



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "1° DE OCTUBRE"

***"IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS
PREDICTORES EN LA RESPUESTA A
TRATAMIENTO CON SIBUTRAMINA O
METFORMINA EN PACIENTES OBESOS CON
SÍNDROME METABÓLICO"***

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA

P R E S E N T A
DR. JORGE FRANCISCO VILLANUEVA LOPEZ



DIRECTOR DE TESIS
M. en C. ANGELICA LUCKIE DUQUE
M. en C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

MÉXICO D. F.

JULIO 2009



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.

APROBACION DE LA TESIS

DR. JOSE RICARDO JUÁREZ OCAÑA
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN,
DESARROLLO e INVESTIGACIÓN.

M. en C. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. OCTAVIO CURIEL HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.

M. en C. LAURA ANGÉLICA LUCKIE DUQUE
DIRECTOR DE TESIS.

**“ IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENETICOS
PREDICTORES EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO
CON SIBUTRAMINA O METFORMINA EN PACIENTES
OBESOS CON SÍNDROME METABÓLICO”**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres.

Ya que sin ellos no existiría en este mundo, y ahora tengo la oportunidad de formarme como médico especialista.

Gracias en verdad, los amo con todo mi ser.

A Dios.

Ya que me ha permitido vivir y renacer cada día como mejor especialista.

Gracias por permitirme vivir

A mis hermanos.

Sin duda alguna han contribuido en mi formación desde niño, así como especialista con su apoyo, su hermandad.

Gracias por permitirme ser parte de ustedes.

A mis maestros y profesores de tesis.

Son un elemento muy importante en mi formación como médico, como ser humano y ahora como especialista.

Gracias por permitirme creer en la medicina.

A mis compañeros residentes.

Por compartir momentos buenos, malos, tristezas, así como compartir ese deseo de superación y de éxito.

DEDICATORIA

A mis padres.

Por su formación desde niño a ser mejor ser humano, así como a creer en mí para formarme como médico especialista.

Ustedes hacen posible que yo viva, nazca y crea en la inmortalidad de mi ser, que me ha visto crecer.

A mis hermanos.

Por su apoyo incondicional, así como el deseo de seguir creciendo juntos como hermanos, profesionistas y sobre todo como mejor ser humanos.

Y a toda esa gente que cree en la medicina, que cree en nosotros como médicos especialistas, ya que ejercer la medicina no es una necesidad, sino un PRIVILEGIO.

INDICE GENERAL

ACEPTACIÓN DE TESIS.....	II
TITULO.....	III
AGRADECIMIENTOS.....	IV
DEDICATORIA.....	V
INDICE GENERAL.....	6
INDICE DE FIGURAS.....	7
INDICE DE TABLAS.....	8
RESUMEN EN ESPAÑOL.....	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
MARCO TEÓRICO.....	12
a) Definición.....	12
b) Epidemiología.....	12
c) Diagnóstico.....	14
d) Genética del síndrome metabólico.....	15
e) Tratamiento.....	17
a. Sibutramina.....	18
b. Metformina.....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
HIPOTESIS.....	23
OBJETIVOS GENERALES.....	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
METODOLOGÍA.....	24
a) Diseño de investigación.....	24
b) Población de estudio.....	24
c) Criterios de inclusión.....	25
d) Criterios de no inclusión.....	25
e) Criterios de exclusión.....	26
f) Criterios de eliminación.....	26
g) Descripción de variables.....	26
DIAGRAMA DE FLUJO DEL DISEÑO.....	27
DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.....	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	29
ANÁLISIS MOLECULAR.....	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
ASPECTOS ÉTICOS.....	31
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	46
ANEXOS.....	49
a) Consentimiento informado.....	49
b) Hoja de recolección de datos.....	52

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo a la edad.....	33
Fig. 2.- Grafica de distribución de pacientes de acuerdo al peso.....	33
Fig. 3.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo a la talla.....	34
Fig. 4.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo a la cintura.....	34
Fig. 5.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo a la cadera.....	35
Fig. 6.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo al IMC.....	35
Fig. 7.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo al colesterol total.....	36
Fig. 8.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo al colesterol HDL.....	36
Fig. 9.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo a los triglicéridos.....	37
Fig. 10.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo a la Insulina.....	37
Fig. 11.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo a la glucosa.....	38
Fig. 12.- Gráfica de distribución de pacientes de acuerdo al % de grasa corporal.....	38
Fig. 13.- Gráfica de discriminación alélica por Taqman.....	39

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de la población.....	32
Tabla 2. Comparación y distribución genotípica y alélica del gen ADRA2A	40
Tabla 3. Comparación y distribución genotípica y alélica del gen GNB3.....	41
Tabla 4. Comparación y distribución genotípica y alélica del gen SLC22A1.....	42
Tabla 5. Comparación y distribución genotípica y alélica del gen SLC22A2.....	42

RESUMEN

Villanueva J. F., Luckie L. A., Rosas J.B., Saldaña Y., “ **IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENETICOS PREDICTORES EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO CON SIBUTRAMINA O METFORMINA EN PACIENTES OBESOS CON SÍNDROME METABÓLICO**”. *Hospital Regional 1° Octubre, ISSSTE-INMEGEN, (Instituto Nacional de Medicina Genómica), Mexico, D.F.*

Introducción: La obesidad es una enfermedad crónica y degenerativa. Su prevalencia se ha incrementado en las 2 últimas décadas. México ocupa el 2º lugar a nivel mundial en obesidad en la edad adulta. En población infantil ocupa el primer lugar a nivel mundial. Es el componente principal del Síndrome Metabólico y se considera dentro de las enfermedades multifactoriales. Se define al Síndrome Metabólico, como una constelación de factores de riesgo de origen metabólico que parecen promover directamente el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica e incrementan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Los medicamentos para el tratamiento de la obesidad a largo plazo son: sibutramina, orlistat y metformina. Su uso se justifica en pacientes con síndrome metabólico, sin embargo la respuesta a sido muy variable. Consideramos la variabilidad genética es un aspecto muy importante en la respuesta al tratamiento. Se ha reportado que algunos genotipos afectan la respuesta al tratamiento con estos fármacos. Se han identificado para sibutramina los genes alfa 2 adrenérgico, SLC6A4 y GNBeta3; y para metformina las variantes genéticas OCT1 y OCT2.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, tipo cohorte, abierto, transversal, prospectivo y analítico. Teniendo como población a los pacientes de la clínica de obesidad del Hospital Regional 1° de octubre, ISSSTE, quienes cumplieron criterios de acuerdo a la OMS y a la FID para síndrome metabólico del 1 de agosto del 2008 al 15 de julio del 2009. El proyecto de investigación fue sometido y aceptado por los comités de ética e investigación del propio hospital. Previo consentimiento informado firmado por escrito los pacientes respondieron una historia clínica para conocimientos médicos y nutricionales, posteriormente se les realizó somatometría para obtener peso, talla, IMC, circunferencia de cintura y cadera. Así mismo se les tomó muestra de sangre para obtener colesterol total, HDL, triglicéridos, glucosa, insulina y ADN. Los parámetros bioquímicos fueron procesados en el laboratorio del hospital 1° de octubre y el análisis genético se realizó en el INMEGEN. Una vez obtenidos los datos, fueron analizados con los programas estadísticos Graph padh prisma 4, Gene Hunter y discriminación alélica por Taq Man.

Resultados: se incluyeron en el estudio 114 pacientes de los cuales 98, (85%) correspondieron al sexo femenino y 16 (14%) al sexo masculino. Sus edades oscilaron entre 30 y 66 años para las mujeres y entre 13 y 60 años para los hombres, todos ellos con al menos 3 criterios para síndrome metabólico. En el análisis del polimorfismo rs5443 del gen GNB3 encontramos que más del 50% (49.6% y 10.6 de heterocigotos y homocigotos, para el alelo menor) de los pacientes, son portadores de las variantes asociadas con una mejor respuesta al tratamiento con sibutramina. El genotipo G/G del gen ADRB2A asociado con una mejor respuesta con el tratamiento, estuvo presente en una baja frecuencia (11.1%), es importante mencionar que se ha documentado que cuando este genotipo se encuentra en desequilibrio de ligamiento con los genotipos CT/TT del gen GNB3, se observa una mayor eficiencia en el tratamiento y en nuestro estudio observamos que 6 pacientes son portadores de esta combinación. En cuanto a metformina En este estudio se analizaron dos polimorfismos, uno del gen *SLC22A1* rs2282143 (C/T) y otro localizado en el gen *SLC22A2* rs316019 (G/T), El análisis de estas variantes reveló que en ambos polimorfismos los alelos más frecuentes en nuestra población (88.9% y 84.5% respectivamente) son los que se han asociado con una mayor eficacia terapéutica de este fármaco.

Conclusiones: Se ha concluido que fármacos como Sibutramina y Metformina son eficaces para el tratamiento de la obesidad y SM a largo plazo. Con este estudio nosotros podemos concluir que desde el punto de vista genético los pacientes presentaron hasta en un 80% factores genéticos predictores que les confieren susceptibilidad en la respuesta a estos fármacos, por lo que la utilización de los medicamentos contribuirá a tratamientos más efectivos individualizados que mejoren la calidad de vida del paciente.

ABSTRACT

Villanueva j. f., Luckie I. a., Roses J.B., Saldaña y., "IDENTIFICATION OF GENETICS FACTORS PREDICTORS IN RESPONSE TO TREATMENT WITH SIBUTRAMINE OR METFORMIN IN OBESE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME". Hospital Regional "1º Octubre", ISSSTE-INMEGEN, (National Institute for genomic medicine), Mexico, D.F.

Introduction: The obesity is a chronic and degenerative illness. Its prevalence is has increased in 2 decades. Mexico ranks 2nd global in obesity in adult hood. In child population ranks first to global level. It is the main component of the metabolic syndrome and is considered within multifactorial diseases. The metabolic syndrome defines, as a constellation of risk factors of metabolic which seem to directly promote the development of disease cardiovascular atherosclerotic and increase the risk of developing diabetes mellitus type 2. Medications for the treatment of obesity in the long term are: sibutramine, orlistat and metformin. Its use is justified in patients with metabolic syndrome, however, the response to been highly variable. We consider variability genetic is a very important aspect in the response to treatment. Has been reported that some genotypes affect the response to treatment with these drugs. Have been identified for sibutramine Alpha genes adrenergic 2, SLC6A4 and GNbeta3; and for metformin OCT1 and OCT2 genetic variants.

Methodology: It conducted a observational study type cohort, open, cross-cutting, prospective and analytical. Having as population obesity Clinic patients Regional Hospital October 1st, ISSSTE, who met criteria according to OMS and the IDF for metabolic syndrome of August 1st of 2008 to July 15 of 2009. The research project was submitted and accepted by the committees of ethics and research of our own hospital. Prior informed consent signed written patients responding one history clinic for medical and nutritional, knowledge subsequently be I perform them somatometría for weight, height, CMI, circumference of waist and hip. It is them take blood sample for total cholesterol, HDL, triglycerides, glucose, insulin and DNA. The biochemical parameters were processed in the hospital Lab October 1st and the genetic analysis was performed in the INMEGEN. Once obtained data, were analyzed with statistical programmes Graph padh Prism 4, Gene Hunter and allelic discrimination by Taq Man.

Results: Is included in the study 114 patients of whom 98, (85 %) were female and 16 (14 %) to male. their ages ranged from 30 to 66 years for women between 13 and 60 years for men, all with at least 3 criteria for metabolic syndrome. In the analysis of polymorphism rs5443 the GNB3 gene are more than 50 percent (49.6 percent and 10.6 heterocigotos and homocigotos for the allele) (less) of patients, are bearers of variants associated with a better response to treatment with sibutramine. G/G genotype of the ADRB2A gene associated with a better response with treatment, was present in one low frequency (11.1 per cent), it is important to mention has been documented that When this genotype is in imbalance of linkage with the CT/TT genotypes gene GNB3, shown greater efficiency in the treatment and in our study observed that six patients are carriers of this combination. Regarding metformin in this study two polymorphisms were analysed, one of the gene *SLC22A1* rs2282143 (C/T) and one located in the gene *SLC22A2* rs316019 (G/T), the analysis of these variants shows in both alleles polymorphisms more common in our population (88.9 percent and 84.5 % respectively) are what is been associated with a more therapeutic efficacy of this drug.

Conclusions: It has concluded that drugs Sibutramine and metformin are effective for treatment of obesity and SM to long term. This study we can conclude from the point of view genetic patients presented by up to 80 % genetic factors predictors which confer susceptibility in response to these drugs, so the use of medicines help treatments more individualized troops that improve the quality of life of the patient.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica y degenerativa. Su prevalencia se ha incrementado en las 2 últimas décadas. México ocupa el 2º lugar a nivel mundial en obesidad en la edad adulta. En población infantil ocupa el primer lugar a nivel mundial. Es el componente principal del Síndrome Metabólico y se considera dentro de las enfermedades multifactoriales.

Se estima que el 40% de la variabilidad en adiposidad y hasta el 70% de la variabilidad abdominal se deben a factores genéticos. El conocimiento sobre los genes que confieren susceptibilidad a desarrollar síndrome metabólico, se a derivado de estudios de ligamiento y de escrutinio del genoma completo, que han permitido identificar locis como el 3q27, que contiene genes como la adiponectina asociado a obesidad.

