



Secretaría
de Salud
del Distrito Federal



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**“LOS POLIMORFISMOS DEL GEN FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449
COMO FACTOR DE RIESGO PARA DIABETES GESTACIONAL”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

PRESENTADO POR
DR. OSCAR MEJIA MENDOZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS
DR. ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**“LOS POLIMORFISMOS DEL GEN FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449
COMO FACTOR DE RIESGO PARA DIABETES GESTACIONAL”**

AUTOR: DR. OSCAR MEJÍA MENDOZA

Vo. Bo.
Dr. Martín Guillermo Pérez Santiago

Profesor Titular del Curso de Especialización
en Ginecología y Obstetricia.

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

**“LOS POLIMORFISMOS DEL GEN FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449
COMO FACTOR DE RIESGO PARA DIABETES GESTACIONAL”**

AUTOR: DR. OSCAR MEJIA MENDOZA

Vo. Bo.

Dr. OSVALDO ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

Director de Tesis

RESUMEN

Se realizó un estudio epidemiológico, prospectivo, de casos y controles en el cual se incluyeron 90 pacientes, 30 pacientes con Diabetes Gestacional sin ninguna otra patología agregada al embarazo y 60 pacientes sin evidencia de patologías agregadas al embarazo; se determinó en cada una de ellas la edad, índice de masa corporal y se clasificó como no obesa con IMC < 25, sobrepeso IMC 26-29, obesa con IMC > 30 y Obesidad mórbida con IMC > 40. Se determinó la ganancia de peso en el embarazo y se tomó muestra hemática para determinar la presencia de polimorfismos del Gen FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449 en suero materno de ambos grupos.

Resultados: el promedio de edad de las pacientes con diabetes Gestacional es de 31.1 años en comparación con 24.06 años para aquellas pacientes embarazadas sin Diabetes Gestacional, así mismo podemos observar que el sobrepeso, la obesidad y la obesidad mórbida son más frecuentes en el grupo de pacientes con Diabetes Gestacional 23.5%, 46.6%, y 5% respectivamente, en comparación con un 13.3%, 20% y 3.3% respectivamente en aquellas pacientes sin Diabetes Gestacional.

Las pacientes con Diabetes Gestacional incrementaron su peso en el embarazo en un promedio de 16.86 Kg. en comparación con 14.48 Kg. en aquellas pacientes sin diabetes Gestacional.

No hubo predominio en la frecuencia de presentación de los 3 polimorfismos del Gen FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449, lo que coincide con lo reportado en un estudio realizado en población mexicana en el 2008.¹⁶ Los tres polimorfismos se presentaron en un 26.6% de las pacientes con Diabetes Gestacional y en un 15% en pacientes sin Diabetes Gestacional con un OR 2.06, lo que es estadísticamente significativo.

Conclusión: Los polimorfismos del Gen FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449 son un factor de riesgo para Diabetes Gestacional.

Palabras Clave: Polimorfismos, Gen FTO, Diabetes Gestacional, Obesidad.

INDICE

RESUMEN

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	MATERIAL Y METODOS	8
III.	RESULTADOS	12
IV.	DISCUSIÓN	17
V.	CONCLUSIONES	19
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	20

I. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Gestacional se manifiesta como complicación en 5% (1-14%) de todos los embarazos. La prevalencia mundial de la Diabetes Gestacional varía de 1 a 14% en distintas poblaciones, con más de 200,000 casos reportados anualmente.⁶

En México La DMG, tiene una prevalencia de entre 4-11%; y la DM2 se presenta en el 7.3% de las mujeres adultas a nivel nacional.¹ La Diabetes Mellitus (DM) en el embarazo es un problema de salud pública en México que tiene efectos inter-generacionales, afectando a la madre, al recién nacido y al niño.

La obesidad y la Diabetes tipo 2 son una epidemia mundial que involucra a grupos de todas las edades, especialmente en países industrializados.³

The latest World Health Organization (WHO) estima que el 2005, 1.6 billones de la población mayor de 15 años, padecían sobrepeso y que 400 millones presentaba obesidad y se espera que para el 2015, 2.3 billones de personas presenten sobrepeso y que 700 millones de adultos presenten obesidad.⁴

El 70% de mujeres en edad reproductiva en México tiene sobrepeso u obesidad, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y Diabetes Gestacional (DMG). Ambos problemas han ido en aumento durante los últimos años.¹

La obesidad resulta de una combinación de factores ambientales, estilo de vida y efectos genéticos, estos juegan un papel muy importante en el desarrollo de la obesidad.

