



Original / Investigación animal

# Papel del polimorfismo RS 6923761 del receptor glucagon-like peptide 1 receptor sobre el peso, riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida

Daniel Antonio de Luis, David Pacheco, Rocío Aller, Olatz Izaola y Rosario Bachiller

Center of Investigation of Endocrinology and Nutrition. Medicine School. Svo de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. University of Valladolid. Valladolid Spain.

## Resumen

**Antecedentes:** Los estudios de receptor de GLP-1 se han dirigido a la identificación de polimorfismos en el gen receptor de GLP-1 que pueden ser un factor que contribuye en la patogénesis de la diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, el papel de las variantes del receptor de GLP-1 variantes en el peso corporal, factores de riesgo cardiovasculares y adipocitoquinas sigue estando poco estudiado en pacientes con obesidad mórbida.

**Objetivo:** Nuestro objetivo fue analizar los efectos del polimorfismo del receptor de GLP-1 rs6923761 sobre el peso corporal, factores de riesgo cardiovascular y los niveles de adipocitoquinas séricas en pacientes con obesidad mórbida.

**Diseño:** Se estudió una muestra de 175 obesos mórbidos. La glucosa en ayunas, proteína C reactiva (PCR), insulina, resistencia a la insulina (HOMA), colesterol total, LDL- colesterol, HDL- colesterol, triglicéridos y la concentración de adipocitoquinas se midieron. También se determinaron el peso, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, masa grasa a través de bioimpedancia y la presión arterial.

**Resultados:** Un total de 87 obesos (49,7%) tenían el genotipo GG y 88 (50,3%) de los sujetos del estudio tenían los siguientes genotipos: GA (71 obesos, el 40,6%) o AA (17 sujetos del estudio, el 9,7%) (segundo grupo). En el grupo con genotipo GG, los niveles de glucosa ( $4,4 \pm 2,3$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), triglicéridos ( $6,8 \pm 4,3$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), insulina ( $4,5 \pm 2,3$  UI/l,  $p < 0,05$ ) y HOMA ( $1,5 \pm 0,9$  unidades,  $p < 0,05$ ) fueron mayores que en el grupo mutante. No se detectaron diferencias en el resto de parámetros analizados

**Conclusión:** Existe una asociación entre los parámetros metabólicos y el alelo mutante (A) del polimorfismo rs6923761 del receptor de GLP-1 en pacientes con obesidad mórbida. Los niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina son más elevados en los sujetos portadores del alelo A.

(Nutr Hosp. 2014;29:889-893)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7218

Palabras clave: Adipocitoquinas. Factores de riesgo cardiovascular. Receptor de GLP-1. Obesidad mórbida. RS6923761.

**Correspondencia:** Daniel Antonio de Luis.  
Professor of Endocrinology and Nutrition.  
Executive Director of Center of Investigation of Endocrinology and Nutrition.  
Medicine School. Valladolid University.  
Los perales, 16.  
47130 Simancas. Valladolid.  
E-mail: dadluis@yahoo.es

Recibido: 15-XII-2013.  
Aceptado: 5-I-2014.

## ROLE OF RS 6923761 GENE VARIANT IN GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 RECEPTOR ON WEIGHT, CARDIOVASCULAR RISK FACTOR AND SERUM ADIPOKINE LEVELS IN MORBID OBESE PATIENTS

### Abstract

**Background:** Studies of the GLP-1 receptor have been directed at identifying polymorphisms in the GLP-1 receptor gene that may be a contributing factor in the pathogenesis of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. Nevertheless, the role of GLP-1 variants on body weight, cardiovascular risk factors and adipokines remains unclear in obese patients.

**Objective:** Our aim was to analyze the effects of rs6923761 GLP-1 receptor polymorphism on body weight, cardiovascular risk factors and serum adipokine levels in morbid obese patients.

**Design:** A sample of 175 morbid obese patients was enrolled in a prospective way. Basal fasting glucose, c-reactive protein (CRP), insulin, insulin resistance (HOMA), total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides concentration and adipokines were measured. Weights, body mass index, waist circumference, fat mass by bioimpedance and blood pressure measures were measured.

