

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS
ASOCIADAS A LA LEPTINA Y EL SÍNDROME METABÓLICO.
CASO DE UN GRUPO FAMILIAR CON EVIDENCIAS DE TRASTORNO
BIPOLAR**

Lucileima Rosales¹, Elizabeth Torres², Trino Baptista³

- 1. Departamento de Estadística. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales (FACES). Universidad de Los Andes. Mérida - Venezuela.**
- 2. Instituto de Estadística Aplicada y Computación (IEAC). Facultad de Ciencias Económicas y Sociales (FACES). Universidad de Los Andes. Mérida – Venezuela.**
- 3. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida – Venezuela.**

Correspondencia: Lucileima Rosales Mora. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales (FACES). Edificio F. Segundo Piso. Cubículo 261. Telf: 0414-7282629 – Oficina: 0274-2401011

E-mail: lucileima@ula.ve

RESUMEN

El síndrome metabólico se ha convertido en un problema de salud pública, siendo una de las principales causas de morbimortalidad, ya que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus 2. Uno de los factores de riesgo que conforman este síndrome es la obesidad. La leptina es la hormona asociada con los

procesos de deposición de grasa y comorbilidades relacionadas a la obesidad. De acuerdo a esto, en esta investigación se planteó estudiar la relación entre las características genéticas asociadas a la leptina y el síndrome metabólico en un grupo familiar constituido por niños mayores de 9 años, adolescentes, adultos y ancianos de ambos sexos con frecuencia elevada de trastorno bipolar pertenecientes a una familia de la población de Bailadores, municipio Rivas Dávila del estado Mérida. La muestra analizada se refiere a 96 sujetos. El género femenino presentó el mayor número de sujetos con valores anormales en casi todas las variables constituyentes del síndrome metabólico y se caracterizan por padecer problemas de trastorno bipolar o del humor, síndrome metabólico, gen receptor Q/Q para la leptina y parentesco hijo. El género masculino no presenta problemas mentales ni síndrome metabólico; el gen receptor asociado para la leptina es Q/R y el parentesco bisnieto. Los tipos de trastornos están asociados a los factores de riesgo parentesco y edad, mientras que el factor determinante del trastorno bipolar es la edad.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Metabólico, Trastorno Bipolar, Leptina, Regresión, Análisis de Componentes Principales.

**STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GENETIC
CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH LEPTIN AND METABOLIC
SYNDROME.
CASE OF FAMILY GROUP WITH EVIDENCE OF BIPOLAR DISORDER**

ABSTRACT

The metabolic syndrome has become a public health problem; it is one of the leading causes of morbidity and mortality, increasing the risk of cardiovascular disease and diabetes mellitus type 2. One of the risk factors that make up this syndrome is obesity. Leptin is a hormone associated with fat deposition processes and related comorbidities obesity. In this sense, this research is to study the relationship between genetic characteristics associated with leptin and metabolic syndrome in a family group. The

sample consisted of children over 9 years, adolescents, adults and elderly men and women in a family with high frequency of bipolar disorder in Bailadores town, which belongs to the municipality Rivas Dávila, state Mérida. The analyzed sample refers to 96 subjects. The female has the highest number of subjects with abnormal values in almost all constituent variables of the metabolic syndrome and are characterized by having problems with bipolar disorder or mood, metabolic syndrome, receptor gene Q/Q for leptin and relationship son. The male has not mental problems or metabolic syndrome; the receptor for leptin gene is associated with Q/R and the relationship great-grandson. The types of disorders are associated with risk factors relationship and age as the determinant factor of bipolar disorder is age.

KEYWORDS: Metabolic syndrome, Bipolar disorder, leptin.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico se ha convertido en un tema de debate en la comunidad médica; puesto que está estrechamente relacionado con múltiples enfermedades, principalmente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares (EVC), siendo estas las mayores causantes de mortalidad en la población general. Según (1), su diagnóstico implica aumentar en cinco el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y de dos a tres veces el de enfermedades cardiovasculares. Desde el punto de vista médico, ha sido definido como una

serie de desórdenes o anormalidades metabólicas que engloba un conjunto de factores de riesgo o rasgos característicos interrelacionados (2), como la obesidad central, la dislipidemia aterógena, la resistencia a la insulina, valores elevados de presión arterial, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL, tendencia a la inflamación y estado protrombótico (3). De manera particular, en el caso de la obesidad abdominal, se ha demostrado que juega un papel fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico (SM) (4,5).

