

## Polimorfismo de la proteína ligante de ácidos grasos intestinal (FABP2), obesidad e insulina resistencia

Cecilia Albala B<sup>1</sup>, Beatriz Jiménez R<sup>2</sup>, Francisco Pérez B<sup>1a</sup>, Claudio Liberman G<sup>2</sup>.

### *Fatty acid binding protein 2 (FABP-2) polymorphism, obesity and insulin resistance*

*The genetic components of insulin-resistance, diabetes and obesity have been largely studied. These conditions are determined by multiple polygenic and environmental factors. Certain candidate genes, that have common functional variants in the general population, may be important determinants of inter-individual differences in the response to dietary changes. This review focuses in one of the major candidate genes, the gene encoding for the FABP2, an intracellular protein expressed only in the intestine, involved in the absorption and intracellular transport of dietary long chain fatty acids. Carriers of the Thr54 allele in FABP2 have a 2-fold greater affinity for long chain fatty acids than Ala54 carriers. The increased flux of dietary fatty acids (FA) into the circulation, among carriers of FABP2 Ala54Thr, supports a role of the polymorphism of this allele in the etiology of metabolic disorders. The frequencies of the polymorphism in different populations fluctuate between 18% and 40%. FABP2 Ala54Thr variant has been associated with an increased fasting insulin concentration, fasting fatty acid oxidation and reduced glucose uptake. This evidence, although not conclusive, sustains an association between FABP-2 genotype and metabolic abnormalities (Rev Méd Chile 2006; 134: 372-9).*

**(Key words:** Diabetes mellitus; FABP2 protein, human; Fatty acid-binding proteins; Obesity)

Recibido el 14 de marzo, 2005. Aceptado el 10 de agosto, 2005.

La investigación de FABP-2 en Chile ha sido financiada íntegramente por medio del Proyecto Fondecyt 1020703.

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Epidemiología Nutricional y Genética, Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile. <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

<sup>a</sup>Doctor en Ciencias

**Correspondencia a:** Dra. Cecilia Albala Brevis. Laboratorio de Investigación en Epidemiología Nutricional y Genética, INTA, Universidad de Chile. Santiago – Chile. Casilla: 138-11. E mail: calbala@uchile.cl

El componente genético de la resistencia insulínica (RI) ha sido ampliamente estudiado, existiendo evidencia sustancial de que las formas comunes de RI están fuertemente influidas por la herencia<sup>1,2</sup>. Se ha observado que los parientes no diabéticos de sujetos diabéticos son más insulino-resistentes que los controles y que la variabilidad intrafamiliar de la sensibilidad insulínica es significativamente menor que su variabilidad interfamiliar<sup>3</sup>. La heredabilidad de la RI, es decir, la proporción de la variación fenotípica total atribuible al efecto aditivo de genes, se ha estimado a través de estudios de gemelos y de pedigrís en 60% para la RI y 35-54% para la insulinemia<sup>1,3,4</sup>. Tanto la RI, la diabetes tipo 2, como la obesidad son condiciones poligénicas y multifactoriales<sup>2</sup>. Dentro de los múltiples genes estudiados en relación con su expresión fenotípica, el polimorfismo de FABP2 es uno de los genes candidatos mayores asociados consistentemente con RI y obesidad<sup>5</sup>.

Las FABP constituyen una familia de proteínas citoplasmáticas involucradas en el transporte y metabolismo intracelular de ácidos grasos (AG) de cadena larga<sup>5,6</sup>. La familia de proteínas ligantes de AG está formada por más de veinte proteínas que han sido identificadas y numeradas de acuerdo a su tejido de expresión, incluyendo la FABP intestinal específica o FABP2. Su expresión es regulada por factores hormonales, factores de transcripción y factores ambientales como la composición de la dieta<sup>7</sup>.

#### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

La FABP2 participa en la transferencia y metabolismo intracelular de AG. El gen para la FABP2 se expresa solamente en las células del epitelio absortivo columnar simple del intestino delgado, donde la FABP2 transporta AG desde la membrana plasmática luminal hasta el retículo endoplásmico rugoso. Una vez allí, los AG son esterificados con el glicerol-3-fosfato para formar triglicéridos (TG), los que se almacenan dentro de los quilomicrones para ser transportados posteriormente por el plasma<sup>5</sup>.

