correlacionó positivamente con la leptina sérica ( $p < 0,05$ ). Sabiéndose que la leptina posee efectos contrarios al de la insulina, promoviendo la lipólisis, los datos sugieren aumento en la oxidación de lípidos (tabla VIII).

Tanto el CRNPB cuanto el CRNPPP se correlacionaron positivamente con la OXBCHO ( $p < 0,05$ ) y OXPPCHO ( $p < 0,01$ ), respectivamente (tabla VIII).

Las mujeres con mayor cantidad de masa corporal presentaron mayores valores de OXBLIP y OXPPCHO, estando el último relacionado con el aumento de la ENUTIL.

La relación C/S se correlacionó positivamente con la ingesta de lípidos y el ETA ( $p < 0,05$ ). También la energía ingerida se correlacionó negativamente con los lípidos ingeridos y la relación S/I ( $p < 0,05$ ) (tabla VIII). Se puede sugerir que la ingesta de lípidos fue directamente proporcional a la ingesta de AGS.

No hubo correlación entre la concentración de insulina en ayuno y la relación S/I ( $p > 0,05$ ) (tabla VIII). Al contrario, LUAN y cols. (2001)<sup>38</sup> verificaron que la concentración de insulina en ayuno fue negativamente asociada con la relación AGPI:AGS y hubo fuerte interacción entre la relación AGPI:AGS y el polimorfismo Pro12Ala, considerando tanto el IMC cuanto la insulina en ayuno. El aumento en la ingesta de AGPI resultó

en reducción del IMC y de la insulina en ayuno, en individuos con el variante alanina. Sin embargo, la baja ingesta de este nutriente resultó en aumento del IMC, en pacientes Pro12Ala, comparados con los homocigotos prolina. No fue encontrada interacción entre la ingesta total de lípidos, considerando la proporción del VET, con el genotipo, en relación al IMC y la insulina en ayuno. No existió asociación significativa del IMC y de la insulina en ayuno con el polimorfismo Pro12Ala, entre los géneros. En conclusión, el estudio reveló que existe interacción importante entre el padrón de ingesta de ácidos grasos y el polimorfismo en el gen PPAγ. Por lo tanto, considerando que algunos derivados de los ácidos grasos pueden estimular la acción del PPAR, la lipogénesis estará aumentada en individuos con el alelo Pro12Pro, comparados con Pro12Ala, confirmando la reducción en la adiposidad observada en los individuos con el alelo alanina que aumentaron la ingesta de AGPI. Sin embargo, es importante considerar que en el estudio citado<sup>36</sup> seleccionaron hombres y mujeres con peso normal, al contrario de nuestro estudio.

El IMC, tras la dieta experimental, se correlacionó positivamente con la GCT, la CC ( $p < 0,01$ ), el GEB y la energía ingerida ( $p < 0,05$ ). También los lípidos ingeridos se correlacionaron positivamente con las proteínas ingeridas ( $p < 0,05$ ). El GEB presentó correlación positiva con la ingesta de lípidos ( $p < 0,05$ ). Adi-

**Tabla VIII**

*Estimativa de los coeficientes de correlación de las variables dietéticas, metabólicas y antropométricas, obtenidas antes y después de la dieta experimental, en mujeres Pro12Ala y Gln27Glu (grupo D)*