Dicho factor de riesgo está asociado con un aumento y acumulación de grasa a nivel visceral (depósito de tejido graso principalmente en hígado, músculo y páncreas) (2). El tejido adiposo secreta varias sustancias biológicamente activas, conocidas como adipocinas o adipocitocinas, tales como la leptina, resistina, adiponectina, visfatina, entre otras (6). Estas sustancias desempeñan un papel primordial en la homeostasis de varios procesos fisiológicos. Estos procesos incluyen el consumo de alimentos, la regulación del equilibrio energético, la acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa, la remodelación de la vascularización, la regulación de la presión arterial y la coagulación. De estas adipocitocinas, la leptina es la hormona que más se ha asociado con los procesos de deposición de grasa y con comorbilidades asociadas a la obesidad, debido a que juega un papel importante en la regulación del peso corporal, ya que su función principal es el control del apetito. En diversos estudios se ha encontrado evidencias de una correlación positiva entre la concentración de leptina y factores

asociados al síndrome metabólico, entre éstos: circunferencia de cintura, índice de masa corporal, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Se ha considerado que las concentraciones séricas altas de leptina se asocia con el SM, sugiriendo el uso de la concentración de dicha hormona como predictor del síndrome metabólico (2, 3, 7). Por otra parte, estudios a nivel mundial (8-13) han dado indicios de la existencia de una relación directa entre el síndrome metabólico (SM) y los trastornos mentales, específicamente, con el trastorno bipolar (TB). Estos estudios indican que el diagnóstico de TB implica un aumento de la probabilidad de SM, debido a que dicho trastorno se ha relacionado con alteraciones del metabolismo de la glucosa, hipertensión, adiposidad central y dislipidemias. El trastorno bipolar es una afección clínica caracterizada por la pérdida de control de las emociones, alternándose episodios de manía con estados depresivos (14). De acuerdo a esto, en esta investigación se planteó estudiar la relación entre las características genéticas asociadas a la

leptina y el síndrome metabólico con el síndrome bipolar, en un grupo familiar, con evidencias de trastorno pertenecientes a una familia de la población de Bailadores, municipio Rivas Dávila del estado Mérida, de los cuales han sido diagnosticados algunos casos de diabetes y tendencias depresivas.

METODOLOGÍA

Este estudio se basa en una investigación observacional descriptiva transversal de prevalencia. La base de datos fue suministrada por (15).

Variables

Las variables incluidas en el estudio fueron las siguientes: diagnóstico psiquiátrico, índice de masa corporal, tensión arterial, niveles de colesterol, triglicéridos, glicemia, circunferencia abdominal, síndrome metabólico, edad y sexo. La variable síndrome metabólico fue diagnosticada por (15) de la siguiente manera: En los adultos, los puntos de corte considerados para el síndrome metabólico son los establecidos según (16). En los niños (6

a 9 años) y adolescentes, se tomó como referencia (17).

Muestra

La muestra quedó constituida por 96 individuos que incluyen escolares mayores de 9 años, adolescentes, adultos y ancianos de ambos sexos de una familia extendida de la población de Bailadores, municipio Rivas Dávila, del estado Mérida. El estudio se realizó en una población estimada de 150 sujetos.

Asimismo, los sujetos que conformaron el estudio fueron seleccionados considerando algunos criterios.

Criterios de inclusión

Sujetos de ambos sexos y mayores de 9 años de edad que forman parte de la familia extendida residente en Bailadores, Municipio Rivas Dávila, del estado Mérida, y que además firman el consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

No formar parte de la familia extendida residente en Bailadores, Municipio Rivas Dávila, del estado Mérida y no

aceptar ser incluido en el estudio o no ser autorizado por los padres o representantes en caso de ser menor de edad.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para cada una de las variables involucradas en el estudio. La descripción de las variables cualitativas se realizó en distribuciones de frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes, determinándose la frecuencia de valores normales y anormales, tomando como valores de referencia los establecidos por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Las variables cuantitativas se expresaron en términos de frecuencia, porcentaje, media, desviación y sus respectivos valores mínimos y máximos. Asimismo, se efectuó un análisis bivariado de cada una de las variables que conforman el síndrome metabólico con la edad y el género. Se evaluó la asociación entre la leptina y las variables constituyentes del síndrome metabólico mediante un análisis de regresión simple. Para el uso de la técnica regresión lineal se estudió cada género por separado en vista de

que la Literatura indica que existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de leptina en función del sexo (3).

Se utiliza el análisis de componentes principales para hacer un bosquejo del comportamiento de las variables, y con ello identificar grupos para ser usados en futuros estudios. Además, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binomial y multinomial para conocer la relación o asociación de los trastornos con el resto de variables involucradas en el estudio. Las variables cualitativas se analizaron mediante el test exacto de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas como la edad y la leptina, se utilizó el test ANOVA. Para obtener ambos modelos se utilizó el método Stepwise. Los contrastes se realizaron con el contraste de razón de verosimilitud, seleccionando en cada paso el modelo cuyo test fuera significativo. El nivel de significación se estableció con una $p \leq 0.05$. Para los diversos análisis realizados se usaron los siguientes software: SPSS, SPAD y R.

RESULTADOS

Aspectos Sociodemográficos

De los 96 sujetos que conformaron la muestra en estudio, el 69.8%

corresponde al género femenino y el 30.2%, observándose mayor porcentajes de mujeres respecto a los hombres (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción Demográfica de la Muestra

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)	
Género			
Femenino	67	69.8	
Masculino	29	30.2	
Parentesco			
Hijo	14	14.6	
Nieto	36	37.5	
Bisnieto	31	32.3	
Otro	15	15.6	
Edad (media ±desviación)			
<20	36	37.5	
21-40	36	37.5	
41-60	17	17.7	29.51 ± 17.19
>60	7	7.3	6(mín)-76(máx)

mín=Edad mínima; máx= Edad máxima

La relación de parentesco que predomina (con el ascendiente inicial, ya fallecido) es nietos (37.5%) y bisnietos (32.3%) (Tabla 1). El grupo etario con mayor número de sujetos es el que corresponde a edades: <20 y 21-40 años de edad con 36 (37,5 %)

sujetos. La edad promedio de los sujetos estudiados es de 29,51 años, con una desviación típica de 17,19 años. Los valores mínimo y máximo son 6 y 76 años, respectivamente (Tabla 1).

