



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

***Efecto del alelo R230C del gen ABCA1 (proteína transportadora
de cassette ligante de ATP) sobre la secreción de la insulina***

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN

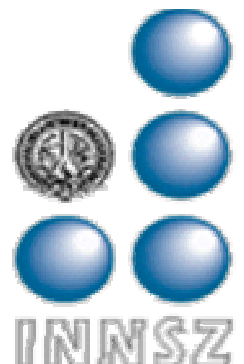
E N D O C R I N O L O G Í A

PRESENTA

Dra. Flor de Maria Ranchos Monterroso

TUTOR: Dr. Carlos Aguilar Salinas

MEXICO, D.F., AGOSTO DE 2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Dr. Juan A Rull Rodrigo
Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Dr. Carlos Aguilar Salinas
Director de Tesis
Subjefe del Departamento de Endocrinología

Dr. Francisco J. Gómez Pérez
Jefe del departamento de Endocrinología

Agradecimientos

A Dios

Por las múltiples bendiciones y oportunidades que me ha dado, por todas las puertas que me abre

A mis padres: Fernando y Ofelia

Por su apoyo incondicional, por ser mi ejemplo a seguir

A mis hermanas: Beatriz y Luisa Fernanda

Por su amor, amistad, confianza y paciencia. Por estar allí para mí, cada quien desde su ventana.

A mis amigos: Regina, Geraldina, Aleida, Claudia, Nuria, Alejandra, Juan Pablo

Por no ser solo amigos sino casi hermanos

A Vianka

Por tu sinceridad y tu apoyo. Por las risas y los llantos

A Jaime

Por llegar en el momento preciso y ser uno de los recuerdos más bonitos de México.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán y todos mis maestros y tutores

Por abrirme sus puertas y haberme dado la oportunidad de enseñarme y hacerme crecer como médico y como persona

ÍNDICE	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	4
LA DIABETES Y SU RELACION CON LA OBESIDAD	4
PROTEINA TRANSPORTADORA DE COLESTEROL ABC-A1	5
VARIACIONES GENÉTICAS DEL GEN ABC-A1	7
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
SUJETOS Y MÉTODOS	9
Sujetos	9
Métodos	10
Análisis estadístico	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS	16

INTRODUCCION

La diabetes se caracteriza por deficiencias en la secreción y/o acción de la insulina, resultando en altos niveles de glucosa. Esta enfermedad afecta actualmente a más de 194 millones de personas en el mundo y representa uno de los principales problemas de salud pública en México, país en donde esta enfermedad afecta a entre 6.5 y 10 millones de personas. En sí, México se ubica entre los países que presentan un mayor número de casos registrados en el ámbito mundial, ocupando el noveno lugar. La perspectiva señala que se mantendrá el incremento en la cantidad de pacientes diabéticos. El resultado de este fenómeno es que la diabetes está asociada con un incremento del riesgo de muerte prematura, así como a una disminución en la expectativa de vida de aproximadamente 8 años, particularmente porque está asociada a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. (8)

La diabetes y su relación con obesidad

Más de 50% de la población de adultos y casi un tercio de los niños y niñas en México tienen sobrepeso y obesidad. De acuerdo con los datos publicados en el 2006 en la Encuesta Nacional de Salud (ENSA), el sobrepeso y la obesidad afectan al 70% de la población (71.9% mujeres y 66.7% hombres) entre 20 y 60 años. (9)

El sobrepeso u obesidad conlleva a un mayor riesgo de mortalidad, así como al desarrollo de múltiples padecimientos, especialmente enfermedad coronaria y diabetes tipo 2. Existen factores genéticos que contribuyen a la aparición de obesidad y diabetes tipo 2, sin embargo no se han logrado identificar los genes específicos que predisponen o causan estas enfermedades, habiéndose reportado, hasta el año 2005, 113 genes candidatos. (10)

Proteína transportadora de colesterol (ABCA1)

ABCA1 (*ATP binding cassette A1*) es una proteína de membrana miembro de una superfamilia de transportadores ABC que utilizan ATP como una fuente de energía para transportar lípidos y otros metabolitos a través de las membranas de forma directa o indirecta, formando canales que promueven la salida de lípidos del interior al exterior de la célula, en donde son removidos de las células por las apolipoproteínas pobres en lípidos, mediando el paso limitante de la velocidad de la biogénesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y convirtiéndose en el principal determinante de los niveles de HDL plasmáticas en humanos (1). Una de las principales funciones de las HDL es el transportar colesterol de tejidos periféricos hacia el hígado para su eliminación en la bilis, proceso denominado “transporte reverso de colesterol”, evitando su acumulación a nivel tisular (15).