<i>Antes de la dieta experimental</i>		<i>Después de la dieta experimental</i>	
IMC – GCT	<b>0,8997**</b>	IMC – GEB	0,7373*
IMC – CC	0,9635**	IMC – CC	0,9807**
IMC – MLG	-0,9239**	IMC – GCT	0,9544**
IMC – GEB	<b>0,8816**</b>	LÍPIDOS – PTN	0,8075*
IMC – S/I	<b>0,8023*</b>	GEB – LÍPIDOS	<b>0,8398*</b>
AGMI – TG	-0,7662*	CC – CRNPB	<b>-0,7751*</b>
GCT – OXBLIP	<b>0,8308*</b>	OXBCHO – AGPI	<b>-0,7795*</b>
GEB – OXBLIP	0,8625*		
GEB – LEPTINA	0,8664*		
GEB – ENUTIL	<b>0,7484*</b>		
OXBLIP – ENUTIL	0,8384*		
CRNPB – OXBCHO	0,7965*		
CRNPPP – OXPPCHO	0,9531**		
C/S – LÍPIDOS	<b>0,7521*</b>		
CALORÍAS – LÍPIDOS	<b>-0,8600*</b>		
CALORÍAS – S/I	<b>-0,7457*</b>		

\* Significativo a un 5% de probabilidad, por la prueba t; \*\*significativo a 1% de probabilidad, por la prueba t.

Leyenda: IMC – índice de masa corporal; GCT – grasa corporal total; CC – circunferencia de la cintura; MLG – masa libre de grasa; CRNPB – cociente respiratorio no proteico basal; OXBCHO – oxidación basal de hidratos de carbono; OXBLIP – oxidación basal de lípidos; C/S – relación entre hidratos de carbono complejos y sencillos; S/I – relación entre los ácidos grasos saturados e insaturados; AGMI – ácidos grasos monoinsaturados; TG – triglicéridos; ENUTIL – energía utilizada en el período postprandial; GEB – gasto energético basal; CRNPPP – cociente respiratorio postprandial; OXPPCHO – oxidación postprandial de hidratos de carbono; AGPI – ácidos grasos polinsaturados; PTN – proteínas.

cionalmente, la CC presentó correlación negativa con el CRNPB ( $p < 0,05$ ). Aún se verificó que los AGPI se correlacionaron negativamente con la OXBCHO ( $p < 0,05$ ) (tabla VIII). Por lo tanto, las mujeres con mayor masa corporal presentaron mayor ingesta lipídica y OXBLIP. También el tipo de ácido graso influyó en la oxidación de los macronutrientes, puesto que los AGPI reflejaron en aumento en la oxidación de los lípidos.

## Conclusiones

Al considerar el grupo Pro12Pro/Gln27Gln, la ingesta de ácidos grasos saturados reflejó en reducción de la oxidación basal de grasas. La oxidación basal y postprandial de grasas aumentó en mujeres con mayor masa corporal. Tras la dieta experimental, la ingesta de grasas, ácidos grasos saturados y hidratos de carbono complejos reflejó en mayor oxidación basal de hidratos de carbono.

En mujeres con alelo variante en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico (Pro12Pro/Gln27Glu), la ingesta de ácidos grasos saturados reflejó en mayor oxidación basal de hidratos de carbono. También el gasto energético postprandial (%), tras la dieta experimental rica en grasas saturadas, fue superior en mujeres con mayor masa corporal. Después de la ingesta de la dieta experimental hipocalórica, el aumento en la ingesta de ácidos grasos saturados y grasas totales, y reducción en la ingesta de ácidos grasos polinsaturados, reflejó nuevamente en reducción en la oxidación basal de grasas.

En el grupo con el genotipo Pro12Pro/Glu27Glu, las mujeres con mayor masa corporal presentaron aumento en la utilización energética y en el efecto termogénico de la dieta, tras la utilización de la fórmula hiperlipídica, sugiriéndose menor oxidación de las grasas ingeridas. También se observó el aumento en la oxidación basal de hidratos de carbono, en las mujeres que hicieron una dieta rica en lípidos y hidratos de carbono complejos, y aumento en la oxidación postprandial de hidratos de carbono. Tras la dieta experimental, la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados también reflejó el aumento en la oxidación basal de hidratos de carbono, resultando en menor pérdida de peso.