Múltiples estudios genéticos han encontrado asociación de la obesidad con alteraciones genéticas. En la población mexicana con apoyo del INMEGEN se está realizando el proyecto titulado: “ Caracterización de factores genéticos que confieren riesgo para desarrollar obesidad en población mexicana”. A la fecha se han vinculado 6 genes asociados a obesidad entre los cuales se encuentran: FATO, BDNF y el gen de la Leptina y su receptor.

Los medicamentos para el tratamiento de la obesidad a largo plazo son: sibutramina, orlistat y metformina. Su uso se justifica en pacientes con síndrome metabólico, sin embargo la respuesta a sido muy variable. Consideramos la variabilidad genética es un aspecto muy importante en la respuesta al tratamiento. Por lo que identificando sus genes específicos nos determinaran la susceptibilidad del paciente al tratamiento que contribuirá en costo- beneficio hospitalario.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN:

Se define al Síndrome Metabólico, como una constelación de factores de riesgo de origen metabólico que parecen promover directamente el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica e incrementan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.(1)

Es un concepto clínico que se caracteriza por la asociación de diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial esencial, obesidad central, dislipidemia, hiperlipidemia, hiperfibrinogenemia, microalbuminuria y aterosclerosis. Factores que han sido establecidos tradicionalmente como factores de riesgo cardiovascular y que desde el punto de vista fisiopatológico se vinculan con hiperinsulinemia por resistencia a la insulina.(2)

Cuando la mayoría de estos factores coexisten en un individuo, se incrementa dramáticamente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Esta combinación fenotípica ha sido conocida desde 1980 como “Síndrome Metabólico”(3)

Múltiples evidencias sugieren que la resistencia a la insulina es la causa principal del Síndrome Metabólico.(1) Se han propuesto diversas vías metabólicas para ligar la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria al resto de los factores metabólicos.(1)

La resistencia a la insulina definida por el modelo homeostático (HOMA) se calcula con la fórmula siguiente:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{insulina en ayunas (en mU/mL)} \times \text{glucemia en ayunas (en mg/dL)}}{22.5}$$

EPIDEMIOLOGÍA:

Algunos estudios epidemiológicos han documentado que los sujetos obesos, especialmente aquellos que cursan con obesidad central o abdominal y resistencia a la insulina, son quienes principalmente tienen mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.(4)

Por otro lado, aunque la prevalencia de los componentes del síndrome metabólico esta incrementada en la obesidad no todos los sujetos obesos desarrollan el síndrome, e incluso algunos sujetos delgados pueden tener resistencia a la insulina.(4). Además se ha observado que existen diferencias poblacionales en los niveles de resistencia a la insulina, hay quienes heredan la resistencia a la insulina y pueden desarrollar el síndrome con solo un moderado exceso de grasa abdominal, o bien existen otros individuos quienes no tienen resistencia a la insulina y desarrollan el síndrome si acumulan una marcada obesidad abdominal. Estos hallazgos son los que apoyan que la distribución de la grasa corporal, particularmente el exceso de grasa abdominal, juega un papel importante en la etiología de este síndrome.(1)

La sensibilidad a la insulina es el grado de respuesta de la glucemia de un sujeto a la aplicación o secreción de insulina. (2)

En la sociedad moderna, donde hay una dieta muy alta en grasa saturada, sedentarismo y obesidad se incrementa sustancialmente el riesgo a desarrollar resistencia a la insulina, que con el tiempo provoca un agotamiento de la célula beta pancreática y esto se traduce en intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión.(2)

El hígado graso es resistente a la insulina y sobreproduce tanto glucosa como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) lo que conduce a hiperglicemia, hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de colesterol de alta densidad (HDL).(4).

Actualmente el síndrome ha sido asociado con un estado de inflamación crónica de bajo grado. Algunos autores afirman que esta inflamación exacerba el síndrome. Se ha documentado que citocinas inflamatorias inducen resistencia a la insulina tanto en el tejido adiposo como en el tejido muscular. En los pacientes con obesidad, el tejido adiposo induce la producción de citocinas en exceso mientras la adiponectina se encuentra disminuida, esta respuesta parece incrementar la conexión entre obesidad e inflamación.(1)

Es importante considerar la variación étnica que existe entre los individuos en cuanto al patrón clínico de los factores de riesgo metabólico en los sujetos obesos

con y sin resistencia a la insulina. Es posible que la expresión de cada factor de riesgo metabólico tenga un control genético que sea modulado diferencialmente por los factores ambientales. Por ejemplo, una variedad de polimorfismos en los genes que afectan el metabolismo de las lipoproteínas está asociado con un incremento en la gravedad de la dislipidemia en los sujetos obesos. De manera similar existe factores genéticos que regulan la secreción de insulina, los cuales al combinarse con una resistencia a la insulina pueden incrementar la glucosa plasmática a niveles anormales.(1)

DIAGNOSTICO

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el síndrome metabólico está compuesto por las siguientes características clínicas, antropométricas y bioquímicas: hipertensión arterial $\geq 160/90$ mmHg o si existe tratamiento antihipertensivo previo; triglicéridos ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL en el hombre ≤ 35 mg/dL, y en la mujer ≤ 39 mg/dL; índice de masa corporal ≥ 30 Kg/m², índice cintura-cadera $\geq .90$; microalbuminuria > 20 mg/minuto; glucemia alterada en ayunas ≥ 110 mg/dL. De acuerdo a los criterios del panel de expertos para la detección, evaluación y tratamiento del colesterol elevado (NCEP ATP III, por sus siglas en ingles), se define síndrome metabólico cuando existe: obesidad con circunferencia de cintura en la mujer > 88 , y en el hombre > 102 ; triglicéridos ≥ 150 mg/dL, colesterol HDL en el hombre < 40 mg/dL y en la mujer < 50 mg/dL; presión arterial $\geq 130/85$ mmHg y glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL.

Actualmente la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en el año 2005, establece que para definir Síndrome Metabólico es necesario considerar el incremento de la circunferencia abdominal. Para la población europea marca una circunferencia de cintura ≥ 94 cm en el hombre y ≥ 80 cm en la mujer; para la población asiática ≥ 90 cm en el hombre y ≥ 80 cm en la mujer y para Japón ≥ 85 cm en el hombre y ≥ 90 en la mujer. Estableciendo que para América aplican los criterios europeos y se deben considerar al menos 2 factores de riesgo: triglicéridos ≥ 150 mg/dL; HDL < 40 mg/dL en el hombre o < 50 mg/dL en la mujer;

presión sistólica \geq 130 mm Hg o diastólica \geq 85 mm Hg y/o glucosa sérica \geq 100 mg/dL.

GENÉTICA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Diversos estudios han demostrado que en la etiología del Síndrome metabólico, además de los factores ambientales, existe una importante contribución de factores genéticos. En general se estima que aproximadamente el 40% de la variabilidad en adiposidad y hasta el 70% de la variabilidad en obesidad abdominal, se deben a factores genéticos (5). De hecho, estudios en gemelos han demostrado que la presencia simultánea de estos rasgos tiene un componente genético relevante (6). Sin embargo, la interacción entre los factores ambientales y genéticos es muy compleja y aún falta mucho por entender.

El conocimiento sobre los genes que confieren susceptibilidad a desarrollar Síndrome metabólico se han derivado principalmente de estudios de ligamiento, estudios de asociación en genes candidatos y análisis amplio del genoma (6). El abordaje genómico de esta patología se ha visto favorecido por el desarrollo de tecnología novedosa capaz de analizar a gran escala las variaciones polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que causan susceptibilidad a padecer la enfermedad.

Los estudios de ligamiento y de escrutinio del genoma completo han permitido identificar algunos loci asociados al Síndrome metabólico, aunque la mayoría de los resultados apuntan hacia componentes individuales de éste. Entre los loci asociados, destaca el 3q27 porque ha sido replicado en diferentes poblaciones (7), y porque contiene algunos genes candidatos como el de la adiponectina (*ADIPOQ*), previamente asociado a obesidad. En la población mexico-americana destaca la región 9p22, la cual muestra ligamiento para niveles de HDL (8), diabetes tipo 2 (9) y colecistopatía (10). Esta región contiene una gran cantidad de genes, incluyendo el gen candidato *ADRP* (adipocyte differentiation-related protein) que codifica para una proteína de membrana que se expresa ampliamente durante la diferenciación del adipocito. Otro estudio en mexico-americanos encontró ligamiento de la región 4p15.1 con el Síndrome metabólico (11), que contiene al gen coactivador 1 del receptor gamma activado por la proliferación de

peroxisomas (*PPARGC1A*). Este gen participa en el metabolismo de lípidos y carbohidratos y se ha asociado a obesidad y Síndrome metabólico en otras poblaciones (12;13;14). Otro importante gen candidato para el Síndrome metabólico, es el gen que codifica para la lipoproteín lipasa (LPL), el cual modula la resistencia y/o sensibilidad a la insulina, así como los niveles plasmáticos de triglicéridos y HDL-C (15).

Los avances en el conocimiento de los factores genéticos que participan en la etiología del Síndrome metabólico, sugieren que en este padecimiento existe una gran heterogeneidad genética y que esta varía entre los diferentes grupos étnicos, por lo que los genes candidatos deben ser estudiados con detalle en cada una de las poblaciones. De hecho, en México, existen evidencias de que en la población mexicana esta patología puede ser genéticamente diferente, ya que reportes recientes han documentado variantes propias de la población (16).

Por otro lado, los avances en el conocimiento de nuestro genoma, así como un mayor conocimiento en las bases moleculares de las enfermedades han permitido el surgimiento de la medicina individualizada. La farmacogenómica, una rama de la genómica que estudia la relación entre las variaciones genéticas y las diferencias inter-individuales en respuesta a un fármaco.(17)

El abordaje de esta nueva disciplina de la medicina, busca establecer una relación entre el perfil genético de cada individuo y el perfil clínico de cada enfermedad, lo que permitirá a los profesionales de la salud dar un tratamiento individualizado a cada paciente, es decir administrar a cada paciente la droga y dosis correcta lo cual incrementará sin duda la eficacia y la seguridad en el tratamiento.(17)

Diferencias intra e inter-raciales son clínicamente relevantes, dado que las variantes genéticas pueden influenciar la eficacia de la respuesta al tratamiento, así, es de vital importancia identificar los polimorfismos funcionales así como la diversidad étnica de genes que modulan la respuesta al tratamiento, que nos permitan establecer las diferencias interindividuales en la disposición y distribución de los agentes farmacológicos.(17)

Aunado a lo anterior, existen varios reportes donde se ha documentado que polimorfismos de un solo nucleótido localizados en genes que participan en el

metabolismo y transporte de fármacos, así como blancos terapéuticos, modulan la respuesta al tratamiento de algunos de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la resistencia a insulina como son la sibutramina y la metformina.(17)

Se ha documentado que la pérdida de peso en pacientes con resistencia a la insulina, tratados con sibutramina es altamente variable. Se ha reportado que variaciones de un solo nucleótido en los genes; receptor alfa 2 adrenérgico, en el transportador de serotonina *SLC6A4* y en el gen *Gnbeta3* que codifica para la proteína 3 de unión a guanina, afectan la respuesta al tratamiento de este fármaco (17). Por otro lado, recientemente se ha observado que una de las rutas del procesamiento de la metformina que es a través de los transportadores de cationes orgánicos como *OCT1* y *OCT2*, se ha reportado que SNP en estos genes pueden incrementar o reducir la eficiencia de estos y por lo tanto afectar la eficacia del tratamiento (18). Aunado a esto, el grupo de Song et al., observó que variantes genéticas en el transportador de cationes orgánicos 2 (*OCT2*), reduce significativamente la toma de metformina en oocytes (6).

Dada la importancia que ha adquirido el Síndrome metabólico en la salud de nuestra población, es impostergable identificar factores genéticos que modulen la respuesta al tratamiento de esta entidad, lo cual nos permitirá establecer esquemas de tratamientos mas específicos e individualizados, encaminados a disminuir su alto costo social y económico.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del manejo clínico de los sujetos con síndrome metabólico es, reducir los factores de riesgo para desarrollar Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, es decir incrementar el colesterol HDL, y disminuir los niveles de triglicéridos y glucosa séricos. Así mismo, y dado que la obesidad es un factor fundamental, el objetivo es lograr la reducción de entre el 7 y 10% de peso corporal inicial en un periodo comprendido entre 6 y 12 meses.

