

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE  
LA SALUD



**EFFECTO DE LA VARIANTE R230C DEL GEN DE LA PROTEÍNA  
TRANSPORTADORA DEL CASSETTE LIGANTE DE ATP A1  
(ABCA1) EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DIETÉTICO  
EN PACIENTES MEXICANOS CON SOBREPESO U OBESIDAD.**

TESIS QUE SUSTENTA:

**RUY DAVID ARJONA VILICAÑA**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS**

TUTOR:

**DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**

MÉXICO D.F. 2010



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios

Por la oportunidad de vivir.

Al Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas

Por guiarme con mano paciente en el camino de la investigación y enseñarme a darle su justo valor a las cosas.

A Graciela

Por ser fiel consejera, oyente, correctora y amiga, además de las muchas otras funciones que cumple mejor que nadie.

A mi papá y mi mamá

Por ser mi marco de referencia en la vida.

A David y Bricia

Por ser auténticos críticos y compañeros de mi existencia.

A Saúl y Sofía

Por ser mi motivo de seguir adelante y mi alegría más grande

A mis amigos doctores,

Compañeros en el camino de los desaires

Al H. Sínodo.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	12
PACIENTES Y MÉTODOS.....	12
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXO 1.....	43
ANEXO2.....	44

## RESUMEN

En México la obesidad constituye un problema de salud pública y su incidencia se ha ido incrementando durante las últimas décadas. La población mexicana es particularmente susceptible al desarrollo de obesidad y a las comorbilidades asociadas a esta. Existen pocos estudios en nuestro medio que exploren los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la predisposición de nuestra población a la obesidad y sus consecuencias. Recientemente se describió que una variante del gen de la proteína transportadora del cassette ligante de ATP A1 (ABCA1), es altamente frecuente en población mexicana con niveles bajos de colesterol HDL (R230C) y que se relaciona con obesidad y diabetes. El determinar si el estado de portador de este polimorfismo influye en la respuesta a ajustes nutrimentales, cambio en el estilo de vida o tratamiento farmacológico de la obesidad, puede influir en el abordaje que se sugiere a un paciente, dependiendo de si tiene o no, esta variante. Por ello, el objetivo de este estudio es comparar la respuesta al tratamiento dietético (medido por la pérdida de peso) en pacientes con el alelo C de la variante R230C del gen de la proteína transportadora del cassette ligante de ATP A1 (ABCA1) con los casos con el alelo silvestre (R230R) en pacientes con índice de masa corporal entre 25 y 39.9 kg/m<sup>2</sup>.

Se dio a 49 mujeres (28 con la variante R230R y 21 con la variante R230C) una dieta hipocalórica que consistía en 500 calorías (cal) menos que su consumo promedio diario y se obtuvieron parámetros basales de peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura y cadera, glucosa, insulina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, apolipoproteínas (apo) AI y B, así como leptina, adiponectina, una curva de tolerancia a la glucosa, un modelo mínimo para valorar la sensibilidad y secreción de insulina en ambos grupos de pacientes, un cuestionario de conductas alimentarias y bioimpedancia eléctrica para medir composición corporal. A los pacientes se les citó cada 4 semanas para revisión de estos mismos parámetros, con excepción de los últimos dos, durante un tiempo de 12 semanas; además se les contactó por teléfono cada semana para realizar un recordatorio de 24 horas para monitorizar el apego a la dieta. Se analizaron los parámetros basales con estadística paramétrica o no paramétrica según fuera el caso y se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar la modificación del peso corporal, ajustando para variables confusoras.

En los parámetros basales sólo se encontró diferencia en los niveles de colesterol HDL y de apolipoproteína AI ( $44.96 \pm 10.6$  vs  $38.19 \pm 6.97$ ,  $p=0.014$  y  $145.11 \pm 19.05$  vs  $129.7 \pm 20.31$ ,  $p= 0.011$ , para el genotipo silvestre y para las pacientes con el polimorfismo, respectivamente). Para el estudio de seguimiento permanecieron únicamente 43 pacientes (24 con el genotipo silvestre y 19 con el polimorfismo). Aunque se obtuvo una reducción significativa en el peso, circunferencia abdominal, circunferencia de cadera, IMC y en los niveles de glucosa, insulina, colesterol total, HDL, LDL, modelo de homeostasis (HOMA-IR) y apolipoproteína AI, el comportamiento que tuvieron ambos genotipos fue similar y no hubo diferencia en la comparación por genotipos. No hubo diferencia en el comportamiento de los pesos ante la dieta al ajustar para confusores ( $F = 0.669$ ,  $p = 0.617$ ). En el cuestionario de conductas alimentarias hubo una diferencia significativa en el cambio del parámetro de desinhibición entre ambos genotipos ( $p = 0.006$ ), el resto de los parámetros se comportaron igual entre ambos genotipos. No hubo diferencia significativa en el cambio de los parámetros del modelo mínimo (índice de disposición, respuesta aguda a la insulina), ni en el análisis de la bioimpedancia.

En conclusión el tratamiento dietético produce una respuesta similar en la pérdida de peso, tanto en pacientes con la variante R230C, como en pacientes con el genotipo silvestre. Esta pérdida de peso en pacientes con la variante se traduce en niveles todavía más bajos de HDL, comportamiento similar al observado en pacientes sin la variante, lo que refuerza el papel de la variante en el defecto del transportador.

## ANTECEDENTES

### **Diabetes y obesidad como parte del síndrome metabólico y sus implicaciones en la población mexicana.**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la enfermedad endocrinológica más común, y se asocia a complicaciones graves, tales como enfermedad cardiovascular, pie diabético, insuficiencia renal, retinopatía y neuropatía tanto autonómica como periférica. Afecta actualmente a más de 171 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 366 millones en 2030. La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2000 había más de 2 millones de mexicanos con diabetes y para el 2030 se esperan más de 6 millones con esta enfermedad (1). Esto representó un costo para el sistema de salud mexicano en el 2005 de más de 317 millones de dólares, lo cual representa una gran carga económica para un país considerado de ingresos medios (2).

Frecuentemente se ha ligado a la diabetes con la obesidad y con otras patologías como son hipertensión y dislipidemias. Se ha propuesto a la resistencia a la insulina como el mecanismo fisiopatológico que vincula estas y otras enfermedades (3), por lo que se ha acuñado el término de síndrome metabólico para este grupo de patologías. La mayor parte de las definiciones de este síndrome, incluyen los siguientes criterios diagnósticos: la circunferencia de la cintura como marcador de obesidad (algunos criterios toman el índice de masa corporal), los niveles de: triglicéridos, colesterol HDL, glucosa en ayuno y la presión arterial (4). Tomando en cuenta que se necesitan tres o más criterios para apoyar el diagnóstico de síndrome metabólico y que puede existir una relación fisiopatológica entre ellos, la presencia de un marcador genético que predisponga a la aparición de uno de estos componentes, aumenta la posibilidad de encontrar los demás en un individuo.

Por otro lado, el desarrollo de varias definiciones del síndrome metabólico ha hecho que varíe la estimación de la prevalencia del mismo. En Estados Unidos se ha estimado un prevalencia del 21.8% en adultos mayores de 20 años, aunque la prevalencia aumenta conforme la edad, siendo mayor en personas entre 60 y 69 años de edad (43.5%) (5). En varios estudios se ha corroborado que en población estadounidense, la frecuencia de síndrome metabólico es mayor entre los mexicano-americanos en comparación con los caucásicos (5, 6). En México la prevalencia del

síndrome metabólico se ha estimado utilizando la definición de la OMS en adultos entre 20 y 69 años de edad, siendo ésta del 13.6% y según el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, Panel de Tratamiento del Adulto (NCEP/ATPIII) el 26.6% para el mismo grupo de estudio (7, 8).

El síndrome metabólico consta de por lo menos cinco elementos, pero el que ha aumentado de manera más importante en los últimos años es la obesidad, la cual se ha definido por la OMS como un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$ , en tanto que el sobrepeso que es un estadio previo a la obesidad, se define como un IMC entre 25 y 29.9. México se encuentra en segundo lugar de obesidad en el mundo (prevalencia 24.4%). De acuerdo con la encuesta nacional de salud de 2006, el 34.5% de las mujeres y el 24.2% de los hombres en México sufren obesidad. Al sumar las prevalencias de sobrepeso y obesidad, el 71.9% de las mujeres mayores de 20 años de edad y 66.7% de los hombres tienen sobrepeso u obesidad, ambas condiciones predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes. El problema se agrava si se considera que, comparativamente con las encuestas previas, ha habido un aumento importante en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en todos los grupos de edad (9). La causa del aumento tan notable de esta enfermedad se desconoce, sin embargo, se han investigado varios factores ambientales que pueden estar implicados, de entre los cuales el cambio a una dieta hipercalórica y la disminución en la actividad física, son los factores a los que se les ha atribuido mayor responsabilidad (10). Por otro lado, aunque los factores genéticos que predisponen a la obesidad también se desconocen, hasta el 2005 se habían reportado asociaciones estadísticamente significativas con 113 genes candidatos (11), así como múltiples asociaciones entre estos genes y fenotipos relacionados a obesidad (IMC, peso corporal, sobrepeso y obesidad) (12).

Recientemente se describió que una variante no sinónima del gen de la proteína transportadora del cassette ligante de ATP A1 (ABCA1), reportada por primera vez en tres individuos Oji-Cree con hipoalfalipoproteinemia (13), era altamente frecuente en población mexicana con niveles bajos de colesterol HDL (R230C). Esta variante no únicamente se relacionó a los niveles de HDL, sino que también se encontró relacionada por primera vez, incluso de manera aún más significativa, con el IMC, obesidad y diabetes, tanto en población mestiza mexicana, como en indígenas de diferentes regiones del país (14). Estos hallazgos permiten sugerir que la variante R230C podría ser uno de los principales factores de riesgo genético para el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en la población mexicana. Es de hacer notar que la variante

R230C parece ser específica para poblaciones nativas americanas, ya que en un análisis que involucró poblaciones amerindias y de los otros continentes, sólo se encontró esta variante en la mayoría de las poblaciones americanas, con una frecuencia promedio del 12% (15). Específicamente en poblaciones indígenas mexicanas, el alelo R230C se encuentra en poco menos del 11% de la población mestiza, que corresponde a la mitad de la prevalencia encontrada en comunidades nativas mexicanas (28% en mayas, 21.4% en purépechas, 20.3% en yakis y 17.9% en teenek) (14). Esta mayor frecuencia en población amerindia ha permitido especular que existiera una ventaja selectiva para la persistencia de esta mutación, por lo que aquellos individuos con la variante R230C, pudieron almacenar calorías en forma de grasa durante los tiempos de abundancia y sobrevivir períodos prolongados de hambruna. La selección natural llevaría a una mayor frecuencia de este genotipo “ahorrador” en aquellas poblaciones que, de manera intermitente, pasaban por períodos de hambruna severa. Sin embargo, al encontrarse esta variante actualmente expuesta a un ambiente “obesogénico”, podría condicionar el desarrollo de enfermedades agrupadas dentro del síndrome metabólico. Este genotipo ahorrador en nuestra población puede predisponer a una respuesta inadecuada o subóptima en el peso y diferentes componentes metabólicos, a cambios en el estilo de vida, como una modificación en la dieta, lo cual implicaría la necesidad de establecer parámetros y metas diferentes en personas portadoras de esta variante en comparación con personas homocigotos para la variante silvestre R230. Además se desconoce si existe alguna influencia de esta variante en los niveles de leptina y adiponectina, dos adipocinas implicadas en el control metabólico y del peso corporal en humanos.

### **Papel fisiológico y consideraciones patológicas del ABCA1 y el colesterol HDL.**

El ABCA1 es una proteína de membrana que media el transporte de colesterol, fosfolípidos y otras moléculas lipofílicas a través de las membranas celulares, donde éstas son removidas de las células por apolipoproteínas de HDL pobres en lípidos (16). Las HDL después transportan el colesterol hacia el hígado para su eliminación en la bilis (17, 18, 19) un proceso que es conocido como transporte reverso del colesterol. Las lipoproteínas HDL son las más pequeñas y densas del plasma. En su forma madura consisten de partículas esféricas con un centro hidrofóbico (principalmente ésteres de colesterol más una pequeña cantidad de triglicéridos) rodeado por una superficie

molecular en monocapa conteniendo fosfolípidos, colesterol no esterificado y apolipoproteínas (20). Contienen dos principales apolipoproteínas: apoA-I, la cual es ligando de ABCA1, y apoA-II, que comprenden el 70% y 20% respectivamente del componente de proteínas de la molécula de HDL, el resto corresponde a varias otras apolipoproteínas menores. Las moléculas de HDL tienen diferentes tamaños, por lo que se han clasificado como pre $\beta$ HDL, HDL1, HDL2 y HDL3; de acuerdo a esta clasificación también se les ha atribuido características de transporte del colesterol diferentes. También se han subclasificado las moléculas de HDL dependiendo de la apolipoproteína unida a ellas, y se dividen en HDL unidas a apoA-I (LpAI) y a apoA-I/apo A-II (LpAI:AII), con lo que se considera que LpAI es más efectiva que LpAI:AII en promover el flujo de colesterol.