Se ha reportado que hasta en un 40-90% de las variaciones en el índice de masa corporal son atribuibles a diferencias genéticas en la población. Es de esperarse que la identificación de factores genéticos relacionados con riesgos hereditarios de obesidad, pueda contribuir a nuestros conocimientos básicos del equilibrio energético y la presentación de la Diabetes en el ser humano.^{11, 12}

Los últimos avances relacionados en cuanto a factores genéticos y obesidad son relacionados con polimorfismos del gen FTO⁹ (*fatmass and obesity associated*). Se sabe de la existencia de aproximadamente 10 millones de **polimorfismos de nucleótido sencillo (PNS o SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*)**.¹⁷

Según su localización en el genoma, los SNP's se clasifican en:

iSNP, si están localizados en regiones intrónicas; cSNP, en regiones codificantes (exones); rSNP, en regiones reguladoras, y gSNP, localizados en regiones intergenómicas. Los cSNP pueden estar representados por SNP's sinónimos (sSNP) o no sinónimos (nsSNP).¹⁸

FTO Situado en el cromosoma 16 locus 16q12.2, el cual está implicado en la metilación del ADN. La metilación es un fenómeno fisiológico importante en la regulación de la expresión de los genes en mamíferos, principalmente durante la embriogénesis, y es de vital importancia para mantener el silenciamiento genético con el fin de regular, de manera adecuada, la expresión de los genes, y asegurar un desarrollo normal del ser humano. El gen FTO fue estudiado inicialmente en ratones, en cuyos modelos se descubrió que este gen está funcionalmente involucrado en la homeostasis energética y el metabolismo corporal, estableciendo conexiones entre el gen FTO y la obesidad. Las proteínas de FTO pertenecen a la familia AlkB Fe²⁺/2-oxiglutarato oxidativo dependiente DNA/RNA desmetilaza con una fuerte afinidad por una 3-metilimidina (3-meT) concreta del DNA o una 3-metiluracilo concreta del RNA.

Diversos estudios en animales y ratones sobre la expresión del gen FTO en el mRNA mostraron que es ubicuo principalmente con altos niveles en el cerebro e hipotálamo, regiones anatómicas involucradas en la homeostasis energética y en la regulación del apetito, así mismo se investigó la expresión del gen FTO en el tejido adiposo; este último tiene la función de almacenamiento de grasa, así como la síntesis de proteínas tales como la leptina, la cual tiene gran influencia sobre el apetito y el metabolismo de diversos tejidos. Se observaron niveles significativamente menores de FTO mRNA en tejidos de ratones y humanos en estado de sobrealimentación en comparación con los controles.⁴

En la población mexicana se buscaron SNPs del FTO (rs9939609, rs1421085, y rs17817449) encontrándose una asociación altamente significativa el SNPs y la obesidad Grado III ($P = 0.0000004$ de 15 obesos grado III).

Luego entonces, resulta interesante saber y estudiar si existen polimorfismos de este gen en mujeres con Diabetes Gestacional.

La Diabetes Mellitus y la obesidad siguen siendo problemas de salud pública que además de involucrar un gran peso económico en salud son entidades que predisponen a una mayor morbimortalidad de la población, más aún cuando este tipo de problemas se presenta en la mujer embarazada.

Por ello, las investigaciones y el nuevo conocimiento debe estar encaminados a entender y saber el aspecto etiológico de la enfermedad, porque solo así estaremos orientados en nuestro camino futuro y el abordaje terapéutico y preventivo para dichas enfermedades.

No se pretende una solución inmediata a una enfermedad tan compleja, pero se pretende indagar rutas que nos conduzcan a conocerla mejor y llegar a ese fin en un futuro.

HIPOTESIS.

La presencia de los polimorfismos rs9939609, rs1421085, rs17817449 son un factor de riesgo para desarrollar Diabetes Gestacional en pacientes atendidas en el Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc.

OBJETIVOS

General.-

Determinar si los polimorfismos rs9939609, rs1421085, rs17817449 del gen FTO son un factor de riesgo en las pacientes atendidas en los Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc, para desarrollar Diabetes Gestacional.