Para el manejo de la obesidad se deben considerar los cuatro pilares fundamentales: modificaciones al estilo de vida (modificación de los hábitos alimenticios e incremento de la actividad física), atención psicológica y tratamiento farmacológico, dentro del cual existen varios medicamentos de los cuales: Sibutramina, Orlistat y Metformina han demostrado eficacia y seguridad.

a) SIBUTRAMINA

La Sibutramina, se ubica en el primer grupo de fármacos antiobesidad, en el subgrupo que comprende los fármacos adrenérgicos o serotoninérgicos. (19-22)

Estudios en modelos animales muestran que la Sibutramina induce pérdida de peso por incremento de la saciedad e incremento de la tasa metabólica. (23-25)

Ha sido aprobada para el tratamiento a largo plazo del paciente con obesidad, por la Health Authorities in USA, México y Brasil y se registró recientemente en Suiza y Alemania. (23)

La Sibutramina, es un supresor del apetito no anfetamínico y tiene propiedades antidepressivas. Actúa como un bloqueador de la recaptura de norepinefrina y serotonina con un leve efecto sobre dopamina, sin potencial adictivo. (19,26,27)

El clorhidrato de Sibutramina monohidratada (N-{1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3-metilbutil}-N,N-dimetilamina) es un medicamento recientemente desarrollado para el tratamiento de la obesidad. Su componente es una amina terciaria que cuando es administrada tanto a animales de experimentación como a humanos, rápidamente es desmetilada a la forma de su amina secundaria o metabolito M1 y de este a su amina primaria o metabolito M2. Ambos metabolitos son mucho más potentes como inhibidores de la recaptura de 5-HT o serotonina y de noradrenalina, que otros componentes de este grupo, es decir, son aproximadamente equipolentes a la desimipramina y tan equipolentes como fluoxetina. Las acciones farmacológicas tanto de Sibutramina como de sus metabolitos parecen restringirse a la inhibición de la recaptura de monoaminas. La Sibutramina y sus metabolitos no causan liberación de monoaminas neurotransmisoras y tampoco tienen afinidad por sus receptores. (22-27)

Cuando la Sibutramina es desaminada en sus principales metabolitos produce pérdida de peso dependiente de la dosis. Este efecto es producido tanto por la inhibición de la ingesta de alimento, es decir, disminuye la ingesta calórica (el paciente se siente satisfecho más rápidamente cuando come) al reducir el umbral de la sensación de saciedad postprandial, así como también a través de un aumento del gasto energético, que se manifiesta al incrementar la tasa metabólica mediante el incremento de la función periférica de noradrenalina en los receptores β_3 . (28,29)

La Sibutramina también puede estimular la termogénesis produciendo un incremento de aproximadamente el 30% en el consumo de oxígeno. Este efecto termogénico resulta de la activación central de la actividad eferente simpática involucrando también la activación de los β_3 adrenorreceptores. (30-32)

Puede reducir las concentraciones de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de baja densidad, aumentando los niveles de lipoproteínas de alta densidad (33, 34,35)

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas podemos mencionar que su pico de concentración máxima es a las 1.2 horas y su absorción del 77% después de la dosis oral. Puede administrarse con o sin alimento. Sus metabolitos M1 y M2 en presencia de alimento disminuyen su Concentración máxima (C-max) y retrasa el tiempo máximo (T-max), sin embargo el área bajo la curva de la concentración plasmática no cambió significativamente. Se une a proteínas en un 97% y se metaboliza a nivel hepático por la vía de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, dando como resultado la formación de sus dos metabolitos. El 85% de la dosis se excreta por vía fecal y urinaria y su vida media de eliminación es de 1.1 horas. (19)

En cuanto a sus efectos adversos se han reportado más frecuentemente boca seca, cefalea, insomnio, constipación, corta duración del sueño e irritabilidad, entre otros. Reportándose una baja frecuencia de taquicardia con extrasístoles e hipertensión, los cuales no han sido mayores de 4 latidos por minuto ni de 2 mmHg. Aunque existe un reporte en el cual pacientes obesos hipertensos

disminuyeron en 7 mmHg su presión a las 12 semanas de tratamiento con Sibutramina. (36,37,38)

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día con o sin alimentos, por la mañana. Cuando la pérdida de peso es insuficiente puede utilizarse una dosis de 15 mg una vez al día.(39) Estudios multicéntricos en los que se probaron dosis desde 1 hasta 30 mg reportan, que la disminución de peso está directamente relacionada a la dosis.(38) Se ha reportado su uso en periodos de 6 a 12 meses, estudios con n=150 sujetos, quienes recibieron dieta baja en calorías y sibutramina a dosis de 10 y 15 mg, perdieron 5 a 8% de su peso inicial comparado con 1 a 4% de los que recibieron placebo.(35, 37, 38)

Estudios de seguridad y eficacia, realizados específicamente en población afro-americana, han mostrado la eficacia de la utilización de dosis de 20 mg. El estudio, comparativo, incluyó n = 150 para el grupo de sibutramina y n= 74 para los del grupo placebo, la dosis se fue incrementando paulatinamente en las primeras 4 semanas de tratamiento, iniciando con 5 mg. Reportándose una pérdida ponderal de 5% o más en 40.1% de los sujetos y de 10% o más en 13.4%, comparado con 4.3% de los sujetos del grupo placebo. En cuanto a los efectos adversos se encontraron muchos efectos transitorios y de moderada intensidad, el más común y que obligó a discontinuar el tratamiento fue la hipertensión, reportada en 5.3% de los sujetos del grupo de sibutramina comparado con 1.4% de los del grupo placebo. Los autores concluyeron que fue eficaz y bien tolerada. (37)

El efecto de la Sibutramina sobre los cambios a nivel de la distribución de grasa corporal, han sido examinados por Van Gaal y colaboradores, 1998. Basados en que la adiposidad visceral tiene una fuerte e independiente asociación con la obesidad, y que además es uno de los factores de riesgo más importantes para la presentación de co-morbilidad, consideran necesario modificarla hacia la reducción. Se tomaron en cuenta la circunferencia de la cadera y la relación cintura/cadera como indicadores de grasa visceral. Así mismo evaluaron cambios en la redistribución de grasa mediante tomografía computada. Los resultados a seis meses de tratamiento, fueron estadística y clínicamente significativos con una

disminución del 18% de la grasa total abdominal, del 17% de la grasa subcutánea y del 22% en cuanto a grasa visceral. (40,41)

En México, la experiencia reportada se reduce al estudio de Fanghänel y colaboradores, 2000. Quienes reportan el uso de Sibutramina en dosis de 10 mg una vez al día, en pacientes obesos en un periodo de 6 meses reportando una pérdida de 7.2 kg para el grupo de Sibutramina y de 3.56 para el grupo control, con una tolerancia adecuada. No existen estudios hasta el momento que se refieran a la reducción y redistribución de la grasa corporal con el uso de este medicamento. (23,24)

b) METFORMINA

Metformina es una dimetilbiguanida, droga que administrada por vía oral disminuye la concentración plasmática de glucosa en el paciente diabético tipo 2, mejora la sensibilidad a la insulina y de esta forma disminuye la resistencia a la insulina que se presenta en el paciente obeso y en el diabético tipo 2. Introducida al mercado desde 1950 es usada actualmente en más de 90 países. Inhibe la producción hepática de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina, está aprobado por la FDA para su uso en pacientes diabéticos tipo 2, sin embargo, se ha observado que no sólo reduce la glucosa sino que previene la ganancia de peso e incluso induce pérdida ponderal en adultos obesos y diabéticos tipo 2. (42) Lee y Morley en 1998, reportan una pérdida ponderal promedio de 8 kilogramos mayor que en el grupo placebo utilizando 1700 mg de Metformina durante 24 semanas, (42-44) en tanto que, Stumvoll y colaboradores 1995, reportan una pérdida de 2.7 ± 1.3 kilogramos de peso posterior al tratamiento con Metformina durante 16 semanas en pacientes obesos y diabéticos tipo II. (45)

Metformina junto con la fenformina se introdujeron al mercado en 1957, es un antihiperlipémico. No causa liberación de insulina a partir del páncreas, ni produce hipoglicemia incluso a dosis altas. No tiene acción significativa sobre la secreción de glucagón, cortisol, hormona de crecimiento o somatostatina. Disminuye las concentraciones de glucosa de manera primaria al aminorar la producción hepática de glucosa y aumentar la acción de la insulina en el músculo

y la grasa. Aun existen controversias sobre su mecanismo de acción, sin embargo la mayoría de los datos reportados indican un efecto sobre la gluconeogénesis.

Metformina se absorbe en el intestino delgado. Es un fármaco estable, no se une a proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios en la orina. Su vida media es de casi dos horas. La dosis máxima recomendada es de 2550 mg tomados en tres dosis con las comidas, en pacientes diabéticos tipo 2.(44,45)

Como contraindicaciones para su administración, se encuentran los pacientes con deterioro de la función renal, enfermedad hepática, un antecedente de acidosis láctica de cualquier origen, insuficiencia cardiaca o enfermedad pulmonar hipóxica crónica, ya que predisponen al incremento en la producción de lactato y por consecuencia a complicaciones letales como la acidosis láctica, aunque la incidencia informada es de 0.1 casos por 1000 pacientes-año y el riesgo de mortalidad es aun más bajo.(44,45)

Los eventos adversos se presentan en menos del 20% de los pacientes e incluyen principalmente diarrea, molestias abdominales, náuseas, sabor metálico y anorexia, en general se minimizan durante el primer mes de tratamiento al aumentar lentamente la dosificación y al ingerirlo con las comidas. Puede disminuir la absorción de vitamina B12 y folatos, efecto que se revierte o minimiza al adicionar suplemento de calcio.(44,45)

Debe suspenderse el medicamento si los niveles de lactato sérico superan los 3 mg. Otras indicaciones para suspender el fármaco son: infarto al miocardio, septicemia, deterioro de la función renal o hepática, el ayuno prolongado o dietas con muy bajo contenido de calorías.

Otras de las acciones que tiene Metformina es disminuir los valores de hemoglobina glucosilada A1c, previene el aumento de peso a través de un efecto anoréxico, reduce los triglicéridos plasmáticos, y los fenómenos macrovasculares en pacientes diabéticos. (46)

Disminuye los niveles de leptina plasmática en obesos no diabéticos, mecanismo propuesto para justificar el efecto de pérdida ponderal.(47,48) Aunque se ha visto que induce saciedad y por tanto disminuye la ingesta calórica e induce pérdida ponderal.(47-50) Incrementa los niveles circulantes de GLP-1(péptido 1 similar a

glucagon), hormona insulíntrica que ha mostrado inhibir la ingesta de alimentos e inducir pérdida ponderal en humanos con y sin diabetes. El efecto anoréxico de GLP-1 es atribuido tanto al efecto de plenitud gástrica como al efecto directo sobre neuronas del sistema nervioso central involucrado en la regulación del apetito.(47)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuales son los genes predictores que afectan la respuesta al tratamiento en una población de pacientes obesos adultos mexicanos con síndrome metabólico?

HIPÓTESIS

Ho 1. No existen diferencias genóticas que afecten la respuesta a tratamiento entre los individuos obesos con síndrome metabólico .

Ha 1. Existen diferencias genóticas que afecten la respuesta a tratamiento entre los individuos obesos con síndrome metabólico.

OBJETIVOS GENERALES

1.- Determinar si polimorfismos localizados en los genes alfa 2-adrenérgico, *SLC6A4* y *GNbeta3* modulan la respuesta al tratamiento con Sibutramina en una población de adultos mexicanos con síndrome metabólico

2.- Identificar si variantes genéticas en los genes *OCT1* y *OCT2* afectan la respuesta al tratamiento con metformina en una población de adultos mexicanos con síndrome metabólico

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Estimar la frecuencia de los polimorfismos localizados en los genes alfa 2-adrenérgico, *SLC6A4*, *Gnbeta3*, *OCT1* y *OCT2*, que serán analizados en la muestra de estudio y compararlo con lo reportado para otras poblaciones
- 2.-Determinar que genotipos de los genes alfa 2-adrenérgico, *SLC6A4* y *Gnbeta3*, están asociados a una mayor eficacia en el tratamiento con sibutramina de pacientes con SM.
- 3.- Determinar variantes genéticas en los genes *OCT1* y *OCT2* , que contribuyan a una mayor eficacia en el tratamiento con metformina de pacientes con SM.
- 4.-Identificar marcadores genéticos que permitan desarrollar esquemas terapéuticos más específicos.
- 5.-Contribuir al conocimiento de los factores genéticos involucrados en la respuesta al tratamiento del Síndrome Metabólico en la población mexicana

METODOLOGÍA

Diseño de investigación

Transversal, prospectivo, comparativo y analítico

Población de estudio

Pacientes que asistan a la clínica de obesidad del Hospital Regional “1° de Octubre” ISSSTE, quienes cumplan con los criterios de la IDF, para Síndrome Metabólico y que hayan firmado el consentimiento informado por escrito.

DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO

- | | |
|----------------------------|-------------------|
| 1.- Tipo de Investigación: | Observacional |
| 2.- Tipo de Diseño: | Cohorte, abierto. |
| 3.- Método de Observación: | Transversal |
| 4.-Tipo de Análisis: | Analítico |
| 5.-Temporalidad: | Prospectivo |

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Hombres y Mujeres
- 2.-Edad: 18 a 70 años
- 3.- Criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF):
 - a) Circunferencia de cintura >94cm en el hombre y >80cm en la mujer.
 - b) Triglicéridos >150mg/dL.
 - c) Colesterol HDL <40 en el hombre y < 50 en la mujer
 - d) Presión sistólica >130mmhg o diastólica >85
 - e) Glucosa sérica >100mg/dL.
- 4.- Consentimiento informado por escrito firmado.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- 1.- hipertensión arterial de difícil control
- 2.- arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria
- 3.- hipotiroidismo u otra causa de obesidad de tipo endocrino
- 4.- uso de fármacos supresores del apetito de acción central e IMAO
- 5.- anorexia nerviosa, trastornos por atracones, bulimia
- 6.- insuficiencia hepática, insuficiencia renal
- 7.- enfermedad vascular cerebral, convulsiones
- 8.- Sujetos que no deseen ingresar por la posibilidad de quedar en el grupo de placebo
- 9.- Embarazo en cualquier etapa de la gestación
- 10.- Depresión bajo tratamiento con antidepresivos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Quienes durante el estudio presenten:

- 1.- tensión arterial diastólica mayor o igual a 90.
- 2.- frecuencia cardiaca mayor a 100 latidos por minuto
- 3.- cualquier tipo de arritmia cardiaca
- 4.- efecto adverso severo atribuible al medicamento que no pueda controlarse de manera sintomática.