La localización del gen que codifica la proteína FABP2 fue descrita por primera vez en 1987 por Sparkes y cols, en la región cromosomal 4q27-4q31<sup>8</sup>.

La proteína FABP2 es una pequeña proteína citosólica compuesta de 131 aminoácidos con un peso molecular de 15 KDa<sup>5</sup>. Su estructura terciaria está formada por 10 bandas beta hidrofóbicas, las cuales semejan un cilindro semi-aplanado abierto en uno de sus extremos y cerrado en el extremo opuesto por 2 hélices alfa. En el interior del cilindro, las unidades beta son el sitio de unión específico del AG de cadena larga, capaz de unir una molécula del ligando a través de la interacción de fuerzas hidrofóbicas y electroestáticas. La afinidad con el ligando depende de la afinidad del AG a las cadenas laterales de las unidades beta de la proteína<sup>5</sup>.

Aunque su papel fisiológico aún no está perfectamente aclarado, las hipótesis sobre las funciones de las FABPs incluyen la neutralización de los AG en el citosol, minimizando sus efectos tóxicos en la célula al evitar interacciones con membranas o solutos celulares. Además, regularían la síntesis y secreción lipídica en las células intestinales, probablemente influyendo sobre el transporte intracelular de AG hacia organelos celulares. Por otro lado, participarían en la modulación génica a través de señales de transducción lipídicas. Las FABPs, como transportadores celulares, transportan hacia el núcleo lípidos reguladores, influyendo en la expresión génica de PPAR<sup>5,9,10</sup>. Los AG poliinsaturados de cadena larga actúan como ligandos del PPAR $\gamma$ 2 y otros receptores de la familia de los PPAR; estas uniones son capaces de inducir o reducir la diferenciación de los adipocitos<sup>9,11</sup>. Finalmente, la absorción diferencial de AG puede influir en la composición fosfolipídica de la membrana celular contribuyendo al estado de leve inflamación crónica que acompañan a la RI y patologías derivadas.

Estudios efectuados *in vitro*, con células humanas de carcinoma de colon (Caco2), han demostrado que la variante Thr54 tiene el doble de afinidad por ácidos grasos de cadena larga que la forma nativa y que secreta ésteres de colesterol y TG en forma más eficiente que la forma Ala54Ala<sup>12</sup>. Otros estudios efectuados *in vitro*, en células yeyunales de intestino humano, heterocigotos para la variación Ala54Thr, mostraron que la síntesis y secreción de triglicéridos fue significativamente mayor en ellas comparadas con la variante nativa<sup>13</sup>. El polimorfismo de FABP2 más frecuente y extensamente estudiado es la sustitución

ción de alanina (Ala) por treonina (Thr) en el gen de un nucleótido en el codón 54 del exón 2. El producto de esta variante del gen, la variante Ala54Thr de la FABP2, tiene alterada la función y ha sido asociado con RI y alteración de la oxidación de los ácidos grasos<sup>14</sup>.

en mapuches 0,32<sup>21</sup> y en aymaras 0,18%<sup>21</sup>. La distribución de los genotipos es similar en los diferentes grupos estudiados, con la excepción del grupo de aymaras estudiado por Pérez y cols<sup>21</sup>, en los cuales se encontró la más baja frecuencia alélica descrita hasta la fecha.