**Results:** 87 patients (49,7%) had genotype GG and 88 (50,3%) had; GA (71 patients, 40,6%) or AA (17 patients, 9,7%) (second group). In the group with GG genotype, levels of glucose ( $4,4 \pm 2,3$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), triglycerides ( $6,8 \pm 4,3$  mg/dl,  $p < 0,05$ ), insulin ( $4,5 \pm 2,3$  UI/l,  $p < 0,05$ ) and HOMA ( $1,5 \pm 0,9$  units,  $p < 0,05$ ) were higher than mutant group. No differences were detected in other parameters.

**Conclusion:** Data from our study revealed an association with metabolic parameters and rs6923761. Levels of triglycerides, insulin and HOMA were higher in subjects with A allele than non A allele subjects.

(Nutr Hosp. 2014;29:889-893)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7218

Key words: Adipokines. Cardiovascular risk factors. Glucagon-like peptide 1 receptor. Morbid obese patients. RS6923761.

## Introducción

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, 7-36 amida) es una hormona enteroendocrina que juega un importante papel fisiológico en el mantenimiento de homeostasis de la glucosa<sup>1</sup>. El GLP-1 es producida por las células L enteroendocrinas localizadas principalmente en la mucosa ileal y en el colon. Después de la ingesta de alimentos, GLP-1 es secretada a la circulación sanguínea y actúa en varios tejidos diana (islotos pancreáticos, cerebro, corazón, riñón y tracto gastrointestinal), atenuando el aumento postprandial de los niveles de glucosa, aumentando la secreción de insulina inducida por glucosa, estimulando el crecimiento de las células beta productoras de insulina, retrasando el vaciamiento gástrico y reduciendo así las excursiones de glucosa posprandial<sup>2</sup>.

Esta hormona actúa a través de un receptor acoplado a proteína G (GLP-1R), que se expresa predominantemente en los islotos pancreáticos, pulmón y cerebro<sup>3</sup>. Algunos trabajos sobre este receptor se han dirigido a la identificación de polimorfismos en el gen de GLP-1R, que pudiera ser un factor que contribuya en la patogénesis de la diabetes mellitus y module diferentes factores de riesgo cardiovascular. Un estudio reciente de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ha identificado a un paciente con un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que da lugar a la sustitución de la treonina 149 por metionina (T149M) (RS112198). En contraste con otros polimorfismos de GLP-1R que se encontraron en este estudio<sup>4</sup>, la sustitución T149M no se observó en una población control de 318 individuos no diabéticos. En otro trabajo, Beinborn y cols<sup>5</sup> demostró que la sustitución T149M, cuando se introduce en el GLP-1R humano por técnicas de ADN recombinante, produce una pérdida significativa de la función frente a la proteína de tipo salvaje. En otro estudio<sup>6</sup>, dos variaciones genéticas del GLP1R (rs6923761) y (rs3765467), producían una reducción en la afinidad de unión y la secreción de insulina tras la infusión de GLP-1 en sujetos sanos. Por otra parte la variante genética (rs6923761) de GLP1-R es la más frecuente de todas las encontradas.

El punto de vista actual del tejido adiposo es la de un órgano secretor activo, que produce y secreta señales que modulan el apetito, la sensibilidad a la insulina, el gasto de energía, la inflamación y los factores de riesgo cardiovasculares. Hasta la fecha no se ha investigado si GLP-1 podría mejorar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas, al menos en parte, por la modulación de los niveles de adipocitoquinas. No existe en la literatura ningún estudio sobre la interacción entre la variante rs6923761 del receptor GLP-1 y los niveles de adipocitoquinas, ni en sujetos sanos ni en obesos. Las adipocitoquinas son proteínas producidas principalmente por los adipocitos<sup>7</sup>. Estas moléculas han demostrado estar involucrados en la patogénesis del síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares (adiponectina, leptina, resistina<sup>8-11</sup>).