El transporte reverso del colesterol puede dividirse en cuatro etapas bien diferenciadas:

1. El flujo del colesterol libre hacia el espacio extracelular donde es tomado por aceptores primarios como la prebeta1-HDL, una partícula lipoprotéica de forma discoidal, constituida fundamentalmente por fosfolípidos y Apo AI.
2. Esterificación del colesterol libre presente en los aceptores primarios por acción de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), dando como resultado la formación de HDL3, que posteriormente se transformará en HDL2a al recibir apolipoproteínas, colesterol libre y fosfolípidos liberados, por acción de la lipoproteína lipasa, durante el catabolismo de los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad.
3. Transferencia del colesterol esterificado hacia lipoproteínas que contienen Apo B por acción de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) que intercambia colesterol esterificado por triglicéridos (TG) generando HDL2b.
4. Captación hepática del colesterol esterificado en forma directa de las HDL2b por acción de la lipasa hepática regenerándose HDL3, o en forma indirecta a través de la lipoproteínas con Apo B que se han enriquecido en colesterol esterificado por acción de la CETP (13-14).

Múltiples estudios sugieren que el ABC-A1 juega un papel esencial en la vía del transporte reverso de colesterol (TRC). La apo A-I, pobre en lípidos, se sintetiza y secreta en el hígado e interactúa inmediatamente con ABC-A1 hepático, al tiempo que cierta cantidad de moléculas de apo A-1 transitan a la periferia e interactúan con ABC-A1 sobre las células cargadas de colesterol, particularmente macrófagos. El ABC-A1 unido a apoA-I rápidamente adquiere colesterol libre y fosfolípidos, lipidándose parcialmente. Estas partículas nacientes maduran a partículas esféricas de HDL que entregan los ésteres de colesterol al hígado para la secreción en la bilis después de su unión con SR-B1 que, a su vez es el receptor de HDL que transfiere selectivamente ésteres de colesterol dentro de los hepatocitos, los cuales también se pueden verter al hígado después de transferir a otras lipoproteínas como las LDL. (13-14)