Comparándose todos los grupos, el genotipo Pro12Ala/Gln27Glu presentó mayor utilización energética tras la dieta rica en grasas saturadas, en corto plazo. También en Pro12Ala/Gln27Glu la oxidación basal y postprandial de grasas aumentaron, cuando las dietas ricas en grasas y ácidos grasos saturados fueron ingeridas. Tras 10 semanas en dieta experimental, el aumento en la ingesta de ácidos grasos polinsaturados, en mujeres con mayor masa corporal, resultó en mayor oxidación basal de grasas, pero no hubo reducción significativa del gasto energético basal. Por lo tanto, la presencia del alelo alanina en el gen PPAR $\gamma$ 2, independiente de la presencia del polimorfismo en el gen  $\beta_2$ -adrenérgico, reflejó en aumento en la oxidación de grasas. Se verifica función de los genes asociados puede diferir de la acción de los mismos cuando evaluados en separado, puesto que la presencia del alelo variante en

el gen PPAR $\gamma$ 2 y  $\beta_2$ -adrenérgico podrá favorecer el control de la ingesta alimentaria.

Así, recomiéndase el control de la ingesta de grasas totales y ácidos grasos saturados en Pro12Pro/Gln27Gln y Pro12Pro/Gln27Glu, y de hidratos de carbono complejos y ácidos grasos monoinsaturados en Pro12Pro/Glu27Glu. En Pro12Ala/Gln27 Gln, la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados favorecerá la pérdida de peso corporal.

La presencia de uno o más polimorfismos en los genes relacionados con la obesidad puede cambiar el efecto de la ingesta de algunos macronutrientes en la ganancia de peso, pues el factor genético influye en la oxidación del nutriente ingerido, modifica la síntesis de hormonas importantes en la regulación del metabolismo energético, aumenta la ingesta alimentaria, cambia la composición corporal del sujeto y reduce su gasto energético corporal.