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de este polimorfismo y los altos índices de obesidad en la actuali-

dad, así como cada vez la mayor importancia de la obesidad mórbida, decidimos analizar los efectos del polimorfismo del receptor GLP-1 (rs6923761) sobre el peso corporal, factores de riesgo cardiovascular y los niveles séricos de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida.

## Material y métodos

Se reclutaron un total de 175 pacientes con obesidad mórbida (IMCA > 40). Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki y todos los procedimientos fueron aprobados por el comité de ética HURH, firmando todos los pacientes un consentimiento informado. Los criterios de inclusión fueron el índice de masa corporal > 40 kg/m<sup>2</sup> y la ausencia de dieta para reducir peso durante los 3 meses anteriores al estudio.

Los criterios de exclusión incluyeron; antecedentes de enfermedad cardiovascular o accidente cerebrovascular durante los últimos 24 meses, el colesterol total > 200 mg/dl, triglicéridos > 250 mg/dl, presión arterial > 140/90 mmHg, glucemia plasmática en ayunas > 126 mg/dl, así como el uso de la sulfonilurea, tiazolidinedionas, insulina, glucocorticoides, agentes antineoplásicos, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, medicamentos psicoactivos y una dieta hipocalórica en 12 meses anteriores.

## Procedimiento

Las muestras de sangre fueron tomadas en la mañana después de un ayuno nocturno. A todos los pacientes se les determinaron la glucosa basal en ayunas, proteína C reactiva (PCR), insulina, resistencia a la insulina (HOMA), colesterol total, LDL- colesterol, HDL- colesterol, triglicéridos plasmáticos, adipocitoquinas (leptina, adiponectina, resistina), TNF alfa e interleucina 6. Se realizaron medidas de peso, talla, bioimpedancia tetrapolar, circunferencia de la cintura y presión arterial. En todos se estudió el genotipo del polimorfismo del gen del receptor de GLP-1 rs6923761.

Todos los sujetos recibieron instrucciones para recoger su ingesta diaria durante tres días, incluyendo un día de fin de semana. El manejo de los datos de la dieta fue por medio de un ordenador personal equipado con el software (Dietsource<sup>®</sup>), incorporando el uso de escalas de los alimentos y modelos para mejorar la precisión porción tamaño.

### *Genotipado del polimorfismo del gen del receptor de GLP-1 rs6923761*

Los cebadores y sondas fueron diseñados con Beacon Designer 5.0 (Premier Biosoft International<sup>®</sup>, LA, CA).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se llevó a cabo con 50 ng de ADN genómico, 0,5 ul de cada cebador (cebador directo : 5'-GTTCTCTACATCATCTACAC-3 'y revertir 5'-CTGCTTCATTCTCTATCTG-3 ' y 0,25 ul de cada sonda (sonda salvaje : 5'-Fam-CGATCCTCCTCGGCTTCAGGTA-BHQ-1-3') y (sonda mutante : 5'-rojo Texas - CGATCCTCCTCAGCTTCAGGTA-BHQ-2-3') en un volumen final de 25 uL (Termociclador iCycler IQ (Bio- Rad), Hercules, CA). El ADN fue desnaturado a 95 ° C durante 3 minutos, lo que fue seguido por 45 ciclos de desnaturación a 95 ° C durante 15 s, y a 58,1 ° C durante 45 s). La RCP se realizó en un volumen final de 25 uL que contiene 12,5 ul de IQMR Supermix (Bio-Rad®, Hercules, CA) con Taq ADN polimerasa. El equilibrio Hardy Weimberg se evaluó con una prueba estadística (Chi-cuadrado). Las dos variantes se encontraban en equilibrio Hardy Weimberg.