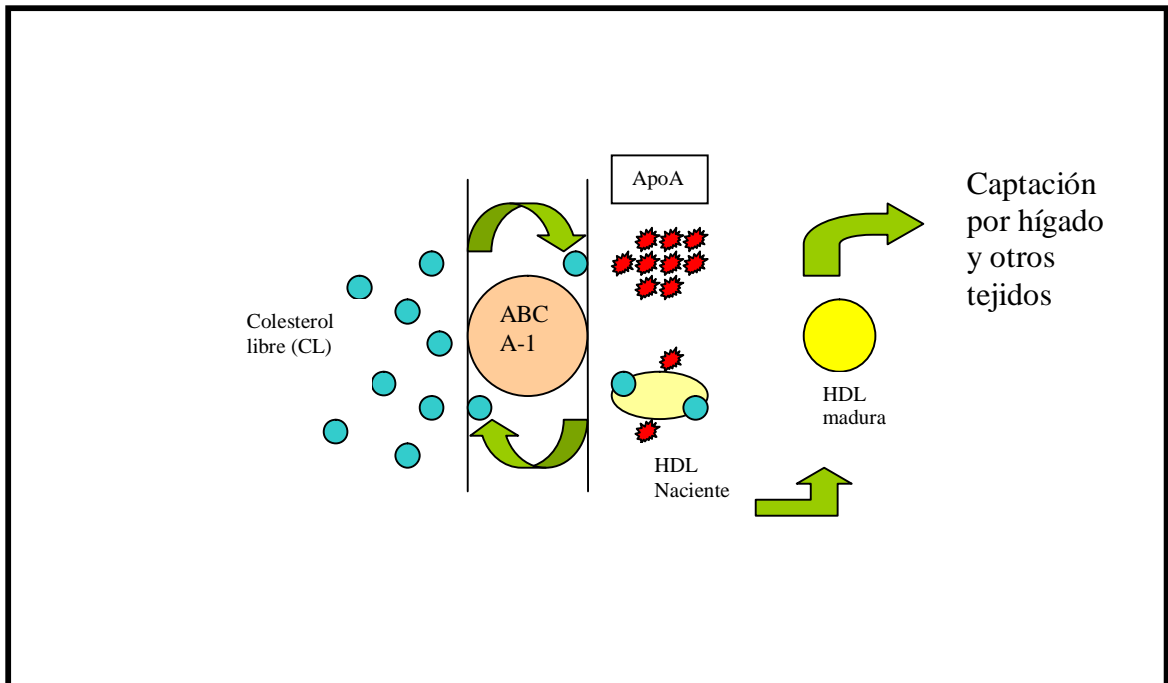


Fig. 1. Función normal de ABC-A1.

Se ha demostrado que el transportador ABCA1 está presente en altas concentraciones en macrófagos, hígado y células periféricas, siendo éstos los principales mecanismos encargados de regular la expresión del gen y de los niveles de colesterol intracelular y oxisteroles por la vía del receptor X hepático (LXR) (3,4).

Variaciones Genéticas del gen ABC-A1

Las funciones de esta proteína se tornaron aparentes luego de que, en 1999, fue descubierto que las mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en el gen ABC-A1 causaban la enfermedad de Tangier. Este desorden autosómico recesivo, descrito desde los años sesenta, se caracteriza por deficiencias severas de HDL, a través del depósito de colesterol en macrófagos y aterosclerosis prematura. (2) Sin embargo, mutaciones heterocigotas causan una enfermedad más leve denominada hipoalfalipoproteinemia familiar (FHA) (2, 12). Se han descrito cerca de 70 mutaciones en el gen de ABC-A1 en pacientes con niveles bajos de colesterol HDL. De estos, corresponden casi una tercera parte a mutaciones que originan formas truncadas del receptor. (11)

Recientemente se publicó un estudio realizado en 429 mexicanos mestizos que muestra una frecuencia de 20.1% de la variante R230C del gen ABC-A1. En este trabajo se mostró la asociación de esta variante no solamente con los niveles bajos de C-HDL y Apo-AI, sino también se describe por primera vez la asociación estadísticamente significativa con la obesidad (OR=2.527 p 0.005), la diabetes tipo 2 (OR=4.527 p=0.003) y el síndrome metabólico (OR=1.893; p=0.0007). Todas las asociaciones permanecieron significativas después de ajustar por mestizaje (p=0.011, p=0.006 y p=0.001, respectivamente). (6)

Considerando que las variaciones genéticas en el gen de ABCA1 se asocian con anomalías en los lípidos séricos, predominantemente con niveles de colesterol HDL bajos y un aumento en el riesgo cardiovascular, y siendo estas características comunes en pacientes diabéticos, podríamos hipotetizar que los polimorfismos del gen ABC-A1 pueden estar relacionados con el desarrollo de diabetes. De hecho, el estudio Daimon et. al. (8), realizado en población japonesa, reportó por primera ocasión la asociación entre Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el gen ABC-A1. El estudio concluye que los niveles de colesterol HDL no eran menores en la población en riesgo comparados con la población sin riesgo lo que deja claro que el ABC-A1 puede tener cierta influencia en la fisiopatología de la diabetes mellitus independientemente de los niveles séricos de colesterol HDL, no siendo los mismos mecanismos que ligan al gen ABC-A1 con la diabetes los que lo ligan con los niveles de lípidos séricos y por consiguiente polimorfismos en este gen pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes.

La proteína ABC-A1 está presente en múltiples tejidos y participa en procesos distintos a la síntesis del HDL. Dado que la función principal del ABC-A1 es evitar la acumulación de colesterol intracelular, éste podría jugar un importante rol en la fisiopatología de la diabetes, siendo la acumulación de colesterol en la célula B la responsable de la disminución en la secreción de insulina, debido a una acumulación anormal de colesterol en su membrana celular impidiendo la liberación de los gránulos de insulina.