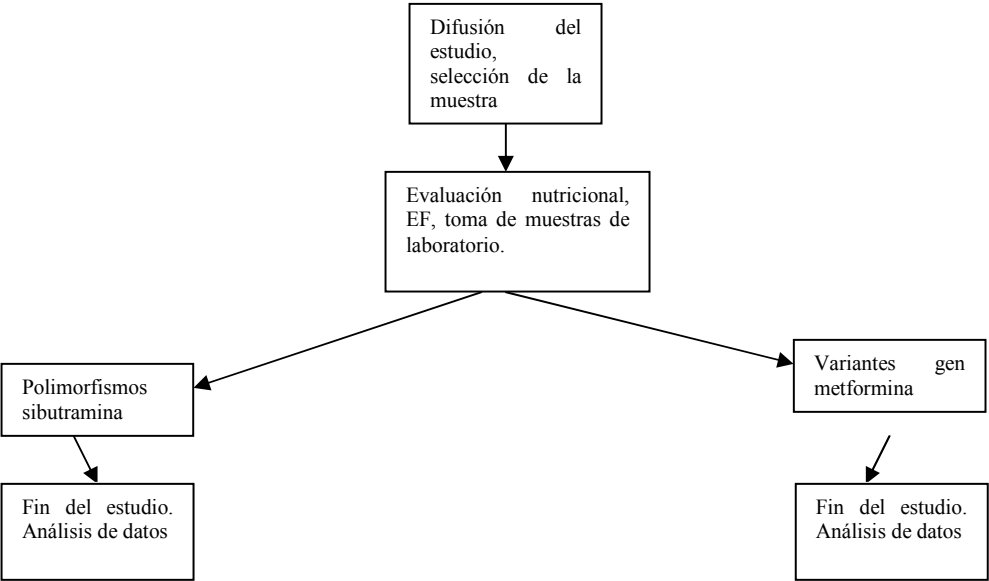
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.- falta de apego al tratamiento.
- 2.- otro tipo de medicamento para control de peso
- 3.- Embarazo

DESCRIPCION DE VARIABLES

Independiente: polimorfismos de Sibutramina
Variantes genéticas de Metformina

DIAGRAMA DE FLUJO DEL DISEÑO



DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Se llevará a cabo en la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital Regional "1° de Octubre" del ISSSTE, Zona Norte, del 19 de enero de 2009 al 30 de abril del 2009.

Se iniciará la fase de reclutamiento con promoción del estudio.

Todo sujeto con circunferencia de cintura mayor de 94cm en hombres y mayor de 80cm en mujeres, que cumpla criterios de inclusión y desee participar, ingresará al estudio, previo consentimiento informado por escrito firmado.

En la visita 1, se realizará una evaluación inicial, registrando peso y talla, diámetro de la cintura, cálculo del índice cintura-cadera, y porcentaje de grasa corporal; signos vitales tensión arterial y frecuencia cardiaca, toma de laboratorios (glucosa sérica, triglicéridos, insulina sérica, colesterol HDL, LDL y extracción de ADN)

Posteriormente, se proporcionará un formato de dieta de acuerdo a valoración nutricional, calculando 25 Kcal por kilo de peso, con tabla de equivalentes y menús sugeridos.

Se orientará para la realización de ejercicio aeróbico durante 30 minutos al menos tres veces por semana, iniciando con 5 minutos de calentamiento, 20 de ejercicio aeróbico y 5 de relajación.

Las muestras para extracción de ADN serán enviadas al INMEGEN para su proceso y el resto de análisis se procesaran en el laboratorio del Hospital 1 Octubre.

En este momento, se dará por terminado el estudio para posteriormente proceder al análisis estadístico.

CRONOGRAMA

Actividad/ fecha	Ag 08	Sep 08	Oct 08	No v08	Dic 08	En 09	Feb 09	Ma 09	Ab r09	Ma y 09	Jun 09	Jul 09	Ag 09	Sep 09	Oct 09	Nov 09
Recopilación bibliográfica	xxx	xxx	xxx													
Elaboración del proyecto			xx	xx	xx	xx										
Adquisición de material						xxx										
Diseño de instrumentos						xxx										
Capacitación del personal						xxx										
Promoción del proyecto						xxx										
Reclutamiento de pacientes						xxx	xxx	xxx	xxx							
Evaluación de candidatos						xxx	xxx	xxx	xxx							
Evaluación de somatometría						xxx	xxx	xxx	xxx							
Evaluación de laboratorio						xxx	xxx	xxx	xxx							
Análisis de datos										xxx	xxx	xxx				
Procesamiento de datos										xxx	xxx	xxx				
Elaboración del documento final.												xxx				

ANÁLISIS MOLECULAR

I. Obtención de muestras y extracción de DNA

El DNA se obtendrá a partir de una muestra de 20 ml de sangre periférica, usando EDTA como anticoagulante.

Genotipificación de SNP

Se analizarán SNP en los genes alfa 2-adrenérgico, [SLC6A4](#), GNbeta3, *OCT1* y *OCT2*, en los cuales se ha documentado en otras poblaciones que polimorfismos de un solo nucleótido localizados en su secuencia, modulan la respuesta al tratamiento de los fármacos sibutramina y metformina. Es importante mencionar que a la fecha en nuestra población no se ha determinado la participación de estas

variantes en la respuesta al tratamiento en pacientes con síndrome metabólico

Discriminación alélica por el Método fluorescente de 5' exonucleasa (TaqMan). Los SNP que han mostrado asociación en otras poblaciones se analizarán por esta metodología. Para este ensayo se diseñarán 2 sondas específicas para cada SNP y serán marcadas en el extremo 5' con fluorocromos diferentes, las cuales en el extremo 3' tendrán un "quencher" (TAMRA), que inhibe la emisión de fluorescencia mientras la sonda permanece intacta. Durante la reacción de PCR los primers y la sonda específica hibridan con la secuencia complementaria en el templado de DNA, al momento que se inicia la síntesis de la cadena de DNA, la DNA polimerasa AmpliTaq Gold, que tiene actividad tanto de DNA polimerasa como de exonucleasa 5'-3', digiere la sonda marcada, liberando al fluorocromo de la acción del "quencher", haciendo posible discriminar entre un alelo y otro con base en el tipo de fluorescencia emitida.

Diseño de oligonucleótidos y sondas específicas.

Los oligonucleótidos y las sondas fueron diseñadas con el software Laser Gene.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

La frecuencia de los SNP analizados en una muestra de pacientes con síndrome metabólico se reportará en porcentaje. La asociación será determinada en casos y controles mediante las pruebas de chi-cuadrada y exacta de Fisher. Para determinar si estos polimorfismos contribuyen de manera independiente o como haplotipos al desarrollo de la gravedad de la obesidad se utilizará el programa GENE-HUNTER y se aplicará un análisis de regresión logística. El riesgo relativo será determinado por razón de momios. Para identificar los factores genotípicos capaces de predecir de manera significativa el fenotipo de este grupo de pacientes, se buscarán a través de análisis bivariados las asociaciones potenciales entre cada una de las variables: variantes alélicas en los genes potencialmente modificadores como edad, sexo, IMC, relación del índice cadera/cintura, porcentaje de grasa, DMT2, HTA, hipercolesterolemia, cáncer. Este análisis se realizará mediante prueba de X^2 o en su defecto prueba exacta de

Fisher en el caso de variables independientes categóricas, o bien mediante análisis de ANOVA o análisis de Kruskal-Wallis en el caso de variables numéricas continuas.

En cada prueba de hipótesis se considerará como significativo un valor de $p < 0.05$.

ASPECTOS ETICOS

Las muestras serán obtenidas de los pacientes, de los familiares y de los individuos sanos que acepten firmar la carta de consentimiento informado. Así mismo la información obtenida del estudio genético es absolutamente confidencial y esta información será manejada únicamente por los investigadores.

RECURSOS:

Humanos:

Investigadores relacionados directamente con el estudio: principal y asesores, así como los involucrados en manejo del equipo y muestras que laboran en el Hospital Regional 1 Octubre del ISSSTE.

Materiales:

Aportados por la Institución del Hospital Regional 1° Octubre del ISSSTE, así como por el INMEGEN (Instituto Nacional de Medicina Genómica) e Investigadores.

Financieros:

Propios de los investigadores, de la institución y del INMEGEN (Instituto Nacional de Medicina Genómica).

RESULTADOS:

Se realizó un estudio observacional, tipo cohorte, abierto, transversal, analítico y prospectivo, teniendo como población a los pacientes de la Clínica de Obesidad del Hospital Regional "1° de Octubre", ISSSTE, México, D.F., quienes cumplieron criterios de acuerdo a la OMS y a la FID para Síndrome Metabólico, previo consentimiento informado por escrito, del 01 de agosto de 2008 al 15 de julio de 2009, de los cuales se encontraron los siguientes resultados.

Y cuyas características basales se muestran en la tabla 1.

TABLA 1. Características Basales del Grupo

VARIABLE	HOMBRES	MUJERES	P
Edad (años)	39.44±17.18	49.97±9.990	< 0.05
Peso (kg)	86.94±15.87	87.47±17.67	> 0.05
Talla (cm)	1.654±0.04391	1.547±0.06465	< 0.001
Circunferencia de cintura (cm)	103.8±9.731	107.3±14.51	> 0.05
Circunferencia de cadera (cm)	110.7±9.785	119.9±14.19	> 0.05
IMC (kg/m ²)	33.67±4.199	37.18±7.285	> 0.05
Colesterol Total (mg/dL)	186.3±21.68	208.6±41.03	> 0.05
Colesterol HDL (mg/dL)	35.22±8.715	45.10±10.48	< 0.05
Triglicéridos (mg/dL)	218.9±86.65	187.2±93.97	> 0.05
Insulina (UI/dL)	20.97±8.525	20.13±9.928	> 0.05
Glucosa (mg/dL)	110.9±31.40	110.2±43.01	> 0.05
Grasa Corporal (%)	38.49±12.71	44.24±5.821	> 0.05

Todos los pacientes contaron con al menos tres criterios para síndrome metabólico, de los cuales se encontraron los siguientes resultados:

Se incluyeron en el estudio 114 pacientes de los cuales 98 (85%) correspondieron al sexo femenino y 16 (14%) al sexo masculino. Sus edades oscilaron para las mujeres entre 30 y 76 años y para los hombres entre 13 y 60 años, con una media de 49.97 ± 9.99 y 39.44 ± 17.18 respectivamente. (Figura 1)

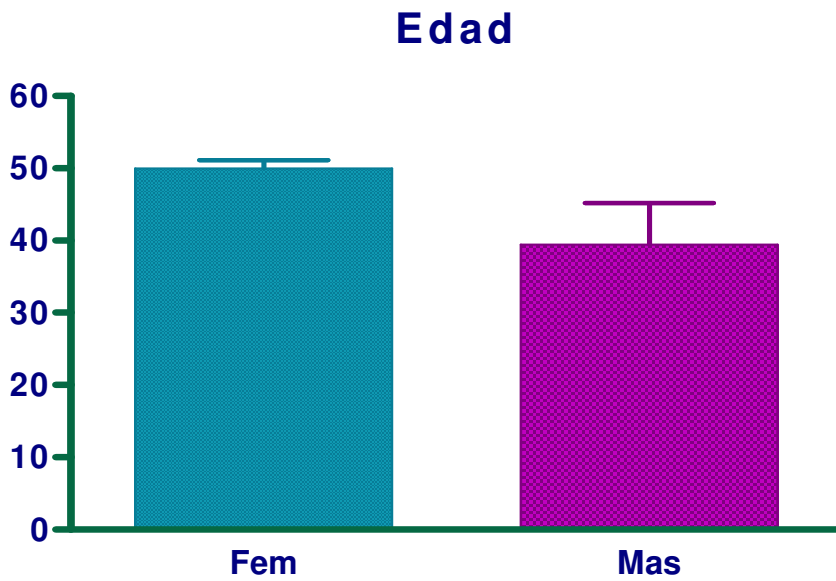


FIGURA 1. Distribución comparativa de de la población de acuerdo a edad.

PESO: La mayoría de los pacientes fueron obesos, y tuvieron una media de peso de 87.47 ± 17.67 para las mujeres y de 86.94 ± 15.87 para los hombres. (Figura 2)

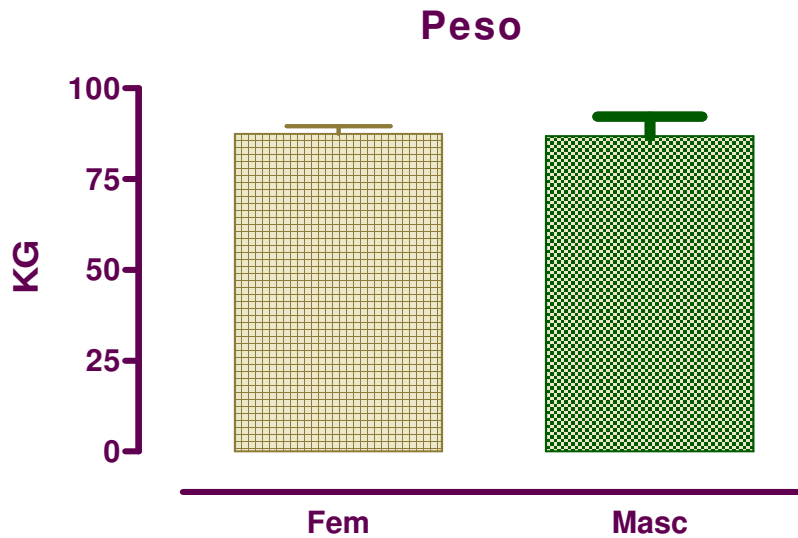


FIGURA 2. Distribución comparativa de la población de acuerdo al peso.