PREVALENCIA

Los polimorfismos genéticos de FABP2 se han estudiado extensamente en cuanto a su asociación con obesidad, diabetes tipo 2 y RI<sup>5</sup>. La Tabla 1 ilustra la frecuencia alélica de FABP2 en estudios publicados para definir el papel y la frecuencia de la variación Ala54Th. Se trata de una mutación relativamente frecuente, con frecuencias alélicas de 30 a 40% en las poblaciones estudiadas<sup>1</sup>. En indios Pima se encontró una frecuencia de 0,31<sup>14</sup>, en coreanos 0,34<sup>15</sup>, en japoneses 0,35<sup>16</sup>, en suecos 0,30<sup>17</sup>, en franco-canadienses 0,31<sup>10</sup>, en aborígenes canadienses 0,35%<sup>18</sup>, en mujeres obesas chilenas 0,40<sup>19</sup>, en ancianos chilenos 0,39<sup>20</sup>,

POLIMORFISMO DE FABP2 Y PROBLEMAS METABÓLICOS

Las manifestaciones fenotípicas sobre el metabolismo lipídico y glucídico, asociadas a la variante 54Thr, no son comparables ni concluyentes en las diferentes publicaciones.

Ello, probablemente, se debe a que las metodologías utilizadas para determinar RI difieren entre un estudio y otro –siendo el HOMA<sup>22</sup> y la insulinemia los más utilizados– o bien a tamaños muestrales insuficientes<sup>5,23,24</sup>. Por otra parte, la interacción genético/ambiental es de especial relevancia en la etiopatogenia de la RI y la diabetes tipo 2. La dieta, la falta de actividad física, la composición corporal, la obesidad y el sobrepeso

**Tabla 1. Genotipo FABP2 y frecuencia alélica en algunas poblaciones estudiadas**

Grupo de estudio	Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr	Ala	Thr	Ref.
Indios Pima (n=457)	0,48	0,45	0,07	0,70	0,30	14
Japoneses (n=297)	0,41	0,49	0,11	0,65	0,35	26
Coreanos (n=96)	0,45	0,42	0,13	0,66	0,34	15
Chinos n=165	0,45	0,44	0,11	0,67	0,33	27
Suecos (n=59)	0,42	0,46	0,12	0,70	0,30	17
Finlandeses n=140	0,49	0,45	0,06	0,72	0,28	29
Mujeres USA (n=60)	0,61	0,30	0,09	0,76	0,24	23
Mujeres Chile (n=63)	0,37	0,47	0,16	0,60	0,40	19
Adultos mayores chilenos (n=813)	0,36	0,43	0,21	0,61	0,39	20
Mapuches (Chile)	0,66	0,31	0,03	0,68	0,32	21
Aymaras (Chile)	0,45	0,45	0,10	0,82	0,18	21

son factores de riesgo independientes para diabetes y RI. Ello hace muy difícil la comparación de estudios cuyos resultados podrían estar sesgados si estos factores confundentes no se han considerado en el diseño y análisis.

En la Tabla 2 se describen los resultados de estudios en búsqueda de asociación del polimorfismo Thr54 con RI y otras alteraciones metabólicas en diferentes etnias y razas.

En indios Pima no diabéticos se evidenció asociación del polimorfismo Thr54 con insulino-

rresistencia, aumento de la concentración de insulina y de la oxidación de ácidos grasos en ayunas, pero sin cambios en el peso corporal<sup>14</sup>. En mexicanos-americanos se encontró asociación entre este polimorfismo y aumento de la insulínemia de 2 h postcarga de glucosa<sup>25</sup>. En población aborigen canadiense, se encontró aumento del IMC y TG en ayunas en portadores del alelo Thr54<sup>18</sup>.

En hombres coreanos sanos, el polimorfismo Thr54 de la FABP2 se asoció con aumento de la

**Tabla 2. Estudios en búsqueda de asociación del polimorfismo Ala54Thr de la FABP2 con RI y alteraciones metabólicas relacionadas**

