



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

SALUD MENTAL

**ESTUDIO MOLECULAR DEL GEN *ANKK1* EN PACIENTES OBESOS CON Y SIN
TRASTORNO POR ATRACÓN**

**T E S I S
QUE PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA:

ADRIANA PALACIOS PEÑALOZA

TUTOR PRINCIPAL

**DR. JUAN PABLO MÉNDEZ BLANCO
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA (UNAM)**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Octubre 2017



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

Al Consejo Nacional de Ciencia Y Tecnología (CONACYT) por haberme otorgado una beca durante la realización de mis estudios de maestría (número de registro CVU/Becario: 708632).

Este trabajo contó con el apoyo de la División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP), Apoyo al fortalecimiento y desarrollo de la infraestructura científica y tecnológica No. 250786.

A la Dra. Sylvana Stephano Zuñiga y al personal de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del INCMNSZ.

Al Dr. Antonio Velázquez González y al personal del Servicio de Medicina Transfusional del INCMNSZ.

I. ÍNDICE GENERAL

I.	ÍNDICE GENERAL.....	I
II.	ÍNDICE DE FIGURAS.....	II
III.	INDICE DE TABLAS.....	II
IV.	LISTA DE ABREVIATURAS.....	IV
1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
	2.1 OBESIDAD.....	2
	2.2 TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA.....	5
	2.3 TRASTORNO POR ATRACÓN.....	6
	2.4 FACTORES PSICOLÓGICOS ASOCIADOS A LA OBESIDAD Y AL TRASTORNO POR ATRACÓN.....	8
	2.5 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DEL TRASTONRO POR ATRACÓN.....	10
	2.6 GEN ANKK1.....	12
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
5.	JUSTIFICACIÓN.....	16
6.	OBJETIVO GENERAL.....	16
7.	HIPÓTESIS.....	17
8.	DISEÑO METODOLÓGICO.....	17
9.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
10.	MÉTODOS.....	20
11.	RESULTADOS.....	23
12.	DISCUSIÓN.....	30

13.	CONCLUSIONES.....	37
14.	REFERENCIAS.....	38

ANEXOS.....	57
--------------------	-----------

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	57
--	-----------

ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (CONTROLES).....	65
--	-----------

ANEXO 3. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.....	73
---	-----------

ANEXO 4. GUÍA DE ENTREVISTA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO POR ATRACÓN.....	74
--	-----------

ANEXO 5. GUÍA DE ENTREVISTA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.....	75
--	-----------

ANEXO 6. GUÍA DE ENTREVISTA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANSIEDAD GENERALIZADA.....	76
--	-----------

ANEXO 7. CUESTIONARIO SCOFF.....	77
---	-----------

II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del gen <i>ANKK1</i>	13
--	-----------

Figura 2. Gel de integridad del DNA.....	78
---	-----------

Figura 3. Comprobación de gel de agarosa al 1.2%.....	78
--	-----------

Figura 4. Frecuencia de las psicopatologías en sujetos con obesidad con y sin TA.....	25
--	-----------

Figura 5. Electroferogramas de los exones 2 y 8.....	26
---	-----------

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del índice de masa corporal según la OMS.....	2
---	----------

Tabla 2. Criterios de clasificación para el TA de acuerdo con el DSM-5.....	7
--	----------

Tabla 3. Secuencia de oligonucleótidos derivados de los 8 exones del gen <i>ANKK1</i>	22
--	-----------

Tabla 4. Características generales de las mujeres y hombres con obesidad con y sin TA.....	24
Tabla 5. Características generales de los controles.....	24
Tabla 6. Distribución de los alelos y de los genotipos de los polimorfismos observados en los exones 2, 5, 6 y 8.....	27
Tabla 7. Modelo de asociación para el rs1800497.....	28
Tabla 8. Distribución de los alelos y de los genotipos de los polimorfismos observados en los exones 2 y el exón 8.....	29
Tabla 9. Modelo de asociación para el rs4938013.....	30
Tabla 10. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs1800497 del fragmento del exón 8 en diferentes poblaciones.....	79
Tabla 11. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs4938013 del exón 2 en diferentes poblaciones.....	79
Tabla 12. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs17115439 del exón 2 en diferentes poblaciones.....	79
Tabla 13. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs17118900 del exón 5 en diferentes poblaciones.....	80
Tabla 14. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs11604671 del exón 6 en diferentes poblaciones.....	80
Tabla 15. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs4938016 del exón 8 en diferentes poblaciones.....	80
Tabla 16. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs2734849 del exón 8 en diferentes poblaciones.....	81
Tabla 17. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs2734848 del exón 8 en diferentes poblaciones.....	81

IV. Lista de abreviaturas

Abreviatura	
<i>ANKK1</i>	Ankyrin repeat and kinase domain containing 1
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRD2	Receptor de dopamina D2
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
GWAS	Análisis de asociación de genoma completo
HWE	Equilibrio de Hardy - Weinberg
IMC	Índice de masa corporal
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Potencial evocado a electroencefalografía
SNP	Polimorfismo de nucleótido simple
TA	Trastorno por atracón
TCA	Trastornos de la conducta alimentaria

1. RESUMEN

La obesidad constituye uno de los mayores retos para la salud pública mundial. Las interacciones gen-ambiente son determinantes para el desarrollo de la obesidad. El trastorno por atracón (TA) es un trastorno de la conducta alimentaria que se presenta en sujetos con obesidad.

La asociación de ciertos polimorfismos del gen *ANKKI* con la ingesta alimentaria lo hacen un gen candidato para el estudio en pacientes con obesidad con y sin trastorno por atracón.

Con base a lo anterior, el objetivo de éste estudio fue analizar la presencia de mutaciones en el gen *ANKKI*, en sujetos con obesidad con y sin trastorno por atracón, con el fin de determinar la existencia de una posible relación entre los hallazgos genéticos y dichas patologías.

No se encontraron mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en los sujetos estudiados; sin embargo, se observó tanto en el grupo de los pacientes con obesidad sin TA como en el grupo de los pacientes con obesidad con TA, la presencia de diversos polimorfismos (SNPs) en los exones 2, 5, 6 y 8 del gen *ANKKI*. De acuerdo con la página de NCBI Reference Sequence: NG_012976.1 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>), todos estos SNPs, ya están descritos. En el exón 8 encontramos que el SNP rs1800497, se asoció de manera significativa al TA, en un modelo recesivo (RM=16.33, $p=0.005$) y aditivo (RM= 4.03, $p= 0.020$), con un poder estadístico del 87%.

Debido a la distribución diferente de las variantes polimórficas rs4938013, rs17115439, rs1800497 con los tres grupos étnicos reportados en Hap Map, se procedió a compararlos con un grupo control de 100 sujetos con un IMC normal, observándose que en el SNP rs4938013 del exón 2 al comparar el grupo control *versus* los pacientes con obesidad con y sin TA, se asoció significativamente a la obesidad tomando en cuenta un modelo recesivo (RM=6.42, $p= 0.002$) con un poder estadístico del 99%.

Las diferencias en las distribuciones alélicas de las variantes encontradas pudieran ser debido a nuestro acervo genético, ya que las poblaciones mexicanas están constituidas por una mezcla genética entre amerindios, caucásicos y negros, con un patrón general con una alta ascendencia amerindia seguida por ascendencia caucásica y negra (Lisker y cols., 1990).

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Obesidad

En México la obesidad constituye un grave problema de salud pública con repercusiones sociales y económicas que obligan a llevar a cabo programas de detección, prevención y control (García & cols., 2010). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad como la presencia de una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, lo cual incrementa el riesgo de presentar comorbilidades que afectan a la salud y la calidad de vida (WHO, 2015).

De acuerdo con la OMS, la clasificación de obesidad tiene como base en el índice de masa corporal (IMC), el cual expresa la relación entre el peso y la estatura (WHO, 2015) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del índice de masa corporal según la OMS

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Normal	18.5 -24.9
Sobrepeso	25 - 29.9
Obesidad Clase I o moderada	30 - 34.9
Obesidad Clase II o severa	35 - 39.9
Obesidad Clase III o mórbida	≥ 40

El exceso en la adiposidad corporal constituye uno de los mayores retos para la salud pública mundial. El término de epidemia de obesidad se ha utilizado para describir el aumento desproporcionado en la prevalencia de esta enfermedad, el cual se ha observado a escala global desde la década de los ochenta del siglo pasado, habiéndose incrementado en forma aún más significativa durante los últimos años. En los Estados Unidos de Norteamérica, el número de sujetos con obesidad se ha duplicado en las últimas tres décadas (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). En México, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es de 75.6% para las mujeres y 69.4% para los hombres, siendo la prevalencia de obesidad en mujeres mayor (38.6%) que en los hombres (27.7%) (ENSANUT MC, 2016).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad se asocia con un mayor riesgo de morbilidad, de discapacidad y de mortalidad (Schelbert, 2009). Se ha establecido que el impacto de la obesidad sobre la mortalidad es casi tan importante como el del tabaquismo (Peeters & cols., 2003). Debido a la obesidad y a todas las comorbilidades que genera, la

mortalidad aumenta de manera significativa estimándose que la reducción de la esperanza de vida en estos sujetos es de por lo menos cinco años (Wyatt & cols., 2006).

El resultado de los costos anuales de atención a la salud, derivados de la obesidad y de las complicaciones de la misma representa costos prohibitivos que crearán crisis financieras en los sistemas de salud, a escala mundial, en los años por venir (Ryan, 2009; Voelker, 2012).

La obesidad se ha asociado con una larga lista de entidades patológicas, entre las cuales destacan: diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, diversos tipos de cáncer (endometrio, colón, ovario, páncreas, mama, etc.), osteoartritis, trombosis venosa profunda, trastornos reproductivos, apnea del sueño, etc. (Field & cols., 2001; Lahmann & cols., 2005; Marchesini & cols., 2008; Guh & cols., 2009; Reisin & Jack, 2009). Se ha demostrado la relación entre la obesidad y una serie de trastornos mentales, en los que se encuentran trastornos del estado de ánimo, ansiedad y abuso de sustancias (Tamayo & Restrepo, 2014).

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, resultante de la interacción de factores genéticos, metabólicos, conductuales y ambientales (WHO, 2015). Estos factores influyen en los mecanismos moleculares y fisiológicos que regulan la ingesta energética y el gasto energético en los seres humanos (Van der Klaauw & Farooqi, 2015).

Los cambios en la composición y en la disponibilidad de ciertos tipos de alimentos, así como la disminución en la actividad física observados en las últimas décadas, han condicionado el aumento en la prevalencia de la obesidad infantil y de los adultos durante un intervalo de tiempo relativamente corto (Cohen, 2008; Wieting, 2008; Bastien & cols., 2014). Asimismo, desde el inicio de la década de los noventa se demostró que el IMC se encuentra altamente correlacionado en gemelos idénticos, aunque cada gemelo se haya desarrollado en un entorno distinto (Stunkard & cols., 1990). Whitaker & cols. (1997) observaron que aunque no todos los niños que presentan obesidad tienen padres con obesidad, la obesidad de los padres es un factor importante para predecir la probabilidad de obesidad de los hijos. En este estudio también se demostró que la presencia de obesidad en los padres aumentó a más del doble el riesgo de obesidad en los niños menores de 10 años. Se considera que las interacciones gen-ambiente son determinantes para la presencia de obesidad, habiéndose postulado que los cambios evolutivos recientes en los genes de los receptores de la dopamina, los cuales han sido seleccionados para incrementar los aspectos cognitivos y de flexibilidad en el comportamiento, ahora pueden ser

asociados tanto con problemas de atención como con un incremento en el consumo de alimentos, situación importante al existir en la actualidad un ambiente obesogénico (Campbell & Eisenberg, 2007).

Por otro lado, se ha demostrado que aunque la mayoría de los individuos en distintos tipos de sociedades, incluida la nuestra, conocen la asociación de la obesidad con diversos tipos de comorbilidades, además de conocer cuales son los manejos necesarios para disminuir de peso dichos individuos no realizan esfuerzos suficientes por disminuir de peso (Soriano & cols., 2012; Kaufer & cols., 2015).

Es evidente que un gran número de seres humanos tienen una preferencia por los sabores dulces y tal vez por los alimentos con alta densidad energética (Drewnowski, 1998). Las características intrínsecas de la mayoría de las personas, no se inclinan hacia la promoción de la restricción de la energía o de la actividad física. Las intervenciones basadas en la promoción de cambios de estilo de vida para reducir el consumo excesivo de alimentos y el aumento de la actividad física, pueden ser eficaces y normalizar el peso, si se siguen con rigor, pero desafortunadamente para la mayoría de los individuos son muy difíciles de sostener (Hill, 1998).

Los factores genéticos y ambientales que reflejan el cambio en estado energético son detectados e integrados por circuitos cerebrales, a través de sus proyecciones regulan el balance energético (Van der Klaauw & Farooqi, 2015).

El hipotálamo, es reconocido como la región cerebral que mayor importancia tiene en el control de las señales para el consumo de alimentos. Las hormonas que modulan la actividad hipotalámica (la leptina, la ghrelina y la insulina) también se expresan en las regiones cerebrales involucradas con la recompensa, motivación, aprendizaje, emoción y estrés, habiéndose sugerido que dichas hormonas modulan también el consumo de alimentos. Tanto el consumo de alimentos, al igual que el consumo de drogas están impulsados por sus propiedades gratificantes, hecho que se ha vinculado al aumento de la actividad dopaminérgica en los circuitos cerebrales de recompensa (Morton & cols., 2006).

Los sistemas de recompensa dopaminérgicos son críticos para la sobrevivencia, pues condicionan impulsos amorosos, reproductivos y de ingesta alimentaria. Todo lo anterior está determinado por la acción de la dopamina en el núcleo accumbens y en el lóbulo frontal. Sin embargo, esta misma acción regula los efectos de los mecanismos de recompensa "no

naturales" como los relacionados con el alcohol, las drogas y de ciertas conductas compulsivas como el sexo, el juego y la alimentación exagerada (Comings & Blum, 2000; Volkow & Wise, 2005).

Debido al problema de obesidad, cobra relevancia comprender los neurocircuitos que están involucrados con el apetito, ya que una respuesta o señal inapropiada pueden promover el consumo excesivo o disminuirlo (Giuliano & Cottone, 2015).

2.2 Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se definen como alteraciones específicas y severas en la ingestión de los alimentos, observadas en personas que presentan patrones sumamente distorsionados en el acto de comer y que se caracterizan, bien sea por comer en exceso o por dejar de hacerlo en respuesta a un impulso psíquico y no físico. Los TCA incluyen a la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón. Este grupo de enfermedades es sumamente complejo y engloba a una serie de entidades patológicas que aunque comparten ciertos atributos, varían enormemente en cuanto a las características físicas, psicológicas y conductuales de los pacientes (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5, 2013).

Estas entidades patológicas se manifiestan como trastornos mentales, siendo su fisiopatología sumamente compleja y a pesar del gran despliegue de recursos utilizados en las últimas décadas para su comprensión, el origen preciso de estas alteraciones aún no se ha podido dilucidar (DSM-5, 2013). Se ha postulado que los factores culturales y ambientales desempeñan un papel importante, debido a que los trastornos alimenticios son por lo general más comunes en países industrializados que en los países en desarrollo. Sin embargo, es importante reconocer la determinante contribución genética y la influencia que la misma tiene sobre el peso, especialmente en un momento en que se ha iniciado la identificación y comprensión de las moléculas que participan en el control tanto del apetito como de la saciedad, así como aquellas que intervienen en la homeostasis de la energía (Klump & cols., 2007).

La anorexia nerviosa es el trastorno de la conducta alimentaria más antiguo, reconocido en 1870 y las características que presenta son: la búsqueda incesante de la delgadez, miedo intenso a ganar peso, por lo que emplean dietas restrictivas y estrictas, conductas purgativas

(vómitos autoinducidos, abuso de laxantes, uso de diuréticos) y presentan una distorsión de la imagen corporal sin conciencia de la enfermedad (Walsh, 2011).

Las alteraciones psicopatológicas que acompañan a este trastorno son: depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad, aislamiento social, con rasgos de personalidad como el perfeccionismo y la necesidad de aprobación. Como consecuencia de la pérdida ponderal significativa estas pacientes presentan alteraciones fisiológicas, principalmente hormonales y metabólicas (Halmi & cols., 2000).

La bulimia nerviosa reconocida en el año 1979 (Russell, 1979) se caracteriza por episodios de atracones en períodos cortos de tiempo con conductas compensatorias (vómitos autoinducidos, uso de laxantes y diuréticos, ejercicio excesivo, dietas restrictivas, consumo de fármacos, ayunos prolongados) se acompañan con sensación de falta de control y con sentimientos de culpa. Las personas afectadas por este trastorno muestran preocupación por el peso; sin embargo, pueden presentar un peso bajo, normal o sobrepeso, además de inseguridad social, dificultad para relacionarse, perfeccionismo, emotividad negativa y presentan mayores tasas en el consumo de sustancias (Fairburn & cols., 2000).

2.3 Trastorno por atracón

Stunkard (1959) denominó trastorno por atracón (TA) a aquel observado en una muestra de pacientes que presentaban obesidad con un síndrome que se caracterizaba por la presencia de episodios de comer compulsivo. El trastorno por atracón ha sido reconocido como una conducta clínicamente relevante de las personas con obesidad por más de cuatro décadas. En mayo del 2013 fue clasificado como uno de los tres trastornos de la conducta alimentaria (además de la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa) (DSM-5, 2013). En relación con el TA, se han demostrado sus diferencias con la bulimia purgativa y se ha determinado que no es un subtipo de obesidad y que frecuentemente se acompaña de sobrepeso y obesidad (Reas y Grilo, 2014).

Es importante señalar que el TA no se asocia con conductas compensatorias inadecuadas como los vómitos, el ayuno, el ejercicio excesivo, etc. (DSM-5, 2013). En la actualidad los criterios para definir este trastorno están descritos en el DSM-5 (tabla 2).

