

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**HEREDABILIDAD, EXPRESION DE INFLAMACION,  
ALIMENTACION Y EJERCICIO EN LOS  
COMPONENTES DEL SINDROME METABOLICO EN  
FAMILIAS MEXICANAS**

Maestría en Ciencias de la Salud  
Instituto Politécnico Nacional

**Alumno: Valentín Sánchez Pedraza**

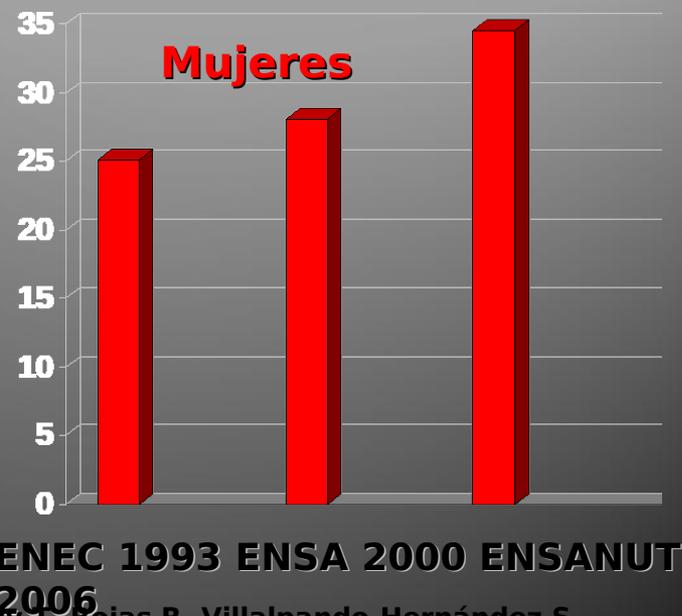
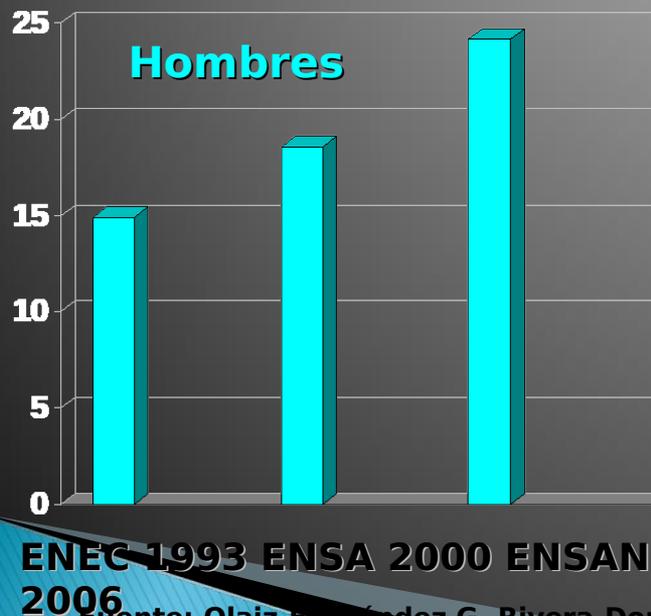
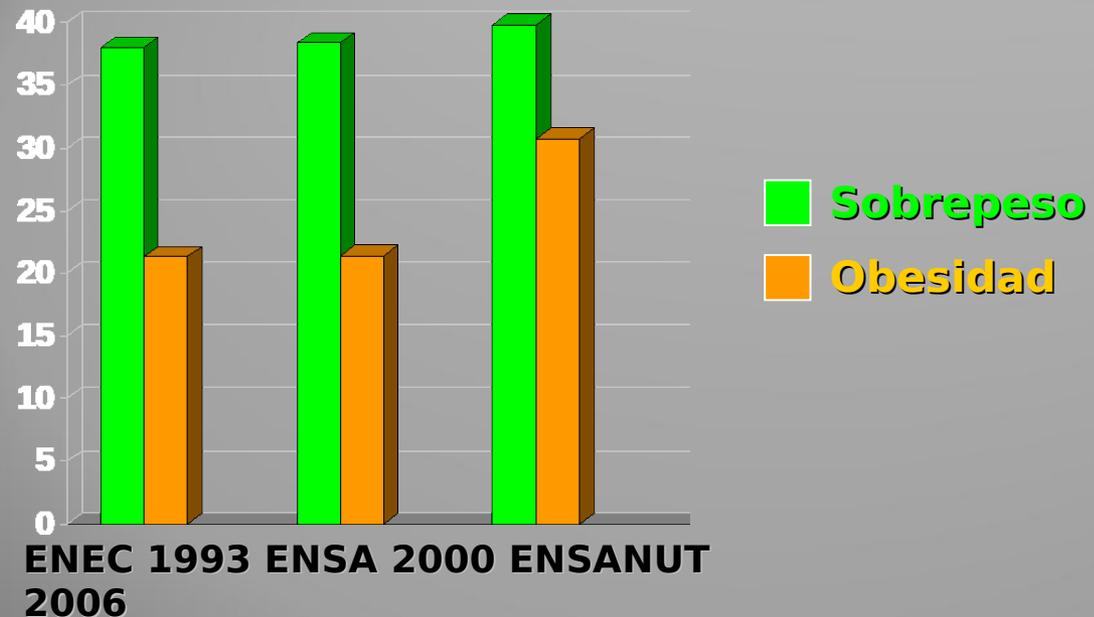
**Tutor: Dr. Juan Carlos López Alvarenga**

**18 Mayo 2010**



- I. INTRODUCCIÓN.
- II. ELEMENTOS CENTRALES DEL MARCO REFERENCIAL
- III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.
- IV. METODOLOGIA DE TRABAJO.
- V. RESULTADOS ESPERADOS.
- VI. CONTRIBUCIÓN DEL ESTUDIO.
- VII. ALGUNAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CLAVES.
- VIII. CRONOGRAMA DE TRABAJO.