Grupo de Estudio (Ref)	Método usado	Resultado
137 indios Pima no diabéticos Baier 1995 <sup>14</sup>	HOMA	Mayor insulínemia de ayunas, oxidación de grasas y menor captación de glucosa en portadores de Thr54
Mexicano-Americanos 134 diabéticos, 403 no diabéticos Mitchell 1995 <sup>25</sup>	Insulínemia basal y 120 min postcarga	Insulínemia 120 min post carga está ligada a <i>loci</i> donde se ubican genes de FABP2
Japoneses 395 no diabéticos Yamada 1997 <sup>16</sup>	HOMA	Thr54 se asocia a más RI y más acumulación de grasa intraabdominal
Japoneses 150 diabéticos 147 no diabéticos Ito 1999 <sup>26</sup>	Clamp HOMA	La presencia del alelo Thr54 no presenta asociación con RI. Hay tendencia no significativa en sujetos no obesos
Chinos 79 diabéticos 286 no diabéticos Xiang 1999 <sup>27</sup>	Insulínemia basal	No hay asociación entre niveles de insulina basal y la presencia del alelo Thr54
Suecos 213 parejas de hermanos Carlsson 2000 <sup>17</sup>	Insulínemia basal y 120 min postcarga	No hay diferencia entre insulínemia basal y postcarga entre los hermanos
71 caucásicos norteamericanos Chui 2001 <sup>24</sup>	HOMA	Portadores de Thr54 tienen mayor insulínemia basal, menor %S e ISIs que AA
170 Finlandeses Sipiläinen 2001 <sup>29</sup>	Insulínemia y glicemia basal	Sin diferencia entre AA y TT
60 mujeres norteamericanas blancas postmenopáusicas Brown 2001 <sup>23</sup>	Modelo mínimo de Bergman	S <sub>1</sub> fue 26% menor en sujetos Thr54 que en AA incluso después de ajustar según actividad física
217 hombres canadienses Berthier 2001 <sup>10</sup>	Insulínemia y glicemia basal y postcarga	No se encontró asociación entre Thr54 y los valores de insulínemia ni glicemia
63 mujeres chilenas obesas Albala 2004 <sup>19</sup>	Insulínemia basal HOMA	Asociación con obesidad en Thr54 e hiperinsulínemia en Thr54Thr
80 mujeres japonesas obesas Takakura 2005 <sup>27</sup>	Insulínemia basal HOMA	Asociación con obesidad y mayor circunferencia de cintura en portadores de Thr54

oxidación de AG y de niveles de insulinemia basal, aunque no se observó incremento en la absorción de los AG<sup>15</sup>. En estudios efectuados en hombres japoneses, por Yamada y cols<sup>16</sup>, el alelo Thr54 mostró asociación con dislipidemia e insulinoresistencia y aumento de la grasa abdominal en homocigotos para Thr54. Sin embargo, estudios efectuados por Ito y cols, en 1999<sup>26</sup>, en japoneses diabéticos y no diabéticos no encontraron asociación con diabetes. Recientemente, Takakura y cols<sup>27</sup>, han repetido un resultado similar en mujeres japonesas obesas, donde se observa asociación entre el alelo Thr54 con obesidad y mayor diámetro de cintura. Otros estudios en asiáticos, como los realizados por Xiang y cols en 1999<sup>28</sup>, en chinos diabéticos y no diabéticos, solo demostraron disminución de grasa femoral en portadores del alelo Thr54 en diabéticos.

Estudios en población afroamericana, como los de Lei y cols<sup>29</sup>, no pudieron demostrar ninguna asociación entre Thr54 e hiperinsulinemia, diabetes u obesidad.

Las investigaciones realizadas en poblaciones de origen caucásico también han sido contradictorias. En un estudio en sujetos caucásicos americanos sanos, se encontró que el polimorfismo Ala54Thr de FABP2 se asoció con RI y disminución de la sensibilidad insulínica en comparación con el alelo nativo, pero sin disfunción de las células beta del páncreas<sup>23</sup>. El estudio de Albala y cols<sup>19</sup>, realizado en 63 mujeres chilenas premenopáusicas obesas, encontró asociación del alelo Thr54 con obesidad, además de insulina plasmática de ayuno elevada en homocigotos Thr54Thr. Sin embargo, estudios realizados en poblaciones europeas no han encontrado asociación con RI<sup>23</sup>. Asimismo, en franco-canadienses obesos la mutación no contribuyó significativamente a la obesidad ni al hiperinsulinismo<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista del metabolismo lipídico, las asociaciones encontradas también son contradictorias: mientras en población caucásica de Finlandia<sup>30</sup> y en escolares japoneses<sup>31</sup> la variante genética no ha sido asociada a obesidad o alteración en el metabolismo lipídico o glucídico, en otros estudios<sup>32</sup> se ha observado asociación entre el alelo Thr54 y colesterol LDL bajo. No obstante, la asociación entre Thr54 y perfil lipídico es incluso contradictoria en estudios en familias con hiperlipidemia e hipercolesterolemia<sup>33,34</sup>.