Tabla 2. Criterios de clasificación para el trastorno por atracón de acuerdo con el DSM-5

<p>Episodios recurrentes de atracones. Un episodio de atracón se caracteriza por los dos hechos siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ingestión, en un periodo determinado (p. ej., dentro de un período cualquiera de dos horas), de una cantidad de alimentos que es claramente superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período similar en circunstancias parecidas. 2. Sensación de falta de control sobre lo que se ingiere durante el episodio (p. ej., sensación de que no puede dejar de comer o no se puede controlar lo que se ingiere o la cantidad de lo que se ingiere).
<p>A. Los episodios de atracones se asocian a tres (o más) de los hechos siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Comer mucho más rápidamente de lo normal. 2. Comer hasta sentirse desagradablemente lleno. 3. Comer grandes cantidades de alimentos cuando no se siente hambre físicamente. 4. Comer solo debido a la vergüenza que se siente por la cantidad que se ingiere. 5. Sentirse luego a disgusto con uno mismo, deprimido o muy avergonzado.
<p>B. Malestar intenso respecto a los atracones.</p>
<p>C. Los atracones se producen, de promedio, al menos una vez a la semana durante tres meses.</p>
<p>D. El atracón no se asocia con la presencia recurrente de un comportamiento compensatorio inapropiado como en la bulimia nerviosa y no se produce exclusivamente en el curso de la bulimia nerviosa o la anorexia nerviosa.</p>

El TA constituye el trastorno de la conducta alimentaria que posee la más alta prevalencia según así lo reportado, 2% en hombres y 3.5% en mujeres en comparación con la bulimia nerviosa (0.5% en hombres y 1.5% en mujeres) y la anorexia nerviosa (0.3% en hombres y 0.9% en mujeres) (Kessler & cols., 2013; Supina & cols., 2016).

Los datos provenientes de la Encuesta Mundial de la Iniciativa de la Organización Mundial de la Salud Mental (OMS, 2013) mostraron que la prevalencia del TA fue de 1.4 a 1.9%. Este estudio llevado a cabo en 14 países (entre ellos México) demostró que la edad media de aparición de esta enfermedad es a los 20 años; (Kessler & cols., 2013) recientemente, en un estudio se observó que las mujeres son más propensas que los hombres a presentar TA (Mustelin & cols., 2016). Los individuos afectados por este trastorno presentan una carga económica significativa por la utilización de recursos sanitarios y disminución en la productividad laboral, debido a las comorbilidades que pueden acompañar al TA (Ling & cols., 2016).

2.4 Factores psicológicos asociados a la obesidad y al trastorno por atracón

Se ha explorado que los trastornos psiquiátricos y psicológicos pueden ser predisponentes o consecuencia de la obesidad (Koski & Naukkarinen, 2017). Algunos estudios transversales y prospectivos proponen que la obesidad aumenta el riesgo de presentar depresión y ansiedad, por lo que se ha planteado como una asociación bidireccional. La depresión y la ansiedad elevan el riesgo de presentar comportamientos no saludables, como el incremento en la ingestión calórica, el consumo de alcohol, el tabaquismo y el llevar una vida sedentaria. (Luppino & cols., 2010; De Wit & cols., 2010; Faith & cols., 2011; Preiss & cols., 2013; Mühlig & cols., 2016).

Por otro lado, se ha encontrado evidencia acerca del efecto desencadenante de las emociones negativas que generan angustia y desencadenan atracones en individuos con trastornos de la conducta alimentaria como en el TA y la bulimia nerviosa; este fenómeno no es observado en aquellos pacientes con obesidad que no presentan TA (Agras & Telch, 1998; Chua, Touyz & Hill, 2004; Haedt Matt & quilla, 2011; Leehr y cols., 2015). Hamburger (1951) postuló que la hiperfagia implicaba comer para aliviar sentimientos de ansiedad, enojo y rechazo. Hudson y Williams (1981) determinaron que la conducta de atracón ha sido relacionada con la regulación de emociones en las personas con obesidad. Bekker, van de Merendonk y Mollerus (2004) estudiaron los estados de ánimo asociados con el comer emocional y encontraron que el comer emocional es el resultado de los intentos por regular emociones negativas. Block y cols., (2009) analizaron en una muestra de población estadounidense, el estrés y su relación en cuanto al peso corporal. Estos autores encontraron que dicho comer posee una relación directa entre el estrés y el incremento de peso. Mikolajczyk y cols., (2009) examinaron que algunos individuos en situaciones de tensión emocional refieren consumir alimentos altos en grasa, mientras que en individuos que experimentan síntomas depresivos prefieren alimentos altos en azúcares. Por otro lado, se ha planteado que individuos con un estado emocional estable, tienen la capacidad de mantener el control para tomar decisiones saludables (Collins, 2008). Sin embargo, en individuos con obesidad existe una carencia de estrategias y habilidades para regular el estado emocional y tratan de encontrar satisfacción repetitiva en la ingestión excesiva de alimentos (Christensen & Brooks, 2006; Liberman, Mikolajczyk & cols., 2009).

Masheb y Grilo (2006) estudiaron el estado emocional de individuos con obesidad y trastorno por atracón, encontrándose correlaciones significativas entre los estados emocionales, la frecuencia de atracones y los síntomas depresivos. De acuerdo con Ostrovsky y cols., (2013) existen diferencias en los patrones dietéticos en hombres y mujeres, dado que las mujeres reportan más atracones en estados emocionales de tristeza.

Otro trastorno que se ha asociado a la obesidad y al trastorno por atracón es el síndrome del comer nocturno, el cual fue descrito por Stunkard y cols., (1955). Éste se encuentra clasificado como un trastorno alimentario o de la ingestión de alimentos especificado en el DSM-5. Esta enfermedad se considera como una disfunción en el ritmo circadiano y debe cumplir con dos criterios: al menos el 25% de la ingestión de los alimentos debe de ser después de la cena y que se presenten al menos dos episodios de comer nocturno a la semana (DSM-5, 2013). Además, se ha observado que los individuos con este síndrome presentan mayores síntomas depresivos (Gallant & cols., 2012). La prevalencia del síndrome del comer nocturno (0.4% – 1.6%) es baja y se presenta con mayor frecuencia en población con obesidad (Rand & cols., 1997; Striegel – Moore & cols., 2005). Colles, Dixon y O'Brien (2007) demostraron en un estudio con candidatos a cirugía bariátrica en hombres y mujeres que el síndrome del comer nocturno se relaciona positivamente con el TA, además de que el sexo masculino presentó mayores episodios de comer nocturno. La etiología del síndrome del comer nocturno es desconocida, pero se ha relacionado a estrés y/o depresión (Allison & cols., 2005).

El 76% de los adultos y el 85% de los adolescentes que presentan TA experimentan comorbilidades psiquiátricas tales como ansiedad, depresión y abuso en el consumo de sustancias (Wilfley & cols., 2011).

Las personas con obesidad con y sin TA prefieren alimentos palatables y energéticamente densos, ya que los encuentran muy gratificantes. La evidencia sugiere que hay una susceptibilidad genética para la obesidad, el TA y el comer emocional. Además, el comer emocional parece tener un papel en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad así como en el TA (Turton, Chami & Treasure, 2017).

2.5 Aspectos neurobiológicos del trastorno por atracón

Se ha demostrado que los individuos con TA presentan disminución en la sensibilidad de recompensa y una alteración en regiones asociadas con la impulsividad y la compulsividad. (Hebebrand & cols., 2014; Meule & Gearhardt, 2014, Potenza & Grilo, 2014; Meule, 2015). La

impulsividad es un tipo de conducta que refleja la toma de decisiones precipitadas e incrementa los impulsos relacionados con la recompensa (Dawe & Loxton, 2004). La compulsividad son acciones repetitivas que llevan a obtener algún tipo de recompensa (Dalley & cols., 2011). Este tipo de conductas son observadas en individuos con TA (Galanti & cols., 2007; Duchesne & cols., 2010; Carrard & cols., 2012; Schag & cols., 2013; Wu & cols., 2013; Wu & cols., 2014). En un estudio se evaluaron las escalas de impulsividad de Barratt (BIS -11) y UPPS, en individuos con obesidad y TA. Las puntuaciones más altas en estas escalas se correlacionaron con una mayor ingestión de alimentos, observándose una disminución en el autocontrol y una conducta compulsiva en estos individuos, por lo que el TA se conceptualiza como un trastorno impulsivo-compulsivo (Galanti & cols., 2007; Duchesne & cols., 2010; Danner & cols., 2012; Schag & cols., 2013; Wu & cols., 2013; Fineberg & cols., 2014; Wu & cols., 2014; Hege & cols., 2015).

El perfil neuroconductual observado en el TA incluye la interacción de varias regiones cerebrales, de las cuales el núcleo accumbens se encuentra relacionado con la búsqueda de metas, motivación y la sensibilidad a la recompensa; La corteza prefrontal que se encarga de la función ejecutiva (Miller & Cohen, 2001; Berridge & Kringelbach, 2008; Bromberg-Martin & cols., 2010; Everitt & Robbins, 2013), y la ínsula en la toma de decisiones, la percepción del gusto y la regulación de la alimentación (Naqvi & Bechara, 2010; Small, 2010). Estas regiones pueden relacionarse con el TA, las adicciones y con los trastornos relacionados con el control de impulsos (Hyman & cols., 2006; Li & Sinha, 2008; Greenberg & cols., 2010; Arnsten, 2011; Morein-Zamir & Robbins, 2015).

El núcleo accumbens envía proyecciones al palladio ventral en donde se ha demostrado la presencia de un punto de acceso hedónico en la porción posterior de éste (Smith & cols., 2007). Cada estructura está integrada en el complejo de los circuitos mesocortico-límbicos que implican al hipotálamo lateral, el área ventral tegmental, la corteza prefrontal y la amígdala, observándose liberación de neurotransmisores, incluyéndose a la dopamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y los péptidos opioides (Fibiger & cols., 1988; Kelley & cols., 2002; Zhang & cols., 2003; Rada & cols., 2005).

La obesidad por si sola puede estar relacionada con deterioro cognitivo (Mobbs & cols., 2011). Asimismo, se ha encontrado un déficit en funciones cognitivas en las personas con TA, relacionándose lo anterior con la función en la corteza prefrontal (Boeka & Lokken, 2011).

Estudios neurofisiológicos y de neuroimagen han demostrado cambios en la corteza cerebral y en el cuerpo estriado relacionado al TA (Smith & cols., 2007). Karhunen y cols., (2000) identificaron un aumento en el flujo sanguíneo cerebral en la corteza prefrontal en respuesta a estímulos alimentarios en mujeres con obesidad y TA, mientras que las mujeres con un IMC normal no mostraron cambios en esta región. Por otra parte Balodi y cols., (2013) encontraron una disminución en la corteza prefrontal, ventromedial, corteza frontal inferior y la corteza insular, en individuos con obesidad y TA durante el procesamiento anticipado de recompensa en comparación con los individuos con obesidad sin TA. La dopamina es un neurotransmisor catecolaminérgico que integra señales metabólicas con circuitos que apoyan funciones cognitivas, perceptivas y apetitivas involucradas en la alimentación. Diversos estudios observaron que dietas altas en grasas saturadas y azúcares producen un cambio en la función de la dopamina, al activar NF-KB que tiene una interacción directa con *ANKK1*, lo que genera un incremento en la expresión de las citocinas, activando el factor de crecimiento neural (NFG) el cual es un potente inductor de *DRD2* (Avena, Rada & Hoebel., 2008; Cone & cols., 2013; Cansell & cols., 2014; Adams & cols., 2015; Hryhorczuk & cols., 2016; Sun, Luquet & Small, 2017).

La neurotransmisión dopaminérgica se encuentra relacionada con aspectos motivacionales y dependientes de la búsqueda de alimentos en el núcleo accumbens, observándose un aumento de la impulsividad, que se correlaciona con la disminución en los niveles de *DRD2* en el área ventral tegmental y en el mesencéfalo, produciendo una mayor liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Buckholtz & cols., 2010).

Se ha relacionado que el TA y la búsqueda de drogas comparten características de comportamiento similares, como la pérdida de control sobre el consumo, la tolerancia, la búsqueda compulsiva de la sustancia, así como el síndrome de abstinencia cuando los alimentos o las sustancias no se encuentran disponibles. Lo anterior se debe a dos principales tendencias en el comportamiento: el fenómeno de “gateway” (puerta de entrada) en el que los atracones promueven la ingestión de otra sustancia (Majuri & cols., 2016). Avena y cols., (2004) demostraron que las ratas que recibían una dieta alta en azúcar consumían más etanol que los grupos control. El fenómeno “cross sensitization” (sensibilización cruzada) es el aumento o exageración de algunas conductas que están asociadas al consumo de una sustancia. Lo anterior, conduce a un estado de mayor sensibilidad a otra sustancia de mayor duración. Avena

y Hoebel (2003) observaron que las ratas que tenían atracones de azúcar, fueron más sensibles a las anfetaminas. Estos fenómenos explican que hay un aumento en el receptor de dopamina D1 en el núcleo accumbens (Nestler 2005; Smith & cols., 2013; Unterwald, Kreek & Cuntpay, 2001).

El desarrollo de la conducta adictiva se caracteriza por la pérdida de flexibilidad en el comportamiento. La activación del *DRD2* promueve la expresión de la flexibilidad de responder después del desarrollo de la conducta si es habitual o compulsiva. (Holroyd cols., 2015).

Se ha estudiado que la relación de la alimentación exagerada que conduce a obesidad puede llegar a alterar la función dopaminérgica, induciéndose alimentación compulsiva y deficiencias neurocognitivas (Smith & cols., 2017).

2.6 Gen *ANKK1*

Existen polimorfismos funcionales que se han asociado al TA (Bevilacqua & Goldman, 2013; Davis & cols., 2009; Hess & cols., 2013) y con otros trastornos psiquiátricos, sin embargo, es probable que ningún gen sea el responsable único de éstos. Se ha postulado que se encuentran involucrados múltiples genes que interactúan con factores ambientales para el desarrollo del TA, entre ellos se encuentra el gen *ANKK1* (Cyders & Smith, 2008; Davis & cols., 2009; Davis & cols., 2012; Danner & cols., 2012).

El gen *ANKK1* se encuentra localizado en el cromosoma 11q23.2 (Manning & cols., 2002), está constituido por 8 exones que codifican para una proteína de 765 aminoácidos. Se ha descrito que este gen se encuentra río abajo al gen del *DRD2* y pertenece a la familia de proteínas implicadas en vías de transducción de señal. La proteína ANKK1 que es una cinasa formada por un solo dominio de serina/treonina presenta 11 unidades de repetición de anquirina bien conservados (y uno divergente), los cuales se encuentran codificados por el exón 8 (ANKK1, ID: 255239) (Neville y cols., 2004) El gen *ANKK1*, no contiene una señal de poliadenilación clásica (AATAAA) corriente abajo de esta región de codificación (Neville y cols., 2004).

La proteína ANKK1 pertenece a una familia de proteínas receptoras de interacción de quinasas que sirven como sensores del estrés celular y activan respuestas a factores ambientales, incluyéndose la ingestión de nutrimentos mediante la activación de factores de transcripción, como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B

activadas (NF- κ B) (Meylan & Tschopp, 2005). En el análisis *in silico* propuesto para la interacción de la proteína ANKK1, se encontraron vías relacionadas con respuestas inflamatorias, incluyéndose NF- κ B que promueve la liberación del factor de crecimiento neural (NGF) (Kotlyar & cols., 2015; Sun, Luquet & Small, 2017).

Una de las variantes más estudiadas es el SNP rs1800497 relacionada con la señalización de la dopamina y con la obesidad. Originalmente, se creía que se localizaba en el gen *DRD2* debido a su proximidad con éste (Love & cols., 2012; Shumay & cols., 2012). Sin embargo se localiza en el exón 8 del *ANKK1*, 10 kb río abajo de *DRD2* constituyendo un gen adyacente e independiente (Gluskin & Mickey, 2016).

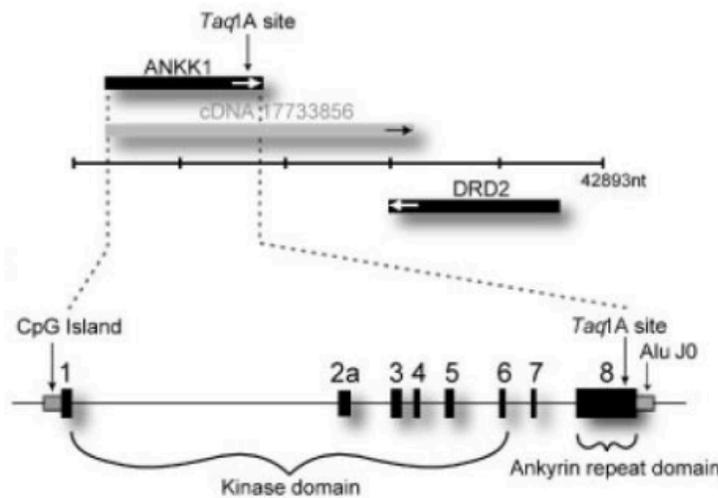


Figura 1. Estructura del gen *ANKK1*. Ubicación del polimorfismo rs1800997 (Tomado de Neville M J, Johnstone E C, Walton R T. (2004) Identification and characterization of *ANKK1*: a novel kinase gene closely linked to *DRD2* on chromosome band 11q23.1. Hum Mutat. 23: 540 – 545

Taq1A (rs1800497) es un polimorfismo que se encuentra en el exón 8 G/A (p. Glu713Lis) provocando un cambio de un aminoácido ácido a un aminoácido básico. Se ha propuesto que ésta sustitución afecta la especificidad de unión al sustrato alterando la expresión del *DRD2*. (Neville & cols., 2004). En los seres humanos se encuentran tres variantes: A/A (Lis/Lis), A/G (Lis/Glu) y G/G (Glu/Glu), habiéndose detectado mediante enzimas de restricción el alelo menor denotado como A y el alelo mayor G (Blum & cols., 1990).

El primer estudio realizado en esta variante se llevó a cabo en tejido cerebral en sujetos alcohólicos y no alcohólicos. En dicho estudio, se observó que el alelo A1 (A) se asoció al abuso de alcohol, sugiriéndose que este alelo se asocia a un déficit de recompensa (Blum & cols., 1990).

Estudios de análisis de secuencia de genoma completo (GWAS) y de genes candidato reportaron que el 30% de la población europea, el 60% de la población asiática y 41% de la población africana (Hap Map y 1000 Genomes) presentan una o dos copias del alelo A1 (Pohjalainen & cols., 1998; Thompson & cols., 1997; Ritchie & Noble., 2003). Con respecto, al A1 otros estudios revelaron que los portadores de este alelo presentan el riesgo a tener un mayor IMC, una mayor circunferencia de cintura, un IMC más alto lo cual se ha asociado con un menor número de receptores de dopamina en el cerebro (Neville & cols., 2004; Smith & cols., 2017).

