



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

Estudio del gen ApoE en población lojana y su asociación a rasgos metabólicos.

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTORA: Obaco Zhamungui, Viviana Berenice.

DIRECTORA: Arévalo Jaramillo, Ana Paulina.

LOJA- ECUADOR

2016



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Septiembre, 2016

APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Magíster.

Ana Paulina Arévalo Jaramillo.

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: “Estudio del gen ApoE en población lojana y su asociación a rasgos metabólicos”, realizado por Obaco Zhamungui, Viviana Berenice ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, diciembre 2016

f).....
Mg. Ana Paulina Arévalo Jaramillo
DIRECTORA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo Obaco Zhamungui Viviana Berenice declaro ser autora del presente trabajo de titulación: **Estudio del gen ApoE en población lojana y su asociación a rasgos metabólicos**, de la Titulación de Bioquímica y Farmacia, siendo Ana Paulina Arévalo Jaramillo directora del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además, certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado o trabajos de titulación que se realicen con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f).....
Obaco Zhamungui, Viviana Berenice
C. I 1900804988

DEDICATORIA

A Dios mi fiel amigo, mi refugio en mis momentos difíciles, por ser mi fuente de inspiración, constancia y guía en todo momento.

A mis padres Bolívar y Noemí, ejemplo y apoyo incondicional en todo momento, ya que, gracias a su amor y a su esfuerzo, han permitido culminar una meta más en mi vida.

A mis hermanos, por ser pilares fundamentales en esta trayectoria estudiantil y estar conmigo siempre con su comprensión y apoyo.

A mis familiares, amigos y hermanos de la fe porque de una u otra manera formaron parte del trayecto de mi vida personal, espiritual y académica.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por haberme dado el regalo maravilloso de vivir, por ser mi fortaleza, por su infinito amor y su grande misericordia, ya que sin Él nada podemos hacer, por estar siempre allí cuando más lo necesité, por haberme dado sabiduría para poder guiarme por este camino de la vida y poder alcanzar esta meta.

A mis padres y hermanos por apoyarme y motivarme a seguir adelante, por su comprensión y su ternura que la sentí siempre en cada abrazo, en cada palabra y sobretodo en cada acto de bondad que mostraban hacia mí.

A mis tíos, Vicente y Pilar, por estar conmigo en toda esta trayectoria universitaria, ya que con su apoyo y comprensión me ayudaron a llegar a la culminación de esta meta.

A mi familia de la IEANJESÚS de Zamora, por estar siempre prestos con sus oraciones y consejos que me motivaron a seguir adelante.

A la Mg. Ana Paulina Arévalo por su paciencia, dedicación y apoyo para lograr realizar este trabajo, por brindarme sus enseñanzas las cuales me sirvieron de mucho en mi formación profesional.

A mis amigos por compartir momentos agradables, por sus palabras y los ánimos que siempre me supieron brindar.

A todos mis compañeros de laboratorio de Genética Humana; y, en general a todos los que forman parte del Centro de Biología Celular y Molecular, los cuáles de una u otra manera colaboraron en la elaboración de este proyecto.

A los Centros Geriátricos: Municipal, Cáritas de San José, IESS, Daniel Álvarez; de la ciudad de Loja, que gracias a su colaboración hicieron posible la realización de este trabajo de fin de titulación.

A la Escuela de Bioquímica y Farmacia, por su apoyo en todo el ámbito académico en este periodo de formación profesional.

A la Universidad Técnica Particular de Loja por recibirme y brindarme una formación académica de calidad.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Contenido	Página
PORTADA.....	i
APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE FIN DE TITULACIÓN.....	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO.....	5
1.1 Síndrome Metabólico.....	6
1.1.1 Síndrome Metabólico según el: “Adult Treatment Panel (ATPIII)”.....	7
1.1.2 Síndrome Metabólico según el: “International Diabetes Federation (IDF)”.....	7
1.1.3 Componentes del Síndrome Metabólico.....	8
1.1.4 Prevalencia del Síndrome Metabólico:.....	11
1.1.5 Genética del Síndrome Metabólico:.....	11
1.2 Apolipoproteína E (ApoE).....	12
1.2.1 Lipoproteínas y Apolipoproteínas.....	12
1.2.2 Características estructurales de las lipoproteínas:.....	12
1.2.3 Componentes lipídicos de las lipoproteínas:.....	13
1.2.4 Componentes proteicos de las lipoproteínas:.....	13
1.2.5 Estructura de la Apolipoproteína E (Apo E).....	14
1.2.6 Síntesis y función de la Apo E.....	14
1.2.7 Genética de ApoE.....	14
1.2.8 Polimorfismos de la ApoE:.....	15
1.2.9 Metabolismo de lípidos y alelos de ApoE:.....	16
1.2.10 Frecuencia de los polimorfismos de ApoE.....	16
CAPÍTULO II MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
2.1 Población.....	19
2.2 Parámetros Bioquímicos y Antropométricos:.....	19
2.3 Identificación de alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ del gen ApoE.....	20
2.4 Análisis Estadístico.....	21
CAPÍTULO III RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
3.1 Características generales de la población.....	23
3.2 Análisis Genético: Frecuencias alélicas y genotípicas en población general.....	23
3.3 Evaluación de asociación de ApoE con Síndrome Metabólico.....	24
3.4 Relación del perfil lipídico con los genotipos de ApoE en población general.....	24
CONCLUSIONES.....	28
RECOMENDACIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Representación de la estructura de las lipoproteínas.....	13
Figura 2 Ilustración esquemática de las regiones de la ApoE.....	15
Figura 3 Identificación de polimorfismos de ApoE.....	21

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Criterios de ATP III para Síndrome Metabólico.....	7
Tabla 2 Criterios del IDF para el Síndrome Metabólico.....	8
Tabla 3 Clasificación de la obesidad según el índice de masa corporal (IMC).....	8
Tabla 4 Valores específicos de circunferencia de la cintura según la etnia.....	9
Tabla 5 Clasificación para los valores de la Tensión Arterial (TA)	10
Tabla 6 Criterios de la IDF para el diagnóstico de Síndrome Metabólico.....	19
Tabla 7 Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de la población.....	23
Tabla 8 Frecuencias alélicas y genotípicas de ApoE.....	23
Tabla 9 Frecuencias alélicas y genotípicas de ApoE según SM.....	24
Tabla 10 Asociación de los genotipos de ApoE con SM.....	24
Tabla 11 Relación de genotipos de ApoE y valores de perfil lipídico.....	25

RESUMEN

El Síndrome Metabólico (SM) es una de las principales causas de muerte en el mundo y es cada vez más frecuente en nuestro país, es una entidad poligénica y multifactorial. En estudios de base genética han sido involucrados un grupo de genes de susceptibilidad entre los que se encuentra el gen de la apolipoproteína E (ApoE); este gen juega un papel importante en el metabolismo de lípidos, por lo que el objetivo de este trabajo fue conocer las frecuencias de sus alelos y genotipos en población lojana para posteriormente evaluar posibles asociaciones a rasgos metabólicos. Se encontró una frecuencia alélica de 5.42%, 81.28% y 13.30% para $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, respectivamente, y las frecuencias genotípicas encontradas fueron del 63.55% para el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, 25.61% para $\epsilon 3/\epsilon 4$, 9.84 % para $\epsilon 2/\epsilon 3$, y 0.5% para $\epsilon 2/\epsilon 2$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$, no se encontró el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 4$. El alelo $\epsilon 3$ y el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ fueron los más frecuentes en toda la población en estudio siendo similar a otros estudios a nivel mundial, no se encontró asociación de estos genotipos con SM, pero sí existió una relación positiva de los polimorfismos de ApoE y perfil lipídico.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome Metabólico, Apolipoproteína E, polimorfismos, genotipos.*

ABSTRACT

The Metabolic Syndrome (MS) is one of the leading causes of death in the world and is becoming more frequent in our country, it is a polygenic and multifactorial entity. In genetic-based studies, a group of susceptibility genes have been implicated, including the apolipoprotein E (ApoE) gene; this gene plays an important role in lipid metabolism, so the objective of this work was to know the frequencies of its alleles and genotypes in the Lojana population to later evaluate possible associations to metabolic traits. The allele frequency was 5.42%, 81.28% and 13.30% for $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ and $\epsilon 4$, respectively, and genotype frequencies were 63.55% for $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype, 25.61% for $\epsilon 3/\epsilon 4$, 9.84% for $\epsilon 2/\epsilon 3$, and 0.5% for $\epsilon 2/\epsilon 2$ and $\epsilon 4/\epsilon 4$, the $\epsilon 2/\epsilon 4$ genotype was not found. The $\epsilon 3$ allele and the $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype were the most frequent in all the study population being similar to other studies worldwide, no association of these genotypes with MS was found, but there was a positive relation between ApoE polymorphisms and lipidic profile.