## Ensayos

Los niveles de glucosa en plasma se determinaron mediante el uso de un método de glucosa oxidasa automatizado (Beckman Instruments, Fullerton, California). La insulina se midió por RIA (RIA diagnóstico Corporation, Los Angeles, CA) con una sensibilidad de 0,5 mUI/L (rango normal 0,5-30 mUI/L)<sup>12</sup> y la evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA) se calcularon utilizando el modelo de homeostasis<sup>13</sup>. La PCR se midió por inmunoturbimetry (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania), con un rango normal de (0-7 mg/dl) y sensibilidad analítica de 0,5 mg/dl. Las concentraciones de colesterol y triglicéridos totales en suero se determinaron mediante un ensayo colorimétrico enzimático (Technicon Instruments, Ltd., Nueva York, NY, EE.UU.), mientras que el colesterol HDL se determinó enzimáticamente en el sobrenadante después de la precipitación de otras lipoproteínas con dextrano sulfato de magnesio. El colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald.

La resistina fue medida por ELISA (BioVendor Laboratory, Inc., Brno, República Checa) con una sensibilidad de 0,2 ng/ml, con un rango normal de 4 a 12 ng/ml<sup>14</sup>. La adiponectina se midió por ELISA (R & D Systems, Inc., Mineapolis, EE.UU.) con una sensibilidad de 0,246 ng/ml y un rango normal de 8,65 a 21,43 ng/ml<sup>15</sup>. La leptina se midió por ELISA (Diagnostic Systems Laboratories, Inc., de Texas, EE.UU.) con una sensibilidad de 0,05 ng/ml y un rango normal de 10-100 ng/ml<sup>16</sup>. La interleucina 6 y TNF alfa fueron medidos por ELISA (R & D Systems, Inc., Mineapolis, EE.UU.) con una sensibilidad de 0,7 pg/ml y 0,5 pg/ml, respectivamente. Los valores normales de IL-6 fue de (01,12 a 12,05 pg/ml) y TNF-alfa (0,5 a 15,6 pg/ml)<sup>17</sup>.

## Antropometría

El peso corporal se midió con una balanza con una precisión de 0,1 kg y el índice de masa corporal se calcu-

la como el peso corporal/(altura<sup>2</sup>). La cintura se midió con el diámetro más estrecho entre el proceso xifoides y la cresta ilíaca y la cadera con el diámetro mayor del trocánter, para obtener el índice cintura/cadera (ICC). La impedanciometría tetrapolar se utilizó para determinar la composición corporal con una precisión de 50 g<sup>18</sup>. La presión arterial se midió dos veces después de un descanso de 10 minutos con un esfigmomanómetro de mercurio al azar cero, y un promedio de (Omrom, LA, CA).

## Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias de más de 5 kg en la pérdida de peso corporal, con una potencia del 90% y el 5% de significación (n = 80) en cada genotipo con un modelo dominante. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de las variables. Los resultados se expresaron como promedio ± desviación estándar. Se analizaron las variables cuantitativas con distribución normal con una prueba t de Student de dos colas. Se analizaron las variables no paramétricas con la prueba de U-Mann-Whitney. Se analizaron las variables cualitativas con el test de chi-cuadrado con corrección de Yates cuando fue necesario, y el test de Fisher. El test de ANOVA se aplicó para la evaluación de los efectos de la intervención en ambos grupos. La prueba de Bonferroni se utilizó para el análisis post-hoc. Se realizó el análisis estadístico para el AA y AG (grupo con genotipo mutante) y genotipo GG como segundo grupo (salvaje), con un modelo dominante. Un valor de p < 0,05 fue considerado significativo.

## Resultados

Un total de 175 pacientes con obesidad mórbida se incluyeron en el estudio, firmando un consentimiento informado. La edad media fue de 49,5 ± 12,1 años el índice de masa corporal (IMC) de 44,3 ± 2,1 kg/m<sup>2</sup>. Un total de 87 obesos (49,7%) tenían el genotipo GG y 88 (50,3%) de los sujetos del estudio tenían los siguientes genotipos; GA (71 obesos, el 40,6%) o AA (17 sujetos del estudio, el 9,7%) (segundo grupo). La edad fue similar en ambos grupos (49,2 ± 15,3 años vs 49,5 ± 16,1 años: ns). La distribución por sexos fue similar en ambos grupos 76,6% de mujeres y 23,4% de varones.