TALLA: La talla, de relevancia para determinar el índice de masa corporal (IMC), en los hombres se encontró estadísticamente una media de 1.654 ± 0.04391 y 1.547 ± 0.06465 para las mujeres. (Figura 3)

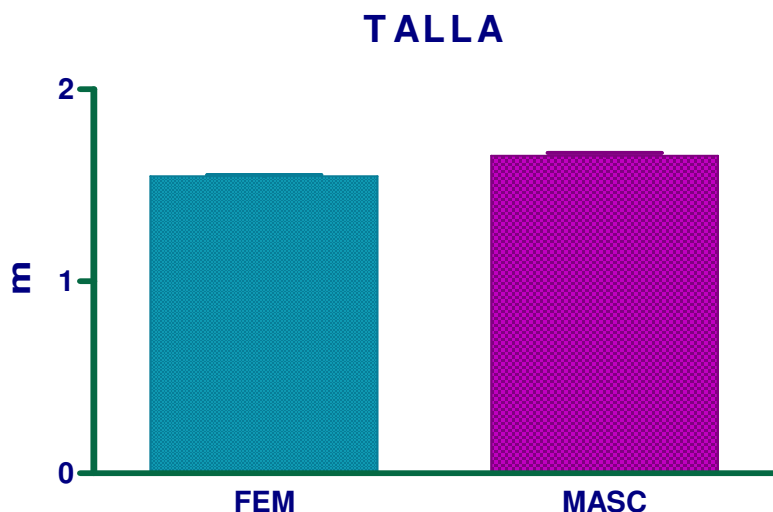


FIGURA 3. Distribución comparativa de la población de acuerdo a la talla.

CIRCUNFERENCIA DE CINTURA: Todos los pacientes cumplieron este criterio para síndrome metabólico, teniendo las mujeres una circunferencia de cintura mayor de 80 y los hombres una circunferencia mayor a 90, encontrando estadísticamente una media de 107.3 ± 14.51 para las mujeres y 110.7 ± 9.73 para los hombres. (Figura 4)

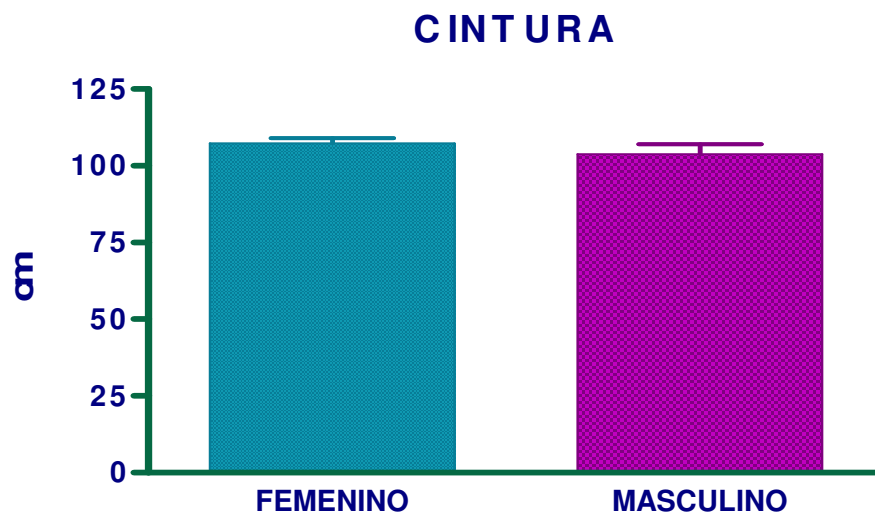


FIGURA 4. Distribución comparativa de la población de acuerdo a cintura.

CIRCUNFERENCIA DE CADERA: No es criterio de síndrome metabólico, pero es un componente importante junto con la circunferencia de cintura para determinar el índice cintura-cadera en los pacientes con obesidad, por lo que se determinó para los hombres con una media estadística de 110.7 ± 9.785 y para las mujeres de 119.9 ± 14.19 . (Figura 5).

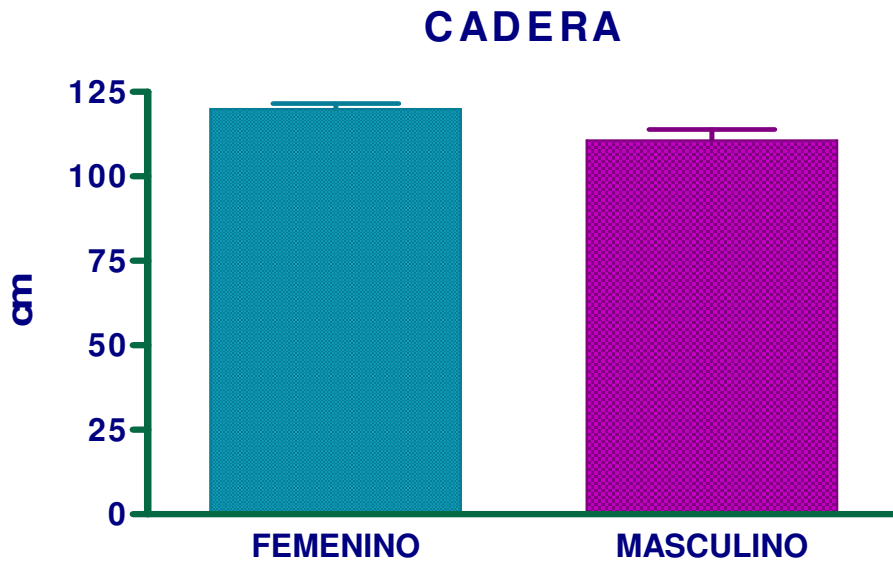


FIGURA 5. Distribución comparativa de la población de acuerdo a cadera.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC): La mayoría de los pacientes fueron obesos con IMC mayor a 30 Kg/m², ubicándose el mayor número de pacientes en obesidad G-I. reportándose estadísticamente una media de 37.18 ± 7.28 para las mujeres y de 33.67 ± 4.19 para los hombres. (Figura 6)

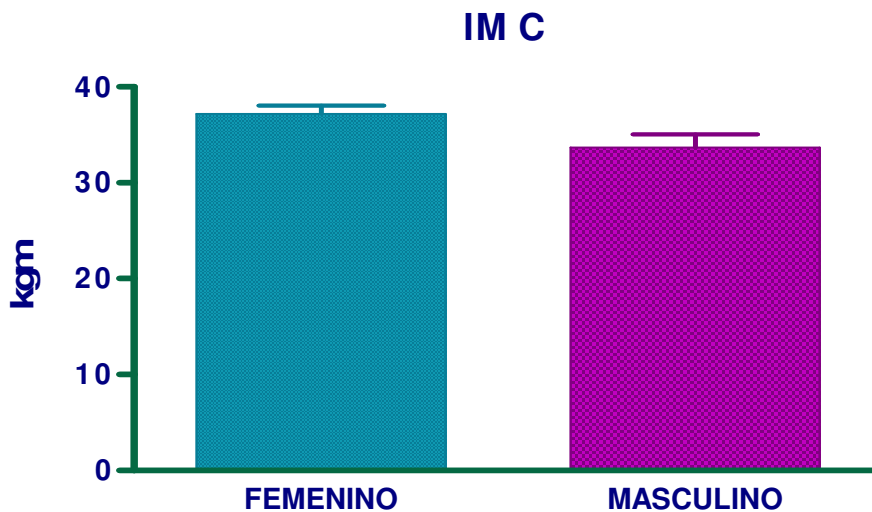


FIGURA 6. Distribución comparativa de la población de acuerdo al IMC.

COLESTEROL TOTAL: Todos los pacientes cubrieron este requisito de inclusión como criterio de Síndrome metabólico, teniendo un colesterol total mayor a 200mg/dL al ingreso del estudio. Estadísticamente se obtuvo una media de 208.6 \pm 41.03 mg/dL para las mujeres y de 186.3 \pm 21.68 mg/dL para los hombres. (figura 7)

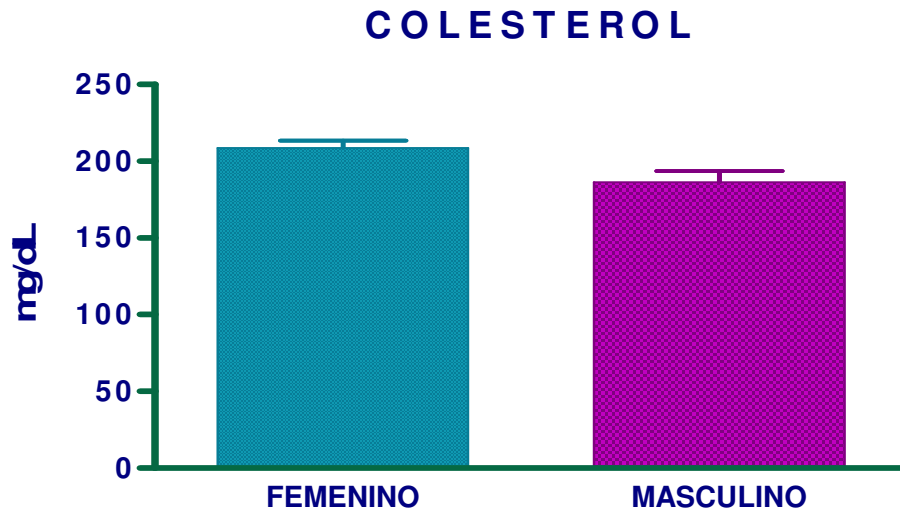


FIGURA 7. Distribución comparativa de la población de acuerdo al colesterol total.

COLESTEROL HDL: Teniendo en cuenta que como criterio diagnóstico para síndrome metabólico, los pacientes del sexo femenino deben tener un colesterol HDL menor a 50 y los pacientes del sexo masculino una cifra menor a 40, podemos decir que la mayoría de los pacientes cubrieron este criterio ya que se encontró estadísticamente una media de 45.10 \pm 10.48 mg/dL para las mujeres y de 35.22 \pm 8.71mg/dL para los hombres. (figura 8)

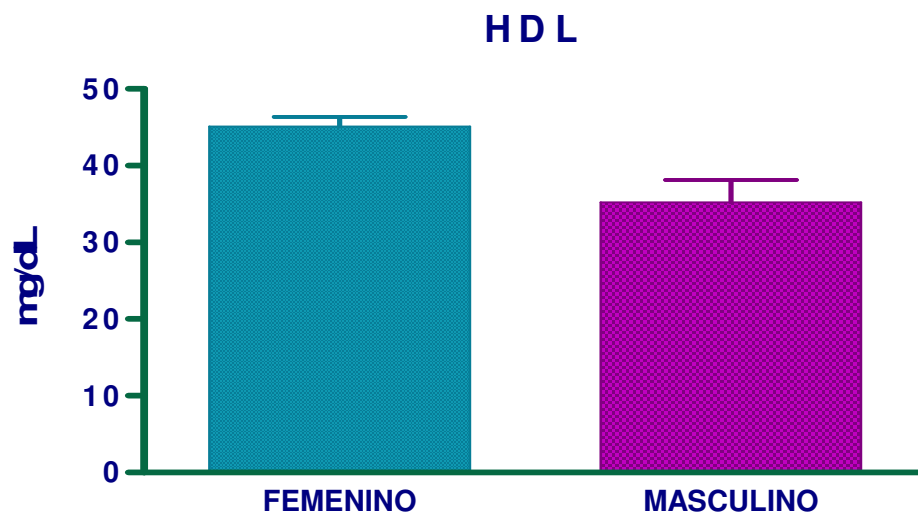


FIGURA 8. Distribución comparativa de la población de acuerdo al colesterol HDL.

TRIGLICÉRIDOS: Se menciona en la literatura que como criterio para Síndrome Metabólico los pacientes deben tener una cifra sérica mayor a 150 mg/dL de triglicéridos. En nuestra población la mayoría de los pacientes cubrieron este criterio ya que se encontró estadísticamente una media de 187.2 ± 93.97 mg/dL para las mujeres y de 218.9 ± 86.65 mg/dL para los hombres. (figura 9)

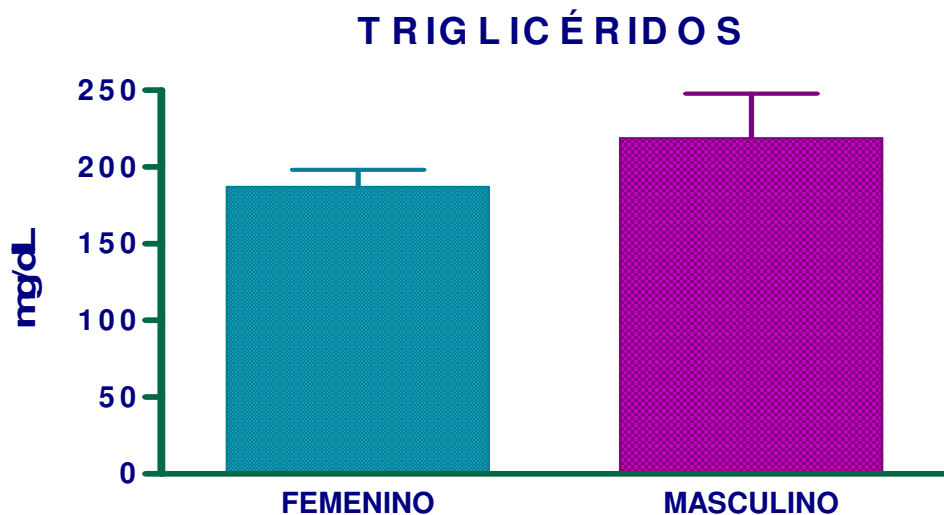


FIGURA 9. Distribución comparativa de la población de acuerdo a triglicéridos.