Lo anterior fue demostrado por Brunham y colaboradores en un estudio reciente (7), en donde se evidenció que ABC-A1 se expresa altamente en la célula β y que su ausencia específicamente en la célula β , resulta en acumulación de colesterol celular, una marcada disminución de la secreción de insulina y disfunción progresiva en la tolerancia a la glucosa, no debiéndose esto a una reducción en la masa de células beta sino a una alteración en la secreción de insulina. El mecanismo de acción propuesto para este hallazgo es lipotoxicidad, en donde los lípidos tóxicos se acumulan llevando a apoptosis de la célula β y pérdida de la secreción de insulina; concluyéndose que ABC-A1 juega un papel importante en la homeostasis del colesterol en la célula β y es necesario para la secreción de insulina.

Justificación

La prevalencia de diabetes y obesidad en México es una de las más altas del mundo y provoca un alto costo económico y social. Los hallazgos de un estudio previo llevado a cabo entre mexicanos mestizos, demostró una frecuencia del 20.1% de la variante R230C del gen ABCA1, asociada a niveles bajos de C-HDL y Apo-AI. El mismo estudio por primera vez describe la asociación de dicha variante con la obesidad, la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Debido a que se conoce que en modelos animales mutaciones en ABCA1 se asocian a una menor secreción de insulina por las células β pancreáticas, lo cual conlleva al desarrollo de diabetes y este mecanismo es desconocido en el humano se propone llevar a cabo este estudio el cual pretende evaluar la secreción y acción de la insulina. En nuestro estudio se seleccionaron aquellos sujetos con genotipo ya conocido presentando la variante R230C. Debido a que sólo se han identificado mujeres homocigotas estas fueron pareadas para edad, género e índice de masa corporal con sujetos heterocigotas y controles sanos.

Objetivos

Evaluar el efecto del alelo R230C del gen ABCA1 (proteína transportadora de cassette ligante de ATP) sobre la secreción de la insulina.

Sujetos y Métodos

Sujetos

Se realizó un estudio prospectivo en 11 sujetos, 8 de ellas ya conocidas de presentar la variante R230C del gen ABC-A1, se incluyeron 4 pacientes homocigotas para la mutación, 4 pacientes heterocigotas y 3 pacientes controles.

Criterios de inclusión:

- Mujeres adultas de 18-50 años pareadas según las características de los sujetos homocigotos.
- Mestizos americanos (individuos nacidos en México cuyos padres y abuelos hayan nacido en México).
- Firma del consentimiento informado.
- Pacientes sin enfermedades terminales o catabólicas.
- Pacientes que no estuvieran embarazadas.

Métodos:

Luego de firmar un consentimiento informado y después de un ayuno de 10-12 horas, a todas las personas se les realizó, una curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos de glucosa, determinándose niveles de insulina y glucosa a los 0', 30', 60', 90' y 120 minutos así como determinaciones de colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C, ApoA, ApoB y hemoglobina glicosilada. Al día siguiente se realizó la medición de la secreción y la acción de la insulina por medio un modelo mínimo en el cual se administró luego de un ayuno de 10-12 horas una dosis de 0.3 mg/Kg de glucosa intravenosa, pasando en 3 minutos y posteriormente se administró una dosis de insulina calculada a 0.03 UI/Kg. desde el minuto 20 al minuto 30, tomándose muestras sanguíneas (5ml) de insulina y glucosa a los 1', 2', 3', 4', 8', 19', 22', 24', 30', 40', 50', 70', 80', 90', 120' y 180 minutos con lo cual se determinaron diferentes parámetros metabólicos los cuales incluyen la sensibilidad a la insulina (Si) que corresponde a la capacidad de la insulina plasmática para disminuir las concentraciones de glucosa circulantes. Asimismo, se midió la efectividad de la glucosa (Sg) la cual corresponde a la capacidad de la glucosa para aumentar su aclaramiento plasmático al suprimir su propia producción a nivel hepático a la vez que aumenta su captación a nivel periférico, independientemente de los niveles de insulina plasmática. Por último, se evaluó la respuesta aguda de insulina (AIRg) la cual se refiere a la cantidad de insulina liberada en respuesta a un estímulo de glucosa exógena, durante los primeros 10 minutos de la curva, evaluando de esta manera el estado funcional de la célula β y sus incipientes cambios.