La tabla I muestra las variables antropométricas. No se detectaron diferencias en las variables antropométricas en ambos grupos.

La tabla II muestra las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular. En el grupo con genotipo GG, los niveles de glucosa (4,4 ± 2,3 mg/dl, p < 0,05), triglicéridos (6,8 ± 4,3 mg/dl, p < 0,05), insulina (4,5 ± 2,3 UI/l, p < 0,05) y HOMA (1,5 ± 0,9 unidades, p < 0,05) fueron mayores que en el grupo mutante. No se detectaron diferencias en los niveles de colesterol total, colesterol LDL, y colesterol HDL.

**Tabla I**  
Variables antropométricas en ambos grupos de pacientes con obesidad mórbida

Variables	GG (n = 87)	(GA or AA) (n = 88)
IMC	44,3 ± 2,4	44,0 ± 2,1*
Peso (kg)	114,6 ± 17,1	114,2 ± 11,8
Masa libre de grasa (kg)	58,5 ± 14,8	59,4 ± 7,6
Masa grasa (kg)	54,1 ± 12,5	52,5 ± 12,3
CC (cm)	126,9 ± 11,2	126,6 ± 11,5
ICC	0,94 ± 0,1	0,95 ± 0,09
TAS (mmHg)	134,9 ± 13,1	135,7 ± 12,5
TAD (mmHg)	86,3 ± 7,9	86,8 ± 10,4

IMC: índice de masa corporal. CC: cintura cadera. ICC: índice cintura cadera. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. Sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla II**  
Parámetros de riesgo cardiovascular en ambos grupos de pacientes con obesidad mórbida

Variables	GG (n = 87)	(GA or AA) (n = 88)
Glucosa (mg/dl)	102,5 ± 14,2	107,8 ± 22,3*
Col Total (mg/dl)	201,8 ± 31,1	208,3 ± 42,3
LDL(mg/dl)	124,5 ± 33,1	130,3 ± 35,2
HDL (mg/dl)	53,3 ± 12,2	50,7 ± 11,9
TG (mg/dl)	129,1 ± 51,8	135,9 ± 66,9*
Insulina (mUI/L)	16,4 ± 7,4	20,6 ± 9,9*
HOMA	3,94 ± 5,3	5,54 ± 2,9*
PCR (mg/dl)	9,6 ± 7,3	9,1 ± 7,1

TG: Triglicéridos. PCR: proteína c reactiva. HOMA: Homeostasis model assessment. (\*) p < 0,05.

La tabla III muestra la ingesta nutricional con 3 días por escrito los registros de alimentos. No se detectaron diferencias estadísticas en calorías, hidratos de carbono, grasas y la ingesta de proteínas. La distribución de los diferentes tipos de grasas fue similar en ambos genotipos.

La tabla IV muestra los niveles de adipocitoquinas circulantes, no existiendo diferencias en los niveles.

## Discusión

Nuestro estudio transversal mostró una asociación entre el polimorfismo del receptor GLP-1 rs6923761 y los niveles séricos de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina, sin estar relacionado con variables antropométricas ni los niveles séricos de adipocitoquinas.

El receptor de GLP-1 es un receptor peptídico de la familia B de receptores acoplados a proteína G que se expresa principalmente en las células beta pancreáticas, que responde a GLP1 nativa y a otras formas circulantes truncadas de GLP-1. La presencia de polimorfismos de un único nucleótido (SNP) se podría relacionar con factores de riesgo cardiovascular en poblaciones