INSULINA: No es precisamente un parámetro para diagnóstico de Síndrome Metabólico, sin embargo se decidió tomar, ya que es un parámetro bioquímico para determinar el índice de resistencia a la insulina HOMA, que es un componente fisiopatológico del síndrome ya que los pacientes cursan con hiperinsulinismo. En nuestra población gran parte de los pacientes tuvieron hiperinsulinemia, teniendo en cuenta que el valor de corte recomendado por la literatura es menor o igual a 15 Ui/ml. (figura 10)

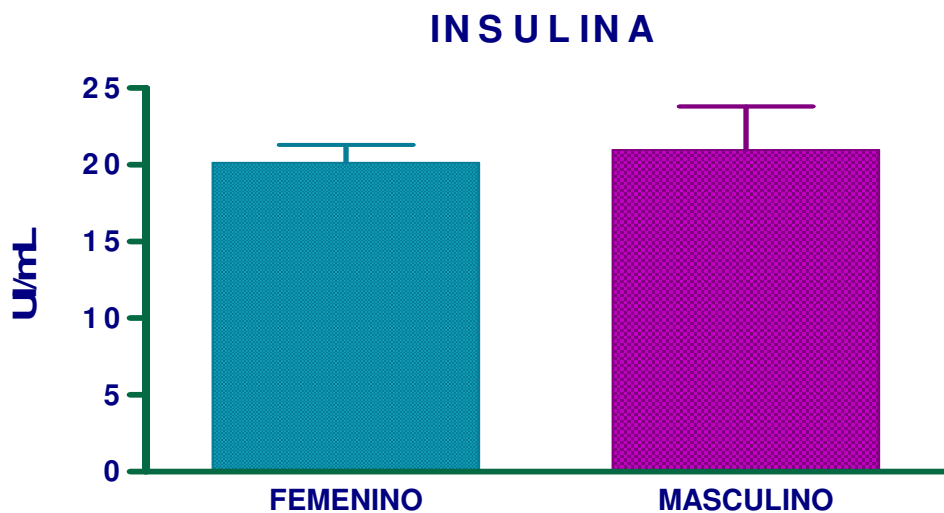


FIGURA 10. Distribución comparativa de la población de acuerdo a la insulina
GLUCOSA: Uno de los criterios más importantes para diagnóstico de Síndrome Metabólico es la presencia de glucosa alterada en ayunas mayor a 100 mg/dL. En nuestra población la mayoría de los pacientes tanto del sexo femenino como del sexo masculino cumplieron con esta condición teniendo una media de 110.2 ± 43.01 mg/dl y de 110.9 ± 31.40 respectivamente. (figura 11)

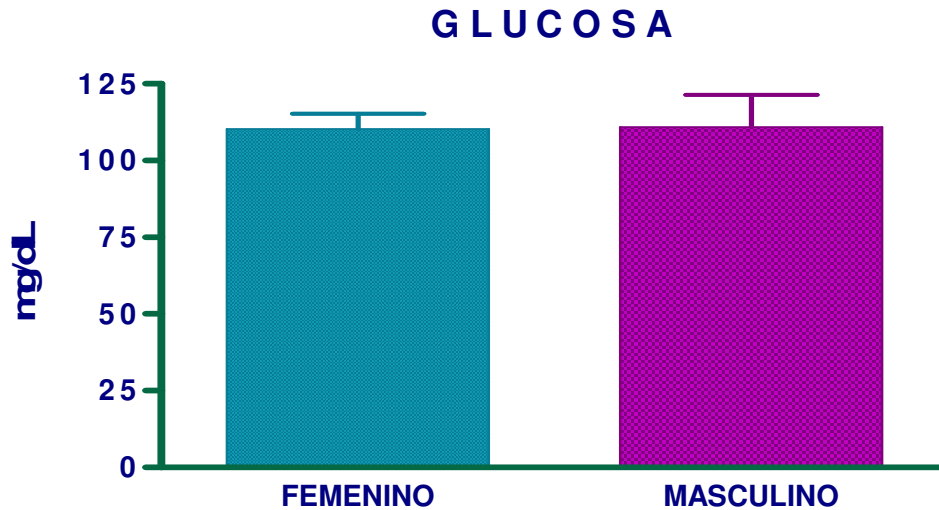


FIGURA 11. Distribución comparativa de la población de acuerdo a la glucosa.

PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL: Esta determinación no es criterio de síndrome metabólico, sin embargo se cuantifico como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares en SM. Por lo que presenta una media estadística en los hombres de 38.49 ± 12.71 y en las mujeres de 44.24 ± 5.821 . (figura 12).

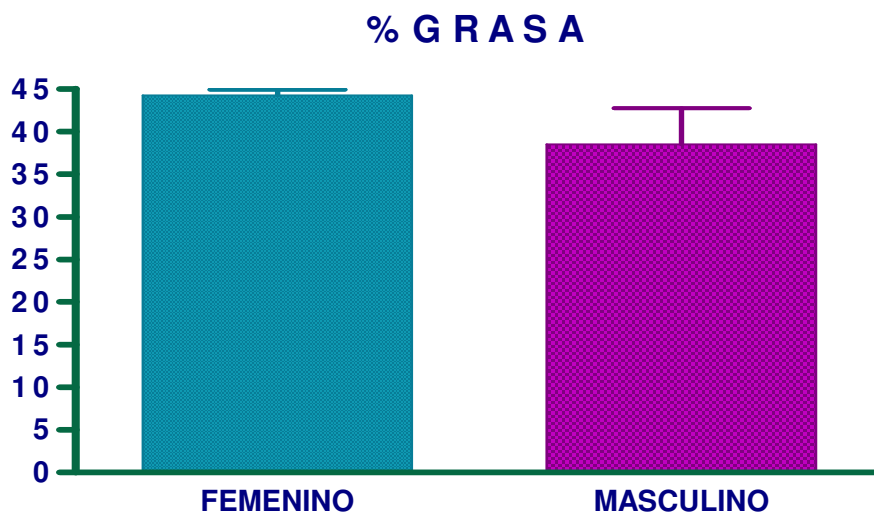


FIGURA 12. Distribución comparativa de la población de acuerdo al % de grasa corporal.

RESULTADOS GENÉTICOS

Genotipificación

En este estudio se incluyeron 114 pacientes con diagnóstico clínico de síndrome metabólico, de los cuales 98 son del género femenino y 16 del masculino. A estos pacientes se les analizaron SNPs asociados con el metabolismo de los fármacos sibutramina y metformina utilizando el Método fluorescente de 5' exonucleasa (TaqMan) (Fig. 13)

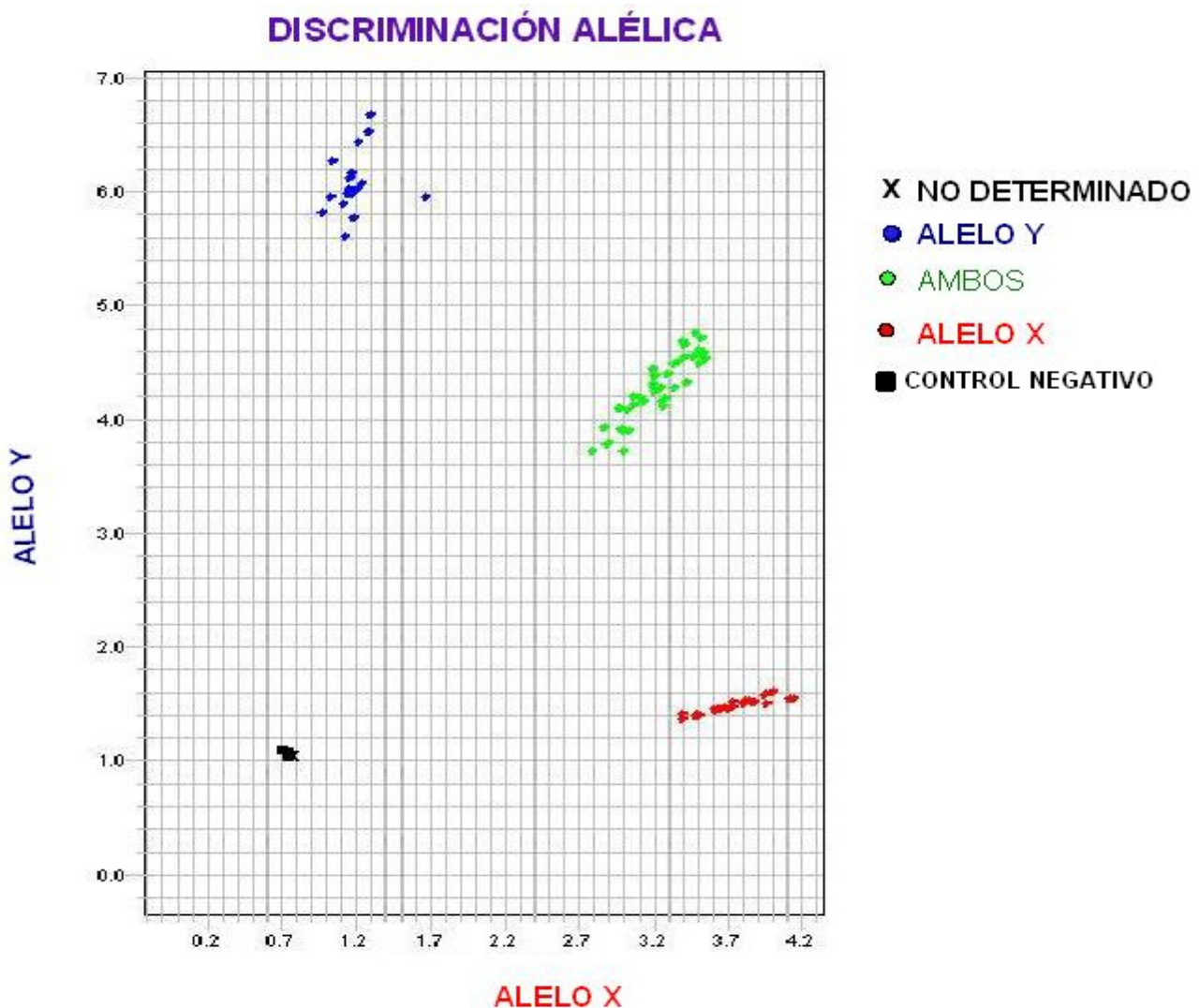


FIGURA 13. Representación de la discriminación genotípica. En la figura, se observan los tres grupos de genotipos que se generan de un polimorfismo utilizando dos sondas marcadas con dos diferentes fluorocromos: Vic que detectan a los individuos homocigotos para el alelo denominado X (grupo en color rojo), el detector Fam para el alelo Y (grupo en color

azúl), mientras que los individuos heterocigotos que resultan de la combinación de los dos fluorocromos dan un color verde (rojo y azul).

Tres de los polimorfismos analizados en este estudio se han asociado con la eficiencia farmacológica de la sibutramina: el polimorfismo rs1800544 (C/G) localizado en la región promotora del gen *ADRA2A* y el polimorfismo rs5443 (C/T) localizado en el exón 10 del gen *GNB3* y el polimorfismo [rs25531](#) localizado en la región 3' gen *SLC6A4*. Por otro lado, el polimorfismo rs2282143 (C/T) del gen *SLC22A1* y el polimorfismo rs316019 (G/T) localizado en el gen *SLC22A2*, se han asociado con la respuesta al tratamiento del fármaco metformina: El análisis de la distribución de las frecuencias genotípicas de los cuatro polimorfismos analizados se observaron en equilibrio de Hardy-Weinberg.

ADRA2A

Los diferentes protocolos clínicos han revelado que la presencia de homocigotos para el alelo menor GG del polimorfismo rs1800544 localizado en la región promotora del gen *ADRA2A*, se asocia con una mayor eficiencia con la respuesta al tratamiento de pacientes con obesidad. En este estudio se logro determinar el genotipo en 108 de 114 pacientes con SM, se observo que la frecuencia del genotipo GG fue de 11.1%. Un dato interesante es que al comparar las frecuencias observadas en este estudio con las encontradas en las bases de datos públicas, se observan diferencias estadísticamente significativas. Por ejemplo en la población caucásica, esta variante no se detecto, mientras que en la población africana se reporta una frecuencia alélica del 37.5% ($p=0.01$ y $p=8.7 \times 10^{-6}$ respectivamente) (tabla 2).

TABLA 2. Distribución Genotípica y Alélica del SNP rs1800544 del Gen *ADRA2A*

Población	Número	Genotipos			cromosomas	Alelos		P
		C/C n(%)	C/G n(%)	G/G n(%)		C	G	
Mexicana	108	45(41.7)	51(47.2)	12(11.1)	216	141(65.3)	75(34.7)	
Caucásica	44	26(59.1)	18(40.9)	0.0	88	70(79.5)	18(20.5)	0.01
Africana	48	6(12.5)	24(50.0)	18(37.5)	96	36(37.5)	60(62.5)	8.7×10^{-6}

GNB3

Se logro documentar el comportamiento del polimorfismo rs5443 (C/T) localizado en el exón 10 del gen *GNB3* en 112 pacientes de los 114 analizados lo que nos da una eficiencia de genotipificación del 97%. El análisis nos revelo una alta frecuencia de heterocigotos (C/T) así como de homocigotos T/T que favorecen un procesamiento alternativo que genera una variante con una mayor actividad. La distribución alélica de este polimorfismo, no muestra diferencias estadísticamente significativas al comparar lo reportado en la población caucásica ($p=0.496$) ni con la asiática (0.702), sin embargo son totalmente diferentes a lo observado en población africana, la cual presenta una frecuencia muy elevada del alelo menor

90.7%, mostrando diferencias estadísticamente significativas con la observada en la muestra analizada de la población mexicana (Tabla 3).