Además de la obesidad, el alelo A1 está relacionado con una disminución en la densidad del *DRD2* siendo lo anterior un factor de riesgo para el abuso de sustancias, alcoholismo, tabaquismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y un factor de riesgo para la presencia de trastornos de la alimentación (Comings & cols., 1993; Noble & cols., 1994; Gelernter & cols., 2006; Dick & cols., 2007; Huang & cols., 2009).

Bauer (2014) demostró la asociación en forma significativa de incrementos en el IMC con el polimorfismo Taq1A. Por otro lado, Davis y cols., (2012) encontraron una mayor frecuencia en el alelo A1 en una muestra de individuos con obesidad, al compararlos con individuos con obesidad y trastorno por atracón, a pesar de que el IMC fue similar en ambos grupos (IMC 38,7 y 38,6 kg/m²). Por otro lado, en los individuos que presentan obesidad y son portadores del alelo A1, éste puede ser un factor de riesgo para incrementar el peso y la impulsividad (Benton & Young, 2016).

Un estudio en población mexicana analizó la asociación del polimorfismo Taq1A con el consumo de alcohol en grupos indígenas amerindios (nahuas y huicholes) y grupos mestizos (Tepic, Nayarit y Guadalajara, Jalisco). En éste estudio se encontró que el consumo de alcohol se asoció al genotipo A/A en los mestizos (Tepic, Nayarit y Guadalajara, Jalisco); sin embargo, el alelo A fue el alelo predominante en los grupos indígenas y hasta el momento es el de mayor frecuencia que se ha documentado en el mundo (Panduro & cols., 2017).

Bauer (2014) identificó otro polimorfismo que se encuentra alejado del gen *DRD2*. La variante rs17115439 se asoció con el incremento en el IMC en una muestra de 84 mujeres entre 18 y 20 años de edad. Además, examinó la función cognitiva mediante el potencial evocado P3 con electroencefalografía (PET), el cual consiste en una exploración neurofisiológica, observándose una disminución cognitiva en las mujeres que incrementaron de peso. Por otro

lado, se ha asociado el alelo G del rs4938012 del *ANKKI* con la presencia de alteraciones en el sueño y con sobrepeso (Chan y cols., 2014).

Algunos investigadores han sugerido que el SNP rs1800497 se encuentra en desequilibrio de ligamiento con otros SNP's del gen *ANKKI* y *DRD2* causando una disminución en la actividad dopaminérgica, impidiéndose la expresión y/o señalización del *DRD2* (Davis & cols., 2009; Doehring & cols., 2009).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un trastorno multifactorial, que refleja la compleja interacción de los genes, el medio ambiente y el estilo de vida. Esta enfermedad, constituye un problema de salud de grandes proporciones, particularmente en nuestro país, en donde el incremento en su prevalencia ha sido muy grande en las últimas décadas, de acuerdo con los datos estadísticos más recientes. Dicha entidad *per se* y por las comorbilidades que a su vez condiciona, incrementa sustancialmente el gasto en salud, considerándose que el resultado de los costos anuales de atención de salud derivados de la obesidad y de sus complicaciones representa y sobre todo representará, costos prohibitivos que crearán crisis en los sistemas de salud en los años por venir (Ryan, 2009; Voelker, 2012).

El TA ha sido clasificado en el DSM-5 como un trastorno de la conducta alimentaria y no como un subtipo de obesidad (como anteriormente era considerado), muchos sujetos que presentan obesidad tienen TA y actualmente es el trastorno de la conducta alimentaria con mayor prevalencia, además se ha asociado con otros trastornos mentales como depresión, ansiedad generalizada, entre otros (Koski & Naukkarinen, 2017). Estudios sobre la conducta alimentaria en padres y en gemelos idénticos han sugerido que una parte (45%-60%) de ésta se debe a factores genéticos. Se han demostrado asociaciones entre polimorfismos del gen *ANKKI* y adicciones al alcohol y a la nicotina; se ha señalado la asociación de incrementos en el IMC con el polimorfismo Taq1A (Chan y cols., 2014).

A pesar del reconocimiento del TA como un trastorno de la conducta alimentaria en el DSM-5, se ha indicado que es necesario llevar a cabo un mayor número de estudios de esta entidad patológica con el fin de optimizar tanto el diagnóstico como el tratamiento (Amianto y cols., 2015). El estudio completo del gen *ANKKI* en pacientes con obesidad con y sin TA podría permitir dilucidar porqué algunos sujetos con obesidad presentan TA y otros no lo

tienen, pudiéndose hacer el diagnóstico desde edades tempranas, con lo cual se podría optimizar el manejo y disminuir las posibles complicaciones.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen mutaciones en el gen *ANKK1* en pacientes con obesidad y TA, en relación con los pacientes que presentan obesidad sin TA?

5. JUSTIFICACIÓN

La obesidad constituye un gran problema de salud en nuestro país. Algunas personas con obesidad presentan TA, el cual ha sido clasificado como un trastorno de la conducta alimentaria cuyo manejo es diferente al de la obesidad sin dicho trastorno. Estudios recientes demuestran la asociación de algunos polimorfismos del gen *ANKK1* con el incremento ponderal; sin embargo, no se ha llevado a cabo ningún estudio donde se realice la secuenciación completa (región promotora, exones e intrones) de dicho gen, ni tampoco se han comparado los hallazgos moleculares en personas con obesidad con y sin la presencia de TA. Con base en lo anterior y en caso de alcanzarse el objetivo propuesto, se poseerá un mayor conocimiento de esta entidad patológica, lo cual permitirá un mejor entendimiento de dicho padecimiento y el desarrollo de intervenciones terapéuticas más oportunas, específicas y de mayor calidad.

6. OBJETIVO

Identificar la presencia de mutaciones en el gen *ANKK1*, mediante la secuenciación completa del gen, en sujetos con obesidad con y sin trastorno por atracón, con el fin de determinar si existe relación entre los hallazgos genéticos y dichas patologías.

6.1 Objetivos particulares

- Estimar si existe diferencia en el peso, talla, IMC y porcentaje de grasa de los pacientes con obesidad con y sin TA.
- Identificar las psicopatologías que se encuentran con mayor frecuencia en la obesidad con y sin TA.

7. HIPÓTESIS

Existe una relación en la presencia de mutaciones en el gen *ANKKI* en sujetos con obesidad con y sin trastorno por atracón.

8. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1 Tipo de estudio

Es un estudio exploratorio y transversal.

8.2 Sujetos

El presente estudio se llevó a cabo en una población de 150 individuos en total.

Se captaron 50 pacientes con obesidad 25 de ellos con TA y 25 sin TA, pertenecientes a la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). Asimismo, se incluyeron 100 sujetos control (IMC normal) que fueron captados en el Departamento de Medicina Transfusional (banco de sangre) del INCMNSZ.

En todos los sujetos se determinó el IMC. El diagnóstico de TA y otros trastornos psicopatológicos fueron realizados por la psiquiatra de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del INCMNSZ, mediante entrevistas semiestructuradas cara a cara (Anexos 4,5,6), basadas en los criterios propuestos en el DSM-5 (tabla 2).

En los sujetos del grupo control se llevó a cabo el cuestionario SCOFF para descartar la presencia de algún trastorno de la conducta alimentaria (anexo 7).

8.3 Criterios de inclusión (sujetos con obesidad sin TA)

1. Sujetos masculinos o femeninos mayores de 18 años
2. Mestizos mexicanos (todos los abuelos nacidos en México)
3. Obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) de más de 5 años de evolución
4. Otorgar su consentimiento informado por escrito
5. Porcentaje de grasa $>30\%$

8.4 Criterios de inclusión (sujetos con obesidad con TA)

1. Sujetos masculinos o femeninos mayores de 18 años
2. Mestizos mexicanos (todos los abuelos nacidos en México)
3. Obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) de más de 5 años de evolución

4. Porcentaje de grasa >30%
5. Cumplir con todos los criterios establecidos en el DSM-5 para el diagnóstico de TA
6. Otorgar su consentimiento informado por escrito

8.5 Criterios de inclusión de los controles

1. Sujetos masculinos o femeninos mayores de 18 años
2. Mestizos mexicanos (todos los abuelos nacidos en México)
3. Índice de masa corporal normal (18.5-24.9 kg/m²)
4. Otorgar su consentimiento informado por escrito

8.6 Criterios de exclusión (sujetos con obesidad sin TA)

1. Obesidad de inicio en los primeros 5 años de vida
2. Haber presentado algún otro trastorno de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa o bulimia nerviosa)

8.7 Criterios de exclusión (sujetos con obesidad con TA)

1. IMC <30 kg/m² con porcentaje de grasa corporal <30%
2. Obesidad de inicio en los primeros 5 años de vida
3. No cumplir con todos los criterios establecidos en el DSM-5

8.8 Criterios de exclusión de los controles

1. Que hayan presentado algún trastorno de la conducta alimentaria
2. Haber presentado obesidad

8.9 Criterios de eliminación

1. Imposibilidad para tomar la muestra sanguínea
2. Decidir retirarse del estudio

8.10 Consideraciones éticas

Todos los procedimientos propuestos en este protocolo tienen su fundamento en las normas éticas vigentes en nuestro país, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en la Declaración de Helsinki.

Para la realización de este estudio, se obtuvo la aprobación de las Comisiones de Investigación y Ética de las instituciones participantes. Se invitó a participar a aquellos sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión. A todos los participantes que aceptaron ingresar

al protocolo, se les explicó ampliamente el propósito y el fin del estudio y se les dio a firmar una carta de consentimiento informado (anexo 1 y 2).

Las tablas de resultados que derivaron de este proyecto fueron almacenadas bajo llave en un archivero exclusivo para este proyecto, el cual es manejado por los investigadores responsables.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En éste caso no fue necesario llevar a cabo una estimación de tamaño muestral ya que en este proyecto originalmente se planteó la búsqueda de mutaciones y no de polimorfismos, mediante la secuenciación del gen *ANKK1* que incluye la región promotora, los 8 exones y parte de los intrones que flanquean a los exones, en todos los sujetos a estudiar.

9.1 Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas con distribución normal se obtuvieron las medias y la desviación estándar. Se realizó la prueba *t de Student* para calcular el valor de significancia de los valores antropométricos utilizando *IBM SPSS Statistic 20*.

Para determinar el equilibrio de Hardy Weinberg (EHW) de las frecuencias genotípicas se utilizó la prueba chi cuadrada.

Se comparó a los individuos con obesidad con TA con individuos con obesidad sin TA, de acuerdo con el genotipo de los polimorfismos encontrados. Con el fin de determinar si había asociación de los alelos o de los genotipos, se calculó la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza al 95%, utilizando *IBM SPSS Statistic 20*, se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

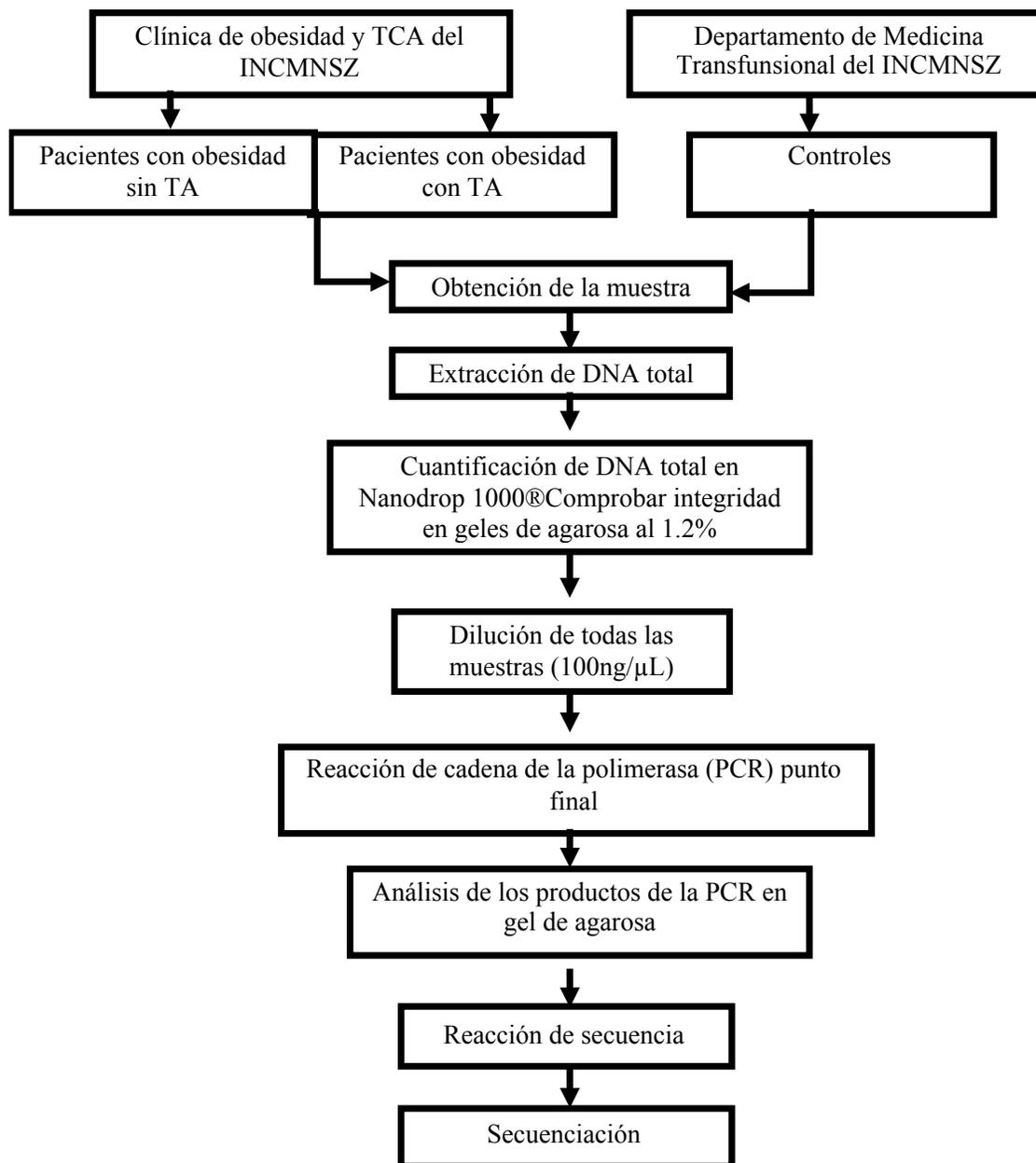
Asociación de los polimorfismos del gen *ANKK1* y controles:

Se comparó a individuos con obesidad con y sin TA, con aquellos individuos con un IMC normal en los polimorfismos encontrados en el exón 2 y en el exón 8 (ver resultados). Con el fin de determinar si había asociación de los alelos o de los genotipos, se calculó la RM y el intervalo de confianza al 95%, utilizando *IBM SPSS Statistic 20*, se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Se calculó el poder estadístico para cada uno de los polimorfismos utilizando el software Quanto (<http://hydra.usc.edu/GxE/>).

10. MÉTODOS

14.1 Diagrama metodológico



10.2 Recolección de datos

En los pacientes con obesidad, se determinaron el peso, la estatura y el porcentaje de grasa mediante un analizador de composición corporal por bioimpedancia de la marca seca mBCA. En los sujetos con IMC normal, se determinó el peso mediante una báscula

regularmente calibrada y la estatura mediante un estadímetro. El IMC fue calculado con la siguiente fórmula: peso corporal (Kg) entre la estatura (expresada en m²) de acuerdo con las directrices de la OMS (tabla 1).

Una vez que se cumplieron los criterios de inclusión, los sujetos fueron invitados a participar en el estudio. Aquellos que aceptaron la invitación, dieron su consentimiento informado por escrito (anexo 1 y anexo 2), después de que se les explicó con detalle los objetivos y las características del estudio.

10.3 Extracción de DNA

Se procedió a la toma única de una muestra de 3 mL de sangre de cada participante para la extracción del DNA.

Se extrajo el DNA de los leucocitos de sangre periférica de acuerdo con la técnica descrita por John y cols. (1991) con algunas modificaciones: brevemente, la sangre se depositó en tubos de 5 mL que contenían etilen diamino tetra acetato disódico (EDTA) 0.5M, pH 8, como anticoagulante. Las muestras fueron colocadas en hielo agregándoseles sacarosa-tritón 2X (Sacarosa 0.64M, Trizma-base 0.02M, MgCl₂ 0.01M y Tritón 100X al 2%) y agua desionizada (ddH₂O). Los leucocitos se separaron por centrifugación y se decantó el sobrenadante hasta que se obtuvo un botón nuclear. Para lisar los leucocitos se añadió un amortiguador de lisis nuclear, pH 8.2, (Trizma-base 10 mM, NaCl 400 mM y Na₂EDTA 2mM), sulfato dodecílico sódico (SDS) al 20% y Proteinasa K [20 mg/mL]. Se dejó incubar por 14 h a 37°C y se adicionó después de dicho lapso NaCl saturado y se centrifugó. El sobrenadante fue transferido a tubos de 1.5 mL y el DNA se precipitó con dos volúmenes de etanol absoluto y se agitó por inversión. Posteriormente, el DNA se lavó en etanol frío al 70%, se dejó secar a temperatura ambiente y fue resuspendido en ddH₂O, almacenándose a -20°C para su análisis posterior.

Se determinó la concentración del DNA por espectrofotometría. Para conocer la calidad de las muestras se llevó a cabo una electroforesis en gel de agarosa al 1.2% (apéndice, figura 2).

10.4 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) punto final

Para llevar a cabo la PCR para la amplificación de cada uno de los 8 exones que conforman el gen *ANKKI*, se preparó una reacción estándar de 25µl, la cual contiene un amortiguador a una concentración final de 1X, Tris 20mM, HCl 50mM, iniciadores 0.2µM,

dNTPs 0.2µM, MgCl₂ 1.5mM, Taq Polimerasa 1U/µl y 100 ng de DNA. La secuencia de los oligonucleótidos para la amplificación de cada uno de los 8 exones del gen *ANKK1*, el tamaño de los fragmentos del producto amplificado, así como las temperaturas de alineamiento se muestran en la tabla 3. Los oligonucleótidos fueron diseñados con el programa *Primer 3* [(v. 0.4.0): <http://fodo.wi.mit.edu/>]. Debido al tamaño del exón 8 (1,981 pb) y con el fin de amplificar y secuenciar todo el exón, se diseñaron 5 pares de oligonucleótidos.