Específicos.-

1. Determinar si la presencia de polimorfismos del gen FTO en la Diabetes Gestacional es independiente del índice de masa corporal.
2. Determinar si los polimorfismos del gen FTO se presenta únicamente en mujeres obesas embarazadas con o sin Diabetes Gestacional.
3. Determinar cuál de los polimorfismos previamente estudiados (rs9939609, rs1421085, y rs17817449) en la población mexicana es más frecuente en la Diabetes Gestacional.

4. Determinar si existen diferencias en la presencia de polimorfismos del gen FTO en mujeres embarazadas con y sin Diabetes Gestacional.
5. Determinar si los polimorfismos del gen FTO en la mujer embarazada contribuye a una ganancia mayor de peso en comparación de aquellas mujeres que no presentan dichos polimorfismos.

II. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio epidemiológico, transversal, prospectivo, de casos y controles el Hospital Materno Infantil Cuauhtémoc.

Se estudiaron un total de 90 pacientes, las cuales fueron asignadas a dos grupos; en el grupo 1 se incluyeron a 30 pacientes, todas con Diabetes Gestacional sin ninguna patología agregada y en el grupo 2 a 60 pacientes embarazadas sanas.

Criterios de Inclusión: Embarazadas con edad gestacional mayor de 20
SDG confirmado por USG

Grupo 1:

Embarazadas sin Diabetes Gestacional y sin ninguna otra patología agregada

Embarazadas obesas sin Diabetes Gestacional y sin ninguna otra patología agregada

Embarazadas con sobrepeso pero sin Diabetes Gestacional y sin Ninguna otra patología agregada

Grupo 2:

Embarazadas con edad gestacional mayor de 20 SDG

Embarazada con Diabetes Gestacional sin otra patología agregada

Embarazada con Diabetes Gestacional sin sobrepeso ni obesidad

Embarazada con Diabetes Gestacional con sobrepeso sin ninguna otra patología agregada

Embarazada con Diabetes Gestacional con obesidad sin ninguna otra patología agregada.

Pacientes en puerperio inmediato y mediato clasificada como Diabéticas Gestacionales..

Criterios de Exclusión

Embarazadas con enfermedades crónico degenerativas adicionales a la Diabetes Gestacional

Embarazadas con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2

Embarazadas con diagnóstico no confirmado, ante la sospecha de Diabetes Gestacional

Embarazadas con intolerancia a los carbohidratos

Criterios de Interrupción

No aplican

Criterios de Eliminación

Pacientes que no deseen participar en el estudio

Pacientes Diabéticas no clasificadas

Se realizo muestreo determinístico intencional y se tomaron como variables:

- 1.- edad (años)
- 2.- Peso (Kg)
- 3.- Talla (cm)
- 4.- Diabetes Gestacional
- 5.- polimorfismos del Gen FTO

Procedimiento para la recolección de datos:

- a) Toma de muestra sanguínea venosa central en una sola ocasión a cualquier hora del día
- b) Consultar expediente para determinar:
 - Índice de masa corporal
 - Antecedentes patológicos y obstétricos
 - Ganancia de peso en el embarazo

Se considera un estudio con riesgo mínimo, se entregó a cada una de las pacientes carta de consentimiento informado, previa explicación verbal a la paciente, la cual fue leída y firmada por todas las pacientes.

Para la toma de muestras hemáticas se tomaron previo consentimiento informado de las pacientes, se tomaron con material desechable, previa asepsia y antisepsia de área anatómica y guantes del operador.

Todo el material genético y el remanente de las muestras hemáticas fueron incinerados posterior a su procesamiento y obtención de DNA.

Se elaboró una base de datos en Excel y se realizó análisis estadístico determinando razón de momios, riesgo relativo y riesgo absoluto en EpiInfo6.0

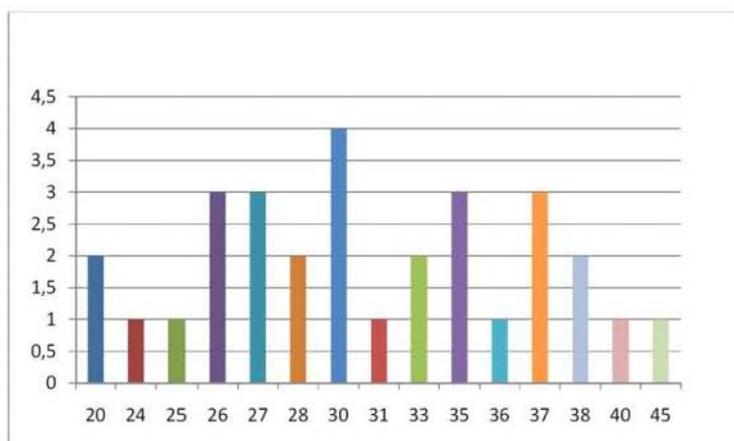
4d.

III. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 90 pacientes, las cuales fueron divididas en dos grupos; en el grupo 1 se incluyeron los casos, es decir, pacientes con Diabetes Gestacional y en el grupo 2, pacientes embarazadas sin ninguna patología.

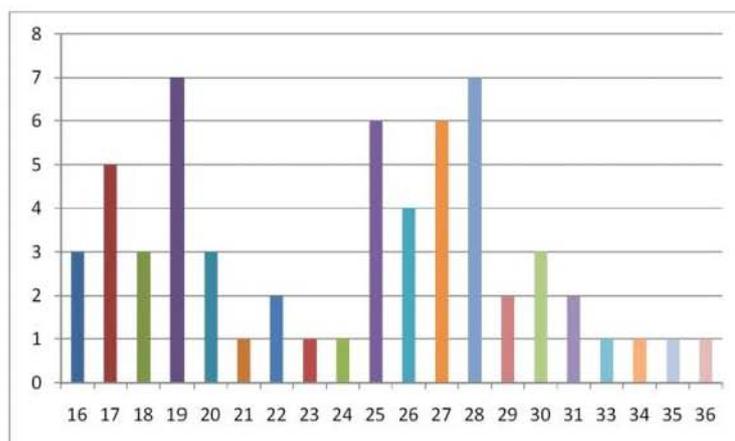
La edad promedio de las pacientes con Diabetes Gestacional fue de 31.1 años, con una desviación estándar de 5.97 con una edad mínima de 20 y máxima de 45 años.

Fig. 1 Frecuencia de edades en pacientes con DMG



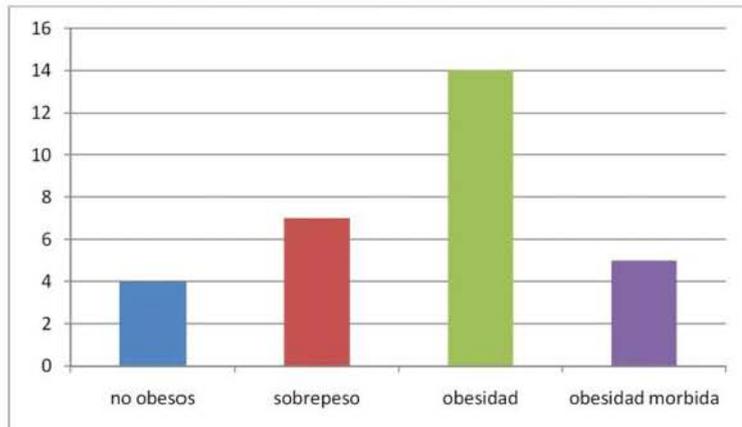
La edad promedio de las pacientes embarazadas sanas fue de 24.06 años, con una desviación estándar de 5.38, con una edad mínima de 16 y máxima de 36 años.

Fig. 2 Frecuencia de edades en pacientes sanas



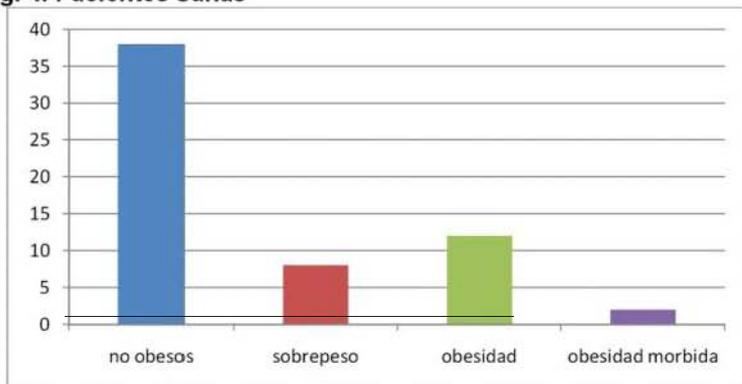
De las pacientes con Diabetes Gestacional, 4 (13.3%) tuvieron un IMC normal, 7 (23.35%) presentaron sobrepeso (IMC 25-29), 14 (46.6%) pacientes presentaron obesidad (IMC 30-39) y 5 (16.6%) presentaron obesidad mórbida (IMC>40).