Síndrome Metabólico

En la tabla 2, se presenta un resumen de las variables constituyentes del síndrome metabólico para la muestra

bajo estudio, donde se obtienen los siguientes resultados:

El 13.5% de los sujetos padecen síndrome metabólico.

Tabla 2. Variables Constituyentes del Síndrome Metabólico

Variable	Frecuencia	Porcentaje(%)	Media ± Desviación
IMC (kg/m2)			
<19.9	25	26	
20-24.9	26	27.1	24.75 ± 5.85
25-29.9	25	26	13.22(min) - 41.64(máx)
30-34.5	16	16.7	
≥ 35	4	4.2	
Obesidad(kg/m2)			
<30	76	79.2	
>30	20	20.9	
Circunferencia Cintura(cm)			
<88/<94	55	57.3	83.79 ± 18.60
≥88/≥94	40	41.7	48 (min) - 137(máx)
Triglicéridos (mg/dL)			
<150	91	94.2	90.42 ± 36.05
>150	5	5.2	38(min) - 230(máx)
Colesterol LDL (mg/dL)			
<100	27	28.1	133.6 ± 43.02
>100	69	71.9	54.6(min) - 262.40(máx)
Colesterol HDL (mg/dL)			
<40/<50	29	30.2	51.16 ± 11.65
>40/>50	67	69.8	31(min) - 84 (máx)
Presión Arterial (mmHg)			
Sistólica			105.47± 14.18
130 mmHg	88	91.7	76(min) - 153(máx)
Diastólica			66.53 ± 9.84
85 mmHg	8	8.3	40(min) - 88.3(máx)
Glicemia(mg/dL)			

<100	74	77.1	94.84 ± 12.73
>100	22	22.9	72(mín) - 190(máx)
Síndrome Metabólico			
Positivo	13	13.5	
Negativo	83	86.5	

mín = valores mínimos; máx=valores máximos

Asimismo, se observó que un 26% de sujetos presentan sobrepeso, 16,7% obesidad de segundo grado 4,2% obesidad de tercer grado. Los sujetos de la muestra tienen un índice de masa corporal promedio de 24,75 kg/m², con una desviación típica de 5,85 kg/m². Los valores mínimo y máximo son 13,22 kg/ m² y 41,64 kg/m², respectivamente. Respecto a la circunferencia de cintura, los sujetos tienen un valor de 83,7916 cms en cintura, con una desviación típica de 18,60 cms. Los valores mínimo y máximo son 48 cms y 137 cms, respectivamente, existiendo un 41,7% de sujetos con valores anormales. Un 22,9% de sujetos presentan valores anormales de glicemia. En promedio tienen un valor de 94,84 mg/dl, con una desviación típica de 12,73 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 72 mg/dl y 190 mg/dl, respectivamente. Existen un porcentaje bajo (5.2%) de sujetos con valores anormales de triglicéridos.

En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 90,43 mg/dl para dicha variable, con una desviación típica de 36,05 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 38 mg/dl y 230 mg/dl, respectivamente. Asimismo, se observa un alto número de sujetos (49%) con valores de colesterol por encima del rango establecido, lo cual sugiere que este grupo tiene una hipercolesterolemia familiar (18). En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 202,83 mg/dl para dicha variable, con una desviación típica de 49,34 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 109 mg/dl y 366 mg/dl, respectivamente. En cuanto al colesterol LDL, se encontró que el 71,9 % de los sujetos presentan valores anormales. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 133,60 mg/dl para dicha variable, con una desviación típica de 43,02 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 54,60 mg/dl y 262,40 mg/dl, respectivamente.

Por otra parte, se tiene un 30,2 % de sujetos con valores anormales en colesterol HDL. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 51,16 mg/dl en colesterol HDL, con una desviación típica de 11,65 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 31 mg/dl y 84 mg/dl, respectivamente. La presión arterial se resumió en una variable, la cual se consideró positiva si una de las dos: sistólica o diastólica (o ambas) era anormal, observándose que existen muy pocos sujetos (8.3%) con valores anormales.

Diagnóstico Psiquiátrico

El 69.8% de los sujetos se ubican en la categoría "Sin diagnóstico del Eje I (sin enfermedad mental mayor). Un 10.4% y 9.4% sujetos de la muestra padecen trastorno de ansiedad y otros trastornos del humor, respectivamente. Solo 3 sujetos presentan trastorno bipolar.

Leptina

En cuanto al gen para la leptina, un 47,9% de los sujetos poseen genotipo

homocigoto GG y un 40,6% genotipo heterocigoto GA.