El ABCA1 parece actuar en dominios de membrana específicos para la secreción lipídica, y se han propuesto dos modelos para ésta función: el modelo de exocitosis que implica que el exceso de colesterol intracelular sea empacado en vesículas de transporte o balsas, probablemente en el aparato de Golgi, que translocan hacia dominios en la membrana plasmática que contienen ABCA1 (21). Los lípidos son transportados a través de la membrana plasmática donde interactúan con apolipoproteínas y son removidos de la célula, formando partículas nuevas de HDL. Por otro lado, el modelo de retroendocitosis sugiere que ABCA1 y vesículas que contienen apolipoproteínas son endocitadas hacia depósitos lipídicos intracelulares. Los lípidos son transportados dentro del lumen de vesículas donde interactúan con apolipoproteínas, y los complejos lípidos-apolipoproteínas son liberados de las células mediante exocitosis (22, 23).

La transcripción de ABCA1 es marcadamente inducida por células sobrecargadas de colesterol, un proceso mediado a través de la activación de receptores nucleares como son: el receptor hepático X (LXR) y el receptor retinoide X (RXR) (24, 25). En los humanos el RNAm del ABCA1 se ha encontrado de manera más abundante en el hígado, la placenta, el intestino delgado y los pulmones (26). Sin embargo, los niveles de proteínas de ABCA1 en los tejidos han mostrado discordancia con los tejidos con abundante RNAm (27), por lo que posiblemente la regulación postranscripcional juega un papel importante en la expresión tisular de ABCA1.

De acuerdo a los tejidos en los que se encuentra, el ABCA1 tiene diferentes funciones. Probablemente la función más importante es la referente al transporte reverso del colesterol, el cual es mediado por apoAI, sintetizada y secretada en el hígado. La apoAI puede interactuar inmediatamente con el ABCA1 hepático, o bien,

moverse a la periferia donde interactúa con el ABCA1 en células cargadas de colesterol, particularmente los macrófagos (17, 19). Una vez formada la molécula madura de HDL, los ésteres de colesterol son secretados en la bilis, mediante la unión de la partícula de HDL al receptor “*basurero*” B1. Las células epiteliales de la vesícula biliar, también expresan ABCA1 en su membrana basolateral (28), pudiendo funcionar como un mecanismo para reducir el contenido de colesterol biliar y por lo tanto proteger contra la formación de litos.

En el intestino, ABCA1 parece funcionar generando partículas de HDL que transporten colesterol de la dieta hacia el hígado (29). También se le han atribuido las capacidades de: disminuir el riesgo de enfermedad de Alzheimer al reducir el colesterol en las neuronas (30); proveer los fosfolípidos apropiados en las células alveolares para producir surfactante en el pulmón (31); y disminuir el riesgo de daño a las células glomerulares por acúmulo de colesterol (32). Sin embargo, son teorías aún no plenamente demostradas y que no siempre se traducen en repercusiones clínicas al existir mutaciones en el ABCA1.

Por otro lado, mutaciones en ABCA1 pueden causar trastornos como la llamada enfermedad de Tangier (33, 34, 35, 36), que se caracteriza por niveles muy bajos de HDL, debido a una incapacidad del hígado y el intestino para lipidizar apoAI sintetizado de novo por la vía del ABCA1 y que resulta en una apoAI pobremente lipidizada que se cataboliza rápidamente por los riñones (37, 38). Estos pacientes a los 30 años de edad tienen un riesgo 6 veces mayor de desarrollar enfermedad vascular coronaria en comparación con los individuos normales. O bien, una situación clínica más común, es la hipoalfalipoproteinemia familiar, un desorden heredado con un trazo autosómico dominante asociado con concentraciones de colesterol HDL por debajo de la 10<sup>a</sup> percentila (<30 mg/dl en hombres y <35 mg/dl en mujeres) y una tasa acelerada de enfermedad coronaria prematura (39). Esta dislipidemia es la más común en México (40).

### **Relación fisiopatológica entre ABCA1, diabetes y obesidad**

La relación que existe entre mutaciones de ABCA1 y niveles bajos de HDL parece obvia, debido a que el ABCA1 está directamente involucrado en la formación de estas partículas lipídicas. Sin embargo, la relación de ABCA1 con el desarrollo de DM2 y obesidad ha sido más difícil de descifrar.

El estudio del papel específico de ABCA1 en la DM2 comenzó con la observación de que los ratones carentes de ABCA1 tenían un deterioro significativo en la tolerancia a la glucosa. En contraste, la sensibilidad a la insulina en estos ratones no estaba alterada, lo que sugería un defecto en la masa o función del islote pancreático. Los ratones con inactivación selectiva de ABCA1 en células  $\beta$  tienen niveles plasmáticos normales de colesterol, sin embargo, los islotes aislados de estos ratones tienen niveles elevados de colesterol, indicando que ABCA1 es esencial para el eflujo del colesterol y prevenir su acumulación en el islote (41). En otro modelo animal que involucró modelos murinos apoE<sup>-/-</sup>, los cuales acumulan una gran cantidad de colesterol en la célula  $\beta$ , se demostró que ésta acumulación producía una reducción dramática en la capacidad del islote de secretar insulina in vivo e in vitro, situación que era además reversible al depletar la célula de colesterol (42). Estos efectos parecen ser mediados por la glucocinasa (GK), enzima que controla el paso limitante del metabolismo de glucosa en la célula  $\beta$ . Los niveles de colesterol del islote pueden también modular el estado de dimerización de la sintetasa de óxido nítrico neuronal de la célula  $\beta$  (nNOS), sugiriendo que el exceso de colesterol puede impedir el metabolismo y detección de glucosa en la célula  $\beta$ , por medio de incrementar la proporción de GK, unida a dímeros de nNOS en la membrana del gránulo secretorio de insulina, donde éste es inactivo (42). También se ha descrito como posible mecanismo que la acumulación de colesterol en la membrana plasmática de la célula  $\beta$ , resulta en retención de canales de potasio en las balsas lipídicas, manteniendo una configuración abierta, lo que resulta en una reducción en la secreción de insulina acoplada a estímulo (43). Estos hallazgos fisiopatológicos, aunados a los estudios epidemiológicos que reportan un incremento de 4.5 veces para DM2 en individuos con el alelo R230C (14), sobretudo en el grupo de diabéticos de inicio antes de los 45 años (44), así como en otras variantes en población japonesa y europea (45, 46) ha colocado este gen, en poblaciones seleccionadas, como uno de los genes que más fuertemente se encuentra ligado al desarrollo de DM2.

Por otro lado, la asociación del haplotipo R230C con la obesidad sugiere que una disminución en la función de R230C afecta otros tejidos. La explicación de este fenómeno es menos clara aún. Existe una fuerte correlación entre el contenido de colesterol en el adipocito y el tamaño de la célula grasa (47). Debido a que los adipocitos grandes son considerados disfuncionales y fuente de citocinas proinflamatorias, se ha propuesto que la acumulación de colesterol puede tener un

efecto deletéreo en la función del adipocito (48). Aunque estudios in vitro han demostrado que ABCA1 tiene una capacidad limitada para transportar colesterol desde el adipocito hacia las HDL, sí provee una vía activa de transporte de fosfolípidos, por lo que algunos autores sugieren que ABCA1 puede ser un mecanismo de defensa contra la acumulación de colesterol en el adipocito, y que una disminución en la función de ABCA1 puede contribuir al agrandamiento del adipocito con las consecuencias funcionales y secretorias que esto pudiera ocasionar (49).

Finalmente, ABCA1 se expresa en forma abundante en el intestino y participa en la absorción intestinal de colesterol. Por ello, la presencia de un alelo con actividad reducida puede modificar la respuesta hipolipemiente a la dieta.

## JUSTIFICACIÓN

Tomando en cuenta estudios previos que demuestran la participación del translocador de colesterol ABCA1 sobre los niveles de C-HDL, la disminución en la secreción de insulina como factor predisponente al desarrollo de diabetes, así como la interacción entre la variante R230C y la obesidad; estos hallazgos nos permiten sugerir que la variante R230C sea uno de los factores de riesgo genético para el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en la población mexicana. Sin embargo, el desarrollo de obesidad no depende únicamente de la susceptibilidad genética, sino también de la exposición ambiental a nutrimentos calóricos en mayor cantidad. A pesar de que esta interacción es conocida, existen pocos estudios que la evalúen. Por lo tanto, con este estudio pretendemos ampliar la información sobre las consecuencias biológicas de la presencia de la variante R230C, evaluando la respuesta al tratamiento habitual (dieta hipocalórica) del sobrepeso y la obesidad en pacientes con IMC de 25-39.9 Kg/m<sup>2</sup>, con o sin el alelo R230C. Los resultados nos permiten conocer si el alelo R230C es un modulador de la respuesta terapéutica, además de ser un factor de riesgo para tener obesidad y síndrome metabólico. La información genética-nutricional generada ayudará a apoyar la estructuración de programas de intervención personalizados, de bajo costo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome metabólico es una condición clínica muy frecuente en población mexicana y que incluye, dentro de su definición, patologías que predisponen a un mayor riesgo de enfermedad vascular coronaria como son: obesidad, dislipidemia y diabetes. Recientemente se describió la asociación de la variante R230C del gen de ABCA1 con dislipidemia, obesidad y diabetes tipo 2 en mexicanos mestizos y población amerindia. La mayor frecuencia en esta última población ha promovido la teoría de que existió una ventaja selectiva para la persistencia de esta mutación, con lo que se podría especular que aquellos individuos con la variante R230C, podrían almacenar calorías en forma de grasa durante los tiempos de abundancia y sobrevivir en períodos prolongados de hambruna, por lo que la selección natural llevaría a una mayor frecuencia de este genotipo “ahorrador” en aquellas poblaciones que, de manera intermitente, pasaban por períodos de hambruna severa. Sin embargo, al encontrarse actualmente esta variante expuesta a un ambiente “obesogénico”, podría condicionar el desarrollo de enfermedades agrupadas dentro del síndrome metabólico.

Este mayor ahorro en comparación con el genotipo usual, podría predisponer a una respuesta subóptima a modificaciones en la dieta. Es por ello que en este proyecto se valoró la participación de la variante R230C del gen ABCA1 en la respuesta a la dieta. Los resultados obtenidos de este trabajo podrían ser de gran utilidad para poder elaborar un plan dietético acorde al genotipo presente.

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Comparar la respuesta al tratamiento dietético (medido por la pérdida ponderal) en mujeres con el alelo C de la variante R230C del gen de la proteína transportadora del cassette ligante de ATP A1 (ABCA1) contra mujeres con el alelo silvestre (R230R) en pacientes con índice de masa corporal entre 25 y 39.9 kg/m<sup>2</sup>.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Evaluar las diferencias en la cantidad y calidad en el consumo de alimentos entre paciente portadores o no de la variante R230C del gen de ABCA1.
2. Analizar durante y después del tratamiento dietético, el impacto de la variante R230C del gen de ABCA1 sobre la respuesta a la dieta en mediciones antropométricas, así como en los niveles de diferentes componentes metabólicos, como son: sensibilidad y secreción de insulina, hemoglobina glucosilada, los niveles y subtipos de moléculas de HDL, colesterol LDL, triglicéridos, apolipoproteína AI, apolipoproteína B, leptina y adiponectina, asociados al desarrollo de síndrome metabólico.

## **HIPOTESIS**

**Hipótesis nula:** La variante R230C del gen de ABCA1 tiene una respuesta similar al tratamiento dietético (medida por la pérdida de peso) que con el alelo silvestre R230R.

**Hipótesis alterna:** La variante R230C del gen de ABCA1 se asocia a una menor respuesta al tratamiento dietético (medida por la pérdida de peso) en comparación con el alelo silvestre R230R.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio.**

Es un estudio comparativo, longitudinal, prolectivo y cuasiexperimental, que corresponde a un ensayo clínico.

### **Tamaño de muestra.**

Se utilizó la fórmula para comparar medias de variables continuas mediante prueba de T que consiste en:

$$n = 2S^2 (z\alpha + z\beta)^2 / \Delta^2$$

Con los siguientes supuestos:

Tamaño del efecto	3 kg
Error tipo I ( $\alpha$ )	0.05
Error tipo II ( $\beta$ )	0.1
Desviación estándar	$\pm 3$ kg

n= 21 sujetos por grupo.

Con lo que se obtuvo un total de 42 sujetos (21 por grupo).