**Tabla III**  
Ingestas dietéticas en ambos grupos de pacientes con obesidad mórbida

Variables	GG (n = 87)	(GA or AA) (n = 88)
Energía (kcal/día)	1952,7 ± 741,1	1986,1 ± 543,2
HC (g/día)	207,7 ± 71,1	199,8 ± 63,2
Grasa (g/día)	85,9 ± 32,1	82,5 ± 33,2
Grasa S (g/ día)	23,9 ± 12,1	22,9 ± 13,5
Grasa M(g/día)	39,3 ± 12,3	38,8 ± 12,5
Grasa P(g/día)	7,9 ± 3,2	7,8 ± 3,1
Proteína (g/día)	83,9 ± 22,5	84,9 ± 21,8
Ejercicio (hs/semana)	1,70 ± 2,1	1,68 ± 1,1
Fibra dietética	14,8 ± 6,1	13,9 ± 6,2

HC: Hidratos de carbon. S: saturada. M: monoinsaturada. P: polinsaturada. Sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla IV**  
Niveles de adipocitoquinas séricas en ambos grupos de pacientes con obesidad mórbida

Variables	GG (n = 87)	(GA or AA) (n = 88)
IL 6 (pg/ml)	3,3 ± 2,2	3,1 ± 2,1
TNF-α (pg/ml)	10,5 ± 6,4	9,8 ± 7,7
Adiponectina (ng/ml)	21,5 ± 19,8	23,58 ± 29,4
Resistina (ng/ml)	6, 1 ± 4,8	4,7 ± 4,1
Leptina (ng/ml)	87,7 ± 40,1	82,7 ± 41,1

IL-6: interleukina 6. (\*) p < 0,05.

de riesgo como son los pacientes con obesidad mórbida. La mayor parte de los polimorfismos de este receptor se han evaluado in vitro, y se han estudiado mínimamente in vivo, y sobre todo en pacientes diabéticos sin obesidad mórbida<sup>6,19</sup>.

En algunos trabajos<sup>20</sup> se han identificado grandes diferencias farmacológicas en el perfil de la señalización o la modulación alostérica del GLP1-R secundarias a múltiples polimorfismo, el polimorfismo con mayor afectación en la funcionalidad del receptor es la sustitución Thr149Met, aunque la sustitución más frecuente es Gly 168Ser (G->A) rs6923761. El papel de este polimorfismo no se ha estudiado en una población de pacientes con obesidad mórbida, sólo se han realizado pequeños estudios<sup>6</sup>. En este estudio, Sathananthan y cols.<sup>6</sup> mostró una respuesta secretora de insulina alterada a la infusión de GLP-1 en 88 individuos sanos. Sin embargo, en este trabajo no se informa de la distribución de sexo en la muestra ni del índice de masa corporal. Por otra parte, en este pequeño estudio se detectó una baja prevalencia del alelo mutante del 29%<sup>6</sup>, frente al 50,3% en nuestro trabajo. En la actualidad, esta variación en la GPL-1 R no se ha asociado con la diabetes mellitus tipo 2<sup>21</sup>.

Los resultados de nuestro trabajo mostraron una asociación de determinados parámetros metabólicos con el alelo mutante (A) de rs6923761 en obesos mórbidos. Los triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina fueron más elevados en los sujetos portadores del alelo



A, sin existir una diferencia en el peso, masa grasa o niveles circulantes de adipocitoquinas. Este es el primer trabajo en la literatura que muestra esta relación en pacientes con obesidad mórbida. Tokuyama y cols.<sup>4</sup> estudiaron 9 tipos de polimorfismos del GLP-1R y no hubo diferencias significativas en el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina. Sin embargo, rs6923761 no fue evaluado en este estudio y todos los SNPs evaluados de GLP-1R tuvieron una baja frecuencia que rs6923761. Los datos de nuestro estudio muestran como los obesos mórbidos con el alelo A tenían unos niveles más elevados de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina. El mecanismo por el que las variantes de GLP-1R influyen en el perfil metabólico es desconocido. Tal vez, la pérdida de efecto del receptor del GLP-1 produzca una disminución en las acciones de GLP-1 y podría explicar estos resultados no relacionados con variables antropométricas. También es posible que esta influencia sobre parámetros metabólicos de la variante de GLP1-R puede ser debida a la captura de los efectos funcionales de otro SNP vinculado, y la variación de este locus puede influir en los factores de riesgo cardiovascular. Los resultados de nuestro estudio sugieren que no existe una asociación de GLP-1R, ya sea con la ingesta de energía o de composición de macronutrientes. También se puede especular con otras hipótesis, teniendo en cuenta las nuevas acciones que se están describiendo con diferentes polimorfismos de este receptor. Por ejemplo, en el trabajo de Sheikh y cols.<sup>22</sup> el polimorfismo (Leu260Phe) de GLP1R se asoció con el cortisol de la mañana en preescolares sanos.