Publicaciones recientes han examinado el rol del polimorfismo Ala54Thr FABP2 sobre algunos parámetros del síndrome metabólico, encontrándose una modesta alza en la presión arterial diastólica y en el colesterol LDL para los homocigotos Thr54Thr; también este genotipo se asoció a un leve incremento máximo del grosor de la capa íntima media de las carótidas en hombres<sup>35,36</sup>.

Según las hipótesis postuladas por Baier y cols<sup>14</sup>, la asociación del polimorfismo a RI y diabetes tipo 2 se explicaría por una hipertrofia de los adipocitos producido por el aumento de la absorción de grasa dietaria<sup>18,23</sup>, asociado a un balance calórico positivo. En este adipocito hipertrofico se produciría la disminución subsecuente de la densidad de receptores de insulina en su membrana, lo cual llevaría a RI de las células adiposas, alterando la glicólisis, disminuyendo la esterificación de ácidos grasos y permitiendo que ellos pasen al torrente sanguíneo. El incremento de los ácidos grasos circulantes aumenta la gluconeogénesis hepática, cuyo producto es almacenado como glicógeno o liberado a la sangre. También se podría producir un acúmulo lipídico en el miocito, aumentando la insulinoresistencia y el hiperinsulinismo compensatorio, lo que finalmente llevaría a disfunción de las células beta pancreáticas y a la elevación de la glucosa plasmática.

Nuestros estudios sugieren que la presencia del polimorfismo A54T se asocia en forma independiente de la obesidad con un aumento de citoquinas inflamatorias contribuyendo de esta manera al leve estado inflamatorio crónico que se observa en la obesidad y que se asocia a RI<sup>19</sup>. Ello podría explicarse por absorción diferencial de los ácidos grasos polinsaturados n-6, aumentando el valor de la relación n-6/n-3, los cuales provocan mayor respuesta de citoquinas inflamatorias asociadas a disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>37</sup>.

Otro aspecto que también ha sido evaluado en relación a la presencia del polimorfismo 54T es la absorción diferencial de AG. Un estudio efectuado en ratas por Richieri et al en 1994<sup>38</sup>, demostró mayor afinidad de FABP2 por ácido palmítico, sugiriendo que la afinidad de la proteína que contiene Thr cambia según el tipo de ácido graso ingerido. Agree y cols<sup>39</sup>, relacionan la presencia del alelo Thr54 con la absorción diferencial de

ácidos grasos ingeridos, encontrando un incremento significativo en quilomicrones y VLDL posterior a la carga de AG de carbonos 14-18 en comparación a homocigotos Ala. Asimismo, en sujetos homocigotos para el alelo Thr, se ha encontrado una mayor trigliceridemia asociada a una respuesta alterada de insulina post-prandial. Recientemente, el estudio de la composición de quilomicrones postcarga oral de diferentes ácidos grasos, mostró absorción diferencial en portadores de la mutación Thr54 sólo para ácido oleico, no así para ácidos grasos de cadena corta o mediana<sup>40</sup>. Sin embargo, a pesar de que estos resultados resultan muy llamativos desde la perspectiva de la posible interacción dieta-genotipo, algunos estudios previos diseñados en modelos animales transgénicos para este mutante no mostraron igual asociación con la absorción de lípidos<sup>41</sup>. Por otra parte, investigaciones recientes sugieren la asociación de Ala54Thr, con una variante ligada al promotor de FABP2 que alteraría su expresión, de tal forma que en algunos casos este último polimorfismo podría ser el responsable del fenotipo ligado a variantes de FABP2<sup>42</sup>.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

La obesidad, la RI y la diabetes tipo 2 corresponden a entidades complejas tanto desde el punto de vista genético, como metabólico. La gran cantidad de genes involucrados, así como su heterogeneidad, hacen muy compleja su evaluación. La variación interindividual en la respuesta metabólica a dietas y ejercicio, hace que la evaluación de determinados genes candidatos,

que tienen variantes comunes funcionales en la población general, puedan ser determinantes en las diferencias interindividuales de la respuesta a los componentes de la dieta, como la grasa dietética y la fibra.