El genotipo para el gen receptor de leptina que predomina es el homocigoto QQ con un 64,6 %.

Regresión Lineal

Se usó como variable dependiente la leptina y como variables explicativas las variables constituyentes del síndrome metabólico según el Criterio de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD): glicemia, triglicéridos, presión arterial (sistólica / diastólica), colesterol, colesterol LDL / HDL, triglicéridos y obesidad abdominal ($IMC \geq 30$). Cada género se estudió por separado en vista de que la Literatura indica que existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de leptina en función del sexo (3).

Género Femenino

En la tabla 3 se presentan los resultados del análisis de regresión. Para el género femenino, se observó que los niveles de

leptina están correlacionados con los valores de: glicemia, triglicéridos, colesterol, colesterol LDL, presión sistólica, circunferencia de cintura e

índice de masa corporal. Siendo las dos últimas las que presentan una mayor correlación $r=0.753$ (56.6%), $r=0.743$ (55%), respectivamente.

Tabla 3. Regresión Lineal Género Femenino

Variables	Coef. Correlación	R ²	B	p_valor	IC95%
Glicemia	0.316	0.100	0.578	0.012	0.130 - 1.027
Triglicéridos	0.458	0.210	0.199	0.00	0.099 - 0.299
Colesterol	0.499	0.249	0.143	0.00	0.079 - 0.207
Colesterol LDL	0.479	0.229	0.168	0.00	0.102 - 0.234
Presión Sistólica	0.455	0.207	0.499	0.00	0.246 - 0.751
Circunferencia Cintura	0.753	0.566	0.569	0.00	0.440 - 0.699
Índice de Masa Corporal	0.743	0.550	1.806	0.00	1.384 - 2.227

Género Masculino

Para este género se observó que los niveles de leptina están correlacionados con la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal, $r=0.410$ y $r=0.443$, respectivamente. Dichas

variables explican el 16,8% y 19,6% de la variabilidad de la leptina (Tabla 4). Cabe resaltar que en este estudio de regresión, se obtienen resultados que ya han sido demostrados en la literatura, ejemplo de ello puede ser revisado en (19,20).

Tabla 4. Regresión Lineal Género Masculino

Variables	Coef. Correlación	R ²	B	p_valor	IC95%
Circunferencia Cintura	0.410	0.168	0.222	0.037	0.014 - 0.430
Índice de Masa Corporal	0.443	0.196	0.733	0.023	0.108 - 1.358

Análisis de Componentes Principales (ACP)

Este análisis tomó como referencia la metodología de (21). Se incluyeron 18 variables, de las cuales: 11 son variables continuas activas (Tabla 5) y 7 variables suplementarias (Tabla 6). En la tabla 7 se presentan las correlaciones de las variables activas sobre los componentes (Ejes). Por otra parte, la tabla 8 muestra el valor test para cada variable suplementaria.

Tabla 5. Variables Activas

VARIABLES ACTIVAS	
1. EDAD	(Continua)
5. LEPTINA	(Continua)
6. SISTÓLICA	(Continua)
7. DIASTÓLICA	(Continua)
8. CINTURA	(Continua)
9. IMC	(Continua)
11. TRIGLICÉRIDOS	(Continua)
12. HDL	(Continua)
13. GLICEMIA	(Continua)
15. COLESTEROL	(Continua)
16. LDL	(Continua)

Tabla 6. Variables Ilustrativas

VARIABLES ILUSTRATIVAS	
2. SEXO	[AA] (2 Modalidades)
3. GENOTIPO RECEPTOR LEPTINA	[AB] (4 Modalidades)
4. GENOTIPO GEN LEPTINA	[AC] (4 Modalidades)
10. DIÁGNOSTICO	[AD] (5 Modalidades)
14. SÍNDROME METABÓLICO	[AE] (2 Modalidades)
17. GRADO DE INSTRUCCIÓN	[AF] (3 Modalidades)
18. PARENTESCO	[AG] (4 Modalidades)

Tabla 7. Correlación de las Variables Activas

Variable/Eje	Eje 1	Eje 2	Eje 3
EDAD	-0.85	-0.01	0.15
LEPT	-0.69	0.09	-0.18
SIST	-0.74	-0.30	0.44
DIAS	-0.57	-0.38	0.61
CINT	-0.87	-0.20	-0.19
IMC	-0.87	-0.17	-0.16
TRIG	-0.73	0.11	-0.29
HDL	0.08	0.70	0.50
GLIC	-0.40	-0.34	-0.13
COLE	-0.74	0.61	0.00
LDL	-0.75	0.49	-0.09