El proyecto fue aprobado por los el Comité de Investigación del Instituto.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como promedios y desviaciones estándar utilizando medidas paramétricas y no paramétricas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v10 (SPSS, Chicago Ill, USA). El valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

Resultados

Se estudiaron 11 sujetos de los cuales 8 ya eran conocidas de presentar la variante R230C del gen ABC-A1, 4 de ellas homocigotas y 4 heterocigotas.

Fueron pareadas por edad e índice de masa corporal así como por la presencia o ausencia de diabetes. Se incluyeron también 3 pacientes sanas pareadas para las mismas características. Las características clínicas más relevantes de los grupos en estudio se muestran en la Tabla 1.

Debido a que únicamente se han identificado mujeres homocigotas para la variable R230C del gen ABCA1, nuestra población estuvo compuesta únicamente de sujetos de sexo femenino.

Por las características y el tamaño de la muestra no fue posible obtener valores de significancia estadística para cada una de estas variables, sin embargo las tendencias son claras. Se puede observar que las mujeres homocigotas y heterocigotas para el alelo tienden a presentar mayor obesidad comparado con las mujeres controles (IMC 34.33 ± 4.96 vs 29.20 ± 2.22 . $P = 0.133$) así como un perfil metabólico más desfavorable al presentar valores de triglicéridos, ($252.37\text{mg/dl} \pm 203.17$ vs. 184.3 ± 38.35 , $P = 0.539$) colesterol total y colesterol LDL (108.42 ± 25.15 vs. 89.5 ± 31.8 $P = 0.380$) mas elevados y niveles de HDL (38 ± 9.59 vs. 39 ± 2.64 $P = 0.411$) y Apo A1 (119.86 ± 25.18 vs 128 ± 15.5 $P=0.359$) menores.

Variable	Total (n=11)	Homocigotos (n=4)	Heterocigotos (n=4)	Heterocigotos + Homocigotos (n=8)	Controles (n=3)	P*
Edad	44.36± 6.772	43.24 ± 9.78	44.50± 6.24	43.87± 7.58	45.6± 74.93	0.915
IMC	32.93± 4.89	32.16 ± 3.83	36.50 ± 5.5	34.33 ± 4.96	29.20± 2.22	0.133
Triglicéridos	240± 172.4	178.5± 85.6	326.25± 272.8	252.37± 203.17	184.3±38.35	0.539
Colesterol	184.3± 23.8	180.7 ± 20.18	188.2± 21.5	184.5± 19.76	184± 38.35	1
HDL-c	38.27± 8.12	37.50± 5.06	38.5± 13.72	38± 9.59	39 ± 2.64	0.411
LDL-c	104.2± 18.29	107.5± 13.17	109.67± 17.01	108.42± 25.15	89.5± 31.8	0.380
ApoA1	121.49± 23.06	113.45± 27.54	126.2± 24.7	119.86± 25.18	128± 15.5	0.359
ApoB	106.29± 22.6	100.6 (24.21)	106.63± 23.2	103.625± 22.67	116.9± 26.9	0.433
HbA1c	6.73± 1.98	6.3± 1.11	6.231±.16	6.27 ± 1.04	7.8 ± 3.4	0.819
Acido Urico	5.39 ± 1.07	5.37± 0.91	5.42 ± 1.33	5.4 ± 1.06	5.36± 1.35	0.919
Creatinina	0.80 ± 0.14	0.72± 0.15	0.8± 0.08	0.7625± 0.11	0.93 ± 0.15	
Glucosa basal en la CTOG	114.6± 57.4	94 ± 13.3	107.7± 23.6	100.875± 19.21	151.33± 114.6	0.759
ABCglucosa	80525.4± 46329.5	76740± 32910.7	75465± 25346.1	76102.5± 29128.4	92320 88629.9	0.414
Insulina basal en la CTOG	17.16± 17.9	11.77 ± 6.73	13.95± 7.89	12.8625± 6.89	28.6± 34.2	1
ABC insulina	29474.1± 12414.4	27666± 15526.4	35983.5± 8691.5	31824.75± 12468.24	23206± 12050.1	0.414
Sensibilidad a la insulina (Si)	2.82± 2.07	2.09± 1.55	2.44± 1.66	2.271± 1.50	4.28± 3.03	0.414
Efectividad de la glucosa (Sg)	0.018645± 0.009	0.01447± 0.00269	0.02095± 0.01289	0.017713± 0.009290	0.0211± 0.0136	0.683
Respuesta aguda a insulina (AIRg)	833.6± 730.99	668.02± 807.51	631.55± 444.70	649.78± 604.13	1323.9± 947.94	0.307
Glucosa a 30´	157.0± 73.3	141.5 ± 31.4	159.5± 25	150.5± 28.03	174± 153	0.413
Glucosa 60´	187.6± 98.8	181± 75.2	188± 41.9	184.625± 56.55	195 ± 193	0.414
Glucosa 90´	178± 132	185± 122	148± 105	166.625± 107.70	210± 213.3	0.682
Glucosa 120´	181± 131.7	169.5± 100	158± 64.7	164± 78.23	226 ± 247	0.414
Insulina a 30´	57.12± 41.4	47.2± 27	62.75± 38.9	55.0125± 42.72	62.7 ± 46.2	0.838
Insulina 60´	66.3± 28.6	58.1± 37.1	85.7 ± 14.4	71.925± 30.19	51.4± 21.26	0.307
Insulina 90´	65.4± 35.1	55.2± 38.4	92.9± 19.9	73.8125± 34.61	43.1± 31.0	0.153
Insulina 120´	96.2± 83.5	128.5± 128.2	104± 42.1	116.05± 89.33	43.4± 34.6	0.066