Tabla 3. Secuencia de oligonucleótidos derivados de los 8 exones del gen *ANKK1*

Fragmento	Secuencia de los Oligonucleótidos	Tamaño del Fragmento	Ta, °C
ANKK1-e1	F: 5'- GGGCTCATGTCTGGGATTT -3' R: 5'- CAAACTCAGCCCCTCCTT -3'	476	60°
ANKK1-e2	F: 5'- TCAGCTGGTTGCTGTAGTAATG -3' R: 5'- GAGGCAACCCTCAAGTGAAA -3'	408	60°
ANKK1-e3	F: 5'- GCCAAGACCATCCAGATAGTAAG -3' R: 5'- GGGCTACAGTTCACACAGTC -3'	516	62°
ANKK1-e4	F: 5'- GGGTGATCTTGGATGTTCAACTA -3 R: 5'- GAGGAATCCCTGAAGAGAATACAG' -3'	246	63°
ANKK1-e5	F: 5'- TGTTGGGATCCTCAGAGC -'3 R: 5'- GGGCACTGGATAAGCAC -3'	263	63°
ANKK1-e6	F: 5'- TTTGGGAGACAGGAATGTTAGG -3' R: 5'- TCCAGCTTAGCATGACCATAAG -3'	260	63°
ANKK1-e7	F: 5'- GGATAAAGGTTTCCCAGGATAGG -3' R: 5'- AAGGACACAGACTTGAAAGGG -3'	390	62°
ANKK1-e8A	F: 5'- ATTGGCTAAGGTCGGGGGAT -3' R:5'- AACCTCACCTGCTCCACACT -3'	450	64°
ANKK1-e8B	F: 5'- TCCCGAGAGATGAGGAACTGT -3' R: 5'- GCAGCTTGACCAGGCTAACA -3'	489	62°
ANKK1-e8C	F: 5'- CTTTGAGAATGTGGCACGGC -3' R: 5'- TCTCTGCCAGCAGATGGATG -3'	428	63°
ANKK1-e8D	F: 5'- ATCTAGCAGCCTACAAGGGC -3' R: 5'- GTGCAGCTCACTCCATCCTG -3'	388	64°
ANKK1-e8E	F: 5'- CTCAAGGGCAACACAGCCAT -3' R: 5'- CGTGAGCCACCACGGC -3'	226	63°

Ta: Temperatura de alineamiento

Todas las reacciones se llevaron a cabo en un termociclador, con un ciclo de desnaturalización a 94°C/5 min, 30 ciclos de 94°C/1 min, TM/1 min y 72°C/1 min y un ciclo de extensión a 72°C/5 min. Posteriormente, se verificaron los productos de la PCR en una

electroforesis en geles de agarosa (apéndice, figura 3).

El análisis de los productos de la PCR se llevó a cabo en un gel de agarosa, en el cuál se empleó un marcador de peso molecular de 100 pb; asimismo, se incluyó un control positivo y un control negativo (la reacción de la PCR sin DNA).

10.5 Secuenciación

Previa a la secuenciación, las muestras de DNA amplificadas se purificaron con un estuche comercial (QIAEX II, Gel Extraction Kit 500). La secuenciación automatizada también se realizó con un estuche comercial (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit), añadiéndosele el templado, los oligonucleótidos (5') y ddH₂O para un volumen final de 20µl. Se llevó a cabo la PCR de cada una de las reacciones de secuenciación, con las temperaturas de desnaturalización, alineamiento y extensión de acuerdo a las indicaciones del proveedor. Al finalizar la PCR, se procedió a la purificación de los productos mediante columnas de Centri-Sep. Las muestras fueron resuspendidas en amortiguador de carga, se desnaturalizaron y se colocaron en hielo. Finalmente, las muestras se analizaron en un secuenciador automático.

10.6 Revisión de expedientes

Con el fin de identificar que psicopatologías se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes con obesidad con y sin TA, se llevó a cabo una revisión del expediente de cada uno de los pacientes. La psiquiatra de la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria del INCMNSZ, estableció el diagnóstico de las psicopatologías aplicando una entrevista clínica cara a cara (anexo 4, 5 y 6), en base a los criterios diagnósticos del DSM-5. Las psicopatologías se registraron en una base de datos.

11. RESULTADOS

Se estudiaron 150 individuos: 25 pacientes con obesidad con TA y 25 pacientes con obesidad sin TA que acudieron a la Clínica de Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria, así como 100 individuos con un IMC normal, los cuales fueron captados en el Departamento de Medicina Transfusional del INCMNSZ.

11.1 Características antropométricas en los pacientes con obesidad con y sin TA

Las características generales de los pacientes con obesidad se muestran en la tabla 4. Con base en los resultados de la prueba *t* de *student* se observó que las mujeres con obesidad y TA presentaron mayor peso, índice de masa corporal y porcentaje de grasa al compararlas con las

mujeres con obesidad sin TA. En los hombres no se observó diferencia significativa entre los dos grupos (tabla 4). Las características generales de los controles se muestran en la tabla 5.

Tabla 4. Características generales de las mujeres y hombres con obesidad con y sin TA

	Mujeres con obesidad sin TA n= 13	Mujeres con obesidad y TA n=16	P	Hombres con obesidad sin TA n= 12	Hombres con obesidad y TA n=9	P
Edad (años)	45.0 ± 10.4	42.6 ± 11.2	0.56	37.7 ± 11.2	36.5 ± 14.0	0.83
Peso (Kg)	96.1 ± 14.5	112.4 ± 21.9	0.03	118.3 ± 26.2	123.5 ± 25.4	0.65
Estatura (m)	1.59 ± 0.08	1.60 ± 0.06	0.79	1.71 ± 0.10	1.72 ± 0.07	0.90
IMC (Kg/m ²)	37.5 ± 4.4	43.3 ± 7.02	0.01	39.6 ± 5.6	41.2 ± 6.1	0.53
% Grasa	41.0 ± 2.29	45.4 ± 3.4	0.00	37.3 ± 3.0	39.0 ± 3.9	0.28

Los valores mostrados representan la media y la desviación estándar. TA: Trastorno por atracón

Tabla 5. Características generales de los controles

	Mujeres n= 68	Hombres n=32
Edad (años)	29 ± 9	29 ± 8
IMC (Kg/m ²)	22.07 ± 1.60	23.30 ± 1.37

Los valores mostrados representan a la media y la desviación estándar.

11.2 Psicopatologías en pacientes con obesidad con y sin TA

Con la revisión del expediente clínico de cada uno de los pacientes con obesidad con y sin TA, se observó que la ansiedad generalizada se presentó con mayor frecuencia en el grupo de los pacientes con obesidad y TA (48%) al compararlo con el grupo de obesidad sin TA (12%); de igual forma, la depresión en el grupo de obesidad y TA (44%) fue mayor que lo observado en el grupo de obesidad sin TA (16%). Es importante señalar que solo se tomó en cuenta el diagnóstico de depresión y no los síntomas. En cuanto al síndrome del comer nocturno éste solo se encontró en el grupo de los pacientes con obesidad y TA (32%). Por otro

lado, el comer emocional fue mayor en el grupo de obesidad con TA (52%) que en el grupo de obesidad sin TA (20%). Se observaron otros síntomas psicológicos en menor frecuencia en ambos grupos, entre ellos insatisfacción corporal, conductas restrictivas y alexitimia (14%) (Figura 4).

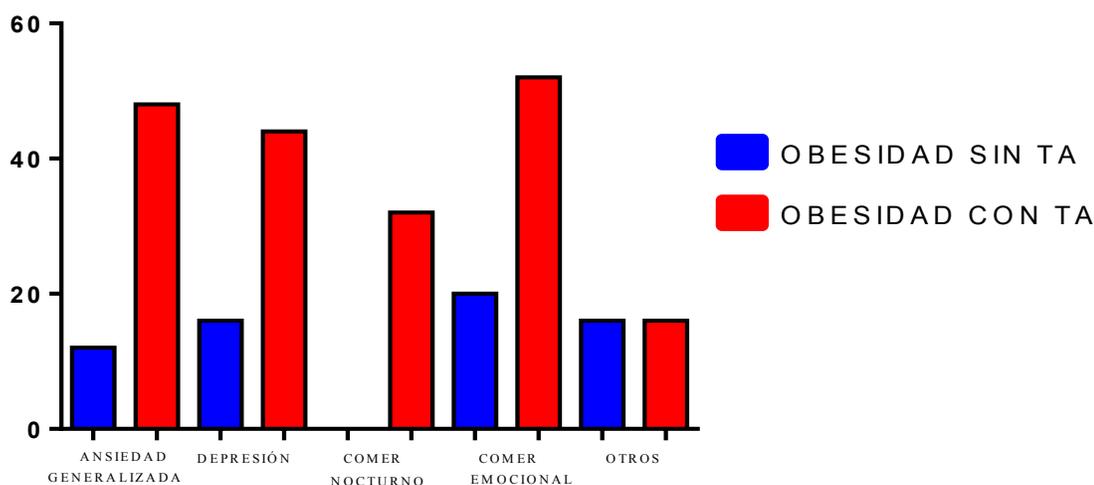


Figura 4. Frecuencia de las psicopatologías en sujetos con obesidad con y sin TA

11.3 Estudios moleculares

En todos los sujetos se extrajo el DNA de los leucocitos de sangre periférica y se determinó la concentración y pureza por espectrofotometría. Las concentraciones del DNA fueron adecuadas para poder llevar a cabo la PCR y se observó que el rango de pureza de todas las muestras fue óptimo. Asimismo, se evaluó la calidad de todas las muestras, mediante una electroforesis en gel de agarosa al 1.2%, observándose que todas las muestras de DNA se encontraban íntegras (apéndice, figura 2).

En ambos grupos de pacientes con obesidad con y sin TA, se llevó a cabo, tanto la amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como el análisis de la secuencia de todos los exones del gen *ANKKI*. Con la técnica de la PCR no se encontraron deleciones de los exones analizados, observándose en todos los casos que el tamaño de los productos amplificados del DNA fue el esperado de acuerdo al marcador de peso molecular para cada uno de los exones estudiados del gen *ANKKI* (apéndice, figura 3). Posterior a la amplificación de los 8 exones, se llevó a cabo la purificación los mismos y se procedió al análisis de la secuencia.

No se encontraron mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en los sujetos estudiados; sin embargo, observamos tanto en el grupo de individuos con obesidad y TA como en el grupo sin TA, la presencia de diversos polimorfismos (SNP's) en los exones 2, 5, 6 y en el exón 8. De acuerdo con la página de NCBI Reference Sequence: NG_012976.1 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>), todos estos SNPs, ya están descritos. En la figura 5, se muestran ejemplos de electroferogramas de los exones 2 y 8.

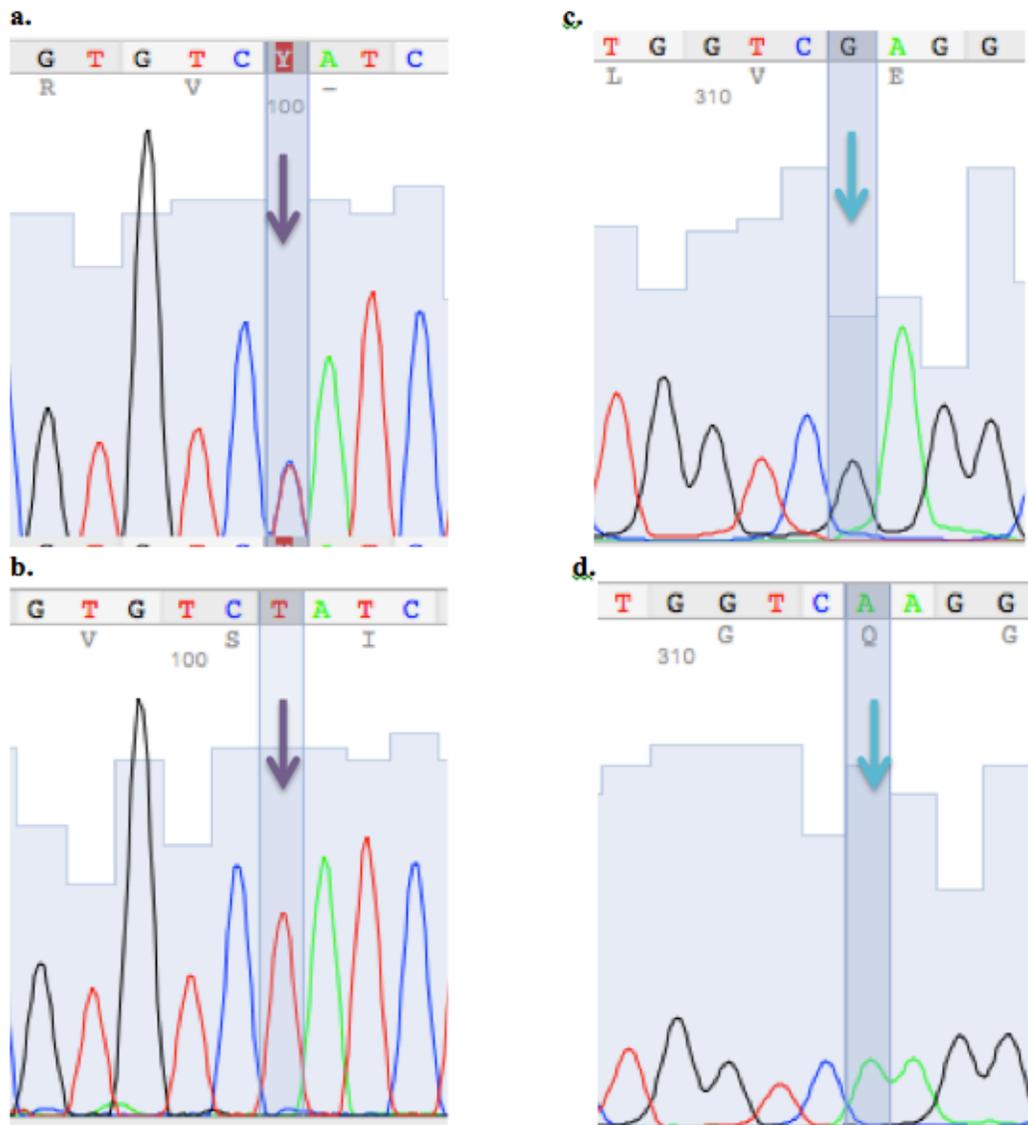


Figura 5. Electroferogramas de los exones 2 y 8. Panel a y b muestran un ejemplo de una variante genética heterocigota (T/C) y homocigota (T), respectivamente del rs17115439 del exón 2. En el panel c y d se muestra la variante wild type (G) y la variante homocigota (A) del rs1800497 del exón 8.

Se realizó la prueba del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) para todos los polimorfismos tanto para el grupo de sujetos con obesidad sin TA, como de los sujetos con obesidad con TA, obteniéndose para todos los casos una $P > 0.05$, con lo cual se puede observar que todos los SNPs se encuentran en equilibrio. De acuerdo con esos resultados, se procedió a calcular las frecuencias genotípicas y alélicas de cada uno de los SNPs (tabla 6).

Tabla 6. Distribución de los alelos y de los genotipos de los polimorfismos observados en los exones 2, 5, 6 y 8

SNP	Genotipo	Pacientes sin TA (N=25) N (%)	Pacientes con TA (N=25) N (%)
Exón 2 rs17115439	T/T	7 (28)	10 (40)
	C/T	15(60)	12 (48)
	C/C	3 (12)	3 (12)
	Frecuencia alélica C	42%	36%
	T	58%	64%
Exón 2 rs4938013	A/A	16 (64)	18 (72)
	C/A	7 (28)	6 (24)
	C/C	2 (8)	1 (4)
	Frecuencia alélica C	22%	16%
	A	78%	84%
Exón 5 rs7118900 p. Ala 239 Thr	G/G	10 (40)	9 (36)
	G/A	8 (32)	8 (32)
	A/A	7 (28)	8 (32)
	Frecuencia alélica G	56%	52%
	A	44%	48%
Exón 6 rs11604671 p. Gly 318 Arg	G/G	17 (68)	18 (72)
	G/A	7 (28)	5 (20)
	A/A	1 (4)	2 (8)
	Frecuencia alélica G	82%	82%
	A	18%	18%
Exón 8 rs4938016 p. Gly 442 Arg	G/G	2 (8)	3 (12)
	G/C	9 (36)	10 (40)
	C/C	14 (56)	12 (48)
	Frecuencia alélica C	74%	68%
	G	26%	32%
Exón 8			

rs2734849 p. His 490 Arg	A/A	17 (68)	18 (72)
	A/G	7 (28)	5 (20)
	G/G	1 (4)	2 (8)
Frecuencia alélica	A	82%	82%
	G	18%	18%
Exón 8 rs2734848	C/C	0	0
	C/T	4 (16)	5 (20)
	T/T	21 (84)	20 (80)
Frecuencia alélica	T	92%	90%
	C	8%	10%
Exón 8 rs1800497 p. Glu 713 Lis	A/A	14 (56)	6 (24)
	A/G	10 (40)	12 (48)
	G/G	1 (4)	7 (28)
Frecuencia alélica	A	76%	48%
	G	24%	52%

EHW= para todas las variantes se obtuvo una $P > 0.05$

11.4 Relación entre los hallazgos genéticos en los sujetos con obesidad con y sin TA

El análisis de asociación mostró significancia estadística solo para el polimorfismo rs1800497 localizado en el exón 8, encontrándose que el alelo G aumenta 4 veces el riesgo de presentar TA bajo un modelo aditivo (tabla 7).

Tabla 7. Modelo de asociación para el rs1800497

Exón 8D rs1800497	Tomando el alelo G	Modelo Aditivo [AA] vs [AG + GG]
RM	3.43	4.03
IC 95%	[1.46-8.05]	[1.20 – 13.52]
P	0.003	0.020

RM= Razón de Momios, IC= Intervalo de confianza

Debido a que se encontraron diversos polimorfismos en la secuencia del gen *ANKK1* y con el fin de identificar si la frecuencia de estos cambios era diferente a las frecuencias alélicas reportadas en diferentes grupos étnicos descritos en el “Hap Map” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) (apéndice, tablas 10 -17), se procedió a realizar la comparación de cada uno de estos SNPs. Se pudo observar que las frecuencias de los alelos ancestrales y polimórficos del rs17115439 y rs4938013, ambos en el exón 2 y el rs1800497 del exón 8, en

nuestra población son diferentes a lo reportado en 3 grupos étnicos que han sido descritos hasta la fecha (caucásicos, asiáticos y mexicanos nacidos en Los Ángeles, USA).