## Referencias

1. Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ y cols.: The human obesity gene map: the 2000 update. *Obes Res*, 2001; 9(2):135-69.
2. Bouchard C: Long-term programming of body size. *Nutr Rev*, 1996; 54:S8-16.
3. Pérusse L y Bouchard C: Gene-diet interactions in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72:S1285-90.
4. Spiegelman B y Flier J: Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996; 87:377-89.
5. Ehrenborg E, Skogsberg J, Ruotolo G y cols.: The Q/E27 polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenoceptor gene is associated with increased body weight and dyslipoproteinaemia involving triglyceride-rich lipoproteins. *J Int Med*, 2000; 247:651-6.
6. Medina G, Sewter C y Vidal-Puig AJ: Revisión: PPAR $\gamma$  y tiazolidinedionas, algo más que un tratamiento contra la diabetes. *Med Clin*, 2000; 115:392-7.
7. Spiegelman B, Castillo G, Hauser S, Puigserver P: Regulation of energy balance by PPAR $\gamma$  and its coactivators. En: Guy-Grand B, Ailhaud G (eds.): *Progress in obesity research*. 1999:39-46.
8. Desvergne B, Wahli W: Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20(5):649-88.
9. Mori Y, Kim-Motoyama H, Katakura T y cols.: Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem Biophys Res Comm*, 1998; 251:195-8.
10. Houseknecht KL, Cole BM, Steele PJ: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) and its ligands: a review. *Dom Anim End*, 2002; 22:1-23.
11. Azcárate TM, Moral AM, Hernández AM: Estudios genéticos de la obesidad en humanos. *Med Clin*, 2000; 115:103-10.
12. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M y cols.: A Pro12Ala substitution in PPAR $\gamma$ 2 associated with decrease receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Gen*, 1998; 20:284-7.
13. Meirhaeghe A, Luan J, Selberg-Franks P y cols.: The effect of the Gly16Arg polymorphism of the beta(2)-adrenergic receptor gene on plasma free fatty acid levels modulated by physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86(12):5881-7.
14. Hellstrom L, Large V, Reynisdottir S, Wahrenberg H, Arner P: The different effects of a Gln27Glu  $\beta_2$ -adrenoceptor gene polymorphism on obesity in male and in females. *J Internal Med*, 1999; 245:253-9.
15. Ravussin E, Bogardus C: Energy balance and weight regulation: genetics versus environment. *Brit J Nutr*, 2000; 83:S17-20.
16. WHO. *Energy and protein requirements*. Report of a joint FAO/WHO/ONU Expert Consultation. Technical report series 724. Geneva, World Health Organization, 1985.
17. Ferrannini E: The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism*, 1988; 37:287-301.
18. Valve R, Sivenius K, Miettinen R y cols.: Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene are associated with severe overweight. *J Clin End Metab*, 1999; 84(10):3708-12.
19. Labayen I, Forga L, Martínez JA: Nutrient oxidation and metabolic rate as affected by meals containing different proportions of carbohydrate and fat, in health young women. *Eur J Nutr*, 1999; 38:158-66.
20. Swinburn BA, Ravussin E: Energy and macronutrient metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1994; 8(3):527-48.
21. Geissler CA, Miller DS, Shah M: The daily metabolic rate of the post-obese and the lean. *Am J Clin Nutr*, 1987; 45(5):914-20.
22. Guedes DP, Guedes JERP: *Controle do peso corporal: Composição corporal, atividade física e nutrição*. Londrina: Midigraf, 1998; 312 p.
23. Bray GA, Gray DS: Obesity I: Pathogenesis. *West J Med*, 1988; 149(4):429-41.
24. WHO. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation on obesity 1998, 276 p.
25. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI: Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurement of the human body. *Am J Clin Nutr*, 1985; 41(4):810-17.
26. Valtueña S, Blanch S, Barenys M, Solá R, Salas-Salvadó J: Changes in body composition and resting energy expenditure after rapid weight loss: is there in energy-metabolism adaptation in obese patients? *Int J Obes*, 1995; 19(2):119-25.
27. Buscemi S, Caimi G, Verga S: Resting metabolic rate and postabsorptive substrate oxidation in morbidly obese subjects before and after massive weight loss. *Int J Obes*, 1996; 20(1):41-6.
28. Vaché C, Rousset P, Gachon P y cols.: Bioelectrical impedance analysis measurements of total body water and extracellular water in healthy elderly subjects. *Int J Obes*, 1998; 22(6):537-543.
29. Kooy KV, Seidell JC: Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes*, 1993; 17(4):187-96.
30. Weinsier RL, Nelson KM, Hensrud DD, Darnell BE, Hunter GR, Schutz Y: Metabolic predictors of obesity. Contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to four-year weight gain of post-obese and never-obese women. *J Clin Invest*, 1995; 95(3):980-5.
31. McArdle WC, Katch FI, Katch VL: *Fisiologia do exercício. Energia, nutrição e desempenho humano*. 4.ed. Rio de Janeiro: Koogan, 1991:387-409.
32. Boden G, Chen X, Kolacznski JW, Polansky M: Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal. *J Clin Invest*, 1997; 100(5):1107-13.
33. Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD: Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Analyt Biochem*, 1974; 61:209-24.
34. Hudgins LC, Hellerstein M, Seidman C, Neese R, Diakun J, Hirsch J: Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, carbohydrate diet. *J Clin Invest*, 1996; 97:2081-91.
35. Mullis KB, Faloona FA: Specific synthesis of DNA *in vitro* via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol*, 1987; 155:335-50.
36. GenBank DNA. AB005520. *Homo sapiens ppar...* [gi:2605488]. [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank). Acceso en 24/01/03.
37. GenBank DNA. Y00106. *Human gene for be...* [gi:29370] [www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank). Acceso en 24/01/03.
38. Luan J, Browne PO, Harding AH y cols.: Evidence for Gene-Nutrient Interaction at the PPAR $\gamma$  Locus. *Diabetes*, 2001; 50:686-89.
39. Bearmer B, Yen CJ, Andersen R y cols.: Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator activated receptor  $\beta_2$  gene with obesity in two Caucasian population. *Diabetes*, 1998; 47:1806-8.

40. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N y cols.: Impact of the Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes*, 2000; 24:195-9.
41. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM: *Introdução à genética*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 856 p.
42. Marks BL, Rippe JM: The importance of fat free mass maintenance in weight loss programmes. *Sports Med*, 1996; 22(5):273-81.
43. Wolff GL: Overview. En: Obesity: common symptom of diverse gene-based metabolic dysregulations. *J Nutr*, 1997; 127(9):S1871-73.
44. Johnson RK: Energia. In: Mahan LK, Escott-Stump S: *Alimentos, Nutrição & Dietoterapia*. 10ª ed. São Paulo: Roca, 2002: 18-29.
45. Jéquier E, Acheson K, Schutz Y: Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Ann Rev Nutr*, 1987; 7:187-208.
46. Thiébaud D, Schutz Y, Acheson K y cols.: Energy cost of glucose storage in human subjects during glucose-insulin infusions. *Am J Physiol*, 1983; 244:E216-21.
47. Flatt JP: The biochemistry of energy expenditure. En: Bray GA ed. *Recent advances in obesity research II*. London: Newman, 1978:211-8.
48. Nagy TR, Goran MI, Weinsier RL, Toth MJ, Schutz Y, Poehlman ET: Determinants of basal fat oxidation in healthy Caucasians. *J Appl Physiol*, 1996; 80(5):1743-8.
49. Flatt JP, Tremblay A: Energy expenditure and substrate oxidation. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT: *Handbook of obesity*. New York/Basel/Hong Kong: Marcel Dekker, 1998: 513-537.
50. Considine RV, Sinha MK, Helman ML y cols.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med*, 1996; 334(5):292-5.
51. Jeanrenaud FR, Jeanrenaud B: Obesity, leptin and the brain. *N Eng J Med*, 1996; 334(5):324-5.
52. Considine RV: Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res*, 1997; 48(suppl 5):116-21.
53. Raben A, Astrup A: Leptin is influenced both by predisposition to obesity and diet composition. *Int J Obes*, 2000; 24(4):450-9.
54. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS: Relationship of plasma insulin and adiposity in normal weight and over-weight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81(12):4406-13.
55. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R: Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, e metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81(11):3909-13.
56. Grinspoon SK, Askari H, Landt ML y cols: Effects of fasting and glucose infusion on basal and overnight leptin concentrations in normal-weight women. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66(6):1352-6.
57. Corica F, Allegra A, Corsonello A y cols.: Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in obese subjects. *Int J Obes*, 1999; 23(4):355-60.
58. Ho SC, Tai ES, Eng PHK, Ramli A, Tan CE, Fok ACK: A study in the relationships between leptin, insulin, and body fat in Asian subjects. *Int J Obes*, 1999; 23(3):246-52.
59. Du F, Higginbotham DA, White BD: Food intake, energy balance and serum leptin concentrations in rats fed low-protein diets. *J Nutr*, 2000; 130(3):514-21.
60. Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, Havel PJ: Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism*, 1998; 47(4):429-34.
61. Ailhaud G: Abstract - Lipids and development of white adipose tissue: is prevention the key issue? *Int J Obes*, 2002; 26(suppl 1):S55.
62. Astrup A: Apresentação oral no 9º Congresso Internacional de Obesidade. *Int J Obes*, 2002; 26(suppl 1):S55.
63. Champagne CM: Apresentação oral no 9º Congresso Internacional de Obesidade. *Int J Obes*, 2002; 26(suppl 1):S55.
64. Araújo JMA: *Química de Alimentos. Teórica e prática*. Viçosa: UFV, Imprensa Universitária, 1995. 335 p.