Fig. 3 Pacientes con Diabetes Gestacional



De las pacientes sanas, se obtuvieron: 38 no obesas (63.3%), 8 (13.3%) presentaron sobrepeso, 12 (20%) presentaron obesidad y únicamente 2 (3.3%) presentaron obesidad mórbida.

Fig. 4. Pacientes sanas



En las pacientes de ambos grupos que presentaron polimorfismos del Gen FTO se identificaron en todos los casos los tres polimorfismos rs9939609, rs1421085, rs17817449.

Se identificaron los tres polimorfismos del Gen FTO en 8 pacientes con Diabetes Gestacional (26.6%) y en 9 pacientes sanas (15%), con OR de 2.06.

Fig. 5 Polimorfismos del Gen FTO en pacientes con DMG

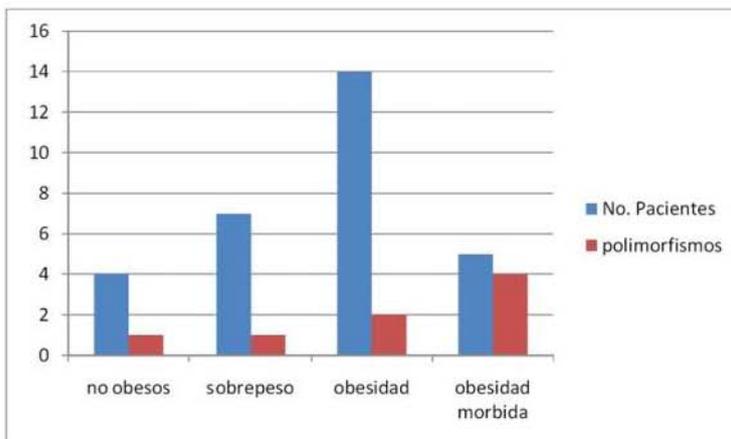
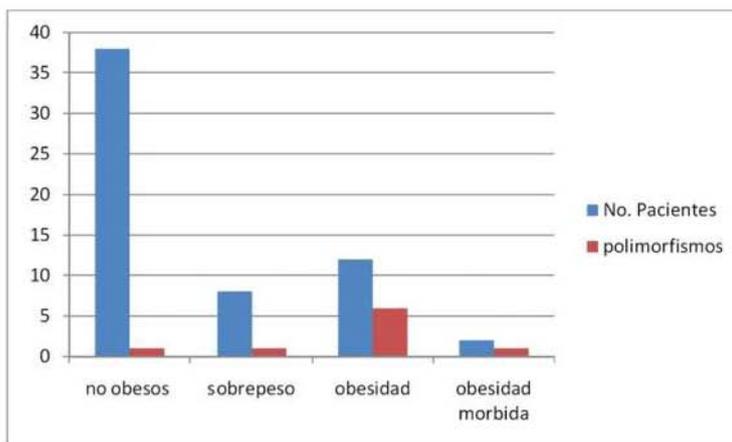


Fig. 6 Polimorfismos del Gen FTO en pacientes sanas



Las pacientes con Diabetes Gestacional incrementaron en un promedio de 16.86Kg en comparación con 14.48Kg en aquellas sin Diabetes Gestacional.

IV. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos son muy interesantes, ya que el promedio de edad de las pacientes con diabetes Gestacional es de 31.1 años en comparación con 24.06 años para aquellas pacientes embarazadas sin Diabetes Gestacional, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura con relación a que la edad materna mayor o igual a 30 años es un factor de riesgo para Diabetes Gestacional⁵.

Así mismo podemos observar que el sobrepeso, la obesidad y la obesidad mórbida son más frecuentes en el grupo de pacientes con Diabetes Gestacional 23.5%, 46.6% y 5% respectivamente, en comparación con un 13.3%, 20% y 3.3% respectivamente en aquellas pacientes sin Diabetes Gestacional, lo cual también es acorde a los antecedentes reportados en la literatura acerca del IMC mayor a 27 previo al embarazo como un factor de riesgo para Diabetes Gestacional.¹

Las pacientes con Diabetes Gestacional incrementaron su peso durante el embarazo en un promedio de 16.86Kg en comparación con 14.48Kg en aquellas pacientes sin diabetes Gestacional.