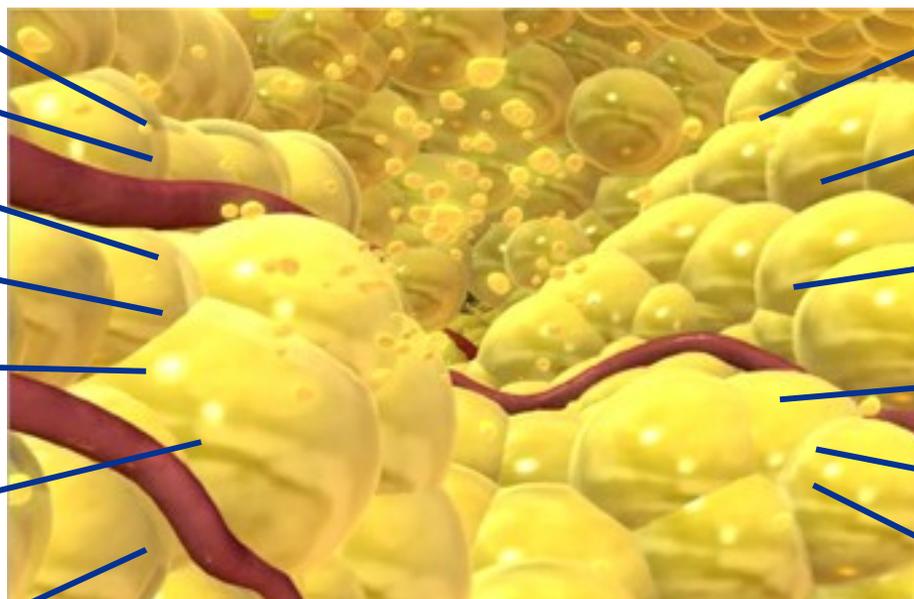
# Obesidad en México



Fuente: Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy I, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. ENSANUT 2006.

# Adiposidad Intra-abdominal : Metabolicamente Activa

El Exceso de grasa intra-abdominal se acompaña de  $\uparrow$ PCR,  $\uparrow$ AGL, y  $\downarrow$ adiponectina



Autocrina  
Paracrina

PAI-1

TGF- $\beta$

TF

Adipsina/ASP

TNF- $\alpha$   
IL-6  
Leptina

SRA

Hormonas  
esteroideas

Endocrina

Leptina

TNF- $\alpha$   
IL-6

Glucocorticoides

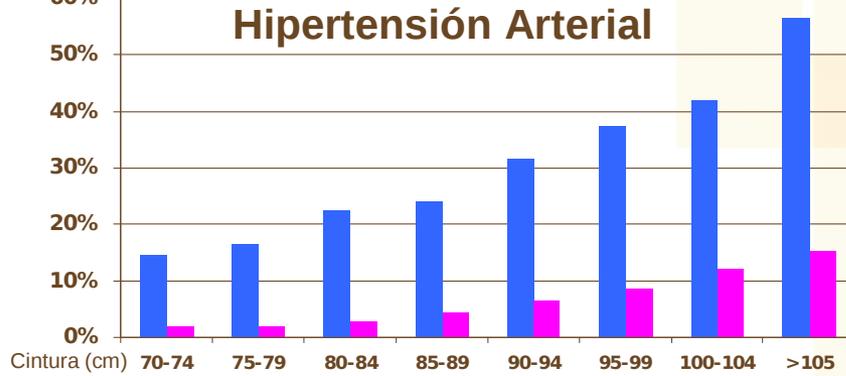
Angiotensina

PAI-1

Adiponectina

# Prevalencia

según cintura



Mujeres  
Hombres

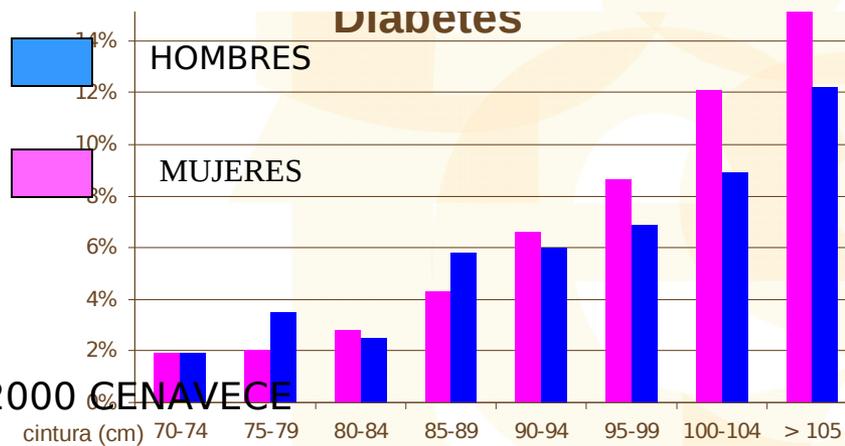
Fuente: ENSA 2000. CENAVECE.