KEYWORDS: *Metabolic Syndrome, Apolipoprotein E, polymorphisms, genotypes.*

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) es el conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia (Eckel et al., 2005). El SM es una entidad poligénica y multifactorial, y en los estudios de base genética se han mencionado un grupo de genes de susceptibilidad entre los que se encuentra el gen de la apolipoproteína E (ApoE) (Groop, 2000).

La ApoE se sintetiza en su mayor parte en el hígado y el cerebro, se encuentra involucrada en el transporte de lípidos desde el hígado a las células periféricas y en el transporte inverso del colesterol, es la encargada de dotar de colesterol a la lipoproteína de alta densidad (Arango et al., 2014; Mahley, 1988), pero su función principal es el aclaramiento hepático de quilomicrones y VLDL mediante la interacción con los receptores hepáticos y la regulación de la producción de VLDL, así como la lipólisis de las mismas por la lipoproteína lipasa (LPL) (Arráiz, 2007).

El gen codificante de la ApoE, se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2) en humanos y tiene una longitud de 3.7 kb (OMIM 107741, McKusick & Kniffin, 1988) es un gen polimórfico con tres alelos codominantes $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ que dan lugar a tres genotipos homocigotos $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$ y a tres heterocigotos $\epsilon 3/2$, $\epsilon 4/3$ y $\epsilon 4/2$ (Mahley, 1988). Estos alelos difirieren entre sí por la sustitución de un aminoácido en las posiciones 112 y 158: el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ presenta una cisteína en ambas posiciones, el $\epsilon 3/\epsilon 3$ tiene una cisteína en la posición 112 y una arginina en la 158, mientras que el $\epsilon 4/\epsilon 4$ tiene argininas en las dos posiciones (Rall et al., 1982; Tobar et al., 2009).

Los alelos de ApoE se han asociado a variaciones en los niveles de lípidos séricos, y se estima que más del 10% de la variación interindividual normal en los niveles de colesterol, puede ser debida a polimorfismos de la ApoE (Callas et al., 2007; Davignon, 2005). Los niveles séricos de lípidos están modulados de forma importante por la dieta, sin embargo no todas las personas tienen igual sensibilidad para desarrollar variaciones lipídicas, debido principalmente a factores genéticos; Tobar et al., 2009, sugieren que los cambios en los niveles plasmáticos de colesterol presentan una relación cercana con enzimas, receptores y apolipoproteínas. Estudios en poblaciones humanas han demostrado la relación entre los polimorfismos de ApoE y la variación en los niveles plasmáticos de lípidos y de lipoproteínas (Moreno et al., 2006). Según investigaciones se encontró que los individuos que presentan el alelo $\epsilon 2$ de la ApoE tienden a presentar niveles elevados de triglicéridos (Masson et al., 2003),

y la presencia del alelo $\epsilon 4$ se correlaciona con niveles más bajos de HDL (Tiret et al., 1994). Así mismo, estudios epidemiológicos han demostrado que las personas que tienen el alelo $\epsilon 4$, es decir, los genotipos $\epsilon 4/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 3$, tienen el colesterol total y el LDL más alto que los que tienen el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (Dallongeville et al., 1992).

La frecuencia de los alelos del gen ApoE varía considerablemente entre diferentes grupos étnicos (Davignon et al., 1983), la distribución de alelos de ApoE en el mundo varía considerablemente entre poblaciones: los chinos presentan las frecuencias más bajas de ApoE- $\epsilon 4$ y los aborígenes malayos las más altas (Gajra et al., 1994; Wang et al., 2014). Las poblaciones asiáticas se caracterizan por una notable variabilidad del alelo ApoE- $\epsilon 2$ en el mundo, los siberianos presentan una de las más bajas frecuencias del ApoE- $\epsilon 2$, mientras que éste es uno de los más frecuentes entre los aborígenes de Malasia (Gajra et al., 1994; Kamboh et al., 1996); y en los nativos americanos no se ha reportado el alelo APOE- $\epsilon 2$ (Crews et al., 1993). El alelo $\epsilon 3$ se ha reportado como el más frecuente a nivel mundial, sin embargo también hay variaciones en ciertas poblaciones, como por ejemplo al norte de Europa, donde se encuentran frecuencias de ApoE- $\epsilon 3$ menores y ApoE- $\epsilon 4$ mayores (Corbo et al., 1995). Las frecuencias de ApoE en Ecuador siguen la tendencia a nivel mundial con frecuencias altas de ApoE- $\epsilon 3$, seguidas por ApoE- $\epsilon 4$ y ApoE- $\epsilon 2$, y no se ha reportado el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ (Paz et al., 2010).

Debido a la estrecha relación que el gen ApoE presenta con el metabolismo de lípidos, en el presente trabajo de investigación se pretende determinar la frecuencia de sus variantes genéticas en población lojana y evaluar una posible asociación con síndrome metabólico o rasgos metabólicos relacionados.

CAPÍTULO I
MARCO TEÓRICO

1.1 Síndrome metabólico

Se ha considerado al Síndrome Metabólico (SM) como un importante problema de salud pública, pues presenta una asociación de 2 a 3 veces en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de 5 veces a diabetes mellitus tipo 2, siendo por tanto un factor importante y de gran relevancia relacionado con los altos índices de Diabetes Mellitus Tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Gutiérrez et al., 2008).

El SM, conocido también como Síndrome Plurimetabólico, Síndrome de resistencia a la insulina o Síndrome X es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales (Alonso, 2005).

A principios del siglo XX, el sueco Kylin, describió la hipertensión, hiperglicemia y gota (Kylin, 2009). Luego en el año de 1947, Jean Vague informa que la obesidad corporal superior se asocia con ciertas anormalidades metabólicas, es decir, relaciona la obesidad con problemas metabólicos (Vague, 1947).

Como consecuencia de todo esto en 1988, Reaven observó que varios factores de riesgo como: dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia tendían a estar juntos. A este conjunto lo llamó síndrome X, y lo reconoció como factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular. Reaven y otros postularon posteriormente que la resistencia de insulina es la base del síndrome X, por lo tanto el síndrome también se ha denominado como síndrome de resistencia a la insulina (Reaven., 1988).

En el año de 1998 la OMS introdujo el término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos (Alberti & Zimmet, 1998).