No hubo predominio en la frecuencia de presentación de los 3 polimorfismos del Gen FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449, lo que coincide con lo reportado en un estudio realizado en población mexicana en el 2008. ¹⁶ Los tres polimorfismos se presentaron en un 26.6% de las pacientes con Diabetes Gestacional y en un 15% en pacientes sin Diabetes Gestacional con un OR 2.06, lo que es estadísticamente significativo.

Se acepta la hipótesis de investigación, la presencia de los polimorfismos rs9939609, rs1421085, rs17817449 son un factor de riesgo para desarrollar Diabetes Gestacional en pacientes atendidas en el Hospital Materno Infantil Cuatepec.

V. CONCLUSIÓN

Los polimorfismos del Gen FTO rs9939609, rs1421085, rs17817449son un factor de riesgo para Diabetes Gestacional.

La interacción del medio ambiente y la susceptibilidad genética predisponen a la aparición de este tipo de padecimientos, la etiología genética es poligénica ya que no existe un gen único que sea causal de dicho padecimiento, sin embargo, la prevención es la piedra angular para tener una influencia fértil en la evolución futura de las enfermedades. Esto es una parte de un campo de investigación que queda abierto para futuros estudios en distintas poblaciones con otras variables, etc.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Carlos Arturo Silva Xilotl, Fernando Escobedo Aguirre, María Teresa Tusie Luna. Propuesta para identificar alteraciones genómicas para diabetes gestacional en población mexicana. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2009;14(2):83-87.
2. Dras. M. C. Faingold, C. Lamela, M. Gheggi, S. et al. Recomendaciones para gestantes con diabetes. *Rev. Soc. Arg. De Diabetes*. Vol. 43 - Nº 2 – 2009
3. Angelo Scuteri, Serena Sanna³, Wei-Min Chen³, et al. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. *PLoS Genetics*. Volume 3. Issue 7. No.115. July 2007
4. Katherine A. Fawcett e Ines Barroso. The genetics of obesity: FTO leadsthe way. *Trends in Genetics* Vol.26 No.6. 2010.
5. Shaat N, Karlsson E, Lernmark A, Ivarsson S, et al. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:1545-51.
6. Vaxillaire M, Dina C, Lobbens S, Dechaume A, et al. Effect of common polymorphisms in the HNF4alpha promoter on susceptibility to type 2 diabetes in the French Caucasian population. *Diabetologia* 2005;48:440-4.
7. Scuteri, A. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*. 3, 2007.115
8. Frayling, T.M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007. 316, 889–894
9. Dina, C. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat. Genet*. 2007. 39, 724–726
10. J. Peral, identificación de marcadores genéticos asociados a la obesidad infantil en México, Intitulo Politécnico Nacional, México DF 2010
11. Hjelmborg, J.B. et al. Genetic influences on growth traits of BMI: a longitudinal study of adult twins. *Obesity*. 2008. 16, 847–852
12. Wardle, J. et al. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008. 87, 398–404
13. Marisela Villalobos-Comparán, M. Teresa Flores-Dorantes, M. Teresa Villarreal-Molina, et. al, The FTO Gene Is Associated With Adulthood

- Obesity in the Mexican Population. *Articles Genetics*. 2008. Vol. 16, Num.10. 2296-2301.
14. Zhifu Han, Tianhui Niu, Junbiao Chang. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*. 2010. Vol. 464. 1205-1210.
 15. Church, C. et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated FTO gene. *PLoS Genet*. 5, e1000599 (2009).
 16. Weissglas-Volkov D, Huertas-Vazquez A, Suviolahti E, Lee J, et al. Common hepatic nuclear factor-4alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2006,55(7):1970-7. syndrome. *Diabetes* 2006,55(7):1970-7.
 17. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-945.
 18. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 1999;22:231-238.
 19. Checa Carachatea Marco Antonio. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev. Instituto nacional de Enfermedades respiratorias México*. Vol.20.No 3. 2007. 213-21.
 20. Strathdee G, Brown R. Aberrant DNA methylation in cancer: potential clinical interventions. *Exp Rev Mol Med*. 2002;4:1-17.
 21. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16:6-21.