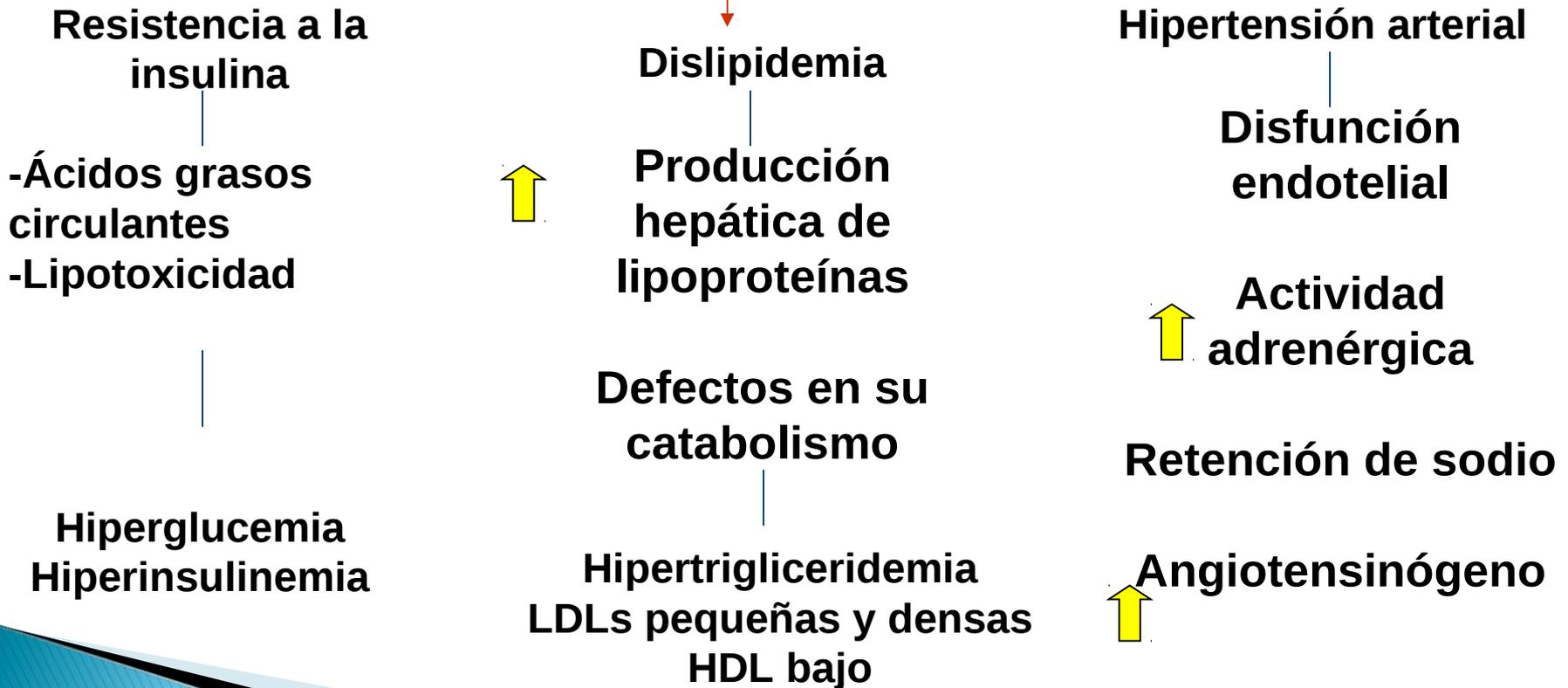
Mujeres  
Hombres

Fuente: ENSA 2000. CENAVECE.

ENSA 2000 CENAVECE



# La obesidad abdominal: Componente central del riesgo cardio metabólico



# SINDROME METABOLICO:

•EXCESO  
DE COMIDA

•SEDENTA-  
RISMO.