El ATP III usó este término en su informe de 2001, y se convirtió como una de las definiciones más utilizada (NCEP, 2001). Pero para el año del 2006, la IDF reestablece los criterios para el diagnóstico de SM (Zimmet., 2006). La primera definición oficial del Síndrome Metabólico, fue dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, que lo reconoció como una situación de alto riesgo para el desarrollo de patología Cardiovascular, afirmaba que el síndrome está definido por la presencia de diabetes tipo 2 o alteración de la tolerancia a la glucosa, coincidiendo con al menos dos de los cuatro factores que se citan a continuación: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, y rastros de proteína en la orina (WHO., 1999)

La combinación negativa de los efectos de la obesidad y de la resistencia a la insulina, determina la presencia del síndrome metabólico; los diagnósticos de obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, según criterios actualizados, son importantes para el manejo adecuado y las estrategias preventivas del síndrome metabólico (Hayes, 2009).

1.1.1 Síndrome Metabólico según el: “Adult Treatment Panel (ATPIII)”.

Además de la definición dada por la OMS, tenemos la del Adult Treatment Panel III en 2001, la intención de esta nueva definición fue dar una orientación más clínica para mejorar la detección de pacientes que pudieran desarrollar enfermedad Cardiovascular. Se precisan 3 de los 5 criterios propuestos para cumplir el diagnóstico de SM. En donde los valores que se muestran para el cumplimiento de obesidad abdominal son de ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres. En cuanto a la Hipertrigliceridemia con un nivel >150 mg/dL; HDL- C <40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres; la glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL; la hipertensión arterial se define con valores de Presión Arterial de $\geq 130/85$ mmHg (NCEP, 2001).

Tabla 1 Criterios de ATP III para el SM

Obesidad Abdominal (Perímetro abdominal)	Varón ≥ 102 cm Mujer ≥ 88 cm
Glucosa (mg/dL)	≥ 110
HDL (mg/dL)	< 40
Triglicéridos (mg/dL)	≥ 150
Presión Arterial (mmHg)	$\geq 130/85$

Fuente: ATP III, 2001.

1.1.2 Síndrome Metabólico según el: “International Diabetes Federation (IDF)”.

Para la IDF 2006, el diagnóstico de SM se da si al menos se cumple con 2 de los siguientes 4 criterios: triglicéridos > 150 mg/dL o estar llevando un tratamiento específico; HDL-c < 40 mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres o tener un tratamiento específico; glucemia en ayunas > 100 mg/dL o estar en tratamiento específico o que haya sido diagnosticado de diabetes tipo 2; la hipertensión arterial con cifras $\geq 130/85$ mmHg. Lo que difiere del ATP III, es en que la IDF considera a la obesidad abdominal, un parámetro imprescindible y el más relevante al evaluar SM; es decir se precisa cumplir el criterio de obesidad abdominal y al menos 2 del resto, además de esto los niveles de glucosa son considerados desde valores ≥ 100 mg/dL.

Tabla 2 Criterios del IDF para el SM

Perímetro de la cintura (cm)	Varón \geq 90 cm Mujer \geq 80 cm
Glucosa (mg/dL)	\geq 100
HDL (mg/dL)	Varón \geq 40 Mujer \geq 50
Triglicéridos (mg/dL)	\geq 150
Presión Arterial (mmHg)	\geq 130/85

Fuente: IDF, 2006

1.1.3 Componentes del Síndrome Metabólico.

Dentro de los componentes del SM tenemos; la Obesidad Central ó Global, Glucemia Alterada en Ayunas (GAA), Dislipemias; dentro de las cuáles encontramos triglicéridos elevados y bajo nivel de HDL e Hipertensión Arterial (HTA), todo este conjunto de alteraciones representa los factores indispensables que conducen al diagnóstico de SM.

Obesidad: Es un factor de riesgo conocido para aterosclerosis, pero cabe recalcar que no todas las personas obesas tienden a padecer el mismo riesgo cardiovascular. Los estudios de epidemiología han demostrado que el verdadero factor pronóstico independiente de riesgo para la salud no tiene demasiada relación con el exceso de peso, sino la distribución de grasa corporal y su localización intraabdominal en exceso. La obesidad se lo considera el punto central en el SM que casi siempre se coliga a la dislipidemia, hipertensión, diabetes tipo II y lesión aterosclerótica precoz, por lo que se la considera predecesora de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (Scarsella & Després, 2003). El indicador más utilizado para cuantificar la obesidad es el índice de Masa Corporal (IMC), que se refiere a la relación entre el peso, expresado en kilos y la estatura al cuadrado, expresada en metros (Lee et al., 2008; Moreno., 2010).

Tabla 3 Clasificación de la obesidad según el IMC

Grado de obesidad	IMC
Sobrepeso	25-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	>40

Fuente: OMS, 2000

Para la Obesidad Central se considera la circunferencia de la cintura (CC) que es una de las medidas antropométricas más utilizadas para la estimación de la grasa abdominal y se la considera un factor de riesgo importante para SM (Fernández et al., 2004) la cual dependerá de la etnia para poder estimar su valor, por lo que en la presente investigación se ha tomado

como valor de corte de la circunferencia de la cintura al correspondiente a los asiáticos del Sur ya que ese corte se nos recomienda para los suramericanos para el diagnóstico de Síndrome metabólico.

Tabla 4 Valores específicos de circunferencia de la cintura según la etnia

País/ Grupo étnico		Circunferencia de la cintura
Europeos En los EE.UU., los valores de ATP III (102 cm masculina; 88 cm femenina) son propensos a seguir siendo utilizado con fines clínicos	Hombre	≥ 94 cm
	Mujer	≥ 80 cm
Asiáticos del sur: Sobre la base de una población china, malaya e india-asiática	Hombre	≥ 90
	Mujer	≥ 80
Chinos	Hombre	≥ 90
	Mujer	≥ 80
Japoneses	Hombre	≥ 90
	Mujer	≥ 80
Centroamericanos y Suramericanos étnicos	Utilice las recomendaciones del sur de Asia hasta que se disponga de datos más específicos	
Africanos subsaharianos	Utilizar los datos europeos hasta que se disponga de datos más específicos	
Poblaciones de Mediterráneo Oriental y Oriente Medio (árabes) poblaciones	Utilizar los datos europeos hasta que se disponga de datos más específicos	

Fuente: (Zimmet et al., 2006).

Dislipemias: Trastorno de los lípidos, en el cual hay incremento de la concentración plasmática de uno o más complejos lipoprotéicos (colesterol y triglicéridos). Las dislipidemias asociada a una elevación de los niveles séricos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), es uno de los principales factores de riesgo de aterosclerosis, y sus principales complicaciones (Munguía et al., 2008).

La dislipidemia en el síndrome metabólico se caracteriza fundamentalmente por aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol-HDL y preponderancia de las LDL pequeñas y densas (Rodríguez et al., 2002). Clasificación de las dislipidemias:

Según el genotipo (Cave, 2012):

- ❖ Hipercolesterolemia aislada: elevación del Col-LDL.
- ❖ Hipertrigliceridemia aislada: elevación de triglicéridos, se puede dar una disminución de Col-HDL, por disminución de la síntesis y mayor catabolismo de las HDL.
- ❖ Hiperlipidemia mixta: elevación del Col-LDL y de TG
- ❖ Col-HDL bajo aislado: disminución de Col-HDL

Según la etiopatogenia (Cave, 2012):

- ❖ Primarias o genéticas: Se caracterizan por niveles muy altos de lípidos (hipercolesterolemias > 300 mg/dL, hipertrigliceridemias > 400 mg/dL) o niveles muy bajos de Col-HDL (< 25 mg/dL).
- ❖ Secundarias o factores ambientales: En este apartado se incluye hábitos alimentarios, alto consumo de alcohol, medicamentos, obesidad y sedentarismo.

Hipertensión arterial (HTA): Es considerada como uno de los principales factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares (Yusuf et al., 2004) que desempeña un papel clave en el manejo clínico de los pacientes con SM (Grundy et al., 2004) El criterio diagnóstico según el IDF 2006 en relación con la tensión arterial (TA) es presentar valores $\geq 130/85$ mmHg, sistólica y diastólica respectivamente (IDF, 2006).