Tabla No. 1 características generales

Datos son medias ± desviaciones Standard. Valor de P* estadísticamente significativo ≤ 0.05

Al analizar la sensibilidad a la insulina, tomando en cuenta estudios previos en diversos grupos étnicos, se consideran niveles de 0 – 5 mU/ml como insulino-resistentes y > de 5 a 15 insulino-sensibles. En un estudio realizado por Haffner y colaboradores (16), se comparo a un grupo de méxicoamericanos con pesos y edades similares, detectando una sensibilidad a la insulina en promedio de 4.1 mU/ml. En nuestro estudio las mujeres homocigotas y heterocigotas presentan una mayor resistencia a la insulina comparada con la mostrada por las mujeres controles (2.095×10^{-4} (mU/ml) \pm 1.5578, 2.448 \pm 1.6603 vrs 4.243 \pm 3.03 respectivamente $P=0.414$). Aunque no se alcanza significancia estadística se puede observar la tendencia a una mayor resistencia periférica a la acción de la insulina. De igual manera podemos observar una menor respuesta aguda a la insulina en las mujeres homocigotas y heterocigotas comparada con las mujeres controles (668.02 \pm 807.51, 631.55 \pm 444.70 vrs 1323.9 \pm 947.94 respectivamente. $P=0.307$) sugiriendo a la vez un defecto de secreción de la insulina.

Considerando que el hecho de padecer de diabetes pudiese alterar los resultados con respecto a la secreción y acción de la insulina, se decidió realizar un análisis excluyendo a las pacientes que presentaran dicho padecimiento debido a los posibles sesgos en lo que respecta al control metabólico y el tratamiento con insulina o hipoglicemiantes orales. Al hacerlo, las tendencias vistas anteriormente fueron mucho mas claras alcanzando significancia estadística en varias determinaciones. Los valores se muestran en la tabla 2.

Se puede observar nuevamente que las pacientes tienden a un perfil metabólico más desfavorable en lo que respecta al perfil de lípidos y apolipoproteínas. Llama la atención al excluir a las pacientes diabéticas que los niveles de glucosa basal tienden a estar más elevados en las mujeres con el alelo comparado con las mujeres controles (96 mg/dl \pm 11.04 vrs 87 mg/dl \pm 1.41, $P=0.241$) siendo el área bajo la curva de glucosa estadísticamente significativa con una $P=0.046$. Asimismo se observan niveles de insulina en ayunas mayores en las mujeres con el alelo comparados con los controles (11.06mU/ml \pm 5.37 vrs 8.9 \pm 1.69 $P=0.505$) a pesar que los niveles de glucosa eran mayores sugiriendo desde ya un estado de resistencia a la insulina. Al analizar el resto

de valores de la curva de tolerancia a la glucosa, los niveles de glucosa tienden a mantenerse elevados con niveles de insulina mayores.