•TABA-  
QUISMO

•GENETICA



DM2

GOTA

HAS

ATEROS-  
CLEROSIS

HIPERINSULINEMIA

DISLIPI-  
DEMIA

OBESIDAD

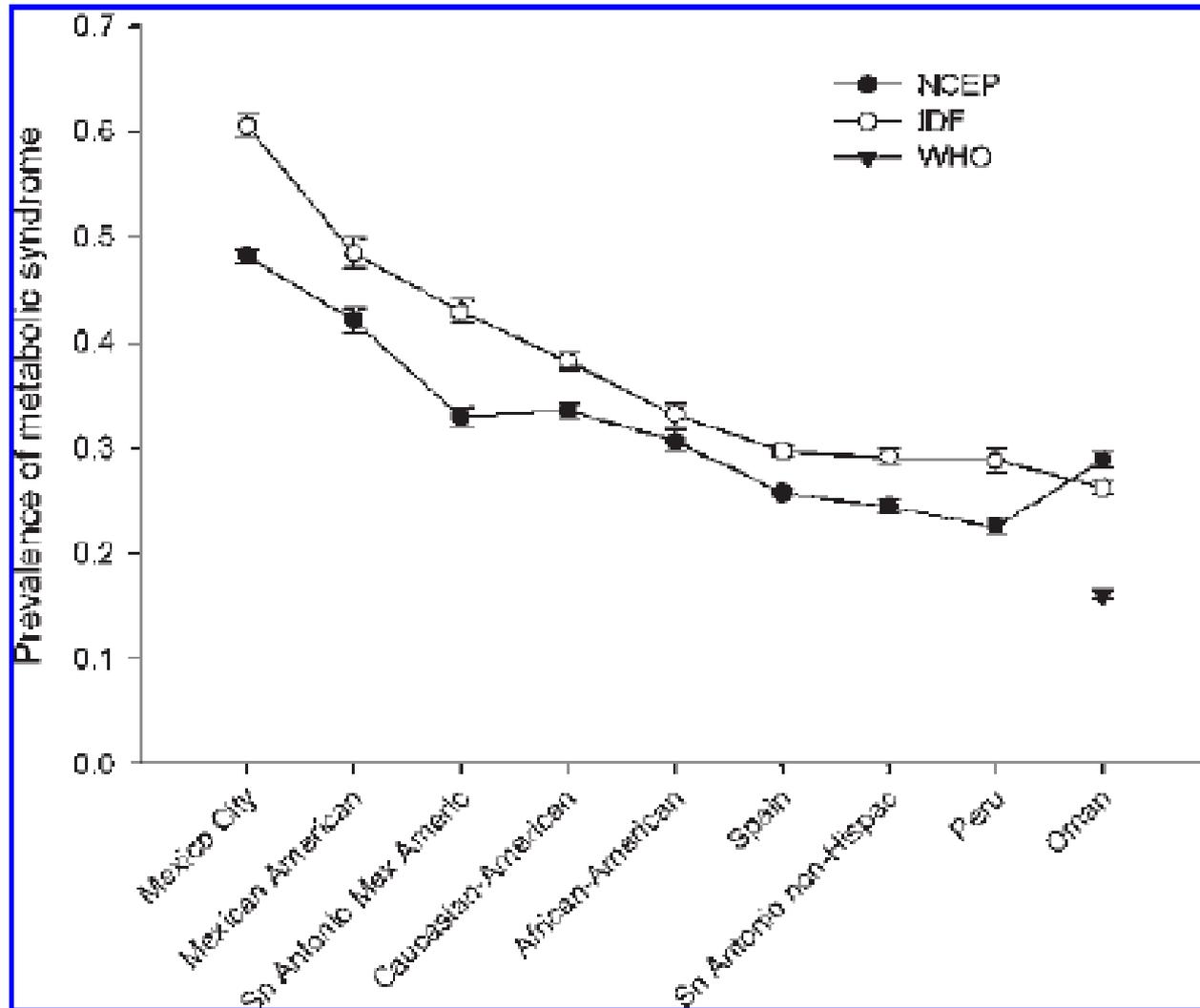
FIBRINO-  
GENO

## II. ELEMENTOS CENTRALES DEL MARCO REFERENCIAL

### CRITERIOS PARA SINDROME METABOLICO

<b>CRITERIOS</b>	<b>NCEP*</b> <b>3 criterios</b>	<b>OMS**</b> <b>**RI + 2 criterios</b>	<b>IDF***</b> <b>Obesidad +2</b> <b>criterios</b>
<b>Resistencia a insulina **</b>	<b>Glucosa en ayuno &gt;100mg/dl</b>	<b>DM2, GAA o IGT</b>	<b>Glucosa en ayuno &gt;100mg/dl</b>
<b>Obesidad</b>	<b>Cintura &gt; 102 cm (H) &gt; 88 cm (M)</b>	<b>C/C &gt;0.9 ( H) &gt;0.85 (M) IMC &gt; 30 Kg/m2</b>	<b>Cintura &gt; 94cm (H) &gt; 80cm (F)</b>
<b>Triglicéridos</b>	<b>&gt; 150mg/dl</b>	<b>&gt;150mg/dl</b>	<b>&gt;150mg/dl</b>
<b>Colesterol-HDL</b>	<b>&lt;40mg/dl (H) &lt;50mg/dl (M)</b>	<b>&lt;35mg/dl (H) &lt;40mg/dl (M)</b>	<b>&lt;40mg/dl (H) &lt;50mg/dl (M)</b>
<b>Tensión Arterial</b>	<b>&gt;130/85 mmHg</b>	<b>&gt;140/90 mmHg</b>	<b>&gt;130/85mmHg</b>
<b>Microalbuminuria</b>		<b>&gt;20mcg/min A/C &gt;30 mcg/min</b>	

## II. ELEMENTOS CENTRALES DEL MARCO REFERENCIAL

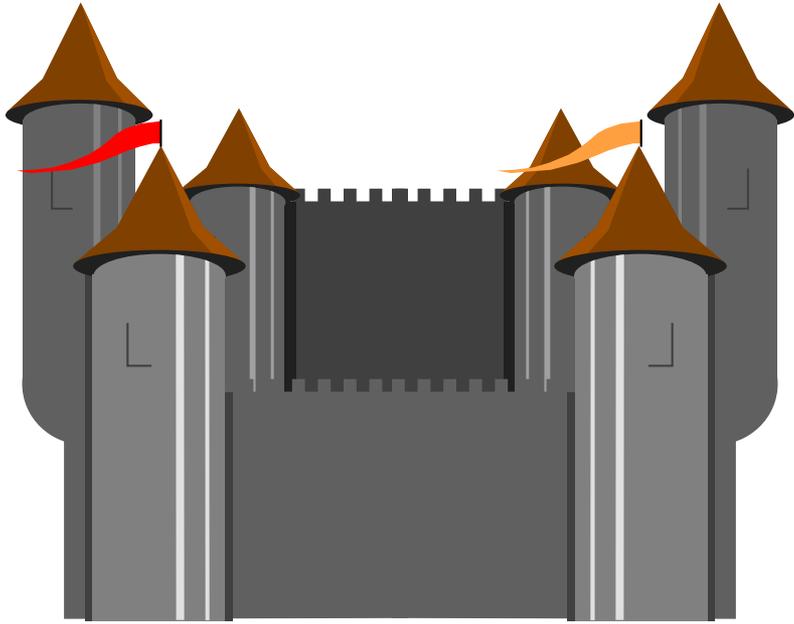


# Prevalencia de Síndrome Metabólico en México\*

Total (años)	OMS (n %)	NCEP (n %)
20-29 (n= 850)	42 (5.5)	96 (11.3)
30-39 (n= 562)	53 (10.6)	138 (24.5)
40-49 (n= 365)	72 (18.3)	144 (19.4)
50-59 (n= 239)	59 (24.8)	123 (51.5)
60-69 (n= 142)	42 (31.4)	73 (51.4)
<b>Total (n= 2,158)</b>	<b>268 (13.6)</b>	<b>574 (26.6)</b>