TABLA 3. Distribución Genotípica y Alélica del SNP rs5443 (C/T) del Gen *GNB3*

Población	individuos	Genotipos			cromosomas	Alelos		P
		C/C n(%)	C/T n(%)	T/T n(%)		C	T	
Mexicana	112	44(39.3)	56(50)	12(10.7)	224	144(64.3)	80(35.7)	
Caucásica	116	38(32.8)	66(56.9)	12(10.3)	232	142(61.2)	90(38.8)	0.496
Asiática	90	36(40.0)	46(51.1)	8(8.9)	180	119(65.6)	61(34.4)	0.702
Africana	118	2(1.7)	18(15.3)	98(83.0)	236	22(9.3)	214(90.7)	0.005

SLC6A4

En el caso del polimorfismo [rs25531](#) (A/G) localizado en la región 3' gen *SLC6A4*, todos los individuos fueron homocigotos para uno de los alelos y mediante el método de discriminación alélicas no fue posible establecer cual de los alelos es el que esta presente en nuestra población, por lo que se considero como un polimorfismo no informativo.

SLC22A1

La frecuencia alélicas y genotípicas de la variante rs2282143 (C/T) del gen *SLC22A1* observadas en los 112 pacientes con SM se muestran en la tabla 4. El análisis de este polimorfismo a diferencia del rs5443 se comporta de manera muy similar a la población africana, no mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0.65$), sin embargo cuando lo comparamos con lo reportado en la población caucásica muestra diferencias significativas ($p=0.009$). Es importante mencionar que respecto a este variante el alelo T es el que se ha asociado con una menor eficiencia en el transporte de metformina.

TABLA 4. Distribución Genotípica y Alélica de la variante rs2282143 (C/T) del gen *SLC22A1*

Población	individuos	Genotipos			cromosomas	Alelos		P
		C/C n(%)	C/T n(%)	T/T n(%)		C	T	
Mexicana	112	100(89.3)	12(10.7)	0.0	224	212(94.6)	12(5.4)	
Caucásica	60	60(100.0)	0.0	0.0	120	120(100.0)	0.0	0.009
Africana	48	44(91.7)	4(8.3)	0.0)	96	92(95.8)	4(4.2)	0.65

SLC22A2.

En el gen *SLC22A2* se analizó la frecuencia genotípica y alélica de la variante 808G>T (rs316019) en 112 de 114 pacientes con SM que cursan con obesidad. La genotipificación de esta variante reveló una frecuencia de homocigotos G/G más alta que la observada tanto en la población caucásica como la africana ($p=0.04$ y 0.005), aunque como se puede observar en ninguna de las tres poblaciones se documentaron homocigotos TT. (tabla 5).

TABLA 5. Distribución Genotípica y Alélica de la variante rs316019 (G/T) del gen *SLC22A2*

Población	Número	Genotipos			cromosomas	Alelos		P
		G/G n(%)	G/T n(%)	T/T n(%)		G	T	
Mexicana	112	100(89.3)	12(10.7)	0.0	224	212(94.6)	12(5.4)	
Caucásica	62	48(77.4)	14(22.6)	0.0	124	110(88.7)	14(11.3)	0.04
Africana	48	34(70.8)	14(29.2)	0.0)	96	82(85.4)	14(14.6)	0.005

DISCUSION

Actualmente la obesidad es considerada como una epidemia, bajo este contexto es esencial desarrollar estrategias terapéuticas que permitan una mejor respuesta al tratamiento de la obesidad con el objetivo de disminuir su prevalencia así como el riesgo que conlleva al ser el principal factor de riesgo asociado a otras patologías entre ellas el Síndrome Metabólico. Diferentes estrategias han sido utilizadas para el tratamiento de la obesidad, incluyendo dieta, ejercicio, medicamentos e inclusive en casos extremos cirugía bariátrica. El criterio para seleccionar entre estos tratamientos involucra una evaluación basada en el riesgo-beneficio del paciente respecto al tratamiento.

En lo últimos años se ha documentado que variaciones genéticas en genes involucrados en el metabolismo de fármacos pueden modificar y/o modular su eficacia, toxicidad, así como su eficiencia terapéutica. Se ha reportado que SNPs localizados en los genes *ADRA2A* y *GNB3*, así como en los genes *SLC22A1(oct1)* y *SLC22A2(oct2)*, pueden incrementar o disminuir la eficacia farmacológica de la sibutramina y la metformina, medicamentos utilizados actualmente en el tratamiento de la obesidad y el SM.

A la fecha, en la población mexicana se desconoce tanto la frecuencia como la participación de estas variantes en la respuesta terapéutica de la sibutramina y la metformina, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia y distribución de estas variantes en una muestra de pacientes obesos con SM.

El análisis del polimorfismo rs5443 (C/T) localizado en el exón 10 del gen *GNB3*, es un cambio que favorece la creación de un sitio de procesamiento alternativo en el RNA mensajero de este gen y que permite la generación de una proteína con mayor actividad. En el análisis de este polimorfismo encontramos que más del 50% (49.6% y 10.6 de heterocigotos y homocigotos, para el alelo menor) de los pacientes, son portadores de las variantes asociadas con una mejor respuesta al tratamiento con sibutramina. Este resultado es de gran relevancia terapéutica, ya que con base en los resultados obtenidos en diversos protocolos clínicos es de esperarse que los pacientes con este genotipo tendrán una mayor eficacia en el tratamiento con el fármaco sibutramina. Por otro lado, aun cuando el genotipo G/G del gen *ADRB2A* asociado con una mejor respuesta con el tratamiento, esta presente en una baja frecuencia (11.1%), es importante mencionar que se ha documentado que cuando este genotipo se encuentra en desequilibrio de ligamiento con los genotipos CT/TT del gen *GNB3*, se observa una mayor eficiencia en el tratamiento y en nuestro estudio observamos que 6 pacientes son portadores de esta combinación.

Por otro lado, modelos *in vitro* han evidenciado que polimorfismos localizados en genes transportadores de cationes orgánicos como *SLC22A1* y *SLC22A2* (los cuales codifican para OCT1 y OCT2 respectivamente), pueden modular el metabolismo de la metformina una droga ampliamente utilizada para el tratamiento

de Diabetes mellitus tipo 2, que puede inducir la pérdida de peso con muy pocos efectos colaterales. En este estudio se analizaron dos polimorfismos, uno del gen *SLC22A1* rs2282143 (C/T) y otro localizado en el gen *SLC22A2* rs316019 (G/T), los cuales se han asociado con una mayor eficacia en la respuesta al tratamiento en población Asiática. El análisis de estas variantes reveló que en ambos polimorfismos los alelos más frecuentes en nuestra población (88.9% y 84.5% respectivamente) son los que se han asociado con una mayor eficacia terapéutica de este fármaco.

Es relevante mencionar que a la fecha, en México no se ha documentado ningún estudio donde se haya aplicado un tratamiento farmacológico con base en el genotipo de los pacientes. Por lo tanto, es importante realizar protocolos clínicos que corroboren lo reportado en la literatura respecto a la eficacia en el tratamiento con los fármacos sibutramina y metformina.

La aplicación de tratamientos personalizados e individualizados a pacientes seleccionados con base en el genotipo, abre un panorama extraordinario que sin duda repercutirá directamente en la generación de tratamientos más efectivos que incrementen la sobrevida y calidad de vida de paciente con enfermedades crónico-degenerativas como la obesidad y el SM y que incidan directamente en la disminución del gasto en Salud Pública.

Aunado a lo anterior, existen varios reportes donde se ha documentado que la distribución y frecuencia de los polimorfismos puede variar en las diferentes poblaciones. Comportamiento que se corroboró en este estudio, lo que apoya el hecho de que cada grupo étnico debe de analizar la distribución de las variantes génicas involucradas en patologías o procesos metabólicos de relevancia médica.

CONCLUSIONES

1.- La identificación de marcadores genéticos para síndrome metabólico para determinar la susceptibilidad a un tratamiento farmacológico (farmacogenómica), abre un contexto universal para desarrollar esquemas terapéuticos más específicos e individualizado en cada paciente, que se traduce en costo-beneficio en el área de salud pública.

2.- El análisis del polimorfismo rs5443 (C/T) del gen GNB3, presente en un 50% de los pacientes, representa una variante genética que condiciona susceptibilidad para esquemas terapéuticos con sibutramina, para tratamientos a largo plazo.

3.- El genotipo G/G del gen ADRB2A, presente en el 11% de los pacientes, cuando presenta haplotipos con genotipos CT/TT del gen GNB3, se asocia a una mejor respuesta farmacológica con sibutramina.

4.-Polimorfismos localizados en genes transportadores de cationes orgánicos como SLC22A1 y SLC22A2 (los cuales codifican para OCT1 y OCT2 respectivamente), presentes en los pacientes con 88.9 y 84.5% respectivamente, representan buena susceptibilidad al tratamiento con metformina, sin embargo el gen OCT2 por si solo condiciona una mejor respuesta farmacológica que en combinación con OCT1.

5.-El polimorfismo [rs25531](#) (A/G) localizado en la región 3' gen SLC6A4 no fue informativo en nuestra población para tratamiento con sibutramina.

6.- La obesidad como una pandemia global asociada a síndrome metabólico como su principal complicación, representa día con día nuevos retos terapéuticos en el mundo, es por ello que la farmacogenómica brinda nuevas posibilidades en la economía mundial para desarrollar nuevos esquemas terapéuticos y evitar complicaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Scott M Grundy, MD, PhD, Chair, James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
- 2.- Jian Shen, Donna K. Arnett, James M. Peacock. Et al. Interleukin 1 β Genetic Polymorphisms Interact with polyunsaturated Fatty Acids to Modulate Risk of the Metabolic Syndrome. *J. Nutr.* 137:1846-1851,2007
- 3.- Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, and Smith U. Inflamed Adipose Tissue; a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2276-2283.
- 4.- Raul A. Bastarrachea, Shelley A. Cole y Anthony G. Comuzzie. Genómica de la regulación del peso corporal: Mecanismos Moleculares que predisponen a la Obesidad. *Med Clin (Barc)*2004;123(3):104-17.
- 5.- Carey DJG, Nguyen TV, Campbell LV, Chisholm DJ, Kelly P. Genetic influences on central abdominal fat: a twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20:722-6.
- 6.- Song IS, Shin HJ, Shin JG. Genetic variants cation transport 2(OCT2) significantly reduce metformin uptake in oocytes. *Xenobiotica* 2008 38: 1252-1262.
- 7.-Tang W, Miller MB, Rich SS.et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Linkage analysis of a composite factor for the multiple metabolic syndrome: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Diabetes* 2003;52:2840-7.
- 8.- Arya M. Sharma, Jurgen Janke, Estefan Engeli, et al. Resistin Gene Expression in Human Adipocytes is not Related to Insulin Resistance. *Obesity Research*(2002)10,1-5;doi:10-1038/oby.2002
- 9.-Hunt KJ, Lehman DM, Arya R,et al. Genome-wide linkage analyses of type 2 diabetes in Mexican Americans: the San Antonio Family Diabetes/Gallbladder Study. *Diabetes* 2005;54:2655-62.
- 10.- S. Puppala, G. Dodd, S. Fowler, et al. A Genomewide Search Finds Major Susceptibility Loci for Gallbladder Disease on Chromosome 1 in Mexican Americans. *The American Journal of Human Genetics*, volume 78, Issue 3,377-392,2006.
- 11.-Cai G, Cole SA, Freeland-Graves JH, MacCluer JW, Blangero J, Comuzzie AG. Principal component for metabolic syndrome risk maps to chromosome 4p in Mexican Americans: the San Antonio Family Heart Study. *Hum Biol*. 2004; 76:651-65.
- 12.- Esterbauer H, Oberkofler H, Linnemayr V.et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene locus: associations with obesity indices in middle-aged women. *Diabetes* 200; 51:1281-6.
- 13.- Muller YL, Bogardus C, Pedersen O, Baier L. A Gly482Ser missense mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 is associated with altered lipid oxidation and early insulin secretion in Pima Indians. *Diabetes* 2003; 52:895-8.
- 14.- Pihlajamaki J, Kinnunen M, Ruotsalainen E.et al. Haplotypes of PPARGC1A are associated with glucose tolerance, body mass index and insulin sensitivity in offspring of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1331-4.