Al analizarse los resultados obtenidos del modelo mínimo, la sensibilidad a la insulina (Si) fue menor en las mujeres con el alelo comparado con las mujeres controles (2.693×10^{-4} (mU/ml) \pm 1.515 vs. 6.030 ± 0.325 siendo este valor estadísticamente significativo ($P=0.046$), así como la respuesta aguda de insulina (802.5 ± 631.09 vs. 1851.9 ± 352.8 respectivamente) que, aunque no mostró significancia estadística, ($P= 0.096$) muestra una tendencia clara.

Variable	Total (n=8) Promedio (DS)	Heterocigotos + Homocigotos (n=6)	Controles (n=2)	P
Edad	44.8 \pm 87.80	43.83 \pm 8.8	44 \pm 5.65	1
IMC	32.36 \pm 5.23	33.44 5 \pm .54	29.1 \pm 3.13	0.096
Triglicéridos	194.1 \pm 64.9	185.3 \pm 70.5	220.5 \pm 53	0.317
Colesterol	192.13 \pm 20.7	188 \pm 20.9	204 \pm 20.5	0.505
HDL-c	38.8 \pm 9.12	39 \pm 10.6	38.5 \pm 3.5	0.615
LDL-c	11.86 \pm 10.17	111.83 \pm 11.14	112	1
ApoA1	120.23 \pm 25.37	117.65 \pm 28.64	128 \pm 15.5	0.402
ApoB	110.4 \pm 23.6	108.28 \pm 24.8	116.9 \pm 26.9	0.739
HbA1c	5.72 \pm 0.34	5.7 \pm 0.41	5.8 \pm 0.14	0.845
Creatinina	0.825 \pm 0.148	0.783 0.116	0.95 \pm 0.21	0.302
Glucosa basal en la CTOG	93.75 \pm 10.2	96 \pm 11.04	87 \pm 1.41	0.241
ABCglucosa	57607.5 \pm 15615.17	63090 \pm 13992.6	41160 \pm 2545.5	0.046
Insulina basal en la CTOG	10.52 \pm 4.6	11.06 \pm 5.37	8.9 \pm 1.69	0.505
ABC insulina	28197 \pm 14361.7	31983 \pm 14509.4	16839 \pm 6868.8	0.182
Sensibilidad a la insulina (Si)	3.528 \pm 2.01	2.693 \pm 1.515	6.030 \pm 0.325	0.046
Efectividad de la glucosa (Sg)	0.021388 \pm 0.01039	0.01918 \pm 0.0105	0.0280 \pm 0.0093	0.317
Respuesta aguda a insulina (AIRg)	1064.9 \pm 733.6	802.5 \pm 631.09	1851.9 \pm 352.8	0.096
Glucosa a 30´	125.75 \pm 30.7	138.8 \pm 20.7	86.5 \pm 19.09	0.044
Glucosa 60´	140.1 \pm 44.6	158.83 \pm 32.4	84 \pm 16.97	0.046
Glucosa 90´	110 \pm 54.07	117.67 \pm 61.26	87 \pm 16.9	0.180
Glucosa 120´	114.6 \pm 31.1	124.83 \pm 28.8	84 \pm 11.13	0.046
Insulina a 30´	62.45 \pm 45.86	63.45 \pm 45.8	59.45 \pm 64.8	0.505
Insulina 60´	68.73 \pm 29.71	78.58 \pm 27.7	39.2 \pm 1.13	0.096
Insulina 90´	63.55 \pm 36.05	76.25 \pm 32.16	25.45 \pm 7.56	0.046
Insulina 120´	69.95 \pm 49.93	85.41 \pm 48.36	23.55 \pm 3.88	0.046

Tabla No. 2 características generales de las pacientes sin diabetes mellitus

Datos son medias \pm desviaciones Standard. Valor de P* estadísticamente significativo \leq 0.05

Discusión y Conclusiones

Acorde a los resultados de un estudio recientemente publicado de 429 mexicanos mestizos, en donde se encontró una frecuencia del 20.1% de la variante R230C del gen ABC-A1, asociada a un riesgo relativo de presentar 2.5 veces más obesidad, 4.5 veces diabetes y 1.8 veces síndrome metabólico (6) y otro, en el cual se pone en evidencia que en modelos animales, (7) ABC-A1 se expresa altamente en la célula β y que su ausencia resulta en acumulación de colesterol intracelular, disminución de la secreción de insulina y disfunción progresiva en la tolerancia a la glucosa, proponiéndose como mecanismo de acción para este hallazgo la lipotoxicidad, con acumulación de lípidos tóxicos llevando a la apoptosis a la célula β y pérdida de la secreción de insulina; se decide realizar el presente estudio ya que los mecanismos por los cuales esta asociada la variante R230C del gen ABCA1 a obesidad, diabetes y síndrome metabólico en humanos se desconoce.