• Datos basados en los resultados de la ENEC y el censo de población 2000

Rev Mex de Endo y Nutr 2004; 12 (3): 109-122

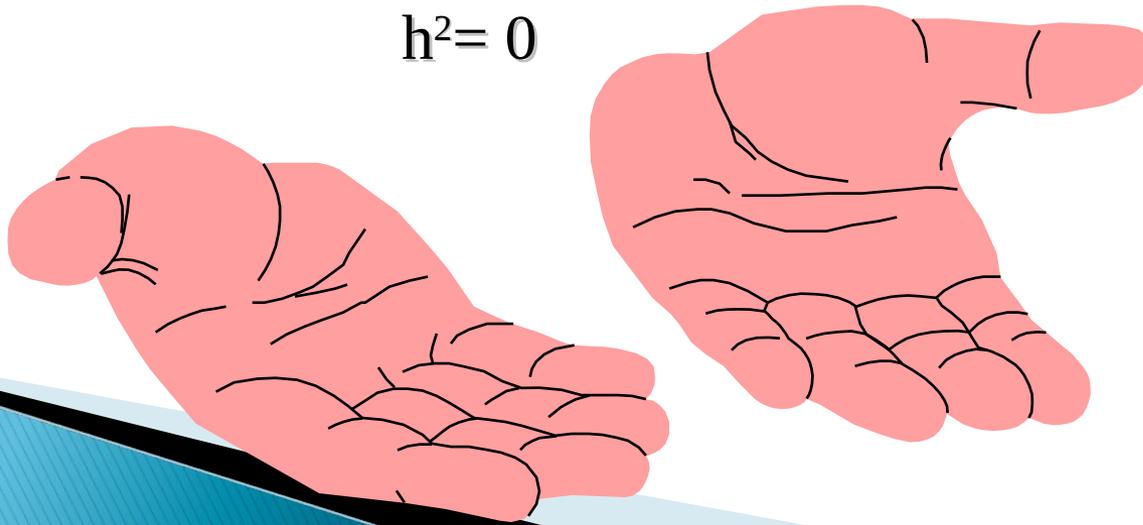


**Ambiente / genes**



$h^2 \rightarrow 0$

$h^2 = 0$



Ambiente / Genes

$h^2$



### III. ELEMENTOS CENTRALES DEL MARCO REFERENCIAL

TABLE 4. INDEPENDENT AND JOINT PROBABILITIES OF CLUSTERS OF METABOLIC SYNDROME DIAGNOSTICS

	<i>Independent probability</i>	<i>Joint probability*</i>	<i>Likelihood†</i>	<i>P-value</i>
<b>IDF‡</b>				
CO + BP + HDL	0.126	0.158	1.25	0.025
CO + GI + HDL	0.101	0.141	1.39	0.003
CO + BP + GI	0.069	0.122	1.77	<0.001
CO + HDL + Trg	0.044	0.091	2.07	<0.001
CO + BP + Trg	0.029	0.074	2.55	<0.001
CO + GI + Trg	0.024	0.074	3.08	<0.001
<b>NCEP</b>				
BP + GI + HDL	0.116	0.140	1.21	0.079
CO + BP + HDL	0.067	0.095	1.42	0.012
CO + GI + HDL	0.053	0.084	1.58	0.027
BP + HDL + Trg	0.051	0.084	1.65	0.002
GI + HDL + Trg	0.040	0.079	1.98	0.001
CO + BP + GI	0.037	0.078	2.11	<0.001
BP + GI + Trg	0.029	0.062	2.14	0.001
CO + HDL + Trg	0.023	0.057	2.48	<0.001
CO + BP + Trg	0.016	0.048	3.00	<0.001
CO + GI + Trg	0.013	0.057	4.38	<0.001
<b>WHO</b>				
IFG + CO + HDL	0.071	0.143	2.01	<0.001
GI + BP + HDL	0.026	0.063	2.42	<0.001
GI + BP + CO	0.052	0.146	2.81	<0.001
GI + CO + Trg	0.030	0.095	3.17	<0.001
GI + HDL + Trg	0.015	0.066	4.40	<0.001
GI + BP + Trg	0.011	0.049	4.45	<0.001

\*The joint probability is equivalent to the intersection of all three components.

†Likelihood ratio = joint probabilities/calculated independent probabilities.

‡Each component is sorted according to likelihood ratio. CO, central obesity; BP, high blood pressure; GI, high glucose; HDL, low serum HDL-C; Trg, high serum triglycerides.

### III. ELEMENTOS CENTRALES DEL MARCO REFERENCIAL



TABLE 5. HERITABILITY OF METABOLIC SYNDROME (METS) DIAGNOSED BY NCEP, WHO, AND IDF

<i>Trait*</i>	$h^2 \pm SE$	<i>P-value</i>	<i>Eigenvalue</i> (% explained variation)
MetS by NCEP	0.48 ± 0.16	2.9 × 10 <sup>-8</sup>	—
MetS by IDF	0.38 ± 0.12	2 × 10 <sup>-5</sup>	—
MetS by WHO	0.90 ± 0.10	0.001	—
Fasting basal glucose (Gl)	0.24 ± 0.06	1.2 × 10 <sup>-10</sup>	—
Waist circumference (WST)	0.37 ± 0.05	3.7 × 10 <sup>-20</sup>	—
Mean BP (MBP)	0.40 ± 0.05	7.6 × 10 <sup>-35</sup>	—
Triglycerides (Trg)	0.45 ± 0.06	3.0 × 10 <sup>-28</sup>	—
HDL	0.56 ± 0.06	2.9 × 10 <sup>-47</sup>	—
MBP + Gl + HDL	0.48 ± 0.06	3.2 × 10 <sup>-33</sup>	1.25 (41.8%)
MBP-Gl-Trg	0.44 ± 0.06	7.1 × 10 <sup>-20</sup>	1.41 (47.0%)
MBP + Trg + HDL	0.49 ± 0.06	8.6 × 10 <sup>-35</sup>	1.50 (49.9%)
Gl + Trg + HDL	0.48 ± 0.06	7.2 × 10 <sup>-34</sup>	1.53 (51.0%)
WST + MBP + Gl	0.43 ± 0.06	7.6 × 10 <sup>-25</sup>	1.43 (47.8%)
WST + MBP + HDL	0.51 ± 0.06	4.2 × 10 <sup>-33</sup>	1.30 (43.2%)
WST + MBP + Trg	0.45 ± 0.06	8.2 × 10 <sup>-21</sup>	1.60 (52.9%)
WST + Gl + HDL	0.41 ± 0.06	1.0 × 10 <sup>-23</sup>	1.30 (43.5%)
WST + Gl + Trg	0.42 ± 0.06	1.3 × 10 <sup>-19</sup>	1.70 (55.8%)
WST + Trg + HDL	0.49 ± 0.06	5.2 × 10 <sup>-35</sup>	1.70 (55.2%)

\*Metabolic syndrome components as continuous variables and first component of PCA score in traits clusters of three.