La FABP2 es una proteína intracelular expresada sólo en el intestino delgado e involucrada en la absorción y transporte intracelular de ácidos grasos de cadena larga. Los portadores del alelo Thr54 en FABP2 tienen el doble de afinidad por ácidos grasos de cadena larga que aquellos con la forma nativa de la FABP2. El aumento del flujo de ácidos grasos dietarios en la circulación puede llevar a una alteración de la sensibilidad del metabolismo de la glucosa a la insulina, lo que avalaría el papel de la variante Ala54Thr de la FABP2 en la etiología de desórdenes metabólicos.

En muchos grupos poblacionales se ha investigado una asociación entre polimorfismo de FABP2 y trastornos metabólicos y, aunque los resultados no son concluyentes, en general se ha observado relación con RI o sus consecuencias metabólicas. Sin embargo, considerando que los trastornos metabólicos mencionados (RI, alteraciones del metabolismo de la glucosa, obesidad, dislipidemia) son condiciones que se han ligado a varios genes candidatos, la evidencia de asociaciones causales para FABP2 ligadas a respuestas adaptativas en enfermedades complejas como las descritas, debe ser analizada en el contexto de la interacción entre múltiples genes, donde la epistasis genética y la interacción gen-ambiente son cruciales<sup>33,36,43,44</sup>. Es por ello que, en la práctica actual, la determinación del polimorfismo Ala54Thr de FABP2 no tiene aplicación para establecer el riesgo de obesidad e insulinorresistencia en la población.

#### REFERENCIAS

- MERCADO MM, McLENTHAN JC, SILVER KD, SHULDINER AR. Genetic of Insulin Resistance. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 83-95.
- DAMCOTT CM, SACK P, SHULDINGER AR. The genetics of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 761-86.
- ELBEIN SC, MAXWELL TM, SCHUMACHER MC. Insulin and glucose levels and prevalence of glucose intolerance in pedigrees with multiple diabetic siblings. *Diabetes* 1991; 40: 1024-32.
- MAYER EJ, NEWMAN B, AUSTIN MA, QUESENBERY CP, EDWARDS K, SELBY JB. Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins. *Am J Epidemiol* 1996; 146: 323-32.
- WAISS EP, BROWN MD, SHULDINER AR, HAGBERG JM. Fatty acid binding protein-2 gene variants and insulin resistance: gene and gene- environment