- 15.- Goodzari MO, Taylor KD, Guo X.et al. Haplotypes in the Lipoprotein Lipase Gene Influence Fasting Insulin and Discovery of a New Risk Haplotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:293-6.
- 16.- Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodriguez-Cruz M.et al. 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; 56:1881-7.
- 17.- Grudell AB, Sweetser S, Camilleri M. et al. *Gastroenterology*. 2008 135:1142-1154.
- 18.- Kang HJ, Song IS, Shin HJ.et al. Identification and functional characterization of genetics variants of human organic transporters in a Korean population. *Drug Metab Dispos* 2007 35:667-675
- 19.- Thomson Drugdex drug evaluations. Sibutramine. MICROMEDEX healthcare series 2004;119.
- 20.- Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes* 1997;21:S25-S29.
- 21.- Lean MEJ. Sibutramine-a review of clinical efficacy. *Int J Obes* 1997; 21:S30-S36.
- 22.- Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with Sibutramine. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1331-1339.
- 23.- Fanghänel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Berber A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes* 2000;24:144-150.
- 24.- Fanghänel G, Cortinas L, Sánchez-Reyes L, Berber A. Second phase of a double-blind study clinical trial on sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity: 6 months after treatment cross-over. *Int J Obes* 2001;25:741-747.
- 25.-Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179-184.
- 26.- Brunton S. Sibutramine in the management of obesity. *J Family Practice* 2003;52:8
- 27.- Ryan DH. Use of Sibutramine to treat obesity. *Prim Care* 2003;30:405-426.
- 28.- Gokcel A, Karakose H, Ertorer E et al. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes care* 2001;24:1957-1960.
- 29.- Hanotin C, Thomas F, Jones SP et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes* 1998; 22:32-38.
- 30.- Astrup A, Hansen DL, Lundsgaard, Toubro S. Sibutramine and energy balance. *Int J Obes* 1998;22:S30-S35.
- 31.- Danforth E. Sibutramine and thermogenesis in humans. <http://www.stockton-press.co.uk/ijo>
- 32.- Walsh KM, Leen E, Lean MEJ. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes* 1999;23:1009-1015.
- 33.- Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity adults. The Evidence Report: National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.pdf

- 34.- Weigle.Pharmacological therapy of Obesity:past,present and future.J Clin Endocrinol and metabolism 2003.,88:2462-2469
- 35.- Yanovsky S,Yanovsky J. Drug Therapy Obesity. N E J M 2002;346:591-602
- 36.- Moreno JM. Técnicas de Valoración de la composición corporal.
<http://www.comtf.es/pediatría/congreso> AEP2000/ponencias-htm
- 37.- McMahon G. Fujioka K, Bramah N et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and african american patients with hypertension. Arch Intern Med. 2000;160:2185-2191.
- 38.- Bray G, Blackburn G, Ferguson J et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. Obes Res 1999;7:189- 198.
- 39.- Williamson D. The prevention of Obesity. NEJM 1999;341(15):1140-1141.
- 40.- Van Gaal LF, Wauters MA et al. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? Int J Obes 1998;22:S38-S40.
- 41.- Baak MA, Mil E, Astrup AV et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the sibutramine trial obesity reduction and maintenance (STORM trial) Am J Clin Nutr 2003;78:209-214
- 42.-Mannucci E,Ogribene A,Cremasco F,et al.Effect of Metformine on Glucagon-like Peptide1(GLP1)and Leptine Levels in Obese Nondiabetic subjects.Diabetes Care 2001;24(3):489-494.
- 43.- Glueck C, Fontaine R, Wang P, et al. Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin and low density lipoprotein cholesterol in non-diabetic, morbidly obese subjects with a body mass index greater than 30. Metabolism 2001;50:856-861
- 44.- Lee A, Morley JE. Metformin decreases Food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. Obesity Research 1998; 6: 47-53.
- 45.-Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich J. Metabolic Effects of Metformin in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. NEJM 1995;333:550-554.
- 46.-Hardman J, Limbird L. Goodman&Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª ed. MacGraw-Hill, México 2003:1725.
- 47.- Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of Merformin on Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) and Leptin Levels in Obese Nondiabetic Subjects. Diabetes Care 2001;24(3):489-494.
- 48.- Ozata M, Oktenli C, Bingol N, Ozdemir C. The effects of Metformin and Diet on Plasma Testosterona and Leptine Levels in Obese Men. Obesity Research 2001;9(11):662-667.
- 49.- Lee A, Morley J. Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insuline-dependent diabetes. Obesity Research 1998;6:47-53. Abstract.
- 50.- Schultes B, Oltmanns K, Kern W. Modulation of Hunger By Plasma Glucose and Metformin. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;88(3):1133-1141.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: “IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS PREDICTORES EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO CON SIBUTRAMINA O METFORMINA EN PACIENTES OBESOS CON SÍNDROME METABÓLICO”

Investigador Principal: M. en C. L. Angélica Luckie Duque, teléfono 57600205 Av. Politécnico 1669 Col. Magdalena de las Salinas.

Investigador Asociado: Dr. Jorge Francisco Villanueva López, teléfono 55866011 ext 136 Av. Politécnico 1669 Col. Magdalena de las Salinas.

Antecedentes: La obesidad es una enfermedad grave, crónica, degenerativa, incapacitante, multifactorial y compleja. Su prevalencia se ha incrementado en las 2 últimas décadas. México es el primer país de la lista de obesidad infantil y el segundo con obesidad de adultos a nivel mundial. El Distrito Federal ocupa el primer lugar a nivel nacional en obesidad.

La obesidad es el componente principal del Síndrome Metabólico, que es un conjunto de factores que incrementan el riesgo a padecer enfermedad cardiovascular y el riesgo de morir por esta causa.

El síndrome metabólico y la obesidad, son verdaderos problemas de salud, que conllevan múltiples complicaciones cardiovasculares, que son causa de mortalidad en más de 60% de la población. Para su tratamiento se ha aceptado modificaciones al estilo de vida: como dieta, ejercicio así como el uso de medicamentos como Sibutramina y metformina.

Dentro de las causas de la obesidad el factor genético, hereditario, tiene un papel primordial. Se ha visto que los pacientes tienen un 40% de posibilidades de desarrollar obesidad cuando uno de los padres es obeso, pero hasta el 80% cuando ambos padres son obesos. Así mismo, la manera de responder al tratamiento, en especial al farmacológico, está determinado por el factor genético.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo, conocer la respuesta del paciente al tratamiento con medicamentos como: sibutramina y metformina (medicamentos que han sido aceptados por la Secretaría de Salud para tratamiento de la obesidad y el Síndrome Metabólico a largo plazo), identificando los genes asociados que participan en esta respuesta.

Con este estudio se podrá identificar, cuales son los genes que favorecen el desarrollo del síndrome metabólico en pacientes obesos y la manera para responder a un tratamiento específico y contribuir así, a un manejo integral de su salud.

Este estudio permitirá que en un futuro, que otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

Procedimiento: Si consiento en participar en el estudio, me someteré al siguiente procedimiento:

1.-Responderé algunas preguntas que conformarán mi historia clínica y mis hábitos alimenticios.

2.- Me someterán a una exploración física para corroborar mi peso y talla y establecer el grado de obesidad que tengo. Así mismo se tomará mi presión sanguínea y mi frecuencia cardíaca para descartar hipertensión o alguna alteración del ritmo cardíaco.

3.- Recibiré una solicitud de laboratorio para que me sean practicados los siguientes análisis de sangre con un total de 20ml, para realizar: biometría hemática (leucocitos, hemoglobina, plaquetas y hematócrito), química sanguínea (glucosa, creatinina, urea, colesterol total, ácido úrico e insulina sérica), perfil tiroideo (hormonas T3, T4 y TSH) y perfil de lípidos (colesterol HDL, triglicéridos, colesterol LDL) para lo cual solicitaré cita en el laboratorio del H.R."1° de octubre". Así mismo, me extraerán una muestra de sangre de 20 ml, con jeringa hipodérmica y aguja de 20x32 mm, de una vena periférica para la extracción de mi DNA (material para estudio de mis genes). Estoy consciente de que la aguja a veces produce una molestia mínima y en ocasiones produce un hematoma, pero esto ocurre con muy poca frecuencia.

Beneficios: Me proporcionarán un plan de alimentación individualizado, y recibiré la orientación para la realización de un plan de ejercicios adecuado a mis capacidades.

Se me proporcionara de acuerdo a mis resultados de laboratorio el tratamiento con Sibutramina o Metformina

Es posible que al colaborar yo en el estudio puedan encontrar el tratamiento idóneo para la reducción y el mantenimiento de mi peso, de acuerdo a resultados de genética.

Se me realizarán todos los estudios de forma gratuita.

Riesgos: Este estudio, no tiene riesgo alguno para las personas que participan en el proyecto.

Confidencialidad: Toda la información obtenida en este estudio será considerada confidencial y será utilizada sólo para efectos de investigación. Mi identidad será mantenida confidencial y anónima en lo que establece la ley.

Los resultados de todas las pruebas del estudio son totalmente confidenciales, se mantendrán en un Banco de DNA en las instalaciones del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). En caso de que mis muestras puedan servir para un estudio posterior, primero será informado del mismo y me será dado otro consentimiento informado para decidir si deseo o no participar, pero tendré la seguridad de que mis muestras no podrán ser usadas sin mi consentimiento por escrito.

Derecho a rehusar o a abandonar: Mi participación en el estudio es enteramente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para mí en caso de no aceptar la invitación, y soy libre de rehusarme a tomar parte o a abandonarlo en el momento en que yo decida, sin afectar o poner en peligro mi atención médica futura.

Puedo retirarme en el momento que lo desee, aún cuando el investigador responsable no me lo solicite, informando las razones de mi decisión, la cual será

respetada en su integridad, sin afectar o poner en peligro mi atención médica futura.

Costos: No tendré que hacer gasto alguno durante el proyecto, ya que los estudios se realizarán en los laboratorios del hospital y en colaboración con el INMEGEN. Así mismo estoy consiente de que No recibiré pago alguno por mi participación.

Consentimiento: Una vez que he leído los puntos anteriores, me he enterado de los riesgos y beneficios, consiento en participar en este estudio.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este proyecto de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE O DEL TUTOR

Fecha

TESTIGOS :

NOMBRE: _____
DOMICILIO: _____
PARENTESCO: _____

NOMBRE: _____
DOMICILIO: _____
PARENTESCO: _____

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Fecha _____

PROYECTO: "CARACTERIZACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS QUE CONFIEREN RIESGO PARA DESARROLLAR OBESIDAD EN POBLACIÓN MEXICANA"

1.- Familia No. _____ Código _____

2.- Institución de referencia _____ Por Dr (a). _____

Registro Hospitalario _____

3.- Datos del caso índice

Nombre _____ Sexo _____

Lugar de Nacimiento:

Paciente _____ Padre _____ Madre _____

Abuelo-M _____ Abuela-M _____ Abuelo-P _____ Abuela-P _____

4.- Dirección actual _____

Tel. _____

5.- HISTORIA CLÍNICA

Diagnóstico definitivo _____

	Paciente	Padre	Madre	Hermanos	
Edad (años)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Peso al nacer (kg)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ocupación 0=Hogar 1=Estudiante 2=Lic. 3=otro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ANTECEDENTES PERSONALES 0=Sano 1=obesidad 2=diabetes 3=endocrinopatías 4=HA 5=dislipidemias 6=cáncer 7=depresión 8=otro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Edad de inicio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Edad al diagnóstico	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tratamiento previo 0=ninguno 1=anfetaminas 2=diuréticos 3=dieta 4=ejercicio 5=otro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
HOSPITALIZACIONES 0=no 1=si	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Especifique _____

ESTILO DE VIDA

Ejercicio
 0=Nunca 2=1a2/sem
 3=3a6/sem 4=Diario

Paciente	Padre	Madre	Hermanos	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Tabaco
 0=Nunca 1=Ocasional
 2=1 3=>1

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Refresco tazas/semana
 0=Nunca 1=1 a 3
 2=3 a 6 3>6

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Café tazas/semana
 0=Nunca 1=1 a 3
 2=3 a 6 3=3>6

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Comida rápida/semana
 0=Nunca 1=Ocasional
 2=1 3=>1

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Comida social
 0=Nunca 1=Ocasional
 2=1 3=>1

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Desayuno
 0=Nunca 1=1 a 3
 2=>3 3=Diario

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Salero
 0=Nunca 1=1 a 3
 2=>3 3=Diario

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Alcohol (1 ración=30 cc)
 0=Nunca 1=1 a 3/sem
 2=3 a 6/sem 3=3>6/sem

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

TV y video-juegos
 0=Nunca 1=1 a 3/sem
 2=3 a 6/sem 3=3>6/sem

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

SALUD REPRODUCTIVA

Menarca (años)
 0=9-10 1=11-12
 2=13-14 3=>15

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Ciclos regulares
 0=no 1=si
 2=menop 3=Tx. Sustit..

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Especifique

No. de embarazos
 0=0 1=<3
 2=>3

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Anticonceptivos (años)
 0=Nunca 1=Ocasional
 2=<3 3=>3

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

EXPLORACIÓN FÍSICA

Tensión arterial

Paciente	Padre	Madre	Hermanos	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Acantosis

0=no 1=sí

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

SOMATOMETRÍA

Talla (metros)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Peso actual (kg)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

IMC

0= \leq 24.0 1= \geq 24:252= \geq 25.2 3= \geq 30

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Cintura

0= \leq 88 1= \leq 1022= \geq 88 3= \geq 102

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Cintura/cadera/CC mujer

0= $<$ 0.8 1=0.8 a 0.92=0.91 a 1 3= $>$ 1

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Cintura/cadera/CC

hombre

0= $<$ 0.9 1=0.9 a 12=0.91 a 1 3= $>$ 1.1

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

% Grasa

0= $<$ 25 1=25 a 282=28 a 32 3= $>$ 32

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

EXÁMENES DE LABORATORIO

Glucosa (mg/ml)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Perfil de lípidos (mg/ml)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Colesterol (mg/ml)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

HDL (mg/ml)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

LDL (mg/ml)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Triglicéridos (mg/ml)

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

ÁRBOL GENEALÓGICO