### **Criterios de inclusión:**

- Mujeres entre 20 y 60 años.
- $IMC \geq 25$  y  $\leq 39.9$ .
- Ambos sexos.
- Firma de consentimiento informado (Anexo 1).
- Mexicanos mestizos.
- Demostrarse homocigoto o heterocigoto para la variante R230C del gen de ABCA1 o para el alelo silvestre R230R del gen de ABCA1.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diabetes de cualquier tipo.
- Pacientes con cualquier síndrome monogénico de obesidad.
- Pacientes con enfermedades adquiridas que produzcan secundariamente obesidad o diabetes.
- Tratamiento con medicamentos anorexigénicos o que modifiquen la pérdida de peso.
- Que haya sufrido un evento cardiovascular en los 6 meses previos al ingreso del estudio.
- Pérdida de peso  $>3$  kg en los últimos 3 meses.
- Uso de medicamentos esteroides, quimioterapia, inmunosupresores o radioterapia.

- Infecciones o enfermedades agudas concurrentes.
- Enfermedades catabólicas como cáncer, SIDA o estado de gravedad.

**Criterios de eliminación:**

- Faltar al 30% de sus recordatorios o tener un apego menor al 70% de la dieta establecida.
- Desarrollar alguna de las enfermedades o iniciar la ingesta de alguno de los fármacos mencionados en los criterios de exclusión.

**Procedimientos.**

De una lista de 487 individuos genotipificados para el polimorfismo de estudio de ABCA1 (314 mujeres y 173 hombres), se contactaron por teléfono aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y se sometieron al estudio aquellos que aceptaron participar. Los sujetos incluidos en el estudio no se encontraban emparentados y fueron captados de una base de datos que recolecta pacientes que participaron en estudios previos llevados a cabo en el departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario estandarizado para obtener información referente al nivel socioeconómico, historia clínica, antecedentes familiares, uso de medicamentos, alcoholismo y tabaquismo (Anexo 2). Las mediciones antropométricas como peso, talla, circunferencia de cintura y cadera fueron tomadas de acuerdo a la técnica de Lohman (50), por personas previamente estandarizadas, cegadas para el grupo en que se encontraba cada paciente y con equipo que cumplía con las normas de calidad establecidas internacionalmente. Para estas mediciones se pidió a los participantes que utilizaran ropa ligera. Asimismo, mediante procedimientos estandarizados en el Laboratorio de Endocrinología del INCMNSZ (certificado por el Colegio Americano de Patólogos), en muestras de sangre periférica obtenidas después de 12 horas de ayuno y almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Los niveles de glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL-C, se midieron con métodos comerciales (Beckman); la insulina plasmática se determinó por ensayo inmunoenzimático (EIA) y los niveles de Apo A-I y Apo B se midieron por nefelometría (Beckman); la hemoglobina glucosilada se estimó a través de cromatografía de líquidos de alta resolución (Bio-Rad, Hercules, CA); las mediciones

de leptina y adiponectina se realizaron por el método de ELISA (Linco Research®). A todos los pacientes se les realizó una prueba de modelo mínimo al inicio del estudio y se les propuso una prueba idéntica al finalizar los 3 meses de dieta hipocalórica, la cual se llevó a cabo sólo en aquellas pacientes que aceptaron una nueva prueba. Esta prueba se realiza después de 9 a 12 horas de ayuno, administrándose por vía intravenosa una dosis de 0.3 mg/kg de glucosa por vía intravenosa en un lapso de 3 minutos; posteriormente se administra una dosis de insulina calculada de 0.03 UI/kg, 20 minutos después de haberse infundido la glucosa y por espacio de 10 minutos, tomándose muestras sanguíneas (4 ml) en diferentes tiempos (-15, -10, -5, 1, 2, 3, 4, 8, 20, 21, 22, 24, 30, 40, 50, 70, 80, 90, 120, 180 minutos).

Inicialmente se determinó la ingestión alimentaria habitual por medio del recordatorio de 24 horas tomando en cuenta 3 días, dos entre semana y uno en fin de semana. Para la evaluación subsecuente de la dieta se solicitó a las pacientes realizar el recordatorio de 24 horas un día de cada semana. Se utilizó este abordaje debido a su mayor sencillez y a que tiene buena correlación en comparación con el registro diario (51). Personal capacitado y cegado para el grupo en que se encontraba cada paciente, aplicó los cuestionarios y convirtió cada alimento preparado notificado en cantidad de gramos o mililitros de alimento. La composición de la dieta habitual [ingesta calórica (cal/día), fibra (g/día), macronutrientes (g/día y %)] fue calculado mediante el recordatorio de 24 horas. Se tomó una muestra de sangre periférica en ayuno de 12 horas para la determinación de los parámetros bioquímicos de interés, los cuales se describen en la sección de mediciones bioquímicas. Se registró la actividad física habitual por medio del cuestionario de actividad física de Laval, previamente validado en población mexicana (52), inicialmente y en cada visita. Asimismo se aplicó el cuestionario de alimentación de tres factores que mide la conducta alimentaria por medio de tres parámetros que son: restricción cognitiva, sensación de hambre y desinhibición, inicialmente y al final del estudio (53).

Por último, se realizó una bioimpedancia eléctrica (Quantum X BIA Analyzer, RJL systems) a los pacientes que la autorizaron al inicio y al final del estudio.

***Intervención con dieta modificada.*** Después de la evaluación inicial de la dieta habitual, los sujetos participantes fueron sometidos a una dieta hipocalórica (menos 500 calorías de su dieta habitual) durante 3 meses, con una distribución de 50% de hidratos de carbono, 20% de proteínas y 30% de lípidos (conteniendo 7% de saturadas, 10% de polinsaturadas, 20% de monoinsaturadas del total de las calorías y manteniendo

constante el contenido de colesterol  $< 300$  mg/día). Los pacientes fueron citados al departamento de endocrinología cada mes, para una valoración clínica y antropométrica, y se les contactó por teléfono cada 2 semanas para evaluar la adherencia al tratamiento dietario a través del recordatorio de 24 horas. La recolección de estos datos se llevó a cabo por personal capacitado para la aplicación, el registro y ajuste de dietas, así como para las mediciones antropométricas y que se encontraban cegados para el grupo asignado a cada paciente. Al final de las semanas 4, 8 y 12 se realizó una toma de sangre periférica en ayuno de 12 horas, en la cual se midieron los parámetros bioquímicos mencionados, con excepción de los niveles de leptina, adiponectina y el modelo mínimo, los cuales se midieron al inicio y al finalizar los 3 meses de dieta hipocalórica. Se les pidió a los participantes que mantuvieran la actividad física habitual sin modificaciones y que registraran cualquier acción que pudiera alterar el desenlace del estudio, como cambios en los hábitos de consumo de tabaco y alcohol.

## **DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES**

### **Variables Independientes:**

- Variante alélica R230C del gen de ABCA1: Genotipificación mediante sondas Taqman y la discriminación alélica se hará en un aparato ABI Prism 7900 HT (Applied Biosystems). Variable cualitativa nominal.
- Tratamiento dietético: Ajustado a una disminución de 500 calorías de su consumo habitual, medido por recordatorio de 24 horas por 3 días. Variable cuantitativa continua.

### **Variable dependiente (de desenlace):**

- Peso corporal: Medido en kilogramos mediante báscula con estadímetro (BAME) calibrada diariamente. Variable cuantitativa continua.

### **Variables intermedias:**

- Índice de masa corporal: Peso en kilogramos entre talla en metros al cuadrado, se considerará entre 25 y 29.9 como medida de sobrepeso, y  $\geq 30$  como obesidad. Variable cuantitativa continua.

- Circunferencia de cintura (C. cintura): Medida en centímetros en el punto medio entre la cresta ilíaca y el arco subcostal, al final de una espiración normal mediante una cinta métrica ajustada milimétricamente. Variable cuantitativa continua.
- Circunferencia de cadera (C. cadera): Medida en centímetros a la altura de los trocánteres de ambos fémures, con el paciente de pie, medido con una cinta métrica ajustada milimétricamente. Variable cuantitativa continua.
- Índice cintura-cadera: Relación entre la medición de la circunferencia de cintura y la circunferencia de la cadera. Variable cuantitativa continua.
- Colesterol HDL total: Niveles de colesterol HDL en suero, medido en mg/dl, mediante un kit comercial (Beckman Coulter). Variable cuantitativa continua.
- Colesterol LDL: Niveles de colesterol LDL en suero, medido en mg/dl, mediante un kit comercial (Beckman Coulter). Variable cuantitativa continua.
- Triglicéridos: Niveles de triglicéridos en suero, medidos en mg/dl mediante un kit comercial (Beckman Coulter). Variable cuantitativa continua.
- Apolipoproteína AI: Niveles de apolipoproteína AI, medida mediante nefelometría. Variable cuantitativa continua.
- Apolipoproteína B: Niveles de apolipoproteína B, medida mediante nefelometría. Variable cuantitativa continua.
- Leptina: Se midió mediante ELISA (Linco Research®), con una sensibilidad de 0.5 ng/ml, rango de 0.125-100 ng/ml, precisión interensayo de 1.9-4.0%, e intraensayo de 2.6-4.6%. Variable cuantitativa continua.
- Adiponectina: Se midió mediante ELISA (Linco Research®), con una sensibilidad de 0.78 ng/ml, rango de 1.5-100 ng/ml, precisión interensayo de 2.4-8.4% e intraensayo de 1-7.4%. Variable cuantitativa continua.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c): Porcentaje de glucosilación de hemoglobina medido mediante cromatografía líquida de alta resolución (Bio-Rad, Hercules, CA). Variable cuantitativa continua.
- Sensibilidad y secreción de insulina: Medido mediante modelo mínimo, tomando en cuenta tres parámetros: respuesta de la insulina ( $AIR = \mu U/ml \times min$ ) ( $59.6 \pm 54.8$ ), sensibilidad a la insulina ( $S_1 = X \times 10^{-4} min^{-1}$  por  $\mu U/ml$ ) ( $2.62 \pm 2.21$ ) e índice de disposición ( $S_1 \times AIR$ ) ( $1,249 \pm 1,559$ ). La

glucosa se midió por método comercial (Beckman). La insulina plasmática se midió mediante ensayo inmunoenzimático. Variable cuantitativa continua.

- Resistencia a la insulina mediante glucosa e insulina en ayuno (HOMA-IR): se calculó mediante la siguiente fórmula:  $\text{glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina (U/ml)} / 405$ , tomando ambas mediciones con el ayuno ya mencionado.
- Sensibilidad a la insulina mediante la curva de tolerancia a la glucosa: medido a través del compuesto de índices de sensibilidad a la insulina de acuerdo a Matsuda y De Fronzo (54), calculado con la siguiente fórmula:  $10,000 / \text{raíz cuadrada de } [\text{glucosa en ayuno} \times \text{insulina en ayuno}] \times [\text{glucosa promedio} \times \text{insulina promedio durante CTG}]$ .
- Secreción de insulina por la curva de tolerancia a la glucosa: medido a través del índice insulinogénico mediante la siguiente fórmula:  $\text{IGI} = (\text{Ins}_{30} - \text{Ins}_0) / (\text{Gluc}_{30} - \text{Gluc}_0)$ , tomando la glucosa en mg/dl y la insulina en  $\mu\text{U/ml}$ .

#### **VARIABLES CONFUSORAS:**

- Edad: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del estudio. Variable cuantitativa discreta.
- Apego a la dieta: Valorado mediante el recordatorio de 24 horas, durante la entrevista inicial y el seguimiento y expresado en porcentajes. Variable cuantitativa continua.
- Consumo de tabaco: Número de cigarrillos consumido al día valorado mediante preguntas directas durante la entrevista inicial y de seguimiento. Variable cuantitativa discreta.
- Actividad física: Se utilizó el cuestionario de actividad física de Laval (52) validado y estandarizado para lengua española y en población mexicana. Variable cuantitativa continua

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva para conocer las características generales demográficas y clínicas de acuerdo a la variante alélica del gen R230. Para datos dimensionales con distribución normal se utilizó prueba t de Student para comparar los datos basales y la diferencia en el cambio de los datos entre genotipos. En los datos con distribución anormal se utilizó estadística no paramétrica (U de Mann-Whitney). El

análisis pareado antes y después se realizó con prueba pareada de t de Student o rangos señalados de Wilcoxon según fuera el caso. Los datos ordinales se analizaron con  $X^2$  o prueba exacta de Fisher según se requiriera. La relación de los desenlaces metabólicos con la variante R230C se hizo mediante regresión lineal múltiple, tomando como variable dependiente la diferencia del peso inicial y final, con ajuste para confusores como edad, tabaquismo, actividad física y adherencia al tratamiento. Se realizó además un análisis pareado tomando en cuenta el IMC ( $\pm 2$  kg/m<sup>2</sup>) y la edad ( $\pm 5$  años).

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio fue aprobado por el comité de ética del INCMNSZ, con el número 1631.

Este estudio se ajustó a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación y a la declaración de Helsinki. El consentimiento escrito y los propósitos del estudio en general le fueron informados al paciente en forma detallada en la entrevista inicial. Se respetó la privacidad y confidencialidad de los datos de los pacientes, se identificaron por clave y su identidad no fue divulgada. Según la Ley General de Salud es un estudio de riesgo mayor al mínimo debido al modelo mínimo.