Con base en esas diferencias, fue necesario genotipificar esos tres polimorfismos en 100 sujetos (200 alelos) con peso normal y sin trastorno en la conducta alimentaria (tabla 8). Lo anterior fue indispensable realizarlo debido a que la diferencia encontrada podría deberse a la obesidad presentada por los pacientes o simplemente tratarse de una diferencia poblacional.

Tabla 8. Distribución de los alelos y de los genotipos de los polimorfismos observados en los exones 2 y 8 en el grupo control

SNP	Genotipo	Grupo Control N=100 N (%)	Pacientes sin TA N=25 N (%)	Pacientes con TA N=25 N (%)	
Exón 2 rs17115439	T/T	31 (31)	7 (28)	10 (40)	
	C/T	54 (54)	15 (60)	12 (48)	
	C/C	15 (15)	3 (12)	3 (12)	
	Frecuencia alélica	C	42%	42%	36%
	T	58%	58%	64%	
Exón 2 rs4938013	A/A	30 (30)	16 (64)	18 (72)	
	C/A	53 (53)	7 (28)	6 (24)	
	C/C	17 (17)	2 (8)	1 (4)	
	Frecuencia alélica	C	43.5%	22%	16%
	A	56.5%	78%	84%	
Exón 8 rs1800497	A/A	28 (28)	14 (56)	6 (24)	
	A/G	48 (48)	10 (40)	12 (48)	
	G/G	24 (24)	1 (4)	7 (28)	
	Frecuencia alélica	A	52%	76%	48%
	G	48%	24%	52%	

EHW= para todas las variantes se obtuvo una $P > 0.05$

Para las variantes rs17115439 del exón 2 y la rs1800497 del exón 8 no se observó asociación en ninguno de los modelos genéticos (dominante, recesivo y aditivo) al comparar el grupo control con los pacientes con y sin TA. Se observó que los controles presentan frecuencias similares a los pacientes con obesidad con y sin TA, por lo que toda nuestra

población es diferente a lo reportado en Hap Map, lo que nos habla de una diferencia poblacional en estos polimorfismos (apéndice, tabla 10 y 12).

Sin embargo, el alelo A de la variante rs4938013 del exón 2 se asoció con obesidad bajo un modelo genético recesivo, al comparar el grupo control con los pacientes con obesidad con y sin TA (tabla 9).

Tabla 9. Modelo de asociación para el rs4938013

Exón 2 rs4938013	Tomando el Alelo A	Modelo Recesivo [CC] vs [AA]
RM	3.28	6.42
IC al 95%	[1.85–5.81]	[1.71–24.087]
P	0.00003	0.00272

RM= Razón de Momios, IC= Intervalo de confianza

En los sujetos con obesidad con y sin TA, la variante rs1800497 se encontró asociada a TA, mientras que la variante rs4938013 se encontró asociada a la obesidad, al comparar al grupo control con ambos grupos con obesidad.

12. DISCUSIÓN

La obesidad es una enfermedad multifactorial que presenta una elevada prevalencia en la población mexicana. Las interacciones gen-ambiente son determinantes para la presencia de esta entidad, por lo que algunas variantes genéticas pueden influir en el comportamiento alimentario, cognitivo y conductual (Sun, Luquet & Small, 2017).

Psicopatologías asociadas al TA

Las psicopatologías asociadas más frecuentemente a los pacientes con obesidad con y sin TA, fueron la ansiedad generalizada (48% vs 12%), la depresión (44% vs 16%), el comer nocturno (32% vs 0%) y el comer emocional (52% vs 20%), que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con obesidad y TA.

En la actualidad no se ha aclarado si los estados emocionales pueden ser predisponentes al desarrollo de obesidad o consecuencia de la misma (Baile & González, 2011). Un estudio publicado por la Asociación Americana de Psicología aborda rasgos de personalidad que se asociaron con fluctuaciones en el peso corporal, observándose que las personas con obesidad y con una gran inestabilidad emocional (neuroticismo) y poca conciencia, tienen una mayor

probabilidad tanto de perder peso como de ganar peso fácilmente a lo largo de la vida. (Sutin y cols., 2011).

El comer emocional fue la psicopatología que se presentó con mayor frecuencia en los pacientes con TA. Diversos estudios demuestran que es una manera de suprimir emociones negativas mediante la comida (Macht & Simons, 2000; Laitinen & Sovio, 2002; Kandiah y cols., 2006; Konttinen y cols., 2010;) y se ha asociado al aumento de peso (Blair y cols., 1990; Geliebter & Aversa, 2003). Existen diferentes tipos de emociones que pueden incrementar o disminuir la ingestión de alimentos, tales como sentimientos de culpa, ira, vergüenza, soledad, rechazo, estrés y se ha demostrado que difieren en sexo, edad, entorno social y otras variables. En un estudio cualitativo exploratorio en hombres y mujeres, a los cuales se les entrevistó acerca de su conducta emocional en presencia de la comida, se observó que las emociones negativas pueden conducir al comer emocional. El estrés afectaba el comportamiento alimentario en las mujeres incrementándose el consumo de alimentos, mientras que los hombres lo disminuían (Goldbacher y cols., 2012).

Otras psicopatologías que se encontraron con mayor frecuencia en los pacientes con TA fueron la ansiedad generalizada y la depresión. Existe evidencia que los individuos con obesidad, son más propensos a padecer estos trastornos y pueden llegar a tener un estilo de vida inactivo (De Wit y cols., 2010). Un estudio longitudinal realizado en 544 mujeres, concluyó que un IMC ≥ 30 se asocia a un mayor riesgo de padecer trastorno de ansiedad generalizada y trastorno depresivo mayor (Kasen y cols., 2008). El comer nocturno o síndrome de ingestión nocturna de alimentos se presentó exclusivamente en los pacientes con TA, asemejándose a lo que menciona la literatura, que éste puede estar influenciado por la presencia del TA, además se ha demostrado su asociación con síntomas depresivos (Stunkard & cols., 1955; Kuldau & Rand, 1986; Gluck, Geliebter & Satov, 2001; Cleator & cols., 2012).

Con base a los resultados que se obtuvieron en la revisión de los expedientes de cada uno de los pacientes, se ha demostrado que existen diferencias en los individuos con obesidad con y sin TA. Diversos estudios reportan tasas más elevadas en los trastornos depresivos, de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, abuso de sustancias, influyendo múltiples factores de la personalidad, cognitivos, afectivos, psicológicos, genéticos, que podrían interactuar, causar y/o mantener el TA (Yanovski y cols., 1992; Fandino y cols., 2010; Schulz y cols., 2010; Raymond y cols., 2007; Jacobi & cols., 2004; Sherry & Hall, 2009)

Estudios Moleculares

Es importante buscar marcadores genéticos que estén asociados a la obesidad y que nos ayuden a un mejor entendimiento de los mecanismos de génesis de la obesidad. El gen *ANKKI* se encuentra estrechamente ligado al *DRD2* involucrado en el comportamiento alimentario. Se han reportado diferentes SNPs en este gen relacionados a trastornos adictivos. La variante más estudiada es el SNP rs1800497 que se ha asociado a la obesidad, al alcoholismo, al tabaquismo y al abuso de sustancias (Spitz & cols., 2000; Stice & cols., 2008; Davis & cols., 2012).

En este estudio examinamos la presencia de mutaciones en el gen *ANKKI*, en sujetos con obesidad con y sin trastorno por atracón, con el fin de determinar si existe relación entre los hallazgos genéticos y dichas patologías.

Los resultados del análisis molecular no mostraron la presencia de deleciones o inserciones o mutaciones puntuales patogénicas en ninguno de los exones que conforman el gen *ANKKI*. Sin embargo, encontramos diversos polimorfismos en los exones 2, 5, 6 y 8, descritos previamente en el Hap Map (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Variante rs1800497 (Taq1A)

En la variante rs1800497, localizada en el exón 8, G/A (Glu 713 Lis). Se ha descrito que este es un polimorfismo funcional, ya que estudios con tomografía por PET llevados a cabo en sujetos sanos y con la presencia del alelo A1(A), demostraron una reducción en la densidad del *DRD2* (Pohjalainen & cols., 1998). Con base en esos resultados se sugirió que esta disminución podría ser un factor de riesgo para comportamientos adictivos y en la ingestión compulsiva de alimentos (Volkow & cols., 2000). De igual forma, se ha propuesto que la presencia del alelo A1(A) se encuentra relacionada con procesos inflamatorios regulados por NF-KB en los astrocitos y en las neuronas dopaminérgicas, provocando una disminución en el *DRD2* (Sun, Luquet & Small, 2017).

Blum y cols., (1996), llevaron a cabo un estudio en sujetos con obesidad, en el cual analizaron la asociación del polimorfismo rs1800497 con abuso de sustancias y conductas adictivas, observándose que el alelo A1(A) se presentó con mayor frecuencia, lo que confirma un aumento en el riesgo de presentar conductas adictivas asociándose a un déficit de recompensa en individuos con obesidad.

De igual forma, Nisoli y cols. (2007), reportaron que la presencia del alelo A1(A) no solo se relaciona al peso corporal, sino también a un marcador de una condición psicológica

genética que pudiera ser un factor de riesgo para desarrollar un TCA. Se ha observado que en los trastornos de la conducta alimentaria y en la obesidad hay una disminución de la dopamina que podría agudizar el problema (Van der Stelt & Di Marzo, 2003). Davis y cols., (2012), llevaron a cabo un estudio de asociación en individuos con obesidad con y sin TA y diversos SNPs, entre los que se encontraba la variante rs1800497. Los investigadores evaluaron mediante escalas, la presencia de atracones, comer emocional, comer hedónico y antojos, observándose que los individuos con el genotipo A2/A2 de rs1800497 presentaban las puntuaciones más altas en las escalas del comer compulsivo (atracones), en el comer hedónico y antojos de alimentos, en comparación a los portadores del genotipo A1/A1, siendo esta asociación estadísticamente significativa. Asimismo, el grupo de individuos con TA, se encontró una mayor frecuencia del genotipo A2/A2 (70%). Es importante referir que los autores no toman en consideración la presencia de obesidad sin TA y su posible asociación con este polimorfismo.

El estudio arriba mencionado concuerda con nuestros hallazgos, ya que en el grupo de los pacientes con TA, se observó una mayor proporción tanto del alelo A2 (G) como del genotipo A2/A2 en comparación con el alelo A1(A). La frecuencia del alelo A2 (G) fue mayor en los pacientes con obesidad y TA.

En forma importante se encontró que la presencia del alelo A2 (G) se asoció en forma estadísticamente significativa en el modelo aditivo ($p= 0.020$) RM=4.03 IC= [1.20 – 13.52]. Éste resultado sugiere que la presencia del alelo A2 (G) pudiera ser un factor de riesgo para presentar TA. Cabe destacar que nuestro estudio tuvo suficiente poder estadístico (87%) para confirmar esta asociación. Con relación a la distribución del alelo ancestral A, que es la variante polimórfica, así como el genotipo AA encontramos que nuestra población presenta una distribución más alta en comparación con las demás poblaciones reportadas en el Hap Map. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1800497) (Apéndice, tabla 10).

Variante rs4938013

Por otro lado, encontramos que la variante rs4938013, en nuestro estudio, se asoció a la presencia únicamente de obesidad, ya que al llevar a cabo el análisis separando los grupos con y sin TA no se encontró asociación de este SNP, pero si diferencias con la genotipificación de 100 individuos con IMC normal. Esta variante presente en el exón 2, A/C (Ile 151 Ile), siendo un polimorfismo sinónimo.

Existen pocos estudios de asociación de este SNP con mecanismos de recompensa. Nelson y cols., (2013), llevaron a cabo un estudio de asociación de diversos SNPs del gen *ANKK1* y su posible asociación con dependencia a la heroína. Los autores encontraron que en los sujetos portadores del alelo menor (A) de la variante rs4938013 había asociación significativa con el riesgo de presentar dependencia a la heroína. En relación con nuestros resultados, esta variante se asoció con obesidad, al comparar a los pacientes obesos con el grupo control, tomando en cuenta un modelo recesivo ($p= 0.002$) RM=6.42 IC= [1.71 – 24.08]. Se obtuvo un poder estadístico (99%) para confirmar la asociación. Con estos resultados podemos sugerir que las personas portadoras del genotipo AA tienen predisposición de presentar obesidad. Al llevar a cabo la comparación con las demás poblaciones descritas en el Hap Map, la distribución tanto del alelo polimórfico A y el genotipo AA fue mayor en nuestros pacientes con obesidad con y sin TA, al compararse con el grupo control y con otras poblaciones reportadas. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4938016) (Apéndice, tabla 11).

Variante rs17115439

La variante rs17115439 presente en el exón 2, C/T (Ser 85 Ser), presentándose un polimorfismo sinónimo. Bauer (2014) identificó esta variante rs17115439, asociándola con una disminución en la función cognitiva lo que se relaciona con una mayor impulsividad generando un aumento de peso. En relación con nuestros resultados del rs17115439, no se encontró asociación al comparar el grupo control, los pacientes con obesidad con y los pacientes con obesidad sin TA. Sin embargo, observamos que la frecuencia tanto del alelo C como del genotipo homocigoto CC, es menor en comparación a la descrita en Hap Map para tres grupos étnicos diferentes, sin ser esto estadísticamente significativo.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=17115439) (Apéndice, tabla 12).

Variante rs7118900

La variante rs7118900 observada en el exón 5, G/A (Ala 239 Thr), siendo un polimorfismo no sinónimo. Se ha reportado que el SNP rs1800497 (Taq1A) se encuentra en desequilibrio de ligamiento con la variante rs7118900. En un análisis *in silico* de la variante rs7118900 se observó que el cambio de aminoácido de alanina a treonina, crea un sitio de fosforilación en el dominio cinasa permitiendo que se trasloque al núcleo, lo que genera una mayor expresión de otros genes. (Garrido & cols., 2010). Con base en lo anterior se puede

concluir que la presencia de ambas variantes (rs1800497 y rs7118900) se asocia con mayor riesgo a las adicciones.

En relación a nuestros resultados de la variante rs7118900, no encontramos diferencias importantes en la distribución tanto del alelo ancestral como del alelo polimórfico, al compararlos con poblaciones reportadas en Hap Map para tres grupos étnicos diferentes.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=7118900) (Apéndice, tabla 13).

Variante rs11604671

La variante rs11604671 pertenece al exón 6, G/A (Gly 318 Arg), presentándose un polimorfismo no sinónimo. Hasta el momento no se han descrito estudios de asociación de éste polimorfismo con alguna enfermedad; sin embargo, nosotros encontramos una frecuencia del alelo ancestral G mayor (no estadísticamente significativa), con respecto a la descrita en poblaciones de origen étnico europeo y asiático reportadas en Hap Map. No se ha descrito las frecuencias alélicas y genotípicas en población mexicana nacida en Los Ángeles CA, USA.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=11694671) (Apéndice, tabla 14).

Variante rs4938016

Esta variante se encuentra en el exón 8, C/G (Gly 442 Arg), siendo un polimorfismo no sinónimo. En esta variante no se han descrito estudios de asociación con los mecanismos de recompensa, abuso de sustancias o trastornos de la conducta alimentaria. Con respecto a nuestros resultados de esta variante, observamos que el porcentaje del alelo ancestral es más alto en comparación con las poblaciones reportadas en Hap Map, sin ser esto estadísticamente significativo. Es importante señalar que la frecuencia alélica de la variante rs4938016, no se encuentra descrita para la población mexicana nacida en Los Ángeles CA, USA.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4938016) (Apéndice, tabla 15).

Variante rs2734849

La variante rs2734849 se localiza en el exón 8, A/G (His 490 Arg), observándose un polimorfismo no sinónimo. Hasta el momento no existe una asociación directa de éste SNP con alguna condición; sin embargo, se ha reportado que entre varios SNPs que se segregan en bloque, se encuentran esta variante y el rs1800497 por lo que están asociados con dependencia a la nicotina, pudiendo también estar implicados en la regulación de *DRD2* (Bergen & cols., 2009). Con relación a la distribución alélica y genotípica de la variante rs2734849 en nuestra

población, no encontramos diferencias importantes con las descritas en las poblaciones de origen europeo, asiático o de origen mexicano nacidos en Los Ángeles CA, USA.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2734849) (apéndice, tabla 16).

Variante rs2734848

La variante rs2734848 se encuentra en el exón 8, T/C (Tyr 561 Tyr), siendo un polimorfismo sinónimo. Hasta el momento no se han encontrado estudios de asociación descritos previamente relacionados con los mecanismos de recompensa, abuso de sustancias o trastornos de la conducta alimentaria. Con respecto a la variante rs2734848, las frecuencias alélicas en nuestra población son similares a las reportadas en el Hap Map para otras poblaciones.

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2734848) (apéndice, tabla 17).

Todas las diferencias que hemos descrito en párrafos anteriores y que hemos relacionado con otros grupos étnicos (europeos y asiáticos) pudieran ser secundarias a nuestro acervo genético, ya que las poblaciones mexicanas están constituidas por una mezcla genética entre amerindios, caucásicos y negros, con un patrón general con una alta ascendencia amerindia seguida por ascendencia caucásica y negra (Lisker y cols., 1990).

13. CONCLUSIONES

Los pacientes con obesidad y TA presentaron con mayor frecuencia psicopatologías, en comparación con aquellos que solamente presentaban obesidad. Las psicopatologías más frecuentes fueron: ansiedad generalizada, depresión, comer nocturno y comer emocional.

Los resultados del análisis molecular no mostraron la presencia de deleciones, inserciones o mutaciones puntuales, en ninguno de los exones que conforman el gen *ANKKI* en la población estudiada. Se encontraron diversos polimorfismos en los exones 2, 5, 6 y 8, descritos previamente en el Hap Map. Se identificaron ocho SNPs, distribuidos de la siguiente manera: el exón 2 (rs17115439, rs4938013), en el exón 5 (rs7118900), en el exón 6 (rs11604671) y en el exón 8 (rs4938016, rs2734848, rs2734849, rs1800497). De estos SNPs solo la variante rs1800497 (Taq1A) se encontró asociada con TA, mientras que la variante rs4938013 se encontró asociada con obesidad.