Tabla 8. Variables Ilustrativas Valor Test

VALOR - TEST			
MODALIDAD	Eje 1	Eje 2	Eje 3
Sexo			
F	-2.6	1.6	0.8
M	2.6	-1.6	-0.8
Genotipo Receptor Leptina			
Q/Q	-3.0	1.8	-0.6
Q/R	3.0	-1.2	-0.2
R/R	0.3	-0.6	1.1
PERDIDOS	0.3	-0.9	0.9
Genotipo Gen Leptina			
A/A	0.9	-0.9	0.4
G/A	0.1	-1.6	0.6
G/G	0.2	-0.7	-1.2
PERDIDOS	0.3	-0.9	0.9
Diagnóstico			
Otro Diagnóstico	0.6	0.1	1.1
Otro Trastorno del Humor	-3.2	0.8	-1.7
Sin diagnóstico en el eje 1	3.0	-1.7	-0.5
Trastorno Bipolar	-3.5	2.8	1.2
Trastorno de Ansiedad	0.0	0.2	0.8
Síndrome Metabólico			
Negativo	4.6	3.1	0.9

Positivo	-4.6	-3.1	-0.9
Parentesco			
Bisnieto	5.8	0.3	-0.3
Hijo	-6.2	1.4	0.6
Nieto	0.2	0.6	-0.2
Otro	-1.8	-2.5	0.1

Tabla 9. Valores Propios

N°	Valor Propio	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
1	53.777	48.89	48.89
2	15.371	13.97	62.86
3	10.447	9.50	72.36
4	0.9973	9.07	81.43
5	0.6905	6.28	87.70
6	0.5116	4.65	92.35
7	0.3130	2.85	95.20
8	0.2676	2.43	97.63
9	0.1975	1.80	99.43
10	0.0629	0.57	100.00
11	0.0000	0.00	100.00

En la tabla 8 y 9, se presenta la información de cada componente o eje (valor propio) para las 11 variables continuas bajo estudio. El primer factor explica el 48,89% de la variabilidad total, el segundo resume el 13,97% y el tercer factor 9,50%. Por tanto, la combinación lineal de las variables originales con los dos primeros componentes sintetiza el 62,86 % de la

variabilidad total del conjunto de datos. El resto de factores se desprecia porque no aportan un porcentaje alto de información, además recogen muy poca variabilidad. Estos análisis se representan en la Figura 1. El primer factor (o componente) se denominó “Factores de Riesgo Metabólico”, recogiendo el 48,89% de la información. Presentó alta correlación

con las variables edad, leptina, presión sistólica, cintura, índice de masa corporal, triglicéridos, colesterol, LDL. Este componente agrupa el mayor

número de variables, tanto aquellas relacionadas con medidas físicas como con estudios de laboratorio. Constituye un factor de talla (medidas de valores).

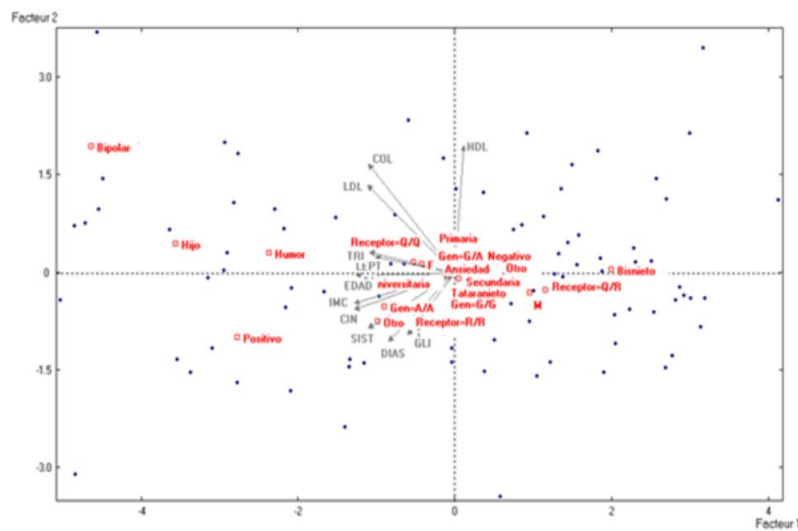


Figura 1. Representación de las variables continuas e ilustrativas

En lo que se refiere a las variables suplementarias, se observó que las que mayor correlación presentan con este componente son: género, genotipo receptor leptina, diagnóstico, síndrome metabólico y parentesco. El segundo factor se denominó “Nivel de lipoproteínas en sangre”, el cual explica el 13.97% de la información. Solo presentó correlación positiva con el

colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad).

Regresión Logística Multinomial

En este apartado se ajustó un modelo de regresión logística multinomial para la variable diagnóstico, usando el método de selección stepwise forward-backward y el software estadístico R (Tabla 10).