Tabla 5 Clasificación para los valores de la TA.

Categorías	Sístole	Diástole
Óptima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal Alta	130 - 139	85 - 89
Hipertensión Estadio I	140 - 159	90 - 99
Estadio II	160 - 179	100 - 109
Estadio III	180 ó +	110 ó +

Fuente: OMS/SIH., 1999.

Hiperglucemia: Dentro de este punto, encontramos la Diabetes mellitus, que es una enfermedad de etiología múltiple caracterizada por hiperglicemia crónica con trastornos del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas a causa de la deficiencia en la secreción de la insulina, por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos, y la consecuente ausencia de la hormona o de su acción. Los factores genéticos desempeñan una función esencial, aunque hay otros factores que no se pueden dejar de mencionar, como

virales, inmunológicos y ambientales, que desempeñan un papel importante (OMS, 2007).

1.1.4 Prevalencia del Síndrome Metabólico:

La prevalencia del Síndrome Metabólico es significativa, ésta a su vez varía en función de la definición empleada, y según bibliografía aumentan en forma progresiva con la edad. La IDF estima que alrededor del 20-25 % de la población adulta del mundo tienen Síndrome Metabólico, las mismas que presentan un riesgo tres veces mayor de sufrir un infarto de miocardio o un derrame cerebral y un riesgo dos veces mayor de morir a causa de un evento de este tipo, en comparación con las personas sin el síndrome (Zimmet et al., 2006).

En un estudio hecho en el 2006 en la población de los indios de Asia, la prevalencia de Síndrome Metabólico fue del 23% según los criterios de la OMS, del 18% según los del ATP III y del 26% tomando los criterios del IDF (Deepa, 2006). En Estados Unidos, The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) informó que la prevalencia de síndrome metabólico era de 22.8 % en hombres y 22.6 % en mujeres, de acuerdo con los criterios NCEP-ATPIII (Park et al., 2003). En México en el 2008, en un estudio de adultos mayores no diabéticos, tomando los criterios de la ATP III, IDF y OMS, la prevalencia fue de 46.5 %, 43.3 % y 36.5 %; respectivamente (González et al., 2008). En España en el 2008, la prevalencia de SM usando los criterios del ATP III y del IDF, fueron de 48.6 % y 51.4% respectivamente (Sarmiento et al., 2008). En Lima; Perú, en el 2014 en un estudio realizado en adultos mayores encontraron una prevalencia de 28.2 % usando los criterios del ATP III y según los IDF de 35.3% (Aliaga et al., 2014).

Para el Ecuador, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (Villacís & Carrillo, 2012) “las principales causas de mortalidad en 2010 fueron las enfermedades hipertensivas con el 7%, la diabetes 6,5%, las cerebro vasculares 5,3%, todas ellas relacionadas con el Síndrome Metabólico”. La prevalencia de Síndrome Metabólico para el Ecuador, de acuerdo al último censo realizado por ENSANUT- ECU 2012, tenemos que en la población de entre 50 a 59 años, las mujeres con Síndrome Metabólico, representan un 57.2 % y los varones un 48.4 %, dando un total de población en general de 53.0 % con Síndrome Metabólico (Freire et al, 2014)

1.1.5 Genética del Síndrome Metabólico:

En el Síndrome Metabólico, se puede apreciar factores genéticos predisponentes que se ven potenciados por factores adquiridos, como el exceso de grasa corporal y la escasez de

actividad física (Laclaustra., 2006).

En los estudios de base genética del Síndrome Metabólico según bibliografía están involucrados un grupo de genes de susceptibilidad entre ellos tenemos los que codifican para el sustrato del receptor de insulina (IRS) (Carvalho et al., 1999) a la glucógeno sintasa (Fredriksson et al., 2007), la proteína desacoplante UCP 1 (Fisler & Warden, 2006) y el grupo de genes que codifican a las apolipoproteínas encargadas del metabolismo de lípidos entre las que se encuentra la apolipoproteína E (ApoE).

1.2 Apolipoproteína E (ApoE)

1.2.1 Lipoproteínas y Apolipoproteínas

Las lipoproteínas son proteínas conjugadas; con una parte proteica o apoproteína y un grupo prostético de naturaleza lipídica, éstas a la vez se sintetizan en el hígado, que es donde se sintetiza fundamentalmente el colesterol, los fosfolípidos y los triglicéridos, a excepción de los quilomicrones de origen intestinal (Teijón & Garrido, 2006).

Su función principal es la de transportar lípidos por la sangre, las lipoproteínas de muy baja densidad transportan triglicéridos, hasta el tejido adiposo, mientras que las demás lipoproteínas intervienen en el transporte de colesterol y fosfolípidos desde el hígado a los tejidos periféricos o desde estos al hígado (Sánchez & Gil, 2010).

1.2.2 Características estructurales de las lipoproteínas:

Son partículas que contienen lípidos no polares en el interior de una cubierta similar a la de las membranas, es decir, formada por proteínas y lípidos antipáticos, dentro de las lipoproteínas, hay triglicéridos y colesterol esterificado, y en la superficie se encuentran fosfolípidos, colesterol no esterificado y proteínas (Figura 1) (Sánchez et al., 2010).

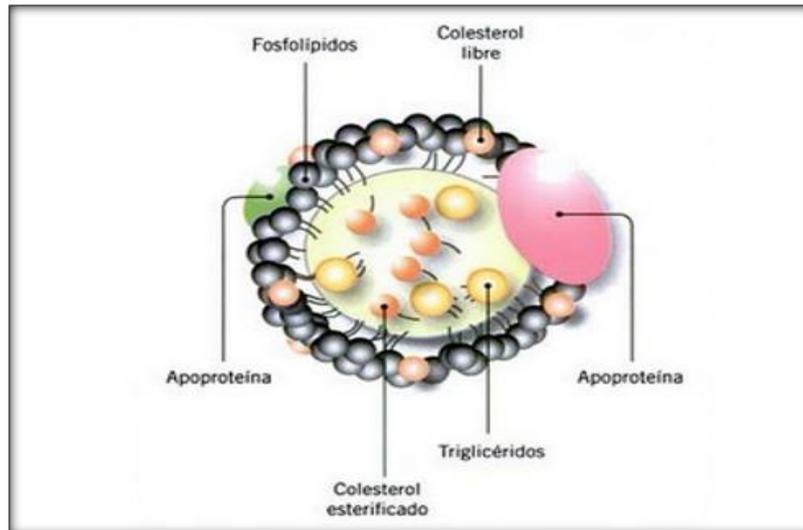


Figura1: Representación de la estructura de las lipoproteínas

Fuente: Sánchez et al., 2010

1.2.3 Componentes lipídicos de las lipoproteínas:

Tenemos los ácidos grasos; que son compuestos orgánicos saturados o insaturados y que en las lipoproteínas se presentan esterificados, los glicéridos; son lípidos apolares formados por una molécula de glicerol esterificada con una, dos o tres moléculas de ácidos grasos, los fosfolípidos en cambio son lípidos polares complejos que en su estructura molecular presentan como sustituyente el radical fosfato, finalmente tenemos el colesterol; que es un esteroide, es apolar cuando está esterificado con un ácido graso y polar cuando no lo está (Fuente et al, 1998).