## II. PLANTEAMIENTO DE L PROBLEMA DE INVESTIGACION

### 2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION



**¿Qué heredabilidad tiene la combinación de los componentes del Síndrome Metabólico en Familias Mexicanas asumiendo que son dependientes unos de otros?**

**¿Qué efecto tiene la alimentación y el ejercicio con la interacción genética en la expresión de los componentes del Síndrome Metabólico en Familias Mexicanas?**

## II. PLANTEAMIENTO DE L PROBLEMA DE INVESTIGACION

### 2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION



La NCEP describe 5 componentes y la combinación de 3 de ellos hace el diagnóstico.

$$C_3^5 = 10$$

Para la OMS y para la IDF  $C_2^4 = 6$

Estimar la prevalencia de las combinaciones se vuelve una tarea compleja ya que los componentes no son igual de probables y parecen no tener el mismo valor en el pronóstico.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 2.2. Justificación del estudio



La expresión genética que se manifiesta en los fenotipos se debe a la interacción Gen-Ambiente. Se justifica estudiar cual es la importancia de esta interacción en cada población.

Con esto podremos determinar el valor de cada uno de los componentes del síndrome metabólico sobre la heredabilidad en familias mexicanas así como determinar la interacción de los factores genéticos con el medio ambiente.

Al identificar los componentes de síndrome metabólico con mayor heredabilidad, se podrán establecer medidas de prevención o detección oportuna y mejores estrategias terapéuticas.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### Hipótesis



Si la combinación de los componentes del síndrome metabólico muestra diferente heredabilidad, expresión de inflamación, factores ambientales (ejercicio y alimentación) en familias mexicanas, podríamos establecer criterios diagnósticos específicos para nuestra población; entonces al cuantificar los componentes y comparar sus combinaciones, así como su interacción con el ambiente y la expresión inflamatoria se observará mayor verosimilitud para las distribuciones probabilísticas de aquellas combinaciones de variables que sean dependientes respecto a su probabilidad como independientes.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN



### 2.3. Objetivos del Estudio

#### Objetivo General:

Determinar la heredabilidad, expresión de inflamación, alimentación y actividad física en los componentes del Síndrome Metabólico en familias mexicanas.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 2.3. Objetivos del Estudio



#### Objetivos Específicos:

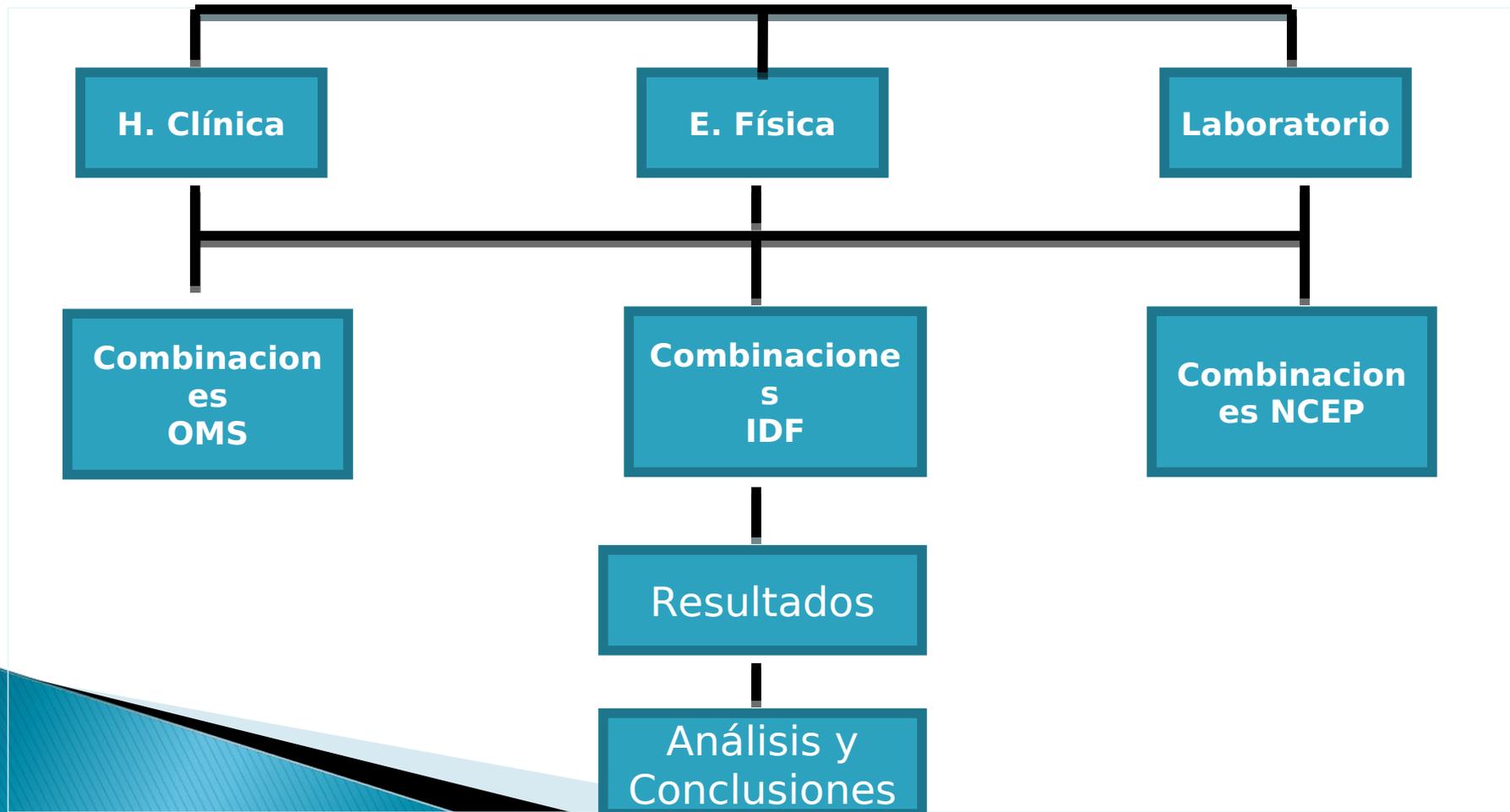
- 1.-Calcular las posibles combinaciones de los diferentes componentes del Síndrome Metabólico en familias mexicanas.
- 2.-Comparar los coeficientes de heredabilidad de acuerdo a los criterios de la OMS, IDF y NCEP.
- 3.-Determinar el efecto de combinar los componentes del Síndrome Metabólico con marcadores en suero de inflamación crónica.
- 4.-Calcular el efecto de la alimentación y actividad física sobre los componentes del Síndrome Metabólico
- 5.-Realizar escaneo genómico amplio para determinar zonas específicas de los cromosomas que estén asociados a QTL de inflamación crónica y componentes del Síndrome Metabólico