Se informó y entregó por escrito a los pacientes el resultado de la evaluación nutricia y de los análisis de laboratorio. Cuando fue necesario se inició o modificó su tratamiento y se prescribió un plan de alimentación personalizado.

## RESULTADOS

### Análisis de la muestra general y de los parámetros basales

Se incluyeron 49 mujeres al estudio, las cuales se tomaron para el análisis de los parámetros basales, 28 con el genotipo silvestre R230 y 21 heterocigotas para el polimorfismo de estudio R230C. No hubo ningún paciente homocigoto en esta investigación. Tampoco hubo hombres, debido a que ninguno aceptó participar. La edad promedio de todas las participantes fue de  $42.39 \pm 8.42$  años y el IMC fue de  $31.12 \pm 3.22$  kg/m<sup>2</sup>. El 64% de las pacientes con genotipo silvestre tenían obesidad (n=18), mientras que en el polimorfismo de estudio, el 52% (n=11); esta diferencia no fue significativa (p=0.368). La comorbilidad más frecuentemente hallada en esta muestra fue la hipertensión, en tres pacientes de cada grupo, sin constituir una diferencia significativa. La dieta que realizaba toda la población estudiada en promedio era de  $1965.31 \pm 368.87$  calorías al día, con una distribución de macronutrientes de  $54.8 \pm 7.79$  % de carbohidratos,  $30.48 \pm 5.68$  % de lípidos y  $14.71 \pm 3.75$  % de proteínas, por lo que la dieta prescrita en promedio fue de  $1405.76 \pm 240.5$  calorías, lo cual representa >500 calorías menos del consumo reportado en la visita basal, tal como se planeó en la metodología. No se encontró diferencia entre el porcentaje del consumo basal de carbohidratos, lípidos o proteínas entre los pacientes con el genotipo silvestre ( $53.5 \pm 8.29$ ,  $31.1 \pm 5.66$ ,  $15.3 \pm 4.01$ , respectivamente) y los pacientes con la variante ( $56.1 \pm 7.18$ ,  $29.7 \pm 5.76$ ,  $14.1 \pm 3.45$ , respectivamente). Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros antropométricos basales medidos, ni en la actividad física previa al estudio (tabla 1).

Por otro lado, en los parámetros bioquímicos basales, el colesterol HDL (p=0.014) y la apolipoproteína AI (p=0.011) mostraron diferencias significativas entre ambos genotipos, con niveles más bajos en los pacientes con la variante R230C en ambas variables. En el resto de los demás parámetros bioquímicos no se observó diferencia (tabla 2). El análisis pareado incluyó 13 pares de pacientes, y en él se encontraron resultados similares.

A todos se les realizó modelo mínimo inicial, sin embargo, en uno de los pacientes, el resultado no pudo ser analizado debido a que la curva de glucosa era plana, lo cual rompe con los supuestos para el análisis de este estudio y el software no procesó la información. Ninguno de los parámetros del modelo mínimo presentó una diferencia significativa en los niveles basales (ver tabla 4).

### **Respuesta a la restricción calórica: Efecto del alelo R230C del gen *ABCA1***

Para el estudio de seguimiento fue necesario excluir a las 6 pacientes que faltaron a sus citas subsecuentes, no hubo ninguna exclusión por apego inadecuado a la dieta (<70% de apego a la dieta), aunque hubo una tendencia a existir diferencia en el apego a la dieta entre ambos grupos (los pacientes del grupo R230R consumieron 219.85 ( $\pm$ 279.44) calorías menos de las indicadas, mientras los del grupo R230C consumieron 45.99 ( $\pm$ 345.72) calorías menos de las indicadas,  $p = 0.075$ ). De esta forma, en el análisis longitudinal se tomó en total 43 pacientes, 24 del genotipo silvestre y 19 con el genotipo R230C. La pérdida de peso promedio fue de  $3.16 \pm 2.41$  kg que fue acorde con lo establecido en la fórmula para cálculo del tamaño de muestra; el comportamiento de los pesos antes y después de la dieta demostró significancia en el análisis pareado ( $p < 0.001$ ), lo cual demuestra la efectividad de la dieta para obtener la pérdida de peso esperada. El reporte de los cambios en los distintos tiempos de los parámetros clínicos y bioquímicos se encuentra en la Tabla 3. Los pacientes con el alelo R230C mostraron una tendencia a perder más centímetros de circunferencia de cadera y miligramos sobre decilitro de triglicéridos, mientras que los pacientes con el alelo silvestre tuvieron reducciones mayores de niveles de apolipoproteína AI, sin embargo, ninguno de estos cambios alcanzó significancia estadística. De esta forma ninguna de las variables antropométricas o bioquímicas medidas se comportaron de forma diferente de acuerdo al genotipo del paciente tanto en el análisis univariado, como en el análisis después de ajustar por confusores para el cambio del peso (variable de desenlace) ( $F=0.669$ ,  $p=0.617$ ), colesterol HDL ( $F=0.377$ ,  $p=0.824$ ), apolipoproteína AI ( $F=1.099$ ,  $p=0.373$ ) y HOMA-IR ( $F=0.719$ ,  $p=0.547$ ). El comportamiento del peso a lo largo del estudio puede evaluarse en la figura número 1.

Con respecto a los parámetros del modelo mínimo, la comparación antes y después de los sujetos dentro de un mismo grupo, reportó cambios significativos en la respuesta aguda a la insulina cuando se analizaron ambos grupos de forma conjunta (AIRg,  $p=0.039$ ), sin embargo, el análisis individual no demostró significancia en el cambio de éste parámetro (ver tabla 4). La comparación entre ambos genotipos no demostró diferencia en el índice de disposición o en la respuesta aguda a la insulina.

### **Análisis del cuestionario de conductas alimentarias**

En el cuestionario de conductas alimentarias de 3 factores, el análisis inicial no mostró diferencia en cualquiera de las 3 variables que evalúa el cuestionario (restricción

cognitiva, desinhibición y hambre), ni en el total del cuestionario. Para el análisis antes y después, se tomaron en cuenta únicamente los 32 pacientes que tuvieron datos en los 2 tiempos requeridos para el análisis (20 con el genotipo silvestre y 12 con el genotipo R230C). Los cambios en el análisis pareado se observan en la tabla 5. Cada uno de los factores mostró cambios significativos en ambos genotipos, sin embargo, el análisis pareado del puntaje total sólo demostró cambio significativo en el alelo silvestre.

En la comparación entre genotipos, sólo la variable desinhibición mostró un cambio significativo a expensas de una mejoría en el parámetro desinhibición a lo largo del estudio ( $p=0.006$ ). Asimismo se buscó si existía buena correlación en las respuestas de los individuos entre el cuestionario inicial y el final. Este demostró una buena correlación en los parámetros de desinhibición y hambre ( $\rho= 0.566$  y  $0.538$  respectivamente con  $p=0.001$  en ambos), pero una correlación media en el parámetro de restricción cognitiva ( $\rho=0.382$ ,  $p=0.031$ ).

### **Análisis de la composición corporal**

Para el análisis por bioimpedancia eléctrica se tomaron en cuenta 20 pacientes con el genotipo R230 y 16 pacientes con el genotipo R230C. En ambos grupos la pérdida de peso se debió principalmente a la pérdida de grasa ( $p=0.002$ ) y masa libre de grasa ( $p=0.003$ ) y no a pérdida del agua corporal total ( $p=0.109$ ). No se encontró diferencia significativa en los parámetros basales entre ambos genotipos, ni en la disminución de los diferentes componentes entre los genotipos (ver tabla 6). La pérdida de grasa y masa magra entre los dos grupos fue similar, así como también la tasa metabólica y el gasto energético, tanto basal como después de la dieta. Esta pérdida de peso estuvo más bien asociada a la respuesta a la dieta pues no se encontró diferencia en la actividad física antes y después de la dieta, así como entre los genotipos (tabla 3).

Tabla 1. Parámetros basales antropométricos y clínicos de los pacientes con el polimorfismo silvestre vs aquellos con el polimorfismo R230C, expresado en medias ( $\pm$  DE), mediana ( $\pm$  rango intercuartilar) o n (%) según sea el caso. Se consideró tabaquismo activo a aquellos pacientes que consumieran  $\geq 5$  cigarrillos al día, hasta 3 meses antes de iniciar el estudio.

Variable	R230R (n=28)	R230C (n=21)	P
Edad (años)	41.36 ( $\pm 9.44$ )	43.76 ( $\pm 6.81$ )	0.328
Peso (kg)	77.18 ( $\pm 9.33$ )	75.58 ( $\pm 8.32$ )	0.538
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31.46 ( $\pm 3.66$ )	30.65 ( $\pm 2.53$ )	0.387
C. cintura (cm)	94.5 (90-103)	95 (94-100.95)	0.693
C. cadera (cm)	108 (105-117)	108 (104.5-115.25)	0.297
Relación cintura/cadera	0.88 ( $\pm 0.09$ )	0.89 ( $\pm 0.05$ )	0.462
TA media (mmHg)	87.54 ( $\pm 10.58$ )	83.51 ( $\pm 10.87$ )	0.219
Actividad física (calorías)	3619.2 ( $\pm 532.84$ )	3461.33 ( $\pm 386.37$ )	0.282
Consumo de calorías en dieta/día	1960.51 ( $\pm 405.9$ )	1954.71 ( $\pm 301.18$ )	0.958
Historia familiar de DM2 [n(%)]	16 (57.1)	11 (52.3)	0.740
Tabaquismo activo [n(%)]	1 (3.6)	3 (14.3)	0.193
Uso de medicamentos [n(%)]			
Estatinas	3 (10.7)	0	NS (0.250)
Fibratos	2 (7.1)	0	
Anticonceptivos	2 (7.1)	0	
Tiazidas	0	1 (4.8)	
Diagnóstico previo de Hipertensión [n(%)]	3 (10.7)	3 (14.3)	0.518
Obesidad [n(%)]	18 (64)	11 (52)	0.368

Tabla 2. Parámetros bioquímicos basales de los pacientes con el polimorfismo silvestre vs aquellos con el polimorfismo R230C en medias  $\pm$  DE, o mediana  $\pm$  rango intercuartilar.

Variable	R230R (n=28)	R230C (n=21)	p
Glucosa (mg/dl)	88.07 ( $\pm$ 8.86)	88.9 ( $\pm$ 8.96)	0.747
Insulina (UI/dl)	11.1 (8.2-17.6)	12.9 (10.55-17.2)	0.645
Triglicéridos (mg/dl)	162 (97.8-203)	162 (96-206.5)	0.832
Colesterol total (mg/dl)	195.5 ( $\pm$ 38.01)	185.52 ( $\pm$ 58.82)	0.475
C-HDL (mg/dl)	44.96 ( $\pm$ 10.5)	38.19 ( $\pm$ 6.97)	0.014
C-LDL (mg/dl)	118.92 ( $\pm$ 29.32)	119.25 ( $\pm$ 29.8)	0.970
HbA1c (%)	5.77 ( $\pm$ 0.44)	5.72 ( $\pm$ 0.35)	0.670
Apo AI (mg/dl)	145.11 ( $\pm$ 19.05)	129.7 ( $\pm$ 20.31)	0.011
Apo B (mg/dl)	99.76 ( $\pm$ 24.67)	104.78 ( $\pm$ 28.71)	0.515
Leptina (ng/ml)	27.36 ( $\pm$ 7.83)	29.36 ( $\pm$ 9.36)	0.486
Adiponectina (ng/ml)	9.4 (7.33-11.6)	10 (8-18.3)	0.557
Índice de disposición ( $S_1 \times$ AIR)	3.94 ( $\pm$ 2.48)	3.99 ( $\pm$ 3.01)	0.947
Respuesta aguda a la insulina ( $\mu$ U/ml x min)	625.5 (421.4-1010)	521.4 (382.4-757.15)	0.334
HOMA-IR	2.37 (1.77- 4.27)	2.93 (2.2 – 3.81)	0.513
Índice de Matsuda	4.26 (2 – 5.49)	3.46 (2.3-4.41)	0.731
Índice insulinogénico	1.16 (0.82 – 1.74)	1.2 (0.69-2.08)	0.816

Tabla 3. Cambio de parámetros clínicos y bioquímicos durante el estudio. Los datos se expresan en medias  $\pm$  DE, o mediana  $\pm$  rango intercuartilar.