Se observó que los controles fueron similares en las frecuencias alélicas con los pacientes con obesidad con y sin TA, por lo que toda nuestra población es diferente a lo reportado en Hap Map, asimismo se demostró que en el SNP rs17115439 presenta una frecuencia génica diferente en la población mexicana en relación con otras poblaciones.

Para futuras investigaciones del gen *ANKKI* se recomienda ampliar la muestra en los pacientes con obesidad, así como enfocarse al estudio únicamente de los polimorfismos asociados.

14. REFERENCIAS

1. Adams, W.K., Sussman, J.L., Kaur S., D'souza A.M., Kieffer T.J., Winstanley C.A. (2015). Long-term, calorie-restricted intake of a high fat diet in rats reduces impulse control and ventral striatal D2 receptor signalling two markers of addiction vulnerability. *Eur. J. Neurosci.* 42, 3095–3104.
2. Agras, W.S., Telch, C.F. (1998). The effects of caloric deprivation and negative affect on binge eating in obese binge-eating disordered women. *Behavior Therapy*; 29:491–503.
3. Allison, K.C., Grilo, C.M., Masheb, R.M., Stunkard, A.J. (2005). *J Consult Clin Psychol*; 73 (6):1107-15.
4. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington, D.C.
5. Amianto, F., Ottone, L., Abbate, G., Fassino, S. (2015). Binge-eating disorder diagnosis and treatment: a recap in front of DSM-5. *BMC Psychiatry*, 15:70.
6. Arnsten, A.F. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol. Psychiatry* 69, e89–99.
7. Avena, N. M. & Hoebel, B. G. (2003). A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience* 122, 17–20.
8. Avena, N.M., Carrillo, C.A., Needham, L., Leibowitz, S.F., Hoebel, B.G. (2004). Sugar dependent rats show enhanced intake of unsweetened ethanol. *Alcohol*; 34(2-3): 203-9.
9. Avena, N.M., Rada, P., Hoebel, B.G. (2008). Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 20 – 39.
10. Baile, J. I., González, M. J. (2011). Comorbilidad psicopatológica en obesidad. *Anales del Sistema Sanitario Navarra.* 34(2), 253 -261.
11. Balodis, I.M., Kober, H., Worhunsky, P.D., White, M.A., Stevens, M.C., Pearlson, G.D., Sinha, R., Grilo, C.M., Potenza, M.N. (2013). Monetary reward

- processing in obese individuals with and without binge eating disorder. *Biol. Psychiatry* 73, 877–886.
12. Bastien, M., Poirier, P., Lemieux, I., Després, J.P. (2014). Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 56:369-381.
 13. Bauer LO. (2014). Who gains? Genetic and neurophysiological correlates of BMI gain upon college entry in women. *Bauer LO. Appetite*, 82:160-5.
 14. Bekker, J. H. M., van de Merendonk, C., & Mollerus, J. (2004). Effects of negative mood induction and impulsivity on self-perceived emotional eating. *International Journal of Eating Disorders*, 36, 461–469.
 15. Benton, D., Young, H. A. (2016). A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction. *International Journal of Obesity* (2005), 40(Suppl 1), S12–S21.
 16. Benton, D., Young, H.A. (2016). A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? *International Journal of Obesity*, 40, S12–S21.
 17. Bergen, A. W., Conti, D. V., Berg, D. V. D., Lee, W., Liu, J., Li, D., Swan, G. E. (2009). Dopamine genes and nicotine dependence in treatment seeking and community smokers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2252–2264.
 18. Berridge, K.C., Kringelbach, M.L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 457–480.
 19. Bevilacqua, L., & Goldman, D. (2013). Genetics of impulsive behavior. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1615).
 20. Blair, A. J., Lewis, V. J., Booth, D. A. (1990). Does emotional eating interfere with success in attempts at weight control? *Appetite*, 15(2), 151–157.
 21. Block, J. P., He, Y., Zaslavsky, A. M., Ding, L., Ayanian, J. Z. (2009). Psychosocial stress and change in weight among US adults. *American Journal of Epidemiology*, 170(2), 181–192.

22. Blum, K., Braverman, E.R., Wood, R.C., Gill, J., Li, C., Chen, T.J., Taub, M., Montgomery, A.R., Sheridan, P.J., Cull, J.C. (1996). Increased prevalence of the TaqI A1 allele of dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics*; 6, 297-305.
23. Blum, K., Noble, E.P., Sheridan, P.J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P. (1990). Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA*, 263: 2055–2060.
24. Boeka, A.G., Lokken, K.L. (2011). Prefrontal systems involvement in binge eating. *Eat. Weight Disord.* 16, e121–e126.
25. Bromberg-Martin, E.S., Matsumoto, M., Hikosaka, O. (2010). Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 68, 815–834.
26. Buckholtz, J.W., Treadway, M.T., Cowan, R.L., Woodward, N.D., Li, R., Ansari, M.S., Baldwin, R.M., Schwartzman, A.N., Shelby, E.S., Smith, C.E., Kessler, R.M., Zald, D.H. (2010). Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science* 329, 532.
27. Campbell, B.C., Eisenberg, D. (2007). Obesity, attention deficit-hyperactivity disorder and the dopaminergic reward system. *Coll Antropol*, 31:33-38.
28. Cansell, C., Castell, J., Denis, R.G., Rouch, C., Delbes, A.S., Martinez, S., Mestivier, D., Finan, B., Maldonado – Aviles, J.G., Rijnsburger, M., Tschöp, M.H., DiLeone, R.J., Eckel, R.H., la Fleur, S.E., Magnan, C., Hnasko, T.S., Luquet, S. (2014). Dietary triglycerides act on mesolimbic structures to regulate the rewarding and motivational aspects of feeding. *Mol. Psychiatry.* 19, 1095–1105.
29. Carrard, I., Crepin, C., Ceschi, G., Golay, A., Van der Linden, M. (2012). Relations between pure dietary and dietary-negative affect subtypes and impulsivity and reinforcement sensitivity in binge eating individuals. *Eat. Behav.* 13, 13–19.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Differences in prevalence of obesity among black, white, and Hispanic adults-United States, 2006-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58:740-744.

31. Chan, T.W., Bates, J.E., Lansford, J.E., Dodge, K.A., Pettit, G.S., Dick, D.M., Latendresse, S.J. (2014). Impulsivity and genetic variants in DRD2 and ANKK1 moderate longitudinal associations between sleep problems and overweight from ages 5 to 11. *Int J Obes (Lond)*, 38(3):404-10.
32. Christensen, L., & Brooks, A. (2006). Changing Food Preference as a Function of Mood. *The Journal of Psychology*, 140(4), 293–306.
33. Chua, J.L., Touyz, S., Hill, A.J. (2004). Negative mood-inducing overeating in obese binge eaters: An experimental study. *International Journal of Obesity*; 28:606–610.
34. Cleator, J., Abbott, J., Judd, P., Sutton, C., Wilding, J. P. H. (2012). Night eating syndrome: implications for severe obesity. *Nutrition and Diabetes*, 2(9), e44.
35. Cohen, D.A. (2008). Obesity and the built environment: changes in environmental cues cause energy imbalances. *Int J Obes (Lond)*, 32(07):S137-S142.
36. Colles, S.L., Dixon J.B., O'Brien, P.E. (2007). Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int J Obesity*; 31, 1722 – 1730.
37. Collins, A.S. (2008). Preventing Health Care – Associated Infections Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Chapter 41.
38. Comings, D, E., Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*, 126:325-341.
39. Cone, J.J., Chartoff, E.H., Potter, D.N., Ebner, S.R., Roitman, M.F. (2013). Prolonged high fat diet reduces dopamine reuptake without altering DAT gene expression. *PLoS One*. 8(3): e58251.
40. Cone, J.J., McCutcheon, J.E., Roitman, M.F. (2014). Ghrelin acts as an interface between physiological state and phasic dopamine signaling. *J Neurosci*. 34 (14): 4905–4913.
41. Cyders, M. A., & Smith, G. T. (2008). Emotion-based dispositions to rash action: Positive and negative urgency. *Psychological Bulletin*, 134, 807–828.

42. Dalley, J., Everitt, B., Robbins, T. (2011). Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69, 680–694.
43. Danner, U.N., Ouwehand, C., van Haastert, N.L., Hornsveld, H., de Ridder, D. (2012). Decision-making impairments in women with binge eating disorder in comparison with obese and normal weight women. *Eur. Eat. Disord. Rev.* 20, e56–e62.
44. Davis, C., Levitan, R. D., Reid, C., Carter, J. C., Kaplan, A. S., Patte, K. A., Kennedy, J. L. (2009). Dopamine for wanting and opioids for liking: A comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity*, 17, 1220–1225.
45. Davis C, Levitan RD, Yilmaz Z, Kaplan AS, Carter JC, Kennedy JL. (2012). Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 38: 328–335.
46. Dawe, S., Loxton, N. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 28, 343–351
47. De Wit, L. M., Fokkema, M., van Straten, A., Lamers, F., Cuijpers, P., Penninx, B. W. J. H. (2010). Depressive and anxiety disorders and the association with obesity, physical, and social activities. *Depression and Anxiety*, 27(11), 1057–1065.
48. de Wit, L., Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., Cuijpers, P. (2010). Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res*; 178(2):230–5.
49. Dick, D.M., Wang, J.C., Plunkett, J., Aliev, F., Hinrichs, A., Bertelsen, S., Budde, J.P., Goldstein, E.L., Kaplan, D., Edenberg, H.J., Nurnberger, J.Jr, Hesselbrock, V., Schuckit, M., Kuperman, S., Tischfield, J., Porjesz, B., Begleiter, H., Bierut, L.J., Goate, A. (2007). Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1. *Alcohol Clin Exp Res*, 31:1645-1653.

50. Doehring, A., Kirahhof, A., Lötsich, J. (2009). Genetic diagnostics of functional variants of the human dopamine receptor gene. *Psychiatric Genetics*, 19:259-268.
51. Drewnowski, A. (1998). Energy density, palatability and satiety: implications for weight control. *Nutr Rev*, 56:347-353.
52. Duchesne, M., Mattos, P., Appolinario, J., de Freitas, S., Coutinho, G., Santos, C., Coutinho, W. (2010). Assessment of executive functions in obese individuals with binge eating disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 32, 381–388.
53. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino 2016. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2016.
54. Everitt, B.J., Robbins, T.W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci. Biobehav. Rev* 37, 1946–1954.
55. Fairburn, C.G., Cooper, Z., Doll, H.A., Norman, P., O'Connor, M. (2000). The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. *Arch Gen Psychiatry*; 57(7):659-65.
56. Faith, M.S., Butryn, M., Wadden, T.A., Fabricatore, A., Nguyen, A.M., Heymsfield, S.B. (2011). Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies. *Obes Rev*; 12(501):e438–53.
57. Fandino, J., Moreira, R.O., Preissler, C. (2010). Impact of binge eating disorder in the psychopathological profile of obese women. *Compr Psychiatry*, 51(2): 110–114.
58. Fibiger, H.C., Phillips, A.G. (1988). Mesocorticolimbic dopamine systems and reward. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 537: 206-215.
59. Field, A.E., Coakley, E.H., Must, A., Spadano, J.L., Laird, N., Dietz, W.H., Rimm, E., Colditz, G.A. (2001). Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*, 161:1581-6.
60. Fineberg, N.A., Chamberlain, S.R., Goudriaan, A.E., Stein, D.J., Vanderschuren, L.J., Gillan, C.M., Shekar, S., Gorwood, P.A., Voon, V., Morein-Zamir, S., Denys, D., Sahakian, B.J., Moeller, F.G., Robbins, T.W.,

- Potenza, M.N., 2014. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectr.* 19, 69–89.
61. Galanti, K., Gluck, M., Geliebter, A. (2007). Test meal intake in obese binge eaters in relation to impulsivity and compulsivity. *Int. J. Eat. Disord.* 40, 727–732.
62. Gallant, A.R., Lundgren, J., Drapeau, V. (2012). Etiology and Pathophysiology. The night-eating syndrome and obesity. *Obesity reviews*; 23, 528 – 536.
63. García, G.E., Kaufer, H.M., Pardío, J., Arroyo, P. (2010). La Obesidad: Perspectivas para su comprensión y tratamiento. *Medica Panamericana*.
64. García, J.F., García, A., Rodríguez, G., Gálvez, A.M. (2010). Dimensión económica del sobrepeso y la obesidad como problema de salud pública. *Salud pública en Tabasco*, 16(1). 891-895.
65. Garrido, E. Palomo, T., Ponce, G., García-Consuegra, I., Jiménez-Arriero, M.A., Hoenicka, J. (2011). The ANKK1 protein associated with addictions has nuclear and cytoplasmic localization and shows a differential response of Ala239Thr to apomorphine. *Neurotox Res*; 20(1):32-9.
66. Gelernter, J., Yu, Y., Weiss, R., Brady, K., Panhuysen, C., Yang, B.Z., Kranzler, H.R., Farrer, L. (2006). Haplotype spanning TTC12 and ANKK1, flanked by the DRD2 and NCAM1 loci, is strongly associated to nicotine dependence in two distinct American populations. *Hum Mol Genet.* 15 (24): 3.498-3.507.
67. Geliebter, A. & Aversa, A. (2003). Emotional eating in overweight, normal weight, and underweight individuals. *Eating Behaviors*, 3(4), 341–347.
68. Giuliano, C., Cottone, P. (2015). The role of the opioid system in binge eating disorder. *CNS Spectrums*, 20(6): 537 – 45.
69. Gluck, M.E., Geliebter, A. & Satov, T. (2001). Night eating syndrome is associated with depression, low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese outpatients. *Obes Res*; 9: 264–267.

70. Gluskin, B.S., Mickey, B.J. (2016). Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Transl Psychiatry*, 6, e747.
71. Goldbacher, E. M., Grunwald, H. E., LaGrotte, C. A., Klotz, A. A., Oliver, T. L., Musliner, K. L., Foster, G. D. (2012). Factor structure of the Emotional Eating Scale in overweight and obese adults seeking treatment. *Appetite*, 59(2), 610–615.
72. Greenberg, B.D., Rauch, S.L., Haber, S.N. (2010). Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology* 35, 317–336.
73. Guh, D.P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C.L., Anis, A.H. (2009). The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9:88.
74. Haedt-Matt, A., Keel, P. (2011). Revisiting the affect model of regulation of binge eating: A meta-analysis of studies using ecological momentary assessment. *Psychological Bulletin*; 137:660–681.
75. Halmi, K.A., Sunday, S.R., Strober, M., Kaplan, A., Woodside, D.B., Fichter, M., Treasure, J., Berrettini, W.H. Kaye, W.H. (2000). Perfectionism in anorexia nervosa: variation by clinical subtype, obsessionality, and pathological eating behavior. *Am J Psychiatry*; 157:1799 – 805.
76. Hamburger, W.W. (1951). Emotional aspects of obesity. *Med Clin North Am*; 35:483–99.
77. Hap Map. Tomado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>, consultado en febrero de 2017.
78. Hebebrand, J., Albayrak, O., Adan, R., Antel, J., Dieguez, C., de Jong, J., Leng, G., Menzies, J., Mercer, J.G., Murphy, M., van der Plasse, G., Dickson, S.L. (2014). Eating addiction rather than food addiction, better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 47, 295–306.
79. Hege, M.A., Stingl, K.T., Kullmann, S., Schag, K., Giel, K.E., Zipfel, S., Preissl, H. (2015). Attentional impulsivity in binge eating disorder modulates

- response inhibition performance and frontal brain networks. *Int. J. Obes.* 39, 353–360.
80. Hess, M. E., Hess, S., Meyer, K. D., Verhagen, L. A. W., Koch, L., Brönneke, H. S., Brüning, J. C. (2013). The fat mass and obesity associated gene (FTO) regulates activity of the dopaminergic midbrain circuitry. *Nature Neuroscience*, 16, 1042–1048.
81. Hill, J.O. Peters, J.C. (1998). Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*, 280:1371–1374.
82. Holroyd, K.B., Adrover, M.F., Fuino, R.L., Bock, R., Kaplan, A.R., Gremel, C.M., Rubinstein, M., Alvarez, V.A. (2015). Loss of feedback inhibition via D2 autoreceptors enhances acquisition of cocaine taking and reactivity to drug-paired cues. *Neuropsychopharmacology*, 40:1495–1509.
83. Hryhorczuk, C., Florea, M., Rodaros, D., Poirier, I., Daneault, C., Des Rosiers, C., Arvanitogiannis, A., Alquiler, T., Fulton, S. (2016). Dampened mesolimbic dopamine function and signaling by saturated but not monounsaturated dietary lipids. *Neuropsychopharmacology* 41, 811–821.
84. Huang, W., Payne, T.J., Ma, J.Z., Beuten, J., Dupont, R.T., Inohara, N., Li, M.D. (2009). Significant Association of ANKK1 and Detection of a Functional Polymorphism with Nicotine Dependence in an African-American Sample. *Neuropsychopharmacology*; 34(2):319-30.
85. Hudson, J.I., Hiripi, E., Pope, H.G., Kessler, R.C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*. 61(3): 348–358.
86. Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 565–598.
87. Jacobi, C., Hayward, C., de Zwaan, M., Kraemer, H. C., Agras, W. S. (2004). Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychological Bulletin*, 130, 19-65.

88. John, S.W.M., Weizner, G., Rozen, R., Scriver, C.R. (1991). A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acids Res*; 19:408.
89. Kandiah, J., Yake, M., Jones, J., Meyer, M. (2006). Stress influences appetite and comfort food preferences in college women. *Nutrition Research*, 26, 118–123.
90. Karhunen, L.J., Vanninen, E.J., Kuikka, J.T., Lappalainen, R.I., Tiihonen, J., Uusitupa, M.I. (2000). Regional cerebral blood flow during exposure to food in obese binge eating women. *Psychiatry Res.* 99, 29–42.
91. Kasen, S., Cohen, P., Chen, H., Must, A. (2008). Obesity and psychopathology in women: a three-decade prospective study. *Int J Obes (Lond)*, 32: 558-566.
92. Kaufer, H.M., Villa, M., Pedraza, J., Domínguez, J. Vázquez, V., Méndez, J.P. (2015). Knowledge of appropriate foods and beverages needed for weight loss and diet of patients in an Obesity Clinic. *Eur J Clinic Nutr*, 69(1): 68-72.
93. Kelley, A.E., Berridge, K.C. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 22: 3306-3311.
94. Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., Benjet, C., Bruffaerts, R., de Girolamo, G. de Graaf, R., Haro, M., Kovess-Masfety, V., O'Neill, S., Posada-Villa, J., Sasu, C., Scott, K., Viana, M.C., Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*; 73(9), 904–14.
95. Van der Klaauw, A. A., & Farooqi, I. S. (2015). Review The Hunger Genes : Pathways to Obesity. *Cell*, 161(1), 119–132.
96. Klump, K.L., Burt, S.A., McGue, M., Iacono, W.G. (2007). Changes in genetic and environmental influences on disordered eating across adolescence: a longitudinal twin study. *Arch Gen Psychiatry*; 64:1409-1415.
97. Konttinen, H., Mannisto, S., Lahteenkorva, S. S., Silventoinen, K., & Haukkala, A. (2010). Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption. A population-based study. *Appetite*, 54, 473–479.