1.2.4 Componentes proteicos de las lipoproteínas:

Las apolipoproteínas constituyen la parte proteica de las lipoproteínas, se sitúan en la superficie de estas partículas, ayudan a facilitar la solubilidad de las lipoproteínas, son indispensables en su metabolismo ya que les confiere selectividad tanto en su reconocimiento por parte de los receptores celulares como cuando operan como cofactores de las enzimas que actúan sobre ellas (Fuentes, 1999)

Las principales apolipoproteínas que se pueden encontrar en las partículas lipoproteicas plasmáticas son: apoAI, apoAII, apoAIV, apo(a), apoB48, apoB100, apoCI, apoCII, apoCIII, apoD, apoE (Bilheimer, 1992). Se ha hecho cada vez más evidente la importancia de estudiar a la apolipoproteína de mayor interés por su vinculación a varios hechos fisiopatológicos de múltiples enfermedades, como lo es la ApoE.

1.2.5 Estructura de la Apolipoproteína E (Apo E)

La ApoE resulta del producto primario del gen ApoE, como una proteína de 317 aminoácidos que da origen a una proteína madura de 299 aminoácidos mediante la división de un péptido señal de 18 aminoácidos; esta proteína se encuentra en los quilomicrones, lipoproteínas de baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Weisgraber, 1994).

La ApoE es una proteína plasmática rica en arginina, identificada por primera vez en humanos en 1973 (Gambo, R., 1999), posee una estructura secundaria con hélices alfa en un 62 por ciento, hojas beta 9 por ciento, giros beta 11 por ciento y estructuras al azar en 18 por ciento (Mahley, 1988). Tiene dos dominios, uno aminoterminal de 22 kDa en los residuos 1 al 191 y un dominio carboxiterminal en los residuos 216 a 299 de 10 kDa (Wetterau et al; 1988, Aggerbeck et al; 1988). Estos dominios se unen por una región bisagra, ubicada entre los residuos 165-215. En la región del dominio aminoterminal se presenta el sitio de unión al receptor cercano a los residuos 136-150. Por el contrario, el dominio carboxiterminal es la región de unión a los lípidos (Wetterau et al; 1988, Weisgraber ety al; 1990).

1.2.6 Síntesis y función de la Apo E

La ApoE se sintetiza en varios órganos y células, especialmente en las células parenquimatosas del hígado; también es sintetizada en el sistema nervioso central por los astrocitos y en otros tejidos como bazo, pulmón, glándulas suprarrenales, ovario, riñón y músculo (Shelburne, 1974).

La ApoE constituye parte de los quilomicrones, lipoproteínas VLDL y HDL, participando en transporte y metabolismo de lípidos al actuar como ligando de las lipoproteínas LDL y de los receptores de APO-E, además interviene en la inmunoregulación, la regeneración de los nervios y en la activación de enzimas lipolíticas como la lipasa hepática, lipasa lipoproteína y la lecitina colesterol aciltransferasa. (Beyer, 2002; Marca, 2011; Paz & Miño, 2010; Voet 2007).

Cabe recalcar que la función más importante de Apo E, es el transporte de lípidos y que las distintas isoformas de Apo E interactúan de manera diferente con receptores específicos de lipoproteínas, de esta manera modifican los niveles sanguíneos de colesterol.

1.2.7 Genética de la ApoE

El gen de la ApoE fue localizado en el cromosoma 19, cerca y ligado a los genes de Apo

CI/CII. Este gen está formado por cuatro exones y tres intrones, con una extensión de 3.597 nucleótidos. En el exón 4 se encuentran las variantes rs7412 y rs429358, que se han estudiado ampliamente. Estas variantes dan lugar a tres isoformas de la Apo E denominadas ApoE- ϵ 2, ApoE- ϵ 3 y ApoE- ϵ 4, las que origina tres alelos codominantes: ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4. (Marca, 2011; Nih, 2011; Philip, 2011; Voet, 2007).

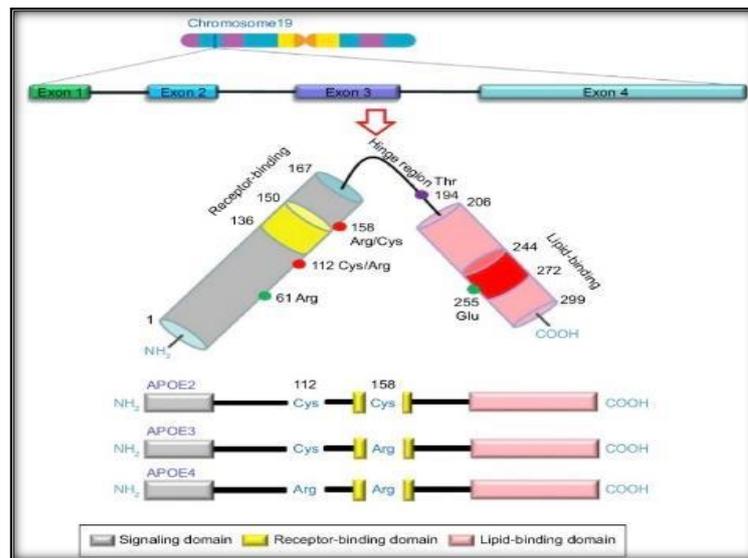


Figura 2 Ilustración esquemática de las regiones de la ApoE.

Fuente: Giau et al., 2015.

1.2.8 Polimorfismos de la ApoE:

Un polimorfismo genético hace referencia a la existencia de múltiples alelos de un gen en una población, es decir, un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población y que para que se constituya un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población (Arenas, 2009)

Por lo que un polimorfismo puede consistir en la sustitución de una simple base nitrogenada, por ejemplo, en uno de los polimorfismos en este caso que se está estudiando en esta investigación de la ApoE, podemos apreciar una sustitución de una C (Cisteína) que se encuentra en posición 112 por una A (Arginina) dando como resultado una isoforma ϵ 4.

ApoE es un gen polimorfo con tres alelos codominantes ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4 que dan lugar a tres genotipos homocigotos ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 3/ ϵ 3 y ϵ 4/ ϵ 4 y a tres heterocigotos ϵ 3/ ϵ 2, ϵ 4/ ϵ 3 y ϵ 4/ ϵ 2 (Mahley, 1988). Estos alelos se diferencian por la sustitución de un aminoácido en las posiciones 112 y 158, el genotipo ϵ 2 presenta una cisteína en ambos alelos, el ϵ 3 tiene una cisteína en la posición 112 y una arginina en la 158, mientras que el ϵ 4 tiene argininas en las dos posiciones

(Rall et al; 1982, Tobar et al; 2009).

1.2.9 Metabolismo de lípidos y alelos de ApoE:

En la población general, el alelo $\epsilon 2$ está uniformemente asociado con menores niveles de colesterol plasmático total, colesterol asociado a LDL (LDLc) y apoB, y con elevados niveles de TG (triglicéridos) y ApoE en comparación con el alelo E3. Elevados niveles de TG y de ApoE corresponden a una depuración debilitada de las partículas remanentes que contienen ApoE- $\epsilon 2$, presumiblemente debido a un reconocimiento defectuoso del receptor de ApoE- $\epsilon 2$ de esas partículas (Hagberg; 2000, Havel; 1980).

El efecto diferente de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ sobre los niveles de lípidos vendría dado por la distinta afinidad de las isoformas por los receptores LDL. Los portadores del alelo $\epsilon 2$ tienen un nivel más bajo de colesterol plasmático porque la isoforma $\epsilon 2$ tiene una menor afinidad por el receptor de las LDL que las isoformas $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, disminuyendo la captación por parte del hígado de quilomicrones y VLDL, provocando una menor concentración intracelular de colesterol en el hepatocito, esto lleva a una mayor expresión, por parte del hepatocito, de receptores de las LDL, aumentando su aclaramiento y disminuyendo el C-LDL plasmático. Por el contrario, la isoforma $\epsilon 4$ posee más afinidad por el receptor de LDL dando lugar a mayor captación hepática de estas lipoproteínas, por lo que aumenta el colesterol intracelular, disminuye la expresión de los receptores de las LDL y se reduce el aclaramiento plasmático de las mismas (Weisgraber, 1990).