Variable (genotipo)	Basal Media( $\pm$ DE)	Visita 1 Media( $\pm$ DE)	Visita 2 Media( $\pm$ DE)	Visita 3 Media( $\pm$ DE)	P intragrupos	P entre grupos
Peso (kg)						
R230R	76.5 ( $\pm$ 9.3)	74.7 ( $\pm$ 8.9)	74.0 ( $\pm$ 8.9)	73.7 ( $\pm$ 8.5)	<0.001	0.184
R230C	74.5 ( $\pm$ 7.6)	72.2 ( $\pm$ 7.2)	71.4 ( $\pm$ 7.4)	70.7 ( $\pm$ 7.7)	<0.001	
C. cintura (cm)						
R230R	94.5 (90-103)	94 (89.6-102)	93.5 (88-100.8)	93.3 (86-103)	0.010	0.2
R230C	95 (94-100.95)	93 (91-99)	93 (84.6-98.5)	91 (87-96)	<0.001	
C. cadera (cm)						
R230R	111.3 (105-117)	107.5 (105-116)	107 (104-117)	108.5 (103.2-113.8)	<0.001	0.069
R230C	108 (104.5-115.3)	105 (102-112)	105.5 (101-111)	103.8 (99.8-109.3)	<0.001	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )						
R230R	31.5 ( $\pm$ 3.9)	30.8 ( $\pm$ 3.8)	30.5 ( $\pm$ 3.8)	30.4 ( $\pm$ 3.7)	<0.001	0.165
R230C	30.3 ( $\pm$ 2.5)	29.4 ( $\pm$ 2.4)	29.1 ( $\pm$ 2.5)	28.8 ( $\pm$ 2.6)	<0.001	
Glucosa (mg/dl)						
R230R	88.3 ( $\pm$ 9.1)	88.2 ( $\pm$ 8.3)	91 ( $\pm$ 8.3)	87.1 ( $\pm$ 7.2)	0.287	0.708
R230C	89.5 ( $\pm$ 9.1)	88.1 ( $\pm$ 6.8)	84.9 ( $\pm$ 7.0)	87.6 ( $\pm$ 7.9)	0.325	
Insulina ( $\mu$ U/ml)						
R230R	11.1 (8.2-17.6)	7.9 (6.3-12)	9 (7.1-10.9)	8.8 (4.8-11.1)	0.001	0.414
R230C	12.9 (10.6-17.2)	8.6 (8-13)	8.5 (5.9-11.7)	6.8 (4.6-9.6)	0.001	
Colesterol total (mg/dl)						
R230R	196.3( $\pm$ 39.5)	197 ( $\pm$ 41.6)	197.8( $\pm$ 37.4)	184.4( $\pm$ 38.8)	0.001	0.660
R230C	193.6 ( $\pm$ 47)	190.5 ( $\pm$ 32)	188.8( $\pm$ 39.4)	176.1( $\pm$ 38.9)	0.085	
C-HDL (mg/dl)						
R230R	45.6 ( $\pm$ 10.6)	43.5( $\pm$ 10.7)	44.3 ( $\pm$ 11.5)	41.6 ( $\pm$ 10.8)	0.004	0.895
R230C	38.4 ( $\pm$ 7.3)	38.1 ( $\pm$ 5.8)	37.3 ( $\pm$ 6.2)	34.6 ( $\pm$ 6.7)	0.081	
C-LDL (mg/dl)						
R230R	119.9( $\pm$ 28.9)	124.6( $\pm$ 35.3)	126 ( $\pm$ 33.7)	107.1( $\pm$ 29.1)	0.035	0.234
R230C	121.4( $\pm$ 29.7)	124.8( $\pm$ 25.1)	123.5 ( $\pm$ 29)	117.6( $\pm$ 32.9)	0.375	
Triglicéridos (mg/dl)						
R230R	162 (97.8-203)	135.5 (109-	137 (104.5-193.8)	146 (92.5-214)	0.581	0.098

R230C	162 (96-206.5)	186.5) 142 (98-166)	126 (73-192)	125 (89-139)	0.028	
HOMA-IR						
R230R	2.37 (1.77- 4.3)	1.7 (1.29-2.62)	1.99 (1.57-2.6)	1.78 (1.01-2.36)	0.003	0.428
R230C	2.93(2.2– 3.81)	1.95 (1.6-2.95)	1.8 (1.28-2.51)	1.4 (0.97-2.07)	<0.001	
Apo AI (mg/dl)						
R230R	149 (±24.8)	139.3(±25.4)	144.1(±29.2)	134.9(±28.5)	<0.001	0.086
R230C	127.1(±18.5)	126.4(±17.3)	125.9(±19.8)	123.7(±19.9)	0.263	
Apo B (mg/dl)						
R230R	99.1 (±26.3)	98.9 (±24.5)	100.6(±23.1)	94.4 (±25.9)	0.119	0.678
R230C	105.1(±30.2)	101.8(±21.4)	101.7(±24.4)	98.1 (±23.3)	0.161	
Leptina (ng/ml)						
R230R	27.36(±7.83)	NA	NA	34.58(±16.19)	0.092	0.121
R230C	29.36(±9.36)			29.95(±10.45)	0.884	
Adiponectina (ng/ml)						
R230R	9.4 (7.33-11.6)	NA	NA	11.5 (9.4-14.7)	0.135	0.827
R230C	10 (8-18.3)			8.3 (6.3-11.9)	0.650	
HbA1c (%)						
R230R	5.78 (±0.46)	NA	NA	5.69 (±0.44)	0.273	0.788
R230C	5.74 (±0.36)			5.68 (±0.35)	0.401	
Actividad física (calorías)						
R230R	3619.2 (±532.8)	3586 (±558.4)	3585.3 (±667)	3547.8 (±585.6)	0.505	0.778
R230C	3461.3 (±386.37)	3453.9 (±486.3)	3168 (±838.1)	3270.6 (±463.6)	0.132	

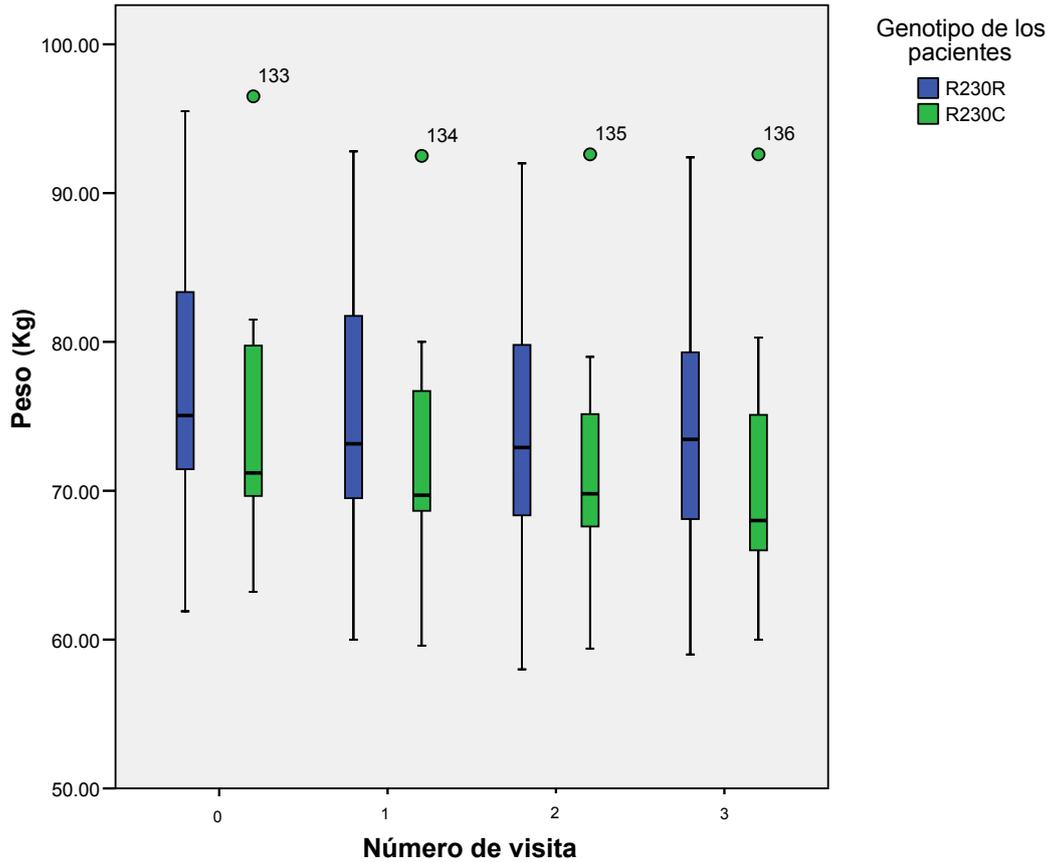


Figura 1. Comportamiento de los pesos por genotipo. Las barras en las cajas corresponden a medias y los bigotes a la desviación estándar. Los círculos numerados son valores disparados (outlayers) y corresponden al comportamiento del peso de un paciente en particular.

Tabla 4. Comparación de los cambios en los parámetros del modelo mínimo. Los valores intragrupo fueron calculados con t de Student para muestras relacionadas, mientras que el valor de p entre grupos se calculó mediante t de Student para muestras independientes, tomando en cuenta las diferencias entre los valores iniciales y finales.

	Basal Media ( $\pm$ DE)	Final Media ( $\pm$ DE)	Valor de p intragrupo	Valor de p entre grupos
Índice de disposición ( $S_1$ x AIR)				
R230R	4.26 ( $\pm$ 2.42)	5.19 ( $\pm$ 3.68)	0.299	0.978
R230C	4.33 ( $\pm$ 3.25)	5.21 ( $\pm$ 2.97)	0.446	

Respuesta aguda a la insulina ( $\mu\text{U}/\text{ml} \times \text{min}$ )				
R230R	569.5 ( $\pm 339$ )	487.8 ( $\pm 252.4$ )	0.147	0.512
R230C	625.3 ( $\pm 385$ )	472.2 ( $\pm 266.8$ )	0.140	

Tabla 5. Análisis del cuestionario de 3 factores (n=20 para R230R y n=12 para R230C). Las unidades son puntuación de cada ítem y total del cuestionario. Los datos se expresan en mediana  $\pm$  rango intercuartilar.

	Inicial Mediana (rango intercuartilar)	Final Mediana (rango intercuartilar)	Análisis pareado	Comparación del cambio entre genotipos(p)
Restricción cognitiva				
R230R	7.5 (6.25-10)	13 (10.25-17)	<0.001	0.608
R230C	11 (7.25-12.75)	15.5 (12-16.75)	0.014	
Ambos	8 (7-12)	13 (11-17)	<0.001	
Desinhibición				
R230R	7 (5.25-11.75)	7.5 (4-9)	0.499	0.006
R230C	9 (5.5-12)	5 (2.5-6.75)	0.007	
Ambos	8 (5.25-12)	6.5 (4-9)	0.010	
Hambre				
R230R	7 (3.25-9.75)	4 (2-7.5)	0.019	0.376
R230C	6.5 (4.25-10.75)	4.5 (2-6)	0.007	
Ambos	7 (4-10)	4 (2-6)	0.001	
Total				
R230R	22.5 (14.5-29)	23.5 (19.25-29.25)	0.022	0.005
R230C	26 (22.5-32.75)	25.5 (20.75-27.75)	0.185	
Ambos	24.5 (18.25-29)	25 (20-27.75)	0.342	

Tabla 6. Análisis de la bioimpedancia (n=20 para R230R y n=16 para R230C).

Los datos se expresan en medias  $\pm$  DE, o mediana  $\pm$  rango intercuartilar.

Variable (genotipo)	Valores basales	P valores basales entre grupos	Valores finales	P del cambio entre grupos
Grasa [g(%)]				
R230R	32.1 $\pm$ 8.3 (41.7 $\pm$ 6.3)	0.488	30.2 $\pm$ 7.5 (41.1 $\pm$ 5.7)	0.720
R230C	30.6 $\pm$ 3.2 (41.8 $\pm$ 3.1)		28.8 $\pm$ 3.9 (41.5 $\pm$ 4.0)	
Masa libre de grasa [g(%)]				
R230R	43.9 $\pm$ 4.2 (58.3 $\pm$ 6.3)	0.350	42.5 $\pm$ 4.9 (58.9 $\pm$ 5.7)	0.571
R230C	42.6 $\pm$ 4.0 (58.2 $\pm$ 3.0)		40.7 $\pm$ 4.7 (58.5 $\pm$ 4.0)	
Agua corporal total [ml(%)]				
R230R	31.3 $\pm$ 3.3 (41.5 $\pm$ 3.9)	0.960	30.9 $\pm$ 3.7 (42.8 $\pm$ 4.2)	0.463
R230C	31.3 $\pm$ 2.7 (42.8 $\pm$ 2.6)		30.2 $\pm$ 3.4 (43.6 $\pm$ 3.6)	
Tasa metabólica (cal/día)				
R230R	1461.5(1385-1564.3)	0.161	1421(1341.3-1520.8)	0.385
R230C	1402 (1360-1505.8)		1362 (1314-1478)	
Gasto energético (cal/día)				
R230R	1900 (1800.3-2039.8)	0.115	1847.5(1743.8-1977.5)	0.374
R230C	1822.5(1768.3-1957.5)		1771 (1708-1921)	

## DISCUSIÓN

ABCA1 es una proteína transmembranal que media el eflujo de colesterol, fosfolípidos y otras moléculas lipofílicas a través de la membrana plasmática. Mutaciones en esta proteína están asociadas con deficiencias de HDL y aterosclerosis prematura. Es de esperar que en una proteína, no todas las variantes alélicas tengan alguna repercusión funcional, sin embargo, el polimorfismo estudiado en este trabajo, ha demostrado en investigaciones recientes que se asocia a niveles menores de colesterol HDL, apolipoproteína AI y a diabetes de inicio temprano (14, 44). Estos estudios también demostraron una mayor proporción de obesidad en los pacientes portadores de esta variante, por lo que en esta investigación exploramos si existe una respuesta diferente a una dieta hipocalórica entre los pacientes con y sin el alelo de estudio, que explique esta mayor proporción de pacientes obesos en aquellos portadores de la variante.