## IV. METODOLOGIA DE TRABAJO

### 4.1 Tipo de investigación y diseño que se empleará



Por el objetivo: Descriptivo  
Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal  
Por asignación de la maniobra: Observacional  
Por la obtención de fuentes de datos: Prolectivo



## IV. METODOLOGIA DE TRABAJO

### 4.2 Descripción operacional de las variables del estudio

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	CATEGORIA DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<b>Síndrome Metabólico</b>	<b>Obesidad</b>  <b>Hipertrigliceridemia</b> <b>Disminución HDL</b> <b>Hiperglucemia</b> <b>Hiperinsulinemia</b> <b>Microalbuminuria</b>  <b>Hipertensión arterial</b>	<b>Índice de Masa Corporal</b> <b>Perímetro de Cintura</b>  <b>Análisis bicromático por punto final</b>  <b>Esfigmomanómetro</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Continua</b>
VARIABLE				
<b>Heredabilidad</b>	<b>Proporción de la varianza fenotípica total</b>	<b>Varianza Genotípica</b>  <b>Varianza Fenotípica</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Continua</b>
<b>Inflamación</b>	<b>Proteína C Reactiva</b> <b>Fibrinógeno</b> <b>Adiponectina</b>		<b>Cuantitativa</b>	<b>Continua</b>

## IV. METODOLOGIA DE TRABAJO

### 4.3. Características de la población y de la muestra



Todos los sujetos que asistan al servicio de Endocrinología del Hospital General de México mayores de 18 años de edad.

#### **Criterios de inclusión:**

1. Aceptar participar en el estudio y firmar un consentimiento informado
2. Familiares disponibles para ingresar al estudio: Al menos 15 personas de familia extendida.

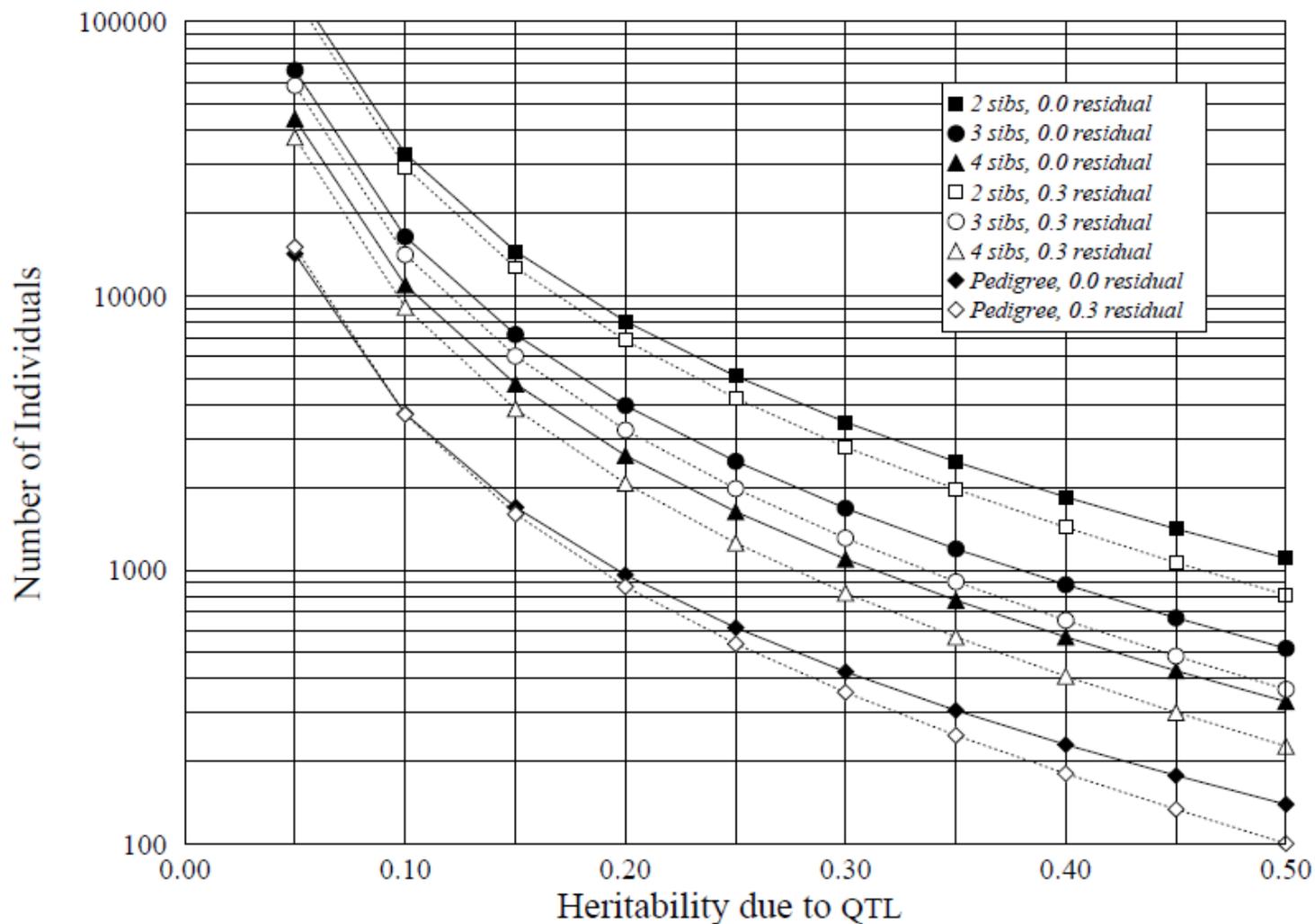
#### **Criterios de exclusión para la familia:**