Tabla 10. Modelo de Regresión Logística Multinomial

Tipo de Diagnóstico	Var. Indep.	B(EE)	Test de Wald	OR	IC95% (OR)	p-valor
Trastorno Bipolar	Intersección	-11.149 (1.903)	-5.860	1,44E-02	(3.456e-07; 5.989e-04)	<0.001
	Hijo	12.788(1.903e+00)	6.721	3,58E+08	(8.594e+03;1.489e+07)	<0.001
	Nieto	-5.326(6.180e-07)	-8,62E+09	4,86E+00	(4.862e-03;4.862e-03)	1.00
	Bisnieto	-10.115(6.091e-08)	-1,66E+11	4,05E-02	(4.048e-05;4.048e-05)	1.00
	Otro	-8.496(2.758e-08)	-3,08E+11	2,04E-01	(2.043e-04; 2.043e-04)	1.00
	Edad	-0.517(0.0722)	-0.716	0.95	(8.243e-01;1.094e+00)	0.76
Otro Trastorno del Humor	Intersección	-7.567(1.398)	-5.413	5,17E-01	(3.339e-05; 8.008e-03)	<0.001
	Hijo	1.421(1.180e+00)	1.210	4,14E+03	(4.098e-01;4.187e+01)	0.114
	Nieto	3.589(4.878e-01)	7,36E+03	3,62E+04	(1.391e+01;9.414e+01)	<0.001
	Bisnieto	-15.398(2.439e-08)	-6,31E+11	2,05E-04	(2.054e-07;2.054e-07)	1.00
	Otro	2.821(8.336e-01)	3,38E+03	1,68E+04	(3.279e+00;8601e+01)	<0.001
	Edad	0.080(0.039)	2.036	1.084	(1.003e+00;1.171e+00)	0.021
Trastorno de Ansiedad	Intersección	-10.179(0.93)	-10.854	3,79E-02	(6.037e-06;2.385E-04)	<0.001
	Hijo	-28.203(8.305e-14)	-3,40E+17	5,64E-10	(5.642e-13;5.642e-13)	1.00
	Nieto	6.053(5.728e-01)	1,06E+04	4.25e+02	1.384e+02;1.307e+03	<0.001
	Bisnieto	6.356(6.641e-01)	9,57E+03	5,76E+05	1.567e+02;2.116e+03	<0.001
	Otro	5.615(1.039e+00)	5,40E+03	2,75E+05	(3.579e+01;2.105e+03)	<0.001
	Edad	0.085(0.038)	2.245	1.088	(1.011e+00;1.172e+00)	0.012
Otro Diagnóstico	Intersección	-10.311 (1.100)	-9.368	3,33E-02	(3.846e-06;2.876e-04)	<0.001
	Hijo	-29.467(8.566e-15)	-3,44E+18	1,59E-10	(1.594e-13;1.594e-13)	1.00
	Nieto	6.327(6.876e-01)	9,20E+03	5,59E+05	(1.453e+02;2.153e+03)	<0.001
	Bisnieto	7.211(6.568e-01)	1,10E+04	1,35E+06	(3.737e+02;4.905e+03)	<0.001
	Otro	5.618(1.307e+00)	4,30E+03	2,75E+05	(2.124e+01;3.571e+03)	<0.001
	Edad	0.065(0.453)	1.433	1.067	(9.764e-01;1.166e+00)	0.076

La variable diagnóstico se clasificó en cinco categorías: sin diagnóstico en el eje I (sujetos que no presentaron ningún trastorno), trastorno bipolar, otro

trastorno del humor, trastorno de ansiedad y otro diagnóstico (enfermedades cerebrales, abuso y dependencia de sustancias). Para ello, se

analizaron previamente los factores asociados a los tipos de trastorno. Considerando como variables cualitativas para el estudio las siguientes: sexo, síndrome metabólico, gen leptina, gen receptor leptina y parentesco. Asimismo, las variables cuantitativas que se involucraron fueron: edad y leptina. El test exacto de Fisher arrojó que existe una asociación significativa del diagnóstico con el sexo ($p=0.042$) y el parentesco ($p=0.020$). Por su parte, el test ANOVA arrojó que tanto la edad como la leptina están asociadas significativamente con el tipo de diagnóstico del sujeto; con un $p=0.0048$ y $p=0.000225$, respectivamente. El modelo de regresión multinomial ajustado tomó las covariables significativas (sexo, parentesco, edad y leptina) y como categoría base o de comparación “Sin diagnóstico en el eje I”. En la tabla 8, se presenta un resumen del modelo final con los parámetros (β), sus errores estándares (EE), el estadístico de Wald, las Odds Ratio (OR), los intervalos de confianza (IC) al 95% de las OR y p-valor, observándose que padecer trastorno bipolar frente a un sujeto sin

diagnóstico en el eje 1 presenta mayor riesgo si el parentesco es hijo con respecto a otro tipo de parentesco. Presentar trastorno del humor, trastorno de ansiedad y otro diagnóstico distinto al trastorno bipolar, no resulta estar relacionado con el parentesco hijo, ya que los valores de p no son significativos ($p=0.114$, $p=1.00$ y $p=1.00$, respectivamente). El parentesco nieto y tataranieto tiende a estar relacionado con trastorno del humor, de ansiedad y otro diagnóstico, con un valor de $p<0.001$ en los tres casos. Los bisnietos solo muestran relación con otro diagnóstico y trastorno de ansiedad. Finalmente, se observa que si la edad aumenta en un año, los sujetos tienen 1.084 y 1.088 veces mayor riesgo de padecer trastornos del humor y de ansiedad, respectivamente, respecto a aquellos que resultaron sin diagnóstico en el eje 1. El diagnóstico del trastorno bipolar no está relacionado con la edad ($p=0.76$).

Regresión Logística Binomial

Se ajustó el modelo de regresión logística binaria para la presencia del trastorno bipolar usando el método de

selección stepwise forward-backward y el software R.