Aunque en la población estudiada hubo una pérdida significativa de peso en ambos grupos, y que además cumplió con la pérdida esperada de acuerdo al tamaño de muestra calculado, el comportamiento de los pesos no fue diferente entre los pacientes con el polimorfismo versus aquellos con el genotipo silvestre. Ya antes se ha intentado ligar algún polimorfismo de ABCA1 con sobrepeso y obesidad. En el estudio de Kitjaroentham y colaboradores, se investigó si las variantes I883M y R219K, frecuentes en individuos asiáticos, estaban asociadas a obesidad, sin embargo, no se demostró tal asociación, y únicamente se documentaron niveles más bajos de C-HDL en individuos obesos o con sobrepeso que portaran la variante R219K, asociada además a niveles más altos de triglicéridos (55). En otro estudio realizado en sujetos japoneses en búsqueda de genes candidatos que confirieran susceptibilidad a obesidad, se encontraron 6 polimorfismos relacionados a una mayor prevalencia de obesidad, entre ellos el polimorfismo -14C→T de ABCA1 y Ala893Thr/Ser de ABCB1, persistiendo una susceptibilidad significativa después del ajuste posthoc, únicamente para la última variante (56). Sin embargo, ABCB1, aunque pertenece a la misma familia de transportadores, su función es el eflujo de drogas. Un análisis reciente del mismo polimorfismo que evaluamos en esta tesis, tomando en cuenta varias poblaciones nativas americanas, demostró nuevamente un mayor IMC en aquellos sujetos portadores del alelo R230C, aunque esta asociación fue evidentemente más fuerte en hombres que en mujeres (15). Este es el primer estudio que evalúa la respuesta a una maniobra

terapéutica en polimorfismos de ABCA1; por los resultados obtenidos en esta tesis, la asociación encontrada previamente de una mayor proporción de obesos en aquellos con la variante R230C, no es atribuible a una respuesta diferente al déficit calórico, sin embargo, debe tomarse en cuenta que este estudio fue realizado en mujeres, quienes aparentemente tienen menor efecto del alelo R230C de acuerdo al estudio reciente de Acuña-Alonzo y colaboradores (15). Sería interesante y útil ver si estos parámetros se comportan en forma diferente en hombres sometidos a una maniobra similar.

En nuestros pacientes encontramos un consumo similar de macronutrientes y calorías tanto en el tiempo basal como después de la dieta y los datos de la bioimpedancia eléctrica demuestran una respuesta similar entre los portadores de la variante silvestre y la de estudio. Este comportamiento tiene relevancia debido a que investigaciones en otros polimorfismos, como el gen del receptor adrenal beta3 (Trp64Arg), en intervenciones dietéticas de corta duración como en el nuestro, la pérdida de peso se ha traducido en una respuesta diferente, caracterizada por una disminución en el IMC, peso, masa grasa y circunferencia de cintura, y un incremento en la tasa metabólica en reposo y el consumo de oxígeno en comparación con aquellos portadores del genotipo silvestre (Trp64) (57). Sin embargo, existe un estudio que en contraparte demuestra que no existen cambios en la composición corporal, ni en el gasto de energía después de pérdida de peso con dieta y ejercicio, en aquellos portadores de esta misma variante (58). Otros estudios han demostrado respuestas diferentes en la pérdida de peso y en el componente corporal que se sacrifica durante esta pérdida peso en polimorfismos relacionados al gen del receptor adrenal beta 2, y PPAR gamma (59, 60). En el primer gen, por ejemplo, se investigó el rol de la variante Gln27Glu, en donde la mayor pérdida de peso sucedió en los pacientes con el alelo Glu, y este grupo perdió más masa magra que los pacientes Gln27Gln (59). Con respecto a PPAR $\gamma$ 2, en pacientes con la variante Pro12Ala se ha demostrado una menor ingesta de energía por kilogramo de peso corporal, lo que sugiere una mayor eficiencia de la comida en los portadores del alelo Ala (61). Todas estas aproximaciones de nutrigenómica se enfocan a que en un futuro pueda detectarse a pacientes con una mejor respuesta al tratamiento dietético, dependiendo de su genotipo. Los estudios antes mencionados implican proteínas distintas, con funciones diversas. En el polimorfismo estudiado en esta investigación no se demostró una respuesta diferente al tratamiento dietético. Sin embargo, un dato aliciente es que la pérdida de peso se relacionó en ambos genotipos con una mejoría en el índice de sensibilidad a la insulina demostrado por HOMA-IR y

en valores más cercanos a los fisiológicos en el índice de disposición (no significativo), lo cual refleja que la pérdida de peso es benéfica, independientemente de la variante que porta el paciente.

De acuerdo con la función de la proteína, desde el estudio de los parámetros basales se observa una diferencia significativa en los niveles de colesterol HDL y de apolipoproteína AI. En el caso del colesterol HDL, esta diferencia se mantiene durante todo el estudio ( $p=0.018$ ); sin embargo, la diferencia se pierde para Apo AI hacia la última visita. Estos resultados concuerdan con los hallazgos del estudio de Villarreal-Molina y colaboradores, en el que en una muestra de 429 sujetos, aquellos portadores del polimorfismo R230C tuvieron niveles más bajos de estos dos parámetros. En este estudio se atribuyó este efecto a que dicho polimorfismo es una variante funcional que puede afectar la función de la proteína, pero que así mismo, su efecto deletéreo puede ser nulificado debido a la sobreexpresión de otro gene que incida en la función que desempeña ABCA1 (14). Una molécula candidata para suplir la función de ABCA1 es ABCG1, la cual pertenece a la misma familia de transportadores ABC y en la que se ha demostrado un función coordinada con ABCA1 de remoción del exceso de colesterol (62), su sobreexpresión en respuesta a una mala función de ABCA1 puede explicar la inconstancia con respecto a los niveles bajos de colesterol HDL en pacientes portadores del polimorfismo R230C. La funcionalidad de la variable ha quedado demostrada en el estudio reciente de Acuña-Alonzo y colaboradores en el que se demostró la menor eficiencia para el eflujo de colesterol in vitro, en aquellas células con el polimorfismo R230C (15).

Interesantemente, a pesar de que la pérdida de peso fue similar en ambos genotipos, los cambios en los niveles de colesterol total, C-HDL y C-LDL sólo fueron significativos en los pacientes con el genotipo silvestre. Se ha demostrado que la cinética del colesterol es diferente después de la pérdida de peso en pacientes con polimorfismos de nucleótido único para proteínas que pertenecen a la familia de ABC (ABCG5 y G8), misma a la que pertenece ABCA1 (63) y que estos cambios son variables dependiendo del tipo de variante, en algunos predominando una disminución en la absorción y en otros un incremento de la síntesis de colesterol. En el caso específico del polimorfismo abordado en este estudio, estos efectos actualmente se desconocen, ya que sería requerido un estudio en el que se dieran cargas conocidas de colesterol oral marcado con isótopos para poder determinar su absorción y recambio.

El rol de ABCA1 en la función secretora de insulina ha sido estudiado mediante investigaciones epidemiológicas y experimentales. Villarreal-Molina y colaboradores, demostraron con el mismo polimorfismo que nosotros estudiamos, una mayor frecuencia de diabetes de inicio temprano (44). En nuestro medio este grupo de pacientes diabéticos se ha relacionado con una alta frecuencia de deficiencia en la secreción de insulina (85%) coexistiendo con resistencia a la insulina en 35% de los casos en un grupo estudiado en la ciudad de México (64). Aún cuando este polimorfismo se ha relacionado también con una alta prevalencia de obesidad en la misma población (14) y la obesidad es un conocido factor promotor de resistencia a la insulina, existen estudios experimentales que le dan un mayor peso a la secreción de insulina como el factor afectado en los pacientes portadores de polimorfismos de ABCA1. Así Brunham et al demostraron en ratones en los que se eliminó la expresión del gen de ABCA1, efectos deletéreos en la función secretora de insulina de la célula beta, aun cuando la producción de insulina era casi normal (41). En humanos el efecto que tienen las mutaciones y pérdida de función de ABCA1 ha quedado demostrado recientemente, con la disminución en la primera fase de secreción de insulina. Importantemente el índice de disposición de los portadores se ha reportado significativamente reducido en heterocigotos (65). Además, dos estudios recientes en los que se administró HDL recombinante y reconstituida demostraron dos efectos llamativos: un incremento en la secreción de insulina por un mecanismo que involucra la movilización de calcio intracelular; y la activación de la vía de proteína cinasa AMP-activada (AMPK) en el músculo esquelético, lo cual mejora de forma aguda la sensibilidad a la insulina (66, 67) y da una explicación de la coexistencia de defectos en la secreción y en la sensibilidad a la insulina en las poblaciones mexicanas antes mencionadas. A pesar de toda esta evidencia, en nuestro estudio no fue posible demostrar un efecto en la función secretora de la célula beta. Esto probablemente sea debido a dos factores: 1) una posibilidad es que el número de individuos incluidos en este estudio haya sido insuficiente para valorar este desenlace, puesto que el cálculo del tamaño de muestra fue más bien en función de la pérdida de peso, quedando el análisis del modelo mínimo como un objetivo secundario; 2) en el estudio previamente mencionado, la prueba utilizada para valorar la secreción de insulina es de hecho el estándar de oro que corresponde a la pinza hiperglucémica; aunque el modelo mínimo tiene una buena correlación con este estudio, es probable que la diferencia que existe entre ambos estudios, aunado a la diferente gravedad en la afección en los

polimorfismos estudiados versus el polimorfismo único que estudió nuestro grupo haya representado una diferencia en los hallazgos relativos a la secreción de insulina. Por otro lado, el hecho de no encontrar diferencia en el HOMA-IR basal y en los índices de Matsuda es algo que va acorde con lo que se piensa que afecta la presencia de los polimorfismos de ABCA1, puesto que estos índices representan más bien una medida de la sensibilidad de la insulina, elemento menos afectado por los polimorfismos.

Como parte de la evaluación de los pacientes y para determinar patrones de conducta que explique el comportamiento de los pacientes se realizó el inventario de conductas alimentarias de tres factores. En éste se detectó que los pacientes con la variante de estudio tuvieron una mejoría significativa en el parámetro de desinhibición. Esta mejoría conductual, que no fue buscada intencionadamente, probablemente se relacione a la respuesta al tratamiento dietético que se obtuvo en este grupo, la cual fue similar a la del grupo con el genotipo silvestre. Además el grupo con la variante R230C tuvo mejores puntajes en restricción cognitiva y en el parámetro de hambre que sus contrapartes, que aunque no fueron significativos, en su conjunto sí contribuyeron a una diferencia significativa en el cambio de los puntajes totales del inventario. Rosado y colaboradores, demostraron en un estudio que involucró a pacientes con polimorfismos de PPAR $\gamma$ 2, que aquellos con las variante Pro12Ala/Gln27Glu tenían mayores puntajes de saciedad, gasto energético en el período postprandial e incremento en la oxidación de grasa, versus los pacientes con el genotipo silvestre (68). En el caso de ABCA1, no existen datos acerca de la influencia de este polimorfismo en la conducta alimentaria de los seres humanos, sin embargo, ABCA1 está altamente expresado en células del sistema nervioso central, particularmente en las células de Purkinje y neuronas corticales piramidales y hay evidencia de que juega un papel importante en mantener la homeostasis del colesterol cerebral (69), mediante el eflujo de colesterol de células gliales y neuronales a partículas libres de lípidos de apoE (68) y el transporte a través de la barrera hematoencefálica en las células capilares endoteliales, hacia partículas aceptoras de apo A-I (70). Polimorfismos de ABCA1 se han relacionado a mayor riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer (71,72); interesantemente se ha encontrado que pacientes con demencia tienen una mayor expresión de mRNA de ABCA1, aunque se desconoce la funcionalidad de la molécula en estos pacientes (73). Estos efectos en la funcionalidad del cerebro son debidos a cambios en el metabolismo y la captación del colesterol cerebral y probablemente a la capacidad de lipidización de las apolipoproteínas (74). No existen datos específicos que mencionen cómo estos

efectos de ABCA1 inciden directamente en las conductas alimentarias de los individuos.