98. Kotlyar, M., Pastrello, C., Pivetta, F., Lo Sardo, A., Cumbaa, C., Li, H., Naranian, T., Niu, Y., Ding, Z., Vafae, F., Broackes-Carter, F., Petschnigg, J., Mills, G.B., Jurisicova, A., Stagljari, I., Maestro, R., Jurisica, I. (2015) In silico prediction of physical protein interactions and characterization of interactome orphans. *Nat. Methods* 12, 79–84.
99. Koski, M. & Naukkarinen, H. (2017). Severe obesity, emotions and eating habits: a case- control study. *BMC Obes*; 7; 4:2.
100. Kulda, J.M. & Rand, C. (1986). The night eating syndrome and bulimia in the morbidly obese. *Int J Coma Disord*; 5: 143-148.
101. Lahmann, P.H., Schulz, M., Hoffmann, K., Boeing, H., Tjønneland, A., Olsen, A., Overvad, K., Key, T.J., Allen, N.E., Khaw, K.T., Bingham, S., Berglund, G., Wirfält, E., Berrino, F., Krogh, V., Trichopoulou, A., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Kaaks, R., Riboli, E. (2005). Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer*; 93:582-589.
102. Laitinen, J., Ek, E., & Sovio, U. (2002). Stress-related eating and drinking behavior and body mass index and predictors of this behavior. *Preventative Medicine*, 24, 29–39.
103. Leehr, E.J., Krohmer, K., Schag, K., Dresler, T., Zipfel, S., Giel, K.E. (2015). Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity--a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*; 49:125-34.
104. Li, C.S., Sinha, R. (2008). Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 581–597.
105. Liberman, R. H., Wurtman, J. J., & Chew, B. (1986). Changes in mood after carbohydrate consumption among obese individuals. *American Journal of Clinical Nutrition*, 44, 772– 778.
106. Ling, Y. Rascatti, K. Pawaskar, M. (2016). Direct and Indirect Costs Among Patients with Binge Eating Disorder in the United States. *Int J Eat Disord*, 50(5): 523-532.

107. Lisker, R., Ramírez, E., Briceño, R.P., Granados, J., Babinsky, V. (1990). Genes frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol*; 62(6):791-801.
108. Love, T.M., Enoch, M.A., Hodgkinson, C.A., Pecina, M., Mickey, B., Koeppe, R.A., Stohler, C.S., Goldman, D., Zubieta, J.K. (2012). Oxytocin gene polymorphisms influence human dopaminergic function in a sex-dependent manner. *Biol Psychiatry*, 72: 198–206.
109. Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W., Zitman, F.G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*; 67(3):220–9.
110. Macht, M. (2008). How emotions affect eating. A five-way Model. *Appetite*, 50, 1–11.
111. Majuri, J. Joutsa, J. Johansson, J. Voon, V. Alakurtti, K. Parkkola, R. Lahti, T. Alho, H. Hirvonen, J. Arponen, E. Forsback, S. Kaasinen, V. (2016). Dopamine and Opioid Neurotransmission in Behavioral Addictions: A Comparative PET Study in Pathological Gambling and Binge Eating. *Neuropsychopharmacology*, 42(5): 1169 – 1177.
112. Manning, G., Whyte, D.B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S. (2002). The protein kinase complement of the human genome. *Science*; 298:1912-1934.
113. Marchesini, G., Moscatiello, S., di Domizio, S., Forlani, G. (2008) Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11 Suppl 1): S74-80.
114. Masheb, R.M., Grilo, C.M. (2006). Emotional overeating and its associations with eating disorder psychopathology among overweight patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord*; 39:141–6.
115. Meule, A. (2015). Back by popular demand: a narrative review on the history of food addiction research. *Yale J. Biol. Med.* 88, 295–302.
116. Meule, A. & Gearhardt, A. (2014). Food addiction in the light of DSM-5. *Nutrients* 6, 3653–3671.

117. Meylan, E., Tschopp, J. (2005) The RIP kinases: crucial integrators of cellular stress. *Trends Biochem. Sci.* 30, 151–159.
118. Mikolajczyk, T. R., El Ansari, W., & Maxwell, E. A. (2009). Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European. *Nutrition Journal*, 8(31).
119. Miller, E.K., Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202.
120. Mobbs, O., Iglesias, K., Golay, A., Van der Linden, M. (2011). Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder: investigation using a mental flexibility task. *Appetite* 57, 263–271.
121. Morein-Zamir, S., Robbins, T.W. (2015). Fronto-striatal circuits in response-inhibition: relevance to addiction. *Brain Res.* 1628 (Pt A): 117-29.
122. Morton, G.J., Cummings, D.E., Baskin, D.G., Barsh, G.S., Schwartz, M.W. (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*; 443:289–295.
123. Mühlig, Y., Antel, J., Föcker, M., Hebebrand, J. (2016). Are bidirectional associations of obesity and depression already apparent in childhood and adolescence as based on high-quality studies? A systematic review: obesity and depression in childhood. *Obes Rev*; 17(3):235–49.
124. Mustelin, L., Bulik, C.M., Kaprio, J., Keski –Rahkonen A. (2016). Prevalence and correlates of binge eating disorder related features in the community, *Appetite*, 11.032.
125. Naqvi, N.H., Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure urges, and decision-making. *Brain Struct. Funct.* 214, 435–450.
126. Nelson, C., Lynskey, M., Heath, C., Wray, N., Agrawal, A., Shand, F., Montgomery, GW (2013). ANKK1, TTC12, y NCAM1 polymorphisms and heroin dependence: importance of considering drug exposure. *Archives of General Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70 (3), 325-333.
127. Nestler, E.J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neuroscience*, 8:1445–1449.

128. Neville, M, J., Johnstone, E, C., Walton, R.T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat*, 23: 540–545.
129. Nisoli, E., Brunani, A., Borgomainerio, E., Tonello, C., Dioni, L., Briscini, L., Redaelli, G., Molinari, E., Cavagnini, F., Carruba, M.O. (2007). D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord*, 12: 91–9.
130. Noble, E.P., Noble, R.E., Ritchie, T., Syndluko, K., Bohlman, M.C., Noble, L.A., Zhang, Y., Sparkes, R.S., Grandy, D.K. (1994). D2 dopamine receptor gene and obesity. *Int. J. Eat. Disord* 15, 205–217.
131. Ostrovsky, N.W., Swencionis, C., Wylie-Rosett, J., Isasi, C.R. (2013). Social anxiety and disordered overeating: an association among overweight and obese individuals. *Eat behav*; 14(2): 145-8.
132. Panduro, A., Ramos, O., Campollo, O., Zepeda, A., Gonzalez, K., Torres, R., Roman, S. (2016). High frequency of the DRD2/ ANKK1 A1 allele in Mexican Native Amerindians and Mestizos and its association with alcohol consumption. *Drug and Alcohol Dependence*. *Drug and alcohol*. 172(2017) 66 – 72.
133. Peeters, A., Barendregt, J.J., Willekens, F., Mackenbach, J.P., Al Mamun, A., Bonneux, L. NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. (2003). Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*, 138:24-32.
134. Pohjalainen, T., Rinne, J.O., Någren, K., Lehtikainen, P., Anttila, K., Syvälahti E.K., Hietala, J. (1998). The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D-2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol. Psychiatry* 3, 256–260.
135. Potenza, M., Grilo, C. (2014). How relevant is food craving to obesity and its treatment? *Front. Psychiatry* 5, 164.

136. Preiss, K, Brennan, L, Clarke, D. (2013). A systematic review of variables associated with the relationship between obesity and depression. *Obes Rev*; 14(11):906–18.
137. Rada, P., Avena, N.M., Hoebel, B.G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, 134: 737-744.
138. Rand, C.S., Macgregor, A.M., Stunkard, A.J. (1997). The night eating syndrome in the general population and among postoperative obesity surgery patients. *Int J Eat Disord*; 22: 65–69.
139. Raymond, N.C., Bartholome, L.T., Lee, S.S., Peterson, R.E., Raatz, S.K. (2007). A comparison of energy intake and food selection during laboratory binge eating episodes in obese women with and without a binge eating disorder diagnosis. *Int J Eat Disord*. 40(1):67–71.
140. Reas, D.L., Grilo, C.M. (2014). Current and emerging drug treatments for binge eating disorder. *Expert Opin Emerg Drugs*, 19(1):99-142.
141. Reisin, E., Jack, A.V. (2009). Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*, 93: 733-751.
142. Ritchie, T., Noble, E.P. (2003). Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochem Res*. 2003; 28(1): 73–82.
143. Russell, G. (1979). Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med*; 9:429 – 48.
144. Ryan, J.G. (2009). Cost and policy implications from the increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus. *Gend Med*, (6 Suppl 1):86-108.
145. Schag, K., Teufel, M., Junne, F., Preissl, H., Hautzinger, M., Zipfel, S., Giel, K.E. (2013). Impulsivity in binge eating disorder: food cues elicit increased reward responses and disinhibition. *PLoS One* 8, e76542.
146. Schelbert, K.B. (2009). Comorbidities of obesity. *Prim Care*, 36:271-285.

147. Schulz, S., Laessle, R.G. (2010). Associations of negative affect and eating behaviour in obese women with and without binge eating disorder. *Eat Weight Disord*, 15(4): e287–e293.
148. Sherry, S. B., & Hall, P. A. (2009). The perfectionism model of binge eating: tests of an integrative model. *Journal of Personality and Social Psychology*, 96, 690-709.
149. Shumay, E., Fowler, J.S., Wang, G.J., Logan J., Alia-Klein, N., Goldstein, R.Z., Maloney, T., Wong, C., Volkow, N.D. (2012). Repeat variation in the human PER2 gene as a new genetic marker associated with cocaine addiction and brain dopamine D2 receptor availability. *Transl Psychiatry*, 2: e86.
150. Small, D.M. (2010). Taste representation in the human insula. *Brain Struct. Funct.* 214, 551–561.
151. Smith, C. T., Dang, L. C., Buckholtz, J. W., Tetreault, A. M., Cowan, R. L., Kessler, R. M., Zald, D. H. (2017). The impact of common dopamine D2 receptor gene polymorphisms on D2/3 receptor availability: C957T as a key determinant in putamen and ventral striatum. *Translational Psychiatry*, 7(4), e1091.
152. Smith, K.S., Berridge, K.C. (2007). Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *J Neurosci*, 27(7): 1594–1605.
153. Smith, R.J., Lobo, M.K., Spencer, S., Kalivas, P.W. (2013). Cocaine induced adaptations in D1 and D2 accumbens projection neurons (a dichotomy not necessarily synonymous with direct and indirect pathways). *Curr Opin Neurobiol*, 23:546–552.
154. Soriano, R., Ponce de León Rosales, S., García, R., García-García, E., Méndez, J.P. (2012) High knowledge about obesity and its health risks, with the exception of cancer, among Mexican individuals. *J cancer education*, 27: 306-311.
155. Spitz, M.R., Detry, M.A., Pillow, P., Hu, Y., Amos, C.I., Hong, W.K., Wu, X. (2000). Variant alleles of the D2 dopamine receptor gene and obesity. *Nutr Res*. 2000; 20: 371–380.

156. Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Small, D.M. (2008). Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science*, 322: 449–452.
157. Striegel-Moore, R.H., Dohm, F.A., Hook, J.M., Schreiber, G.B., Crawford, P.B., Daniels, S.R. (2005). Night eating syndrome in young adult women: prevalence and correlates. *Int J Eat Disord*; 37: 200–206.
158. Stunkard, A.J., Grace, W.J. & Wolff, H.G. (1955). The night-eating syndrome; a pattern of food intake among certain obese patients. *Am J Med*; 19(1):78-86.
159. Stunkard, A.J. (1959). Eating patterns and obesity. *Psychiatr Q* 1959; 33:284-95.
160. Stunkard, A.J., Harris, J.R., Pedersen, N.L., McClearn, G.E. (1990). The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med*, 322:1483–1487.
161. Sun X., Luquet S., and Small D.M. (2017). DRD2: Bridging the Genome and Ingestive Behavior. *Trends in Cognitive Sciences*. Cell Press. 21 (5): 372-384.
162. Supina, D., Herman, B.K., Frye, C.B., Shillington, A.C. (2016): Knowledge of binge eating disorder: A cross-sectional survey of physicians in the United States, *Postgraduate Medicine*, 128 (3):311 -6.
163. Sutin, A. R., Ferrucci, L., Zonderman, A. B., Terracciano, A. (2011). Personality and obesity across the adult life span. *Journal of Personality and Social Psychology*, 101(3), 579.
164. Tamayo, D. Restrepo, M. (2014). Aspectos psicológicos de la obesidad en adultos. *Revista de psicología*. Universidad de Antioquia. 6(1), 91-112.
165. Thompson, J., Thomas, N., Singleton, A., Piggott, M., Perry, E.K., Morris, C.M., Perry, R.H., Ferrier, I.N., Court, J.A. (1997). D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 7, 479–484.
166. Turton, R., Chami, R. & Treasure, J. (2017). Emotional Eating, Binge Eating and Animal Models of Binge-Type Eating Disorders. *Curr Obes Rep*; 6(2):217-228.

167. Unterwald, E.M., Kreek, M.J., Cuntapay, M. (2001). The frequency of cocaine administration impacts cocaine-induced receptor alterations. *Brain Res* 2001; 900:103–109.
168. Van der Stelt, M., Di Marzo, V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. (2003). *Eur. J. Pharmacol*, 480, 133-150.
169. Voelker, R. Escalating obesity rates pose health, budget threats. (2012). *JAMA*, 308:1514.
170. Volkow, N.D., Fowler, J.S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 318-325, 2000.
171. Volkow, N.D., Wise, R.A. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nature Neuroscience*, 8:555–560.
172. Walsh, B.T. (2011). The importance of eating behavior in eating disorders. *Physiol Behav*; 104:525-529.
173. Whitaker, R.C., Wright, J.A., Pepe, M.S., Seidel, K.D., Dietz, W.H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*, 337:869–873.
174. WHO (2015a). *Obesidad y sobrepeso*. Fact Sheet No. 311 Tomado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> consultado septiembre de 2016.
175. Wieting, J.M. (2008). Cause and effect in childhood obesity: solutions for a national epidemic. *J Am Osteopath Assoc*, 108:545-52.
176. Wilfley, D., Berkowitz, R. (2011). Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: baseline data from the today study. *Diabetes Care*, 34(4): 858–860.
177. Wu, M., Brockmeyer, T., Hartmann, M., Skunde, M., Herzog, W., Friederich, H.C., 2014. Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.*, 1–21.

178. Wu, M., Giel, K.E., Skunde, M., Schag, K., Rudofsky, G., de Zwaan, M., Zipfel, S., Herzog, W., Friederich, H.C. (2013). Inhibitory control and decision making under risk in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Int. J. Eat. Disord.* 46, 721–728.
179. Wyatt, S.B., Winters, K.P., Dubbert, P.M. (2006). Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci*, 331:166-174; 331:166-174.
180. Yanovski, S.Z., Leet, M., Yanovski, J.A. (1992). Foods election and intake of obese women with binge-eating disorder. *Am J Clin Nutr*, 56(6): 975–980.
181. Zhang, M., Balmadrid, C., Kelley, A.E. (2003). Nucleus accumbens opioid, GABAergic, and dopaminergic modulation of palatable food motivation: contrasting effects revealed by a progressive ratio study in the rat. *Behav Neurosci*, 117(2): 202–211.

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
3 DE JULIO DEL 2015; VERSION 1
(INCLUIR FECHA DE PREPARACIÓN Y VERSIÓN DEL PROTOCOLO)**

Investigador principal: JUAN PABLO MENDEZ BLANCO

Dirección del investigador: UNIDAD DE INVESTIGACION EN OBESIDAD, INCMNSZ.

**Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias):
54870900 (est.5068); 0445534733737**

Investigadores participantes: ILEANA PATRICIA CANTO CETINA, EDUARDO GARCÍA GARCÍA, HASSELL GABRIELA LUJAN GARCIA, ADRIANA PALACIOS PEÑALOZA

Nombre del patrocinador del estudio: NINGUNO.

Dirección del patrocinador:

**Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: VERSION 1;
22 DE JULIO DEL 2015**

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.

- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a).

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, a través del grupo de investigación en Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: estudiar la presencia de variantes en el gen ANKK1, mediante el estudio completo de este gen, en sujetos con obesidad que tengan o no trastorno por atracón.

La duración del estudio es de 2 años

El número aproximado de participantes será de 50 personas.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: presenta obesidad y tiene o no presencia de trastorno por atracón.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en la realización de algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, además de hacersele preguntas dirigidas para valorar si usted presenta trastorno por atracón. Asimismo, para el estudio de sus genes se le tomará una muestra de sangre de 3 mililitros en una sola ocasión.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro

de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores, se ha observado que los cambios en algunos genes pueden ser el origen de algunas enfermedades.

Con este estudio, mediante el trabajo con material genético, se podría llegar a conocer porqué algunos de los sujetos que presentan obesidad tienen trastorno por atracón.

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

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Juan Pablo Méndez Blanco del INCMNSZ (tél.: 54870900 extensión 5068). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas

obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 30 años. Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted se deberá poner en contacto con el Dr. Juan Pablo Méndez Blanco y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

Para estudios genéticos (si aplica):

Por su participación en el estudio, podría ser necesario contactar a los miembros de su familia). Sus familiares no serán contactados sin su permiso.

Su material genético no será usado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si se tienen células, éstas no se utilizarán para la creación de líneas celulares inmortales. Si el investigador desea usarlos con fines distintos, deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo, además de contar con la aprobación de un Comité de Ética.

Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente del Instituto, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento.