Para el modelo se considera como variable dependiente el trastorno bipolar y se busca explicar la probabilidad de que un sujeto padezca trastorno bipolar (1) o no (0) en función de su edad, sexo, parentesco, gen leptina, gen receptor leptina y síndrome metabólico. La tabla 11 presenta los resultados del modelo, observándose que solo la edad resultó estadísticamente significativa, indicando que si la edad aumenta en un año, los sujetos tienen 1.055 veces mayor riesgo de padecer este tipo de trastorno.

DISCUSIÓN

El género femenino predomina en la muestra bajo estudio con un 69.8%, son las que presentan mayor porcentaje de síndrome metabólico positivo (13.5%) encontrándose en los grupos etarios entre 40 y 50 años. Asimismo, se encontró que en las mujeres las variables índice de masa corporal y circunferencia de cintura están altamente correlacionados con los niveles séricos de leptina, $R=0.753$ y

$R=0.743$, respectivamente. Estas a su vez; se caracterizan por poseer problemas de trastorno bipolar, trastornos del humor, síndrome metabólico positivo (SM) (13.5%), gen receptor para la leptina Q/Q y son hijas del ascendiente inicial. En cuanto al género masculino se tiene que representan un 30.2% de la muestra bajo estudio. Asimismo, se encontró que en los hombres la correlación entre el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura con los niveles de leptina fue baja, $R=0.410$ y $R=0.443$, respectivamente. No presentan problemas mentales severos, ni síndrome metabólico, y el gen receptor asociado para la leptina es Q/R. Su relación con el ascendiente inicial es bisnieto. El análisis de componentes principales permitió reducir el conjunto de datos en dos factores que explican el 62.86% de la variabilidad de los datos. Un primer factor que se denominó “Factores de Riesgo Metabólico”, el cual recoge el 48,89% de información y presenta correlación alta con la mayoría de las variables continuas estudiadas: edad, leptina, presión sistólica, cintura, índice de masa corporal, triglicéridos,

colesterol, LDL. Al evaluar las variables suplementarias asociadas con dicho factor, se observó que las mujeres de la muestra estudiada presentan elevados valores en las variables constituyentes del síndrome metabólico, problemas de trastorno bipolar o trastornos del humor. Además se observó que las tres mujeres con problemas mentales tienen el gen receptor para la leptina Q/Q y parentesco hijo con el ascendiente inicial. Por su parte, el género masculino no presenta problemas mentales severos ni síndrome metabólico, el gen receptor asociado para la leptina es Q/R y parentesco bisnieto. El segundo factor, presentó correlación con los niveles de colesterol HDL, explicando el 13.97% de la información. En lo que se refiere a variables suplementarias, este factor no presenta relación con el género. Indica que los sujetos con niveles altos de lipoproteínas en la sangre no tienen riesgo de padecer síndrome metabólico, pero pueden padecer problemas mentales severos. Por otra parte, arrojó que los sujetos cuyo parentesco es "otro" con niveles bajos de

lipoproteínas en la sangre (valores anormales de HDL) tienden a presentar problemas metabólicos. En el modelo de regresión logística multinomial se obtuvo que los tipos de diagnóstico dependen de la edad y el parentesco, observándose que el trastorno bipolar está asociado con el parentesco hijo pero no con la edad. Por otra parte, se obtuvo, que el riesgo de los sujetos con trastornos del humor y de ansiedad aumenta en 1.084 y 1.088 si la edad aumenta en un año. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución debido a que los coeficientes de bondad de ajuste del modelo indican que no es bueno dicho ajuste. Esto ocurre porque la frecuencia de sujetos con trastorno bipolar es baja, no es suficientemente grande (inferior a 5), lo cual ocasiona que la prueba chi-cuadrado usada arroje resultados poco confiables (infla los valores cuando se eleva la frecuencia observada al cuadrado) afectando como se mencionó previamente el ajuste global del modelo multinomial. Por ello, se plantea un modelo de regresión logística binomial donde se unieron las categorías: trastorno bipolar y del humor con el fin

de aumentar la frecuencia de sujetos en la categoría de interés y de esta manera encontrar un modelo que presente un buen ajuste. Efectivamente, ese nuevo modelo presentó un buen ajuste, y arrojó que la edad es el principal factor de riesgo en el diagnóstico del trastorno bipolar. Finalmente, es importante resaltar que la presente investigación está basada en un estudio observacional descriptivo de casos, debido al interés que ha generado para la parte médica el problema que venía presentando el grupo familiar, en vista de que por generaciones, se ha observado evidencias de trastornos mentales, frecuencias elevadas de diabetes y obesidad. Asimismo, es de hacer notar que el ajuste de los modelos se ve afectado debido a la existencia de muy pocos sujetos con trastorno bipolar. De esta manera, los resultados obtenidos no se pueden generalizar y deben ser tomados con suma cautela.

CONCLUSION

Considerar una muestra con mayor número de sujetos para ampliar el estudio. Realizar un estudio a corto plazo de casos y controles en la

población general y comparar con este caso de estudio. Estudiar los datos considerando muestras pareadas por edad y sexo.