La principal limitación de nuestro estudio es que el tamaño de muestra calculado fue insuficiente para detectar diferencias en variables que fueron consideradas desenlaces secundarios, como son: el índice de disposición, la respuesta aguda a la insulina, el cambio de las moléculas relacionadas al metabolismo de lípidos, leptina y adiponectina, así como los parámetros evaluados en la bioimpedancia eléctrica. Sin embargo, esto se debe a que nuestro desenlace primario era realmente la pérdida de peso, cuya diferencia se estimó en una pérdida que fuera clínicamente significativa. Esto quiere decir, que aunque pudiese haber una diferencia en la pérdida de peso, menor a la que buscamos en este estudio, la importancia clínica de ésta nos pareció que sería poco relevante en el corto plazo. Por otro lado, los resultados obtenidos no pueden ser generalizados a personas del sexo masculino, debido a que estos no se incluyeron en este estudio.

En conclusión, en este trabajo se comparó la pérdida de peso en respuesta a una misma dieta hipocalórica en pacientes portadores o no de la variante R230C de la proteína ABCA1, encontrándose que la variante en nuestra muestra no influye en la pérdida de peso significativa de nuestros pacientes, por lo que se acepta la hipótesis nula. Únicamente se encontró diferencia basal entre los grupos en los niveles de HDL y apolipoproteína AI y una diferencia en la desinhibición desde la medición basal hasta la final en los pacientes con la variante. Se recomienda realizar más estudios que confirmen y amplíen estos hallazgos.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. [www.who.int/diabetes/facts/world\\_figures/en/index3.html](http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index3.html) revisado por última vez el 23 de agosto de 2010.
2. Arredondo A, Zuñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle income countries: the Mexican case. *Diabetes Care* 2004; 27:104-9.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
4. Stola M. Metabolic Syndrome. Controversial but useful. *Clevel Clin J of Med*. 2007;74:199-207.
5. Ford ES, Gils WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA*. 2002;287:356-359.
6. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, Dagostino RB Williams K, Haffney SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Hearth and Framingham offsprin studies. *Diabetes*. 2003;52:2160-2167.
7. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A, et al. Analysis of the agreement between the world health organization criteria and the national cholesterol education program III: definition of the metabolic syndrome: results from a population based survey. *Diabetes Care*. 2003;26:1635.
8. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torre JM, Franco A, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res*. 2004;35:76-81.
9. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca: México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
10. Keith SW, Redden DT, Katzmarzk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less travelled. *International Journal of Obesity*. 2006;30:1585-1594.
11. Christopher G., Andrew J, Walley P. The genetics of human obesity. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6:221-234.

12. Perusse L, Rankinen T, Zuberi Aamir, Chagnon Y, Wisnagel SJ, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2004 Update. *Obesity Research*. 2005;13:
13. Wang J, Burnett JR, Near S, Young K, Zinman B, Hanley AJG, et al. Common and rare ABCA1 variants affecting plasma HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1983-1989, 2000.
14. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the mexican population. *Diabetes*. 2007;56:1881-1887.
15. Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in native Americans. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2877-85
16. Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:720-727.
17. Fielding FC, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 1995;36:211-228.
18. Glomset JA. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res*. 1968;9:155-167.
19. Oram JF, Yokoyama S. Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res*. 1996;278:2473-2491.
20. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodeling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis*. 1999;45:227-238.
21. Oram JF, Lawn RM. ABCA1: the gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res*. 2001;42:1173-1179.
22. Scwartz CC, Halloran LG, Vlahcevic ZR, Gregory DH, Swell L. Preferential utilization of free cholesterol from high density lipoproteins for biliary cholesterol secretion in man. *Science*. 1978;200:62-64.
23. Takahashi Y, Smith JD. Cholesterol efflux to apolipoprotein A1 involves endocytosis and resecretion in a calcium-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:11358-11363.
24. Coset P, Luo Y Wang N, Tall AR. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver receptor/retinoid X receptor. *J Biol Chem*. 2000;275:28240-28245.

25. Schwartz K, Lawn RM, Wade DP. ABC1 gene expression and ApoA-I mediated cholesterol efflux are regulated by LXR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;274:794-802.
26. Kielar D, Dietmaier W, Langman T, Aslanidids C, Probst M, Naruszewicz M, Schmitz G. Rapid quantification of human ABCA1 mRNA in various cell types and tissues by real-time reverse transcription PCR. *Clin Chem.* 2001;47:2089-2097.
27. Wellington CL, Walker EK, Suarez A, Kwok A, Bissada N, Singaraja R, et al. ABCA1 RNA and protein distribution patterns predict multiple different roles and levels of regulation. *J Clin Invest.* 2002;82:273-283.
28. Lee J, Shirk A, Oram JF, Kuver R. Polarized cholesterol and phospholipids efflux in cultured gallbladder epithelial cells: evidence for an ABCA1-mediated pathway. *Biochem J.* 2002;364:475-484.
29. Iqbal J, Anwar K, Hussain MM. Multiple independently regulated pathways of cholesterol transport across the intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2003;278:31610-31620.
30. Wellington CL. Cholesterol at the crossroads: Alzheimer's disease and lipid metabolism. *Clin Genet.* 2004;66:1-16.
31. McNeish J, AielloRJ, Guyot D, Turi T, Gabel C, Aldinger C, et al. High density lipoprotein deficiency and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97:4245-4250.
32. Christianse-Weber TA, Voland JR, Wu Y, Ngo K, Roland BL, Nguyen S, et al. Functional loss of ABCA1 in mice causes severe placental malformation, aberrant lipid distribution and kidney glomerulonephritis as well as high density lipoprotein cholesterol deficiency. *Am J Pathol.* 2000;157:1017-1029.
33. Bodzioch M, Oso E, Klucken J, Langmann T, Bottcher A, Diederich W, et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet.* 1999;22:347-351.
34. Brooks-WilsonA, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, Van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency. *Nat Genet.* 1999;22:336-345.

35. Lwn RM, Wade DP, Garvin MR, Wang X, Schwartz K, Porter JG, et al. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest.* 1999;104:R25-R31.
36. Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 *Nat Genet.* 1999;22:352-355.
37. Schaefer EJ, et al. Metabolism of high density lipoprotein apolipoproteins in Tangier disease. *N Engl J Med.* 1978;299:905-910.
38. Timmins JM, et al. Targeted inactivation of hepatic ABCA1 cause profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I. *J Clin Invest.* 2005;115:1333-1342.
39. Frikke-schmidt R, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg Hansen A. Genetic variation in BC transporter A1 contributes to HDL cholesterol in the general population. *J Clin Invest.* 2004;114:1343-1353.
40. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Rios-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res.* 2001;42:1298-1307.
41. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, Vasanji Z, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinediones treatment. *Nat. Med.* 2007;13:340-347.
42. Hao M, Head WS, Guawardana SC, Hasty AH, Piston DW. Direct effect of cholesterol on insulin secretion. *Diabetes.* 2007;56:2328-2338.
43. Xia F, Gao X, Kwan E, Lam PP, Chan L, Sy K, et al. Disruption of pancreatic beta-cell lipid rafts modifies Kv2.1 channel gating and insulin exocytosis. *J Biol Chem.* 2004;279:24685-24691.
44. Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, et al. Association of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. 2008;57:509-513.
45. Daimon M, Kido T, Baba M, Oizumi T, Jimbu Y, Kameda W, et al. Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329:205-10.

46. Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Schnohr P, Steffensen R, Tybjaerg-Hansen A. Mutation in ABCA1 predicted risk of ischemic heart disease in the Copenhagen City Heart Study Population. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1516-1520.
47. Le Lay S, Krief S, Farnier C, Lefrere I, Le Liepvre X, Bazin R, et al. Cholesterol, a cell size dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *J Biol Chem.* 2001;276:16904-16910.
48. Skurk T, Alberti-Hber C, herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin endocrinol Metab.* 2007;92:1023-1033.
49. Aguilar-Salinas CA, Cruz-Bautista I, Mehta R, Villarreal-Molina MT, Pérez FJ, Tusié-Luna MT, Canizales-Quinteros S. The ATP-Binding Cassette Transporter subfamily A member 1 (ABC-A1) and type 2 diabetes: an association beyond HDL cholesterol. *Curr Diabet Rev.* 2007;3:264-267.
50. Lohman T.G., Roche, A.F., Martorell, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign (IL): Human Kinetics Books, 1998.
51. Womble LG, Wadden TA, Chandler JM, Martin AR. Agreement between weekly vs. daily assessment of appetite. *Appetite.* 2003;40:131-35.
52. López-Alvarenga JC, Reyes Díaz S, Castillo-Martínez L, Dávalos-Ibañez A., González-Barranco J. Reproducibilidad y sensibilidad de un cuestionario de actividad física en población mexicana. *Salud Publica Mex.* 2001;43:306-312.
53. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res.* 1985;29:71-83.
54. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-70.
55. Kitjaroenthom A, Hananantachai H, Tungtrongchitr A, Pooudong S, Tungtrongchitr R. R219K polymorphism of ATP binding cassette transporter A1 related with low HDL in overweight/obese Thai males. *Arch Med Res.* 2007;38:834-8.
56. Ichihara S, Yamada Y, Kato K, Hibino T, Yokoi K, Matsuo H, et al. Association of a polymorphism of ABCB1 with obesity in japanese individuals. *Genomics.* 2008;91:512-6.

57. De Luis DA, Gonzalez-Sagrado R, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. *Eur Journ Intern Med.* 2007;18:587-92.
58. Rawson ES, Nolan A, Silver K, Shuldiner AR, Poehlman ET. No effect of the Trp64Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, Caucasian postmenopausal women. *Metabolism.* 2002;51:801-5.
59. Ruiz JR, Larrarte E, Margareto J, Ares R, Labayen I. Role of beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction in obese women: preliminary results. *Obesity.* 2010 Jun 3 [Epub ahead of print].
60. Matsuo T, Nakata Y, Katayama Y, Lemitsu M, Maeda S, Okura T, et al. PPARG genotype accounts for part of individual variation in body weight reduction in response to calorie restriction. *Obesity.* 2009;17:1924-31.
61. Vaccaro O, Lapice E, Monticelli A, Giacchetti M, Castaldo I, Galasso R, et al. Pro12Ala polymorphism of the PPAR $\gamma$ 2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes care.* 2007;30:1156-61
62. Gelissen IC, Harris M, Rye KA, Quinn C, Brown AJ, Kockx M, et al. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:534-40.
63. Santosa S, Demonty I, Lichtenstein AH, Ordovas JM, Jones PJH. Single nucleotide polymorphisms in ABCG5 and ABCG8 are associated with changes in cholesterol metabolism during weight loss. *J Lipid Res.* 2007;48:2607-2613
64. Aguilar-Salinas CA, Reyes Rodríguez E, Ordonez-Sanchez ML, Torres MA, Ramírez-Jiménez S, Domínguez-López A, et al. Early-onset type 2 diabetes: metabolic and genetic characterization in the Mexican population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:220-6.
65. Vergeer M, Brunham LR, Koetsveld J, Kruit JK, Verchere CB, Kastelein JJP, et al. Carriers of loss of function mutations in ABCA1 display pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction. *Diabetes Care.* 2010;33:869-74.

66. Drew BG, Duffy SJ, Formosa MF, Natoli AK, Henstridge DC, Penfold SA, et al. High-density lipoprotein modulates glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;119:2103-2111.
67. Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, Tuch BE, Tabet F, Heather AK, Rye KA. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic  $\beta$ -cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1642-8.
68. Rosado EL, Bressan J, Martins MF, Cecon PR, Martínez JA. Polymorphism in the PPAR $\gamma$ 2 and beta2-adrenergic genes and diet lipid effects on body composition, energy expenditure and eating behavior of obese women. *Appetite*. 2007;49:635-43
69. Koldamova RP, Lefterov IM, Ikonovic MD, Skoko J, Lefterov PI, Isanski BA, et al. 22R-Hydroxycholesterol and 9-cis-retinoic acid induce ATP-binding cassette transporter A1 expression and cholesterol efflux in brain cells and decrease amyloid beta secretion. *J Biol Chem*. 2003;278:13244-56
70. Panzenboeck U, Balazs Z, Sovic A, Hrzenjak A, Levak-Frank S, Wintersperger A, et al. ABCA1 and SR-BI are modulators of reverse sterol transport at an in vitro blood-brain barrier constituted of porcine brain capillary endothelial cells. *J Biol Chem*. 2002;28:28.
71. Reynolds CA, Hong MG, Eriksson UK, Blennow K, Bennet AM, Johansson B, et al. A survey of ABCA1 sequence variation confirms association with dementia. *Hum Mutat*. 2009;30:1348-54
72. Wavrant-De Vrieze F, Compton D, Womick M, Arepalli S, Adighibe O, et al. ABCA1 polymorphisms and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2007;416:180-3.
73. Akram A, Schmeidler J, Katsel P, Hof PR, Haroutunian V. Increased expression of cholesterol transporter ABCA1 is highly correlated with severity of dementia in AD hippocampus. *Brain Res*. 2010;1318:167-77.
74. Karasinska JM, Rinninger F, Lütjohann D, Ruddle P, Franciosi S, Kuit JK, et al. Specific loss of brain ABCA1 increases brain cholesterol uptake and influences neuronal structure and function. *J Neurosci*. 2009;29:3579-89.