En resumen, el ApoE- $\epsilon 4$ se asocia con niveles más elevados de LDL y colesterol total y Apo B y niveles más bajos de ApoE, y se atribuye al aumento del catabolismo de partículas que contienen ApoE- $\epsilon 4$ comparadas con las que contienen ApoE- $\epsilon 3$ (Gregg, 1986).

De acuerdo a esta información podemos decir que los niveles más bajos de colesterol total en plasma se presentan en pacientes con alelo $\epsilon 2$ y los mayores niveles de colesterol en pacientes con el alelo $\epsilon 4$ los que se asocian a mayor prevalencia de presentar síndrome metabólico.

1.2.10 Frecuencia de los polimorfismos de ApoE

Muchos estudios en poblaciones humanas han demostrado la relación entre los polimorfismos de ApoE y la variación en los niveles plasmáticos de lípidos y de lipoproteínas (Moreno et al., 2006) la frecuencia de los alelos del gen de la ApoE varía considerablemente entre los

diferentes grupos étnicos y puede ser un factor genético que contribuye a la variación de los niveles de los lípidos y lipoproteínas en la población (Davignon et al., 1983) en la distribución del alelo ApoE en el mundo, tenemos que esta varía considerablemente entre las diferentes poblaciones, tenemos que en Europa al sur, se encuentran frecuencias de ApoE- ϵ 3 menores y ApoE- ϵ 4 mayores en el norte, en tanto que se encuentran frecuencias ApoE- ϵ 3 altas y ApoE- ϵ 4 bajas en el sur del continente (Corbo et al., 1995), los chinos presentan las frecuencias más bajas del ApoE- ϵ 4 y los aborígenes malayos las más altas (Gajra et al., 1994; Wang et al., 2014). Las poblaciones asiáticas se caracterizan además por una notable variabilidad del ApoE- ϵ 2, en el mundo, los siberianos presentan una de las más bajas frecuencias del ApoE- ϵ 2, mientras que éste es uno de los más frecuentes entre los aborígenes de Malasia (Gajra et al., 1994; Kamboh et al., 1996), además los americanos nativos se caracterizan por la ausencia del ApoE- ϵ 2 (Crews et al., 1993). Se ha reportado que la frecuencia del alelo ϵ 3 es la más frecuente a nivel mundial, en Ecuador no se han encontrado frecuencias del alelo ϵ 2, pero si del alelo ϵ 4 con un 28% (Ruiz et al., 2016).

CAPÍTULO II

MATERIALES Y MÉTODOS

1.3 Población

El estudio que se llevó a cabo en la población lojana fue de tipo observacional, la confirmación de los participantes se realizó mediante la firma de un consentimiento informado. Se estudiaron un total de 203 voluntarios que cumplieron con los siguientes criterios: ser oriundos de Loja, tener 50 años de edad o más y estar en ayuno de 8-12 horas.

De todos los participantes se tomó una muestra de sangre periférica para determinar parámetros bioquímicos y extraer DNA genómico.

1.4 Parámetros Bioquímicos y Antropométricos:

Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en el “Laboratorio de Bioquímica Clínica de la UTPL”, utilizando procedimientos estandarizados y reactivos comerciales de la marca Human. Se cuantificó: glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL utilizando un espectrofotómetro Humalyzer 3000 de Human; en cada determinación se utilizaron controles y se realizaron las curvas de calibración correspondientes.

Los datos de presión arterial se tomaron empleando un tensiómetro digital de marca OMRON M2, y se tomaron también medidas antropométricas como peso en Kilogramos (Kg), la talla en metros (m), cintura y cadera en centímetros (cm).

El índice de masa corporal (IMC) e índice cintura-cadera (ICC) se emplearon para evaluar sobrepeso y obesidad, y se determinaron según las siguientes fórmulas:

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Estatura}^2 \text{ (m)}$$

$$\text{ICC} = \text{diámetro de la cintura en cm} / \text{diámetro de la cadera en cm.}$$

La presencia de Síndrome metabólico, se determinó según el criterio establecido por International Diabetes Federation (IDF, 2006), que de acuerdo con la nueva definición de Síndrome Metabólico por la IDF se debe cumplir el parámetro de obesidad central más dos de los siguientes criterios:

Tabla 6 Criterios de la IDF para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Parámetro	Rango para síndrome metabólico de acuerdo a IDF
Obesidad central	> 90 cm en hombres, > 80 cm en mujeres.
Más dos de los siguientes rasgos	

Niveles bajos de HDL-C	<1,03 mmol/L (40 mg/dL) en varones <1,29 mmol/L (50 mg/dL) en mujeres o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
Nivel alto de Triglicéridos	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL) o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
Hipertensión arterial	Sistólica: ≥130 mmHg o diastólica: ≥85 mmHg o seguir un tratamiento para una hipertensión previamente diagnosticada.
Alto nivel de glucosa en plasma	Glucosa en plasma en ayunas ≥5,6 mmol/l (100 mg/dL) o diabetes tipo 2 ya diagnosticada.

Fuente: IDF, 2006.

1.5 Identificación de alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ del gen ApoE

Se extrajo DNA genómico a partir de las muestras de sangre utilizando el kit comercial “Wizard Genomic DNA Purification” de PROMEGA, el producto obtenido fue cuantificado utilizando un espectrofotómetro Nanodrop ND 2000c de la casa comercial Thermo Scientific.

Para la determinación de alelos y genotipos de ApoE se realizó la técnica PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism). Una región del exón 4 de ApoE (244pb) fue amplificado por PCR usando primers descritos por Hixson y Vernier en 1990 (Hixson & Vernier, 1990). Las condiciones de la PCR fueron: desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, 35 ciclos que consistieron en desnaturalización a 95°C por 30 segundos, anillamiento a 66°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 30 segundos y extensión final a 72°C por 7 minutos. Los productos fueron verificados por electroforesis en gel de agarosa 2% con marcador de peso molecular Promega de 50bp.

La digestión enzimática se realizó con la enzima HhaI, durante 5 horas a 37°C con una inactivación por 20 minutos a 65°C; los fragmentos obtenidos se separaron por electroforesis en un gel de agarosa al 4% por 2 horas, se utilizó un marcador de peso molecular de Promega de 10bp.

La determinación de los genotipos se realizó con el análisis de los fragmentos de restricción según se indica en la figura 2. Cada genotipo presenta un patrón de bandas específico: $\epsilon 2/ \epsilon 2= 83$ pb, $\epsilon 3/ \epsilon 3= 48$ pb y $\epsilon 4/ \epsilon 4= 73$ pb, más dos bandas comunes de 35 y 91 pb.

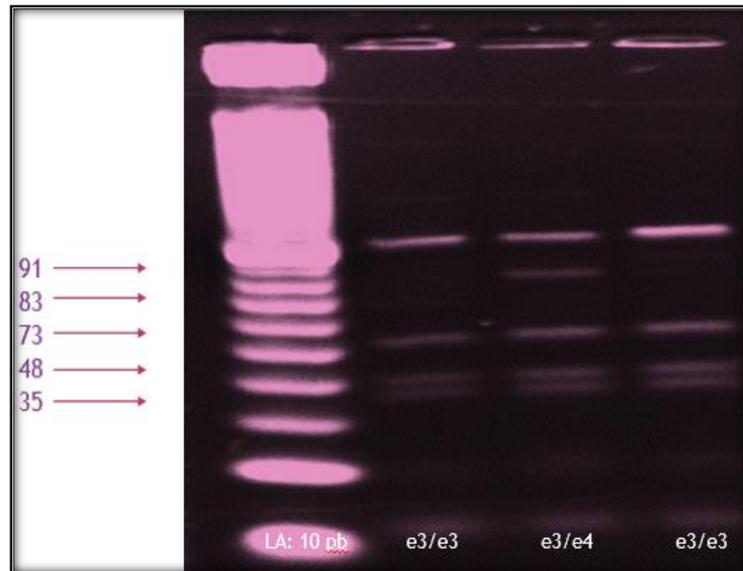


Figura 3: Identificación de polimorfismos de ApoE mediante RFLPs en gel de agarosa al 4 %
 Elaboración: Autor.