Debido a que la muestra es muy pequeña, en este estudio no se logró alcanzar significancia estadística en muchas de las determinaciones, sin embargo se puede observar una clara tendencia que sugiere un defecto combinado, tanto de mayor resistencia a la insulina en las mujeres que presentan el alelo R230C del gen ABC-A1, lo cual nos lleva a considerar que ABCA1 juega un papel importante a nivel de tejido muscular y sobre todo adiposo, siendo conocidas ya sus diferentes implicaciones en la diferenciación del preadipocito hacia adipocito, así como una menor secreción de insulina por las células β pancreáticas, que va acorde con los resultados de Brunham y colaboradores concluyéndose que ABC-A1 juega un papel importante en la homeostasis del colesterol dentro la célula β y es necesario para la secreción de insulina.

Es necesario aumentar el número de nuestra muestra para confirmar estos resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Soumia S, Albrecht C, Davies AH, Gibas RGJ; ABCA1 and atherosclerosis. *Vascular Medicine* 2005, 10:109-119
2. Bodzioch M, Orso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, Buchler C, Porsch-Ozcurumez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oette K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 22:347-351, 1999
3. Costet, P. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 2000; 275: 28240-28245
4. Brewer, H. Clinical significance of high-density lipoproteins and the development of atherosclerosis: focus on the role of the adenosine triphosphate-binding cassette protein A1 transporter, *The American Journal Of Cardiology*, 2003; 92: 10K-16K
5. Daimon, M. Kato, T., Yamaguchi, H., Kido, T., Muramatsu, M., Tominaga, M., Baba, M., Ohnuma, H., Oizumi, T., Jimbu, Y., Kameda, W. Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005 (Vol. 329) (No. 1) 205-210.
6. Villareal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodriguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparán M, Coral-Vazquez R, Menjivar M, Yescas-Gomez P, Könisberg-Fainstein M, Romero-Hidalgo S, Tusie-Luna MT, Canizales-Quinteros S. The ABCA1 R230C Variant Affects HDL-cholesterol Levels and Body Mass Index in the Mexican Population: Association with Obesity and Obesity-Related Comorbidities. *Diabetes*. 2007; 56:1-7.
The ABCA1 R230C variant affects HDL-cholesterol levels and body mass index in the Mexican population: Association with obesity and obesity-related comorbidities

7. Brunham, LR. Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, VasANJI Z, Marsh BJ, Rodrigues B, Johnson JD, Parks JS, Verchere CB, Hayden MR. β -cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nature Medicine* 2007 Mar; 13(3):241-2.
8. Franco O, Steyerberg E, Hu F, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy with and without cardiovascular disease. *Archives of internal medicine*, 2007; 167: 1145-1151.
9. Olaiz-Fernandez G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernandez S, Hernandez-Avila M, Sepulveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Publica, 2006.
10. Christopher G. Bell, Andrew J. Walley and Philippe Froguel. The genetics of human obesity. *Nature Reviews/Genetics*. 2005. 6;221-234.
11. JC, Kiss RS, Pertsemilidis A, Marcel YL, McPherson R and Hobbs HH. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science*. 2004; 305: 869-872.
12. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Deneffe P, Assmann G. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 22:352-355, 1999
13. Tall A. Role of ABCA1 in cellular cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2003; 23: 710-1.
14. Lee J, Parks J. ATP-binding cassette transporter AI and its role in HDL formation. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 19-25.
15. Von Eckardstein A, Nofer J, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 13-27.

16. Haffner SM, Stern MP, Dunn JF. Diminished insulin sensitivity and increased insulin response in non obese non diabetic Mexican Americans. *Metabolism* 1990; 39:842-47.

17. Alpizar M, Escalante JM. "Modelo Mínimo" su aplicación para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta del páncreas in vivo. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 1998; 6(1):1-6.