- interactions effects. *Physiol Genomics* 2002; 10: 145-57.
6. BERNLOHR DA, SIMPSON MA, VOGELHERTZEL A, BANASZAK LJ. Intracellular lipid-binding proteins and their genes. *Ann Rev Nutr* 1997; 17: 277-303.
  7. HSU KT, STORCH J. Fatty acid transfer from liver and intestinal fatty acid binding proteins to membranes occurs by different mechanisms. *J Biol Chem* 1996; 271: 13317-23.
  8. SPARKES RS, MOHANDAS T, HEINZMANN C, GORDON JI, KLISAK I, ZOLLMAN S ET AL. Human fatty acid binding protein assignments: intestinal to 4q28-4q31 and liver to 2p11. (Abstract) *Cytogenet Cell Genet* 1987; 46: 697.
  9. ORDOVAS JM. Genetics, postprandial lipemia and obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 118-33.
  10. BERTHIER MT, COUILLARD C, PRUDHOMME D, NADEAU A, BERGERON J, TREMBLAY A ET AL. Effects of the FABP2 A54T mutation on triglyceride metabolism of viscerally obese men. *Obes Res* 2001; 9: 668-75.
  11. LEWIS MR, TRACY RP. The role of the immune system in the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2002; 2: 96-9.
  12. BAIER IJ, BOGARDUS C, SACCHETTINI JC. A Polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco 2 cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 10892-6.
  13. LEVY E, MENARD D, DELVIN E, STANT S, MITCHELL G, LAMBERT M ET AL. The polymorphism at codon 54 of the FABP2 gene increases fat absorption in human intestinal explants. *J Biol Chem* 2001; 276: 39679-84.
  14. BAIER IJ, SACCHETTINI JC, KNOWLER WC, EADS J, PAOLISSO G, TATARANNI PA ET AL. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 1281-7.
  15. KIM CH H, YUN SK, BYUN DW, YOO MH, LEE KU, SUH KL. Codon 54 polymorphism of the FABP2 gene is associated with increased fat oxidation and hyperinsulinemia but not with intestinal fatty acid absorption in Korean men. *Metabolism* 2001; 50: 473-6.
  16. YAMADA K, YUAN X, ISHIYAMA S, KOYAMA K, ICHIKAWA F, KOYANAGI A ET AL. Association between Ala54Thr substitution on the fatty binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia* 1997; 40: 706-10.
  17. CARLSSON M, ORHO-MELANDER M, HEDENBRO J, ALMGREN P, GROOP LC. The T 54 allele of the intestinal fatty acid binding protein 2 is associated with parental story of stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2801-4.
  18. HEGELE RA, CONNELLY PW, HANLEY AJ, SUN F, HARRIS SB, ZINMAN B. Common genomic variants associated with variations in plasma lipoproteins in young aboriginal Canadians. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1060-6.
  19. ALBALA C, SANTOS JL, CIFUENTES M, VILLARROEL AC, LERA L, LIBERMAN C ET AL. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: Association with insulin resistance and obesity in women. *Obes Res* 2004; 12: 340-5.
  20. ALBALA C, ANGEL B, LERA L, CIFUENTES M, VILLARROEL AC, SANTOS JL ET AL. Variants in the human Intestinal Fatty Acid Binding protein 2 gene in Chilean elders. *Obes Res* 2003, 11(supp) 47.
  21. PÉREZ-BRAVO F, FUENTES M, ANGEL B, CIFUENTES M, CARRASCO E, SANTOS J ET AL. Lack of Association Between the Fatty Acid Binding Protein 2 (Fabp-2) Polymorphism With Obesity and Insulin-Resistance in two Aboriginal Populations from Chile. *Eur J Med Genet* 2006, en prensa.
  22. MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetologia* 1985; 28: 412-18.
  23. BROWN M, SHULDINER A, FERRELL R, WEISS E, KORYTKOWSKI ZMUDA J, MCCOLE S ET AL. FABP2 genotype is associated with insulin sensitivity in older women. *Metabolism* 2001; 50: 1102-5.
  24. CHUI KC, CHUAN L-M, YOON C. The A54T polymorphism at the intestinal fatty acid binding protein 2 is associated with insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Genetics* 2001; 2: 7-15.
  25. MITCHELL B, KAMMERER C, O'CONNELL C, HARRISON CH, MANIRE M, SHIPMEN P ET AL. Evidence for linkage of postchallenge insulin levels with intestinal fatty acid binding protein (FABP2) in Mexican-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 1046-53.
  26. ITO K, NAKATANI K, FUJI M, KATSUKI A, TSUCHIHASHI K, MURATA K ET AL. Codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein gene and insulin resistance in the Japanese population. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 119-24.
  27. TAKAKURA Y, YOSHIOKA K, UMEKAWA T, KOGURE A,