Los resultados de estudios genéticos podrían ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna anomalía que los predisponga para sufrir una enfermedad. Tomaremos las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio o si tiene preguntas sobre el estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. Juan Pablo Méndez Blanco en el INCMNSZ (teléfono: 54870900-extensión 5068).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mi muestra sanguínea y mi DNA para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo,

_____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con el Dr. Juan Pablo Méndez Blanco en el INCMNSZ (teléfono: 54870900-extensión 5068). Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga Tel: 54870900. ext 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante:

Dirección:

Lugar y Fecha:

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA (CONTROLES)

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
13 DE FEBRERO DEL 2017; VERSION 1
(INCLUIR FECHA DE PREPARACIÓN Y VERSIÓN DEL PROTOCOLO)**

Investigador principal: JUAN PABLO MENDEZ BLANCO
Dirección del investigador: UNIDAD DE INVESTIGACION EN OBESIDAD, INCMNSZ.
Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 54870900 (est.5068); 0445534733737
Investigadores participantes: ILEANA PATRICIA CANTO CETINA, EDUARDO GARCÍA GARCÍA, HASSELL GABRIELA LUJAN GARCIA, ADRIANA PALACIOS PEÑALOZA
Nombre del patrocinador del estudio: NINGUNO.
Dirección del patrocinador:
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: VERSION 1; 13 DE FEBRERO DEL 2017

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto, si es paciente del mismo; de no serlo, la participación en este estudio no genera por parte del Instituto, ningún compromiso hacia usted, salvo la información relacionada con este proyecto de investigación.

Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- XI. La justificación y los objetivos de la investigación.
- XII. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- XIII. Los riesgos o molestias previstos.
- XIV. Los beneficios que se pueden observar.

XV. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
XVI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.

XVII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.

XVIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.

XIX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.

XX. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr(a).

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, a través del grupo de investigación en Obesidad y Trastornos de la Conducta Alimentaria, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: estudiar la presencia de variantes en el gen ANKK1, mediante el estudio completo de este gen, en sujetos con obesidad que tengan o no trastorno por atracón y en sujetos control.

El número de participantes será de 100 sujetos.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene un índice de masa corporal normal.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consiste en la realización de algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, además de pesarlo y medirlo. Asimismo, para el estudio de sus genes se le tomará una muestra de sangre de 3 mililitros en una sola ocasión.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores, se ha observado que los cambios en algunos genes pueden ser el origen de algunas enfermedades.

Con este estudio, mediante el trabajo con material genético, se podría llegar a conocer porqué algunos de los sujetos que presentan obesidad tienen trastorno por atracón.

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

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al Dr. Juan Pablo Méndez Blanco del INCMNSZ (tél.: 54870900 extensión 5068). La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho si es que usted es paciente del mismo; de no serlo, la participación en este estudio no genera por parte del Instituto, ningún compromiso hacia usted, salvo la información relacionada con este proyecto de investigación. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el INCMNSZ. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 10 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o

- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted se deberá poner en contacto con el Dr. Juan Pablo Méndez Blanco y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice recontactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

Para estudios genéticos (si aplica):

Su material genético no será usado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si el investigador desea usarlos con fines distintos, deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo, además de contar con la aprobación de un Comité de Ética.

Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente del Instituto en caso de ser usted paciente del mismo, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento.

Los resultados de estudios genéticos podrían ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna anomalía que los predisponga para sufrir una enfermedad. Tomaremos las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio o si tiene preguntas sobre el estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. Juan Pablo Méndez Blanco en el INCMNSZ (teléfono: 54870900-extensión 5068).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mi muestra sanguínea y mi DNA para ser utilizadas en este estudio. Asimismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración

del

paciente:

Yo,

declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, en caso de ser paciente del Instituto, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. He sido informado ampliamente que no existe ningún riesgo derivado de mi participación en el estudio, así como entiendo que conservo el derecho de retirarme o retirar mi muestra biológica del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica recibida en el Instituto, si es que yo soy paciente del mismo; de no serlo, la participación en este estudio no genera por parte del Instituto, ningún compromiso hacia mí, salvo la información relacionada con este proyecto de investigación.

Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto con el Dr. Juan Pablo Méndez Blanco en el INCMNSZ (teléfono: 54870900-extensión 5068). Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga Tel: 54870900. ext 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir

Nombre del representante legal (si aplica)

Firma del representante legal

Fecha

Nombre del Investigador
que explicó el documento

Firma del Investigador

Fecha

Nombre del Testigo 1

Firma del Testigo 1

Fecha

Relación con el participante

Dirección:

Nombre del Testigo 2

Firma del Testigo 2

Fecha

Relación con el participante

Dirección:

Lugar y Fecha:

ANEXO 3. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: ESTUDIO MOLECULAR DEL GEN ANKK1 EN PACIENTES OBESOS CON Y SIN TRASTORNO POR ATRACON

Investigador principal: Dr. Juan Pablo Méndez Blanco

Sede donde se realizará el estudio: Unidad Periférica de Investigación en Obesidad, División de Investigación, Facultad de Medicina UNAM y Clínica de Obesidad, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

_____.

Firma del participante

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

ANEXO 4. GUÍA DE ENTREVISTA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO POR ATRACÓN

1. ¿Ingiere una gran cantidad de alimento en un período cualquiera de dos horas?
2. ¿Siente alguna sensación de falta de control sobre lo que ingiere durante ese período?

Si las respuestas fueron afirmativas, preguntar:

Los episodios de atracón se asocian a tres (o más) de los hechos siguientes:

3. ¿Come mucho más rápido de lo normal?
4. ¿Come hasta sentirse desagradablemente lleno?
5. ¿Come grandes cantidades de alimentos cuando no siente hambre físicamente?
6. ¿Come solo porque le avergüenza la gran cantidad de comida que ingiere?
7. Después de comer ¿Se siente a disgusto, deprimido o avergonzado?
8. ¿Siente algún malestar respecto a los atracones?
9. ¿Cuántas veces a la semana presenta estos períodos, de ingerir una gran cantidad de comida?
10. ¿Tiene conductas compensatorias como ayunos prolongados, conductas purgativas (vómito auto inducido, uso de laxantes) ejercicio excesivo, con el fin de perder peso?

ANEXO 5. GUÍA DE ENTREVISTA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Preguntas de detección sistemática:

1. ¿Se ha sentido triste, apenado, deprimido o irritable?
2. ¿Ha perdido interés por las cosas que le gustaban o éstas no le resultan ya tan placenteras?

Si la respuesta es afirmativa, preguntar:

3. ¿Esos períodos duraron al menos 2 semanas?
4. ¿Esos períodos le causaron alguna vez problemas importantes con sus amigos o familiares, en el trabajo o en otros contextos?

Si la respuesta es afirmativa, proceder según los criterios del trastorno depresivo mayor.

Trastorno depresivo mayor, episodios únicos y recurrentes

a. Inclusión: requiere la presencia de al menos cinco de los siguientes síntomas, que deben incluir el estado de ánimo deprimido o la pérdida del interés o del placer (anhedonia) durante el mismo episodio de 2 semanas.

- i. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día (ya evaluado).
- ii. Marcada disminución del interés por las actividades placenteras (ya evaluada).
- iii. Descenso o aumento significativo del peso: Durante ese período ¿Notó si tenía más apetito o menos apetito? ¿Notó si pesaba más o menos?
- iv. Insomnio o hipersomnia: Durante ese período, ¿Cuánto y que tal dormía?
- v. Agitación o retraso psicomotor: Durante ese período ¿Alguien le dijo si parecía moverse con mayor rapidez o mayor lentitud de lo habitual?
- vi. Fatiga o pérdida de energía: Durante ese período, ¿Cómo era su nivel de energía? ¿Alguien le dijo si parecía agotado o con menos energía de lo habitual?
- vii. Sentimientos de inutilidad o culpa excesivos: Durante ese período, ¿Sintió arrepentimiento o culpa excesiva por suceso o relaciones del pasado?
- viii. Disminución de la concentración: Durante ese período, ¿Fue incapaz de tomar decisiones o de concentrarse como suele hacerlo?
- ix. Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio: Durante ese período, ¿Pensó en la muerte más de lo habitual? ¿Ha pensado en dañarse o quitarse la vida?

b. Exclusión: si ha habido alguna vez un episodio maníaco o un episodio hipomaníaco, o si el episodio de depresión mayor es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica, no se asigna el diagnóstico. Si el episodio depresivo mayor se explica mejor con el trastorno esquizoafectivo, la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno delirante u otro trastorno del espectro de la esquizofrenia especificado o no especificado u otro trastorno psicótico, no se asigna el diagnóstico.

ANEXO 6. GUÍA DE ENTREVISTA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

a. Inclusión: Requiere ansiedad y preocupación excesivas que sean difíciles de controlar, que estén presentes durante más días de los que hayan estado ausentes durante un mínimo de 6 meses, que guarden relación con una serie de acontecimientos o actividades y que se acompañen al menos de tres de los síntomas siguientes:

- i. Inquietud: Cuando piensa en las situaciones o las actividades que le causan ansiedad o preocupación, ¿Suele sentirse inquieto, con los nervios de punta o atrapado?
- ii. Fatigabilidad fácil: ¿Advierte si, a menudo, se cansa o fatiga con facilidad?
- iii. Dificultad para concentrarse: Cuando está ansioso o preocupado, ¿Le resulta difícil concentrarse o se le queda la mente en blanco?
- iv. Irritabilidad: Cuando está ansioso o preocupado, ¿Suele estar irritable o se molesta con facilidad?
- v. Tensión muscular: Cuando está ansioso o preocupado, ¿Suele notar tirantez o tensión muscular?
- vi. Alteración del sueño: ¿Le resulta difícil dormirse o permanecer dormido, o tiene un sueño inquieto o no reparador?

b. Exclusión: si la ansiedad y la preocupación se explican mejor por otro trastorno mental o son atribuibles al efecto fisiológico de una sustancia o medicamento o de otra afección médica, no debe usarse el diagnóstico.

c. Alternativas

- i. Si la causa directa del episodio es una sustancia, incluidos los medicamentos prescritos para tratar algún trastorno mental, considerar el trastorno de ansiedad inducido por sustancias/ medicamentos.
- ii. Si la causa directa de la ansiedad y la preocupación es otra afección médica considerar el trastorno de ansiedad debido a otra afección médica
- iii. Si una persona presenta síntomas característicos de un trastorno de ansiedad que causan angustia o deterioro funcional clínicamente significativo sin cumplir todos los criterios de trastorno de ansiedad, considerar el trastorno de ansiedad no especificado. Si se desea documentar la razón concreta por la que los síntomas de la persona no cumplen los criterios de un trastorno de ansiedad específico, considerar el diagnóstico de otro trastorno de ansiedad especificado.

ANEXO 7. CUESTIONARIO SCOFF

1. ¿Te hace sentir mal tener lleno el estómago?
2. ¿Te preocupa haber perdido el control sobre cuánto comes?
3. ¿Has perdido peso en los últimos 3 meses? (se considerará respuesta positiva una pérdida de peso en torno a los 6 kg)
4. ¿Te ves obeso a pesar de que los demás te dicen que estás demasiado delgado?
5. ¿Dirías que la comida domina tu vida?

APÉNDICE

Figuras

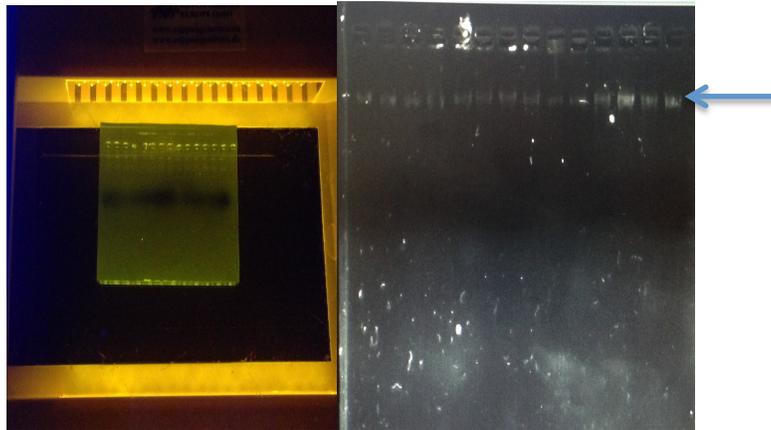


Figura 2. Gel de integridad del DNA. En todas las muestras de DNA se observa la banda de alto peso molecular (←)

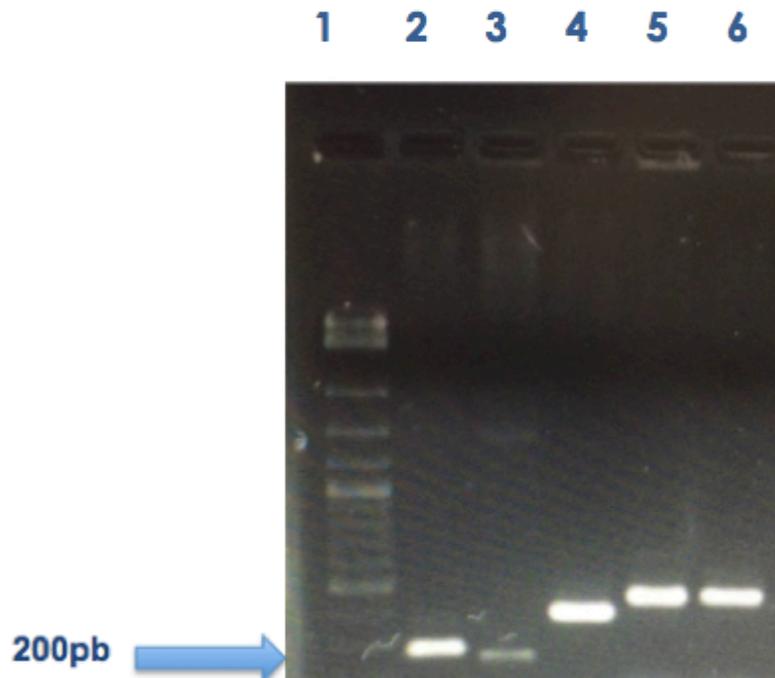


Figura 3. Comprobación en gel de agarosa. Se muestra un gel de agarosa en donde se observan los amplicones de los exones E5, E8e, E7, E8b, E8a. El carril 1 corresponde al marcador de 100 pares de bases (Mpb), el carril 2 se muestra el exón 5 que corresponde a un tamaño molecular de 263pb, el carril 3 se muestra el fragmento E del exón 8 con un tamaño molecular de 226 pb, el carril 4 corresponde al exón 7 con un tamaño molecular de 390pb, el carril 5 muestra el fragmento B del exón 8 con un tamaño molecular de 489 pb y el carril 6 corresponde al fragmento A del exón 8 con un tamaño molecular de 450 pb.

Tabla 10. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs1800497 del exón 8 en diferentes poblaciones

EXÓN 8	Población				
rs1800497 Taq1A	Europea	Asiática	México	Nuestro estudio	Grupo control
AA	5%	16%	12%	40%	28%
AG	28%	49%	57%	44%	48%
GG	67%	35%	31%	16%	24%
G	81%	59%	59%	38%	48%
A	19%	41%	41%	62%	52%

El alelo A es el ancestral

*Ancestría mexicana de Los Ángeles Ca, USA

Nuestro estudio (pacientes con obesidad con y sin TA)

Tabla 11. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs4938013 del exón 2 en diferentes poblaciones

EXÓN 2	Población				
rs4938013	Europea	Asiática	*México	Nuestro estudio	Grupo Control
CC	43%	32%	34%	6%	17%
AC	48%	51%	44%	26%	53%
AA	7%	16%	22%	68%	30%
C	67%	58%	56%	19%	43.5%
A	32%	41%	44%	81%	56.5%

El alelo C es el ancestral

*Ancestría mexicana de Los Ángeles Ca, USA

Nuestro estudio (pacientes con obesidad con y sin TA)

Tabla 12. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs17115439 del exón 2 en diferentes poblaciones

EXÓN 2	Población				
rs17115439	Europea	Asiática	*México	Nuestro estudio	Grupo control
CC	43%	32%	30%	12%	15%
CT	47%	51%	46%	54%	54%
TT	8%	16%	23%	34%	31%
C	67%	58%	52%	39%	42%
T	32%	41%	47%	61%	58%

El alelo C es el ancestral

*Ancestría mexicana de Los Ángeles Ca, USA

Nuestro estudio (pacientes con obesidad con y sin TA)

Tabla 13. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs7118900 del exón 5 en diferentes poblaciones

EXÓN 5	Población			
rs7118900	Europea	Asiática	México	Nuestro estudio
GG	69%	36%	36%	38%
AG	24%	47%	51%	32%
AA	5%	16%	12%	30%
G	82%	59%	62%	54%
A	17%	40%	38%	46%

El alelo G es el ancestral

*Ancestría mexicana de Los Ángeles Ca, USA

Tabla 14. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs11604671 del exón 6 en diferentes poblaciones

EXÓN 6	Población			
rs11604671	Europea	Asiática	México	Nuestro estudio
GG	26%	89%		70%
AG	53%	11%		24%
AA	21%	0%		6%
G	47%	6%		82%
A	53%	94%		18%

El alelo G es el ancestral

Tabla 15. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs4938016 del exón 8 en diferentes poblaciones

EXÓN 8	Población		
rs4938016	Europea	Asiática	Nuestro estudio
CC	44%	27%	52%
CG	46%	40%	38%
GG	8%	31%	10%
C	68%	47%	71%
G	31%	52%	29%

El alelo C es el ancestral

Tabla 16. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs2734849 del exón 8 en diferentes poblaciones

EXÓN 8	Población			
rs2734849	Europea	Asiática	México	Nuestro estudio
GG	21%	0%	16%	6%
GA	52%	17%	36%	24%
AA	26%	82%	47%	70%
G	47%	8%	34%	18%
A	52%	91%	66%	82%

El alelo G es el ancestral

*Ancestría mexicana de Los Ángeles Ca, USA.

Tabla 17. Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs2734848 del exón 8 en diferentes poblaciones

EXÓN 8	Población			
rs2734848	Europea	Asiática	México *	Nuestro estudio
CC	1%	0%	2%	0%
CT	38%	3%	26%	18%
TT	61%	97%	72%	82%
C	20%	2%	15%	9%
T	80%	98%	85%	91%

El alelo C es el ancestral

*Ancestría mexicana de Los Ángeles Ca, USA