Aunque, la base molecular para la pérdida de efecto del receptor de GLP-1 en pacientes con estos SNPs no está claro. Este mecanismo es probable quimio-dependiente, cuando la glicina en la posición 168 se sustituye por una serina, quizás la vía de GLP-1R de señalización es parcialmente interrumpida, y de este modo la sensibilidad a la insulina y su secreción de insulina se podrían ver afectadas. Se necesitan más estudios para evaluar la base molecular de nuestros datos.

En conclusión, nuestros datos muestran una asociación entre los parámetros metabólicos y el alelo mutante (A) del polimorfismo rs6923761 del receptor de GLP-1 en pacientes con obesidad morbididad. Los niveles de triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina son más elevados en los sujetos portadores del alelo A.

## Referencias

- Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 876-913.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87: 1409-39.
- BThorens B. Expression cloning of the pancreatic  $\alpha$ -cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8641-5.
- Tokuyama Y, Matsui K, Egashira T, Nozaki O, Ishizuka T, Kanatsuka A. Five missense mutations in glucagon-like peptide 1 receptor gene in Japanese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66: 63-9.
- Beinborn M, Worrall CI, McBride MW, Kopin AS. A human glucagon-like peptide-1 receptor polymorphism results in reduced agonist responsiveness. *Regulatory Peptides* 2005; 130:1-6.
- Sathananthan A, Dalla C, Micheletto F, Zinsmeister A, Camilleri M, Giesler P. Common Genetic Variation in *GLP1R* and Insulin Secretion in Response to Exogenous GLP-1 in Nondiabetic Subjects. *Diabetes Care* 2010; 33: 2074-6.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37487-91.
- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-9.
- Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73-6.
- Stephan CM, Bailey ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
- Matsuzawa Y. Adipocytokines: Emerging therapeutic targets. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 58-62.
- Duart MJ, Arroyo CO, Moreno JL. Validation of a insulin model for the reactions in RIA. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 1161-7.
- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS y cols. Homesotasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-4.
- Pfutzner A, Langefeld M, Kunt T y cols. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab* 2003; 49: 571-6.
- Suominen P. Evaluation of an enzyme immunometric assay to measure serum adiponectin concentrations. *Clin Chem* 2004; 50: 219-21.
- Meier U, Gressner M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, Ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1511-25.
- Lubrano V, Cocci F, Battaglia D y cols. Usefulness of high sensitivity IL6 measurement for clinical characterization of patients with coronary artery disease. *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 110-4.
- Lukaski H, Johnson PE. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 810-7.
- Fortin JP, Schroeder J, Zhu Y, Beinborn M, Kopin A. Pharmacological characterization of human incretin receptor missense variants. *J Of Pharmacol and Exp Therapeutics* 2010; 332: 274-80.
- Koole C, Wooten D, Simms J, Valant C, Miller L, Christopoulos A, Sexton PM. Polymorphism and ligand dependent changes in human GLP-1 R function: allosteric rescue of loss of function mutation. *Mol Pharmacol* 2011; 80: 486-97.
- Stolerman ES, Florez JC. Genomics of type 2 diabetes mellitus implications for the clinician. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 429-36.
- Sheikh H, Dougherty L, Hayden E, Klein D. GLP-1 R gene polymorphism Leu260Phe is associated with morning cortisol in preschoolers. *Prog Neuro Biol Psyc* 2010; 34: 980-3.