- TODA H, YOSHIKAWA T ET AL. Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolic rate and visceral obesity. *Diab Res Clin Pract* 2005; 67: 36-42.
28. XIANG K, ZHENG T, JIA W, SUN D, DING W, LI J ET AL. The association of Ala54Thr variant of intestinal fatty acid binding protein gene with general and regional adipose tissue depots. *Chin Med Sci J* 1999; 14: 46-51.
29. LEI H, CORESH J, SCHULDINER A, BOERWINKLE E, BREANCATI F. Variants of the insulin receptor substrate-1 and fatty acid binding protein 2 genes and the risk of type 2 diabetes, obesity and hyperinsulinemia in African-Americans. *Diabetes* 1999; 48: 1868-72.
30. SIPILÄINEN R, UUSITUPA M, HEIKKINEN S, RISSANEN A, LAAKSO M. Variants in the Human fatty acid binding protein 2 gene in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2629-32.
31. ENDO K, YANAGI H, HIRANO C, HAYAKAWA Y, HAMAGUSHI H, TOMURA S. No association found between the Ala54Thr polymorphism of FABP2 gene and obesity and obesity with dyslipidemia in Japanese school children. *J Atheroscler Thromb* 2001; 8: 80-3.
32. DUARTE NL, COLAGIURI S, PALU T, WANG XL, WILCKEN DE. Obesity, type II diabetes and the Ala54Thr polymorphism of fatty acid binding protein 2 in the Tongan population. *Mol Genet Metab* 2003; 79: 183-8.
33. CAMPAGNA F, MONTALI A, BARONI G, MARIA AT, RICCI G, ANTONINI R ET AL. Common variants in the lipoprotein lipase gene, but not those in the insulin substrate-1, the beta3-adrenergic receptor and the intestinal fatty acid binding protein-2 genes, influence the lipid phenotypic expression in familial combined hyperlipidemia. *Metabolism* 2002; 51: 1298-305.
34. BERTOLINI S, PISCIOTTA L, DI SCALA L, LANGHEIM S, BELLOCCHIO A, MASTURZO P ET AL. Genetic polymorphism affecting the phenotypic expression of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 174: 57-65.
35. RENNER W, PRESSL H, WASCHER TC, PAULWEBER B, IGLSEDER B. The role of the A54T polymorphism of the intestinal fatty acid binding protein for lipid levels, insulin sensitivity and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004; 173: 137-9.
36. GUETTIER JM, GEORGOPOULOS A, TSAI MY, RADHA V, SHANTHIRANI S, DEPPA R ET AL. Polymorphism in the fatty acid-binding protein 2 and apolipoprotein C-III genes are associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in South Indian population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1705-11.
37. ENDRES S, GHORBANI R, KELLEY VE, GEORGIKIS K, LONNEMANN G, VAN DER MEER JW ET AL. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 256-71.
38. RICHIERI GV, OGATA RT, KLEINFELD AM. Equilibrium constants for the binding of fatty acids with fatty acid-binding proteins from adipocyte, intestine, heart, and liver measured with the fluorescent probe ADIFAB. *J Biol Chem* 1994; 269: 23918-30.
39. AGREN J, VIDGREN H, VALVE R, LAAKSO M, UUSITUPA M. Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 31-5.
40. DWORATZEK P, HEGELE R, WOLEVER T. Postprandial lipemia in subjects with the threonine 54 variant of the fatty acid binding protein 2 gene is dependent on the type of fat ingested. *Am J Nutr* 2004; 79: 1110-17.
41. VASSILEVA G, HUWYLER L, POIRIER K, AGELLON LB, TOTH MJ. The intestinal fatty acid binding protein is not essential for dietary fat absorption in mice. *FASEB J* 2000; 14: 2040-6.
42. FORMANACK ML, BAIER LJ. Variation in the FABP2 promoter affects gene expression: implications for prior association studies. *Diabetologia* 2004; 47: 349-51.
43. YANAGISAWA Y, KAWABATA T, TANAKA O, KAWAKAMI M, HASEGAWA K, KAGAWA Y. Improvement in blood lipid levels by dietary sn-1,3-diacylglycerol in young women with variants of lipid transporters 54T-FABP2 and -493-MTP. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 302: 743-50.
44. RIBALTA J, HALKES CJ, SALAZAR J, MASANA L, CABEZAS MC. Additive effects of the PPAR gamma, APOE and FABP-2 genes in increasing daylong triglycerides of normolipidemic women to concentrations comparable to those in men. *Clin Chem* 2005; 51: 864-71.