**ANEXO 1**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de esta carta acepto que participar en el proyecto de investigación titulado:

**Efecto de la variante R230C del gen de la proteína transportadora de cassette ligante de ATP A1 (ABCA1) en la respuesta al tratamiento dietético en pacientes mexicanos con sobrepeso u obesidad.**

Estoy enterado de que el proyecto ha sido registrado y aceptado en el comité de investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), con el número 1631.

Estoy al tanto de que el objetivo del estudio es evaluar la influencia que tiene ésta variante en la respuesta del peso corporal al tratamiento dietético, tanto en homocigotos como en heterocigotos para la variante, en comparación con pacientes homocigotos para el alelo silvestre R230R.

Me queda claro también que se hará una medición en sangre, para determinar el polimorfismo del gen de ABCA1 y algunas variables metabólicas como: Glucosa, Hemoglobina glucosilada, Insulina, Colesterol total, Triglicéridos, Colesterol HDL y LDL, Apo A-I, Apo B, leptina y adiponectina; y que se tomarán algunas medidas antropométricas como peso, estatura, circunferencia abdominal y de cadera. Asimismo, entiendo que se me realizará una prueba de modelo mínimo que consiste en la aplicación intravenosa de glucosa e insulina, así como la toma de varias mediciones en sangre.

Declaro que se me ha informado ampliamente de los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio y que son los siguientes:

Los riesgos potenciales son mínimos: Hematoma o infección en el sitio de punción.

Se realizará una punción venosa de 45 ml, por una persona capacitada. El ADN será usado sólo para los fines descritos en el proyecto

El resto de las mediciones antropométricas no implicarán ningún riesgo ni molestia para mí.

**Beneficios:** Recibiré atención médica y nutricional sin ningún costo. Se me informarán los resultados de laboratorio. Los resultados obtenidos servirán para elaborar estrategias de tratamiento de la obesidad y la diabetes útiles en población Mestizo-Mexicana.

El investigador principal se ha comprometido a responder dudas acerca de los procedimientos que se le realizarán, los riesgos, los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación, para lo cual se me proporcionan los números teléfonos pertinentes.

Entiendo que tengo el derecho de retirarme del estudio en el momento en que yo lo considere conveniente, sin que esto afecte la atención médica que recibo en el INCMNSZ.

El investigador principal me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Así mismo, he leído, entendido y aclarado el "Informe de Consentimiento para participar el estudio: **“Efecto de la variante R230C del gen de la proteína transportadora de cassette ligante de ATP A1 (ABCA1) en la respuesta al tratamiento dietético en pacientes mexicanos con sobrepeso u obesidad”**”.

Por lo tanto, **acepto libremente participar en este estudio.**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Investigador principal.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

\*Una copia del consentimiento se entregará al paciente. TEL. 54870900 EXT. 2437 Y 2405.

**ANEXO2**

**ALELO R230C DEL GEN ABCA1 EN LA RESPUESTA A LA DIETA**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha: ____/____/____	Registro	Clasif: ____/____	No.Exp.
Fecha nacimiento ____/____/____	Edad	Estado civil	
Nombre:		Teléfono	
Domicilio:			
Lugar de nacimiento:			

**ANTROPOMETRIA**

Peso	Talla	IMC	C. Abd	C Cadera	Indice Cintura/Cadera	P. Sistólica	P. Diastólica
kg	cm		cm	Cm			

**ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GENETICA**

FECHA: \_\_\_\_\_

TG	CT	HDL	LDL	GLU	INS	HDL 2/3	Adi	Lep	HOMA	ApoA1	Apo B	Alelo ABCA1

**CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 1. Nunca o menos de una vez a la semana | 5. 5-6 veces a la semana |
| 2. 1-2 veces a la semana                | 6. Una vez al día        |
| 3. Una vez a la semana                  | 7. 2-3 veces al día      |
| 4. 3-4 veces a la semana                | 8. Mas de 3 veces al día |

Jugos de frutas		Fruta fresca / deshidratada	/
Verduras hoja verde		Café, té, atole	/ /
Arroz, pastas	/	Gelatina, nieve, helado, flan	/ /
Cereal, pan, tortilla	/ /	Refrescos (se excluyen dietéticos)	
Pan de dulce, galletas	/	Chocolate, pasteles, golosinas, azúcar	/ /
Carne de cerdo, vísceras	/	Alimentos fritos, empanizados, capeados	
Huevos, leguminosas	/	Zanahoria, chayote, papa	/ /
Queso, pollo, res	/ /	Aceite, mantequilla, crema, aderezos	/ /
Mariscos, pescados	/	Comida rápida (pizza, hamburguesa)	
Leche, yogurt	/	Cacahuates, nueces, pistaches	

**CANTIDAD Y TIPO DE ALIMENTOS QUE CONSUME HABITUALMENTE**

**LUGAR**

DESAYUNO Hora: _____		
COLACION Hora: _____		
COMIDA Hora: _____		

<b>COLACION</b> Hora: _____		
<b>CENA</b> Hora: _____		

### CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL

¿Actualmente fuma?	Sí (1) NUNCA (0) _____ No (2)	
¿Cuántos cigarrillos fuma (fumaba) y con qué frecuencia?	Diario (1) Semanal (2) Mensual (3) Ocasional(4)	Frecuencia _____ Cantidad _____
¿Durante cuánto tiempo ha fumado regularmente?	Menos de un mes (0)	Años _____
¿Actualmente toma alcohol?	Nunca (0) Si (1) No (2)	_____
Aproximadamente, ¿cuántas copas toma (tomaba), con que frecuencia, durante cuánto tiempo?	Diario (1) Semanal (2) Mensual (3) Ocasional (4)	Frecuencia _____ Cantidad _____ Meses _____ Años _____
<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b> SI NO	¿Cuál?	
# VECES A LA SEMANA		¿Tiene alguna incapacidad para moverse?
DURACIÓN		¿Cuántas horas duerme al día?

### CUESTIONARIO ESTATUS SOCIOECONOMICO

<b>Clasificación:</b> (INCMNSZ) (_____)	<b>Ocupación:</b> _____
<b>Ingreso promedio:</b> \$ _____ Mensual	<b>Escolaridad:</b> Primaria _____ Secundaria _____ Preparatoria _____ Comercial _____ Profesional _____ Postgrado _____ Ninguna _____
<b>Medio de transporte:</b> Autobús _____ Pesero _____ TAXI _____ Metro _____ Auto Particular _____	
<b>Vivienda:</b> Tipo de vivienda: Propia _____ Rentada _____ Prestada _____ OTRO _____	

### ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES

	¿Vive? (Si/No)	Edad (años)	Causa	DM (Si/no)	C. I (Si/no)	Nefrop. diabética (Si/no)	Dislipidemia (Si/no)	Obesidad (Sí/No)	Otra
<b>Padre</b>									
<b>Abo p</b>									
<b>Aba p</b>									
<b>Madre</b>									
<b>Abo m</b>									
<b>Aba m</b>									
<b>Hermanos</b>									
<b>Otros</b>									

#### LUGAR DE NACIMIENTO

#### ESCOLARIDAD

<b>Padre</b>		
--------------	--	--

Madre		
Abuelo Paterno		
Abuela paterna		
Abuelo materno		
Abuela materna		
<b>ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS</b>		
<b>ANT. GINECO-OBSTETRICOS</b>	Menarca	años Frecuencia y duración de los ciclos _____ x _____ días
Irregularidades menstruales	S N	¿Cuáles?
Embarazos: _____ #	Edad 1er.embarazo: _____ años	Edad último embarazo _____ años
Peso productos al nacer	_____, _____, _____, _____, _____, _____, _____, _____, _____	
Ha tenido algún aborto, óbito o alguno de los productos tuvo malformaciones?		____ S ____ N
Fecha última menstruación	___/___/___ D/ M/A	Se encuentra en climaterio ____ S ____ N
Edad de presentación	_____ años	Recibe sustitución estrogénica ____ S ____ N
<b>COMORBILIDADES</b>		
<b>HIPERTENSION ARTERIAL</b>	¿Tiene HAS?	NO Fecha de diagnóstico: ___/___/___ D/M/A
		SI Edad de diagnóstico _____ años
<b>Tratamiento actual</b> Diurético (1) Betabloqueador (2) Inhibidor de ECA (3) Bloqueador de canales de calcio (4) Bloqueador de receptores A.T. II (5) Otro (6) _____		Opción: _____ Dosis: _____
<b>ALBUMINURIA O MICROALBUMINURIA</b>	NO	Creatinina > 2 mg/dl
	SI	Edad de diagnóstico _____ años
<b>OBESIDAD</b>	SI	NO
		Edad de inicio años
		Peso al nacer Kg
Peso > _____ Kg.	F: ___/___/___ D/M/A	Peso < _____ Kg
		F: ___/___/___ D/M/A
Peso más reciente Kg	Peso hace 1 año Kg.	Peso habitual Kg
Cambio crónico de peso	NO	SI
	¿CUANTO?	Kg tiempo

¿POR QUÉ?															
<b>Tratamiento</b>															
<b>DISLIPIDEMIA</b>			Alguna vez se le han medido las concentraciones de:												
			Colesterol	SI	NO	Concentración								mg/dl	
			Triglicéridos	SI	NO	Concentración								mg/dl	
			Colesterol HDL	SI	NO	Concentración								mg/dl	
			Colesterol LDL	SI	NO	Concentración								mg/dl	
¿Recibe algún tratamiento hipolipemiante?				SI	NO	<b>OTROS MEDICAMENTOS</b>									
Estatinas (1) Fibratos (2) Estatina + Fibratos (3) Acido nicotínico (4) Resinas (5)															
ENTREVISTADOR:															
<b>SEGUIMIENTO</b>															
Fecha:				I.D.				No. Visita:							
<b>ANTROPOMETRIA</b>															
Peso		Talla		IMC		C. Abd		C Cadera		Indice Cintura/Cadera		P. Sistólica		P. Diastólica	
kg		cm				cm		Cm							
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GENETICA</b>												FECHA:			
TG	CT	HDL	LDL	GLU	INS	HDL 2/3	Adi	Lep	HOMA	ApoA1	Apo B	Alelo ABCA1			
<b>CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS</b>															
1. Nunca o menos de una vez a la semana						5. 5-6 veces a la semana									
2. 1-2 veces a la semana						6. Una vez al día									
3. Una vez a la semana						7. 2-3 veces al día									
4. 3-4 veces a la semana						8. Mas de 3 veces al día									
Jugos de frutas								Fruta fresca / deshidratada				/			
Verduras hoja verde								Café, té, atole				/ /			
Arroz, pastas				/				Gelatina, nieve, helado, flan				/ /			
Cereal, pan, tortilla				/ /				Refrescos (se excluyen dietéticos)							
Pan de dulce, galletas				/				Chocolate, pasteles, golosinas, azúcar				/ /			
Carne de cerdo, vísceras				/				Alimentos fritos, empanizados, capeados							
Huevos, leguminosas				/				Zanahoria, chayote, papa				/ /			
Queso, pollo, res				/ /				Aceite, mantequilla, crema, aderezos				/ /			

Mariscos, pescados	/	Comida rápida (pizza, hamburguesa)	
Leche, yogurt	/	Cacahuates, nueces, pistaches	
<b>CANTIDAD Y TIPO DE ALIMENTOS QUE CONSUME HABITUALMENTE</b>			
<b>LUGAR</b>			
<b>DESAYUNO</b> Hora:_____			
<b>COLACION</b> Hora:_____			
<b>COMIDA</b> Hora:_____			
<b>COLACION</b> Hora:_____			
<b>CENA</b> Hora:_____			
<b>CONSUMO DE TABACO Y ALCOHOL</b>			
¿Actualmente fuma?	Sí (1)      NUNCA (0) No (2)	_____	
¿Cuántos cigarrillos fuma (fumaba) y con qué frecuencia?	Diario (1) Semanal (2) Mensual (3) Ocasional(4)	_____	Frecuencia Cantidad
¿Durante cuánto tiempo ha fumado regularmente?	Menos de un mes (0)	Años _____	
¿Actualmente toma alcohol?	Nunca (0) Si (1) No (2)	_____	
Aproximadamente, ¿cuántas copas toma (tomaba), con que frecuencia, durante cuánto tiempo?	Diario (1) Semanal (2) Mensual (3) Ocasional (4)	Frecuencia _____	Cantidad _____ Meses _____ Años _____
<b>ACTIVIDAD FÍSICA</b>	SI	¿Cuál?	
NO			
# VECES A LA SEMANA		¿Tiene alguna incapacidad para moverse? ¿Cuántas horas duerme al día?	