1.6 Análisis Estadístico

Se calcularon medias y desviación estándar de los distintos parámetros. Se determinó las frecuencias genotípicas y alélicas para ApoE. Para evaluar la asociación entre la variante y los parámetros bioquímicos y antropométricos se utilizó la U de Mann Whitney y el análisis de asociación con síndrome metabólico se realizó mediante regresión logística. Se utilizó el programa estadístico SPSS v15.0. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

CAPÍTULO III
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

1.7 Características generales de la población.

La población estudiada consta de 203 pacientes, de los cuáles 133 son mujeres y 70 varones, en la tabla 7 se muestra la media y desviación estándar de los parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de la población estudiada según el sexo.

Tabla 7 Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de la población.

Parámetros	Sexo		Valores de referencia OMS
	Masculino n (70)	Femenino n (133)	
Edad	73,00 ± 12,13	69,29 ± 11,55*	
IMC (kg/m ²)	26,72 ± 3,54	27,59 ± 5,01	<25,0 kg/m ²
ICC	0,94 ± 0,10	0,88 ± 0,11*	M <1; F <0.80
PAS (mmHg)	128,74 ± 22,78	124,49 ± 17,68	< 120mmHg
PAD (mmHg)	72,12 ± 11,90	71,30 ± 10,17	<80mmHg
Glucosa (mg/dL)	103,41 ± 22,67	107,95 ± 30,13	< 110 mg/dL
TG (mg/dL)	176,08 ± 93,07	172,86 ± 82,77	<150 mg/dL
CT (mg/dL)	159,77 ± 43,50	176,10 ± 49,52*	<200 mg/dL
HDL (mg/dL)	48,93 ± 18,77	53,23 ± 18,95	M >40; F >50
LDL (mm/dL)	80,57 ± 37,71	91,67 ± 47,14	< 100 mg/dL
Obesidad (%)	14,0	27,5*	
Diabetes Tipo 2 (%)	17,1	17,3	
Hipertensión (%)	41,3	40,8	
SM (%)	58,5	68,3	

IMC: Índice de masa corporal, IIC: índice cintura cadera, PAS= Presión arterial Sistólica, PAD=Presión arterial diastólica, TG=Triglicéridos, CT=Colesterol total, HDL=Lipoproteína de alta densidad, LDL=Lipoproteína de baja densidad. * Valor de P calculado con U de Mann-Whitney

Elaboración: Autor

1.8 Análisis Genético: Frecuencias alélicas y genotípicas en población general.

El alelo y genotipo más frecuentes para la población analizada fueron ϵ_3 y ϵ_3/ϵ_3 , respectivamente. Se encontraron además los genotipos homocigotos ϵ_4/ϵ_4 y ϵ_2/ϵ_2 . La distribución de las frecuencias para la población general se indica en la tabla 8.

Tabla 8 Frecuencias alélicas y genotípicas de ApoE

Alelos/Genotipos	N	%
ϵ_2	22	5.42
ϵ_3	330	81.28
ϵ_4	54	13.30
ϵ_2/ϵ_2	1	0,5
ϵ_2/ϵ_3	20	9.85
ϵ_3/ϵ_3	129	63.55
ϵ_4/ϵ_4	1	0,5

$\epsilon 3/\epsilon 4$	52	25.62
-------------------------	----	-------

Elaboración: Autor.

1.9 Evaluación de asociación de ApoE con Síndrome Metabólico

En la tabla 9 podemos apreciar la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas según la presencia de síndrome metabólico, y en la tabla 10 el análisis de asociación. No se encontró diferencias significativas en la distribución de frecuencias considerando la presencia de la enfermedad, y tampoco se encontró asociación estadística con la enfermedad.

Tabla 9 Frecuencias alélicas y genotípicas de ApoE según SM.

Alelos/Genotipos	Con SM n (%)	Sin SM n (%)
$\epsilon 2$	13 (5,24)	8 (5,97)
$\epsilon 3$	202(81,45)	108(80,59)
$\epsilon 4$	33 (13,30)	18 (13,43)
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0 (0,00)	1 (1,5)
$\epsilon 2/\epsilon 3$	13 (10,5)	6 (9,0)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	79 (63,7)	42 (62,7)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	31(25)	18 (26,9)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	1(0,8)	0 (0,00)

Test de comparación: U de Mann-Whitney

Elaboración: Autor.

El cálculo del OR se realizó considerando el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ como referencia frente a los genotipos portadores del alelo $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ (tabla 10), este cálculo se realizó ajustando los datos por sexo, edad e IMC.

Tabla 10 Asociación de genotipos de ApoE con SM

Genotipos	OR ajustado (IC 95%)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	1 (Ref.)
$\epsilon 2/\epsilon 2$; $\epsilon 2/\epsilon 3$	1,260 (0,589 – 2,697)
$\epsilon 4/\epsilon 4$; $\epsilon 4/\epsilon 3$	1,216 (0,371 – 3,991)

Elaboración: Autor.

1.10 Relación de los genotipos de ApoE con el perfil lipídico con en población general.

En la tabla 11 se muestran los valores de media y desviación estándar cada uno de los parámetros que conforman el perfil lipídico con relación a los genotipos de ApoE en la

población general. Para los cálculos estadísticos se consideraron tres grupos, el de referencia conformada por el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, y los otros dos grupos que incluyen a los genotipos portadores de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$, respectivamente.

Tabla 11 Relación de genotipos de ApoE y valores de perfil lipídico

Perfil lipídico	$\epsilon 2/\epsilon 2$ (1)	$\epsilon 2/\epsilon 3$ (20)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ (129)	$\epsilon 3/\epsilon 4$ (52)	$\epsilon 4/\epsilon 4$ (1)
TG (mg/dL)	124,20	186,64 \pm 77,45	168,77 \pm 77,45	181,48 \pm 105,93	84,41
CT (mm/dg)	187,20	191,44 \pm 40,65*	168,28 \pm 48,84	167,50 \pm 47,60	115,80
HDL (mg/dL)	57,10	54,41 \pm 20,10	53,71 \pm 19,23	45,93 \pm 16,80*	30,84
LDL (mm/dL)	105,26	110,98 \pm 40,49*	82,67 \pm 44,77	91,56 \pm 42,25	68,07

* Valor de P calculado con U de Mann-Whitney

Elaboración: Autor.

Se encontró una asociación estadística del alelo $\epsilon 4$ y niveles bajos de HDL, así como una relación entre la presencia del alelo $\epsilon 2$ y niveles altos de colesterol y LDL, esta asociación se mantuvo también al enfrentar los grupos con los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ entre sí.

Discusión

El síndrome metabólico es un problema importante de salud, y al tratarse de una entidad compleja es necesario el desarrollo de estudios que aborden diferentes aspectos relacionados a fin de conocer la susceptibilidad de cada población a desarrollarlo, además se ha visto de mucha importancia analizarlo ya que conlleva a múltiples cambios metabólicos que son modificables si se los diagnostica de manera oportuna.