- 1.- Hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota
- 2.- Síndrome de hiperquilomicronemia
- 3.- Hemoglobinopatías
- 4.- Distrofia muscular de Duchenne
- 5.- Otras enfermedades heredables

## IV. METODOLOGIA DE TRABAJO

### 4.3. Características de la población y de la muestra

### TAMAÑO DE LA MUESTRA



## IV. METODOLOGIA DE TRABAJO

### 4.4 Descripción de los procedimientos que se emplearán para la recolección de datos



<b>Fenotipos a evaluar</b>		
Generales	Edad, Género, estrato socioeconómico, tabaquismo, Tipo de Trabajo	Cuestionario
Historia Clínica	Enfermedades Excluyentes Tipo de Alimentación Grado de Actividad Física	Cuestionario
Antropometría	Estatura, Peso, IMC, Perímetro Abdominal, Tensión Arterial	Báscula con Estadímetro, Flexómetro Metálico, Esfigmomanómetro de Mercurio
Bioquímico	Glucosa, Colesterol total, HDL, Triglicéridos, Insulina, TGO, TGP, Creatinina, Proteína C reactiva de alta sensibilidad, Fibrinógeno, Adiponectina	Laboratorio central
Genético	Estudio de DNA y RNA	Laboratorio de Genética

## IV. METODOLOGIA DE TRABAJO

### 4.5 Descripción de las técnicas análisis de datos que se utilizarán



Los datos se expresarán como promedios  $\pm$  desviación estándar. En cuadros descriptivos se hará referencia a la mediana y cuartiles de distribución. Para determinar si existe distribución estándar en cada variable se hará una prueba de Shapiro-Wilk<sup>30</sup>.

Se empleará el recurso del Centro de Cómputo para Genómica de la Southwest Foundation for Biomedical Research en San Antonio, Texas.

Es posible descomponer la varianza fenotípica total de un rasgo en su componente ambiental y el genético, de tal manera que:

$$\sigma_F^2 = \sigma_G^2 + \sigma_A^2$$

$$h^2 = \sigma_G^2 / \sigma_F^2$$

## V. RESULTADOS ESPERADOS



Esperamos que los cálculos de heredabilidad mostrarán mayor coeficiente para los diagnósticos hechos con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) comparados con los de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP). Pero con combinaciones diferentes a las reportadas en otras poblaciones.

Que la participación del ambiente (alimentación y actividad física) influyen de manera diferente en la expresión de cada uno de los componentes del síndrome metabólico.

## VI. CONTRIBUCIÓN DEL ESTUDIO



Este es el **primer** estudio en el que se analizan las posibles combinaciones de los componentes del síndrome metabólico en familias mexicanas para poder determinar su heredabilidad.

Al correlacionar cada uno de estos componentes con marcadores de inflamación podremos dar un nuevo valor a cada uno de estos componentes y más adelante reestructurar los criterios diagnósticos en base a nuestra población.

Este estudio constituye la base para poder conocer la interacción entre factores ambientales y genéticos que dan origen a cada una de las alteraciones presentes en el síndrome metabólico.

## VIII. CRONOGRAMA DE TRABAJO



	Mar-Jun 2010	Jul-Dic	Ene-Jun 2011	Jul-Dic	Ene-Mar 2012
Ajuste del Planteamiento del Problema	X X X				
Marco referencial completo	X X X X				
Ajuste de metodología de trabajo	X X X X				
Elaboración de instrumentos de versión preliminar	X X X X				
Validación de Instrumentos	xxxx				
Aplicación piloto de instrumentos		X X			
Visitas para establecer contactos		X X	xxx		
Recolección de datos		X X	X X X X	X X X	
Conclusiones y discusión de resultados				X X	
Borrador de tesis				X X	
Revisión Tesis				xxx	
Corrección Tesis					Xx
Entrega definitiva de tesis					Xx
Preparación de la defensa de Tesis					Xx
Exámen de Tesis					Xx

## VII. ALGUNAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CLAVES



- 1.- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. *ENSANUT 2006*.
- 2.- Kershaw EE, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-2556.
- 3.- Lee YH, et al. *Curr Diab Rep*. 2005;5:70-75.
- 4.- Boden G, et al. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:14-23.
- 5.- Ahima RS. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:307-313.
- 6.- *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47:469-475
- 7.- López Alvarenga. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2008;6:129-135