REFERENCIAS

1. Macias, C. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: Qué hay de nuevo? *An Venez Nutr.* 2014; 27(1): 96-100. Disponible en: <http://anales.fundacionbengoa.org/ediciones/2014/1/?i=art14>.
2. Lizarzaburu, J. Síndrome metabólico: concepto y aplicaciones prácticas. *An Fac Med.* 2013; 74(4): 315-320. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/2705>.
3. Galván M, Lares E, Quintanar M, Carrera M, Torres A. Concentraciones de leptina y su correlación con los componentes del síndrome metabólico y con el índice de masa corporal. *Rev Biomed.* 2014; 25(1): 23-30. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2014/bio141d.pdf.

4. Yun-Jung B, Se-Hong K, Ju-Hye CH, Sang-Wook S, Kyung-Soo K, Mi-Kyung K, Oran K, Myung-Sook C, Mi-kyung S. Evaluation of adiposity-related biomarkers as metabolic syndrome indicators. *Clin Nutr Res.* 2013; 2(2): 91-99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728468/>.
5. Picos S, Pérez L. Resistencia insulínica y los componentes del síndrome metabólico en niños y adolescentes obesos. *Rev Cubana Pediatr.* 2015; 87(4). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/8/7>.
6. Rodríguez M, Miatello R, Vazquez M. Adipocitoquinas y síndrome metabólico: Rol de la visfatina en la patogenia de enfermedad cardiovascular. *Revista Médica Universitaria.* 2011; 7(1): 1-26. Disponible en: http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digiales/4178/rodriguez-rmuvol7-1.pdf.
7. Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, Tomoda J, Ohmaru N, Kusachi S. Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors. *Int Heart J.* 2011; 52(1):17-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321463>.
8. Centorrino F, Masters GA, Talamo A, Baldessarini RJ, Ongur D. Metabolic síndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics. *Hum Psychopharmacol.* 2012; 27(5): 521-526. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996619>
9. Grover S, Malhotra N, Chakrabarti S, Kulhara P. Metabolic syndrome in bipolar disorders. *Indian J Psychol Med.* 2012; 34(2): 110-118. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3498771/>
10. López C, Castaño A, Henao A, Restrepo T, Osorio J. Síndrome Metabólico y trastorno afectivo: una

- revisión de la literatura. Rev Colomb Psiquiat. 2013; 42(3):283-291. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-psiquiatria-379-articulo-sindrome-metabolico-trastorno-afectivo-bipolar-90231699>
11. Solía F, Rosso G, Maina G. Metabolic syndrome in acute psychiatric inpatients: clinical correlates. Journal of Psychopathology. 2015; 21: 246-253. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/290454209_Metabolic_syndrome_in_acute_psychiatric_inpatients_Clinical_correlates
12. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell A, De Hert M, Wampers M, Ward P, Rosenbaum S, Correll C. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. World Psychiatry. 2015; 14(3): 339-347. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592657/>
13. Correll C, Detraux J, Lepeleire J, De Hert M. Efectos de antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo sobre el riesgo de enfermedades físicas en personas con esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar. World Psychiatry. 2015; 13(2): 119-136. Disponible en: https://www.google.co.ve/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwih9bPgmJnNAhWLMR4KHYNAdwQFggcMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.wpanet.org%2Fuploads%2FPublications%2FWPA_Journals%2FWorld_Psychiatry%2FPast_Issues%2FSpanish%2FWP-June-2015-issue_Spanish-version.pdf&usq=AFQjCNGLq3rt2AyZhdikz6qI9-Nu4_vCIg
14. García A, Sierra P, Livianos L. Nosología, epidemiología y etiopatogenia del trastorno bipolar: Últimas aproximaciones. Psiquiatr Biol. 2014; 21(3): 89-94. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo->

- nosología-epidemiología-
etiopatogenia-del-trastorno-
90360543
15. Alviarez, Y., Baptista, T. (2012). Prevalencia de síndrome metabólico, de una familia extensiva perteneciente a la población de bailadores, municipio Rivas Dávila, del estado Mérida, Venezuela, según los criterios de la ALAD (adultos) y de ATP III-modificado por Cook (niños) con evidencia de presencia de trastornos mentales en miembros de diferentes generaciones a partir de los 9 años.
16. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev Asoc Latinoam Diab.*2010; 18:25-44.
17. Paoli M, Uzcátegui L, Zerpa Y, Gómez-Pérez R, Camacho N, Molina Z, Cichetti R, Vallarroel V, Fargier Andrea, Arata-Bellabarba G. [Obesity in schoolchildren from Mérida, Venezuela: association with cardiovascular risk factors]. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56:218-226.
18. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34:3478-3490a.
19. La Porta, S., Delgado, A. y Ricci, M. (2010). Síndrome metabólico. Origen, fisiopatología y tratamiento. Universidad de Buenos Aires. Facultad de medicina. Argentina.
20. Pisabarro, R., Irrazábal, E., Recalde, A., Barrios, E., Arocena, A., Aguirre, B., et al. (1999). Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Revista Médica Uruguay*, 15(1), 43-48.



21. Abascal E, Grande, I. Análisis de Encuestas. 1era Ed. Madrid: España; 2005.