En este estudio realizado en la ciudad de Loja, Ecuador se obtuvo una frecuencia del 64,92% de Síndrome Metabólico, cabe recalcar que la definición de SM se lo realizó en base a los criterios de la IDF, la cual estima que alrededor del 20-25 % de la población adulta del mundo tienen síndrome metabólico (Zimmet et al., 2006). Para una población colombiana se reportó una prevalencia de SM del 53%, y en México una prevalencia del 43.3%, también empleando los criterios del IDF (Escobedo et al., 2009; González et al., 2008). Un estudio realizado en Santo Domingo de los Tsáchilas, Ecuador encontró un 47,7% de SM usando los mismos criterios (Moya, 2014). Los datos de prevalencia de SM en Ecuador según el último censo realizado por ENSANUT- ECU 2012 se indican valores de 57.2% para mujeres y 48.4% para varones, y estos datos corresponden a población de 50 a 59 años de edad. El porcentaje encontrado en esta investigación es superior a los indicados anteriormente, sin embargo hay que tomar en cuenta que el grupo analizado tienen una media de edad de 71 años, y la frecuencia del síndrome metabólico aumenta a mayor edad (Mejia et al., 2016).

Los porcentajes de obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial fueron de 20,75%, 17,2% y 41,05% respectivamente para población general, la tendencia observada de obesidad concuerdan con lo reportado para Ecuador según ENSANUT, en población de 50 a 59 años tenemos que la obesidad es de 68,9% en hombres y 92,9% en mujeres, siendo mayor en el sexo femenino al igual que en este estudio, los porcentajes de hipertensión arterial según estas encuestas es de 22,7% esto se podría explicar debido a los puntos de corte en la presión que según los parámetros del IDF aplicados en este estudio, establece que PAS: ≥ 130 mmHg y PAD: ≥ 85 mmHg a diferencia de los aplicados por ENSANUT; PAS: ≥ 140 mmHg y PAD: ≥ 90 mmHg, en cuanto a diabetes tipo 2 es de 10,3% esta variación es ligera en cuanto a los resultados de este trabajo esto puede estar dándose ya que estas encuestas no incluye al grupo de personas con diabetes bajo tratamiento con niveles normales de glicemia en el momento de la medición, a diferencia de este estudio que si incluyo como pacientes diabéticos a aquellos que seguían un tratamiento, sin importar una glicemia normal en el momento de valoración (ENSANUT, 2012).

El análisis genético realizado en este trabajo determinó la presencia de los siguientes genotipos de ApoE: $\epsilon 3/\epsilon 3$ (63,55 %), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (25,62 %), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (9,85 %), $\epsilon 2/\epsilon 2$ (0,5 %) y $\epsilon 4/\epsilon 4$ (0,5 %), no se encontró ningún individuo con el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 4$. Este resultado de asemeja a uno realizado en la población de Perú (Lima) teniendo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (92 %), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (5 %), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (2 %), $\epsilon 4/\epsilon 4$ (1 %) y así mismo no se reportó el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 4$ pero tampoco encontraron el $\epsilon 2/\epsilon 2$ (Marca, 2011). Otro estudio realizado en la población adulta en Medellín en el 2010, las frecuencias genotípicas se distribuyeron de mayor a menor de forma similar a lo encontrado en el presente trabajo, teniendo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (85 %), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (7,2 %), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (6,8 %), $\epsilon 2/\epsilon 2$ (0,2 %), $\epsilon 4/\epsilon 4$ (0,3 %) a diferencia que sí encontraron $\epsilon 2/\epsilon 4$ en un 0.6. (Arango et al., 2014). Otro estudio realizado en Hungría nos da resultados con la misma tendencia $\epsilon 3/\epsilon 3$ (65.2 %), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (15.9 %), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (15.2 %), $\epsilon 2/\epsilon 2$ (2,3 %), $\epsilon 2/\epsilon 4$ (1,0 %) y $\epsilon 4/\epsilon 4$ (0,4 %) (Greenow, 2005). Así mismo en un estudio realizado en Ecuador encontraron una tendencia similar teniendo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (83 %), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (9 %), $\epsilon 2/\epsilon 4$ (7 %), $\epsilon 2/\epsilon 3$ (1 %) pero no se reportó los genotipos $\epsilon 2/\epsilon 2$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$. (Sarmiento, 2014).

Las frecuencias de los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ fueron 5.42, 81.28 y 13.30%, respectivamente, siendo el más frecuente el alelo $\epsilon 3$, además se observa la misma tendencia encontrada en otras poblaciones para todos los alelos, es decir $\epsilon 3 > \epsilon 4 > \epsilon 2$ (Aceves et al., 2006; Singh., 2006). El alelo $\epsilon 2$ y el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ tienen una frecuencia baja, se ha mostrado en varias investigaciones que la frecuencia del alelo $\epsilon 2$ es muy baja o ausente en la población mestiza de centroamericana y suramericana (Singh et al., 2006), y en Ecuador no se ha reportado el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ anteriormente (Sarmiento, 2014), en concordancia con estos datos, en el presente estudio la frecuencia del alelo $\epsilon 2$ fue la menor con un 5.42%, sin embargo, si se encontró el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 2$ con una frecuencia del 0.5%.

En el análisis de asociación, no se encontró relación estadística entre los genotipos de ApoE y la presencia del Síndrome Metabólico en la población lojana evaluada, la distribución de frecuencias genotípicas entre individuos con y sin la enfermedad no mostró diferencias, y el valor de OR tampoco indicó una relación del componente genético con la enfermedad, pero se podría ver relacionado con alternaciones que se incluyen dentro del SM, así podemos ver que estudios realizados en Colombia muestran que la presencia de los alelos de ApoE varían las concentraciones de lípidos y podrían conferir un factor de riesgo en el desarrollo de aterosclerosis, de enfermedad coronaria e hiperlipoproteinemia tipo III (García, 2003). Así mismo en otro estudio en Argentina encontraron una correlación positiva entre la presencia de los alelos de ApoE y valores lipídicos, por lo que concluyen que podría ser un factor genético importante al evaluar dislipidemias (Lioi, 2005).

Si bien no se encontró una relación con SM, lo que se pudo determinar fue una relación significativa del componente genético de ApoE con los valores lipídicos, esto es comprensible ya que esta apolipoproteína forma parte de LDL y HDL, lipoproteínas importantes en el metabolismo lipídico ((Weisgraber, 1994). Los individuos portadores del alelo $\epsilon 4$ presentaron niveles estadísticamente más bajos de HDL respecto de los individuos portadores del alelo de referencia $\epsilon 3$; y los portadores del alelo $\epsilon 2$, presentaron valores de LDL y colesterol total significativamente más altos.

Estudios epidemiológicos han demostrado que las personas que tienen el alelo $\epsilon 4$, es decir, los genotipos $\epsilon 4/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 3$, tienen el colesterol total y LDL más altos que los que tienen el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (Dallongeville et al., 1992), sin embargo en este estudio no se encontró esta relación, los valores obtenidos de colesterol total y LDL son casi similares a los valores del grupo de referencia, esto podría explicarse por el efecto de la dieta, puesto que se ha encontrado que pacientes con al menos un alelo $\epsilon 4$ presentan una mayor reducción de colesterol total y LDL cuando se modifican el tipo y la cantidad de grasa de la dieta (Masson et al., 2003). La relación del alelo $\epsilon 4$ y los valores de HDL si se ha reportado anteriormente, Tiret et al. 1994, ha mencionado ya la relación de este alelo con niveles más bajos de HDL al igual que en el presente trabajo (Tiret et al., 1994).

Las referencias bibliográficas indican que los portadores del alelo $\epsilon 2$ de la ApoE tienden a presentar niveles elevados de triglicéridos (Masson et al., 2003;Dallongeville et al., 1992), constituyéndose en un alelo de riesgo para múltiples enfermedades tales como; hipertrigliceridemia familiar, dislipidemias o pancreatitis aguda (GeoSalud, 2014), si bien esta relación no se encontró en el presente trabajo de forma significativa, si se puede observar la tendencia a presentar niveles elevados de triglicéridos en los portadores del genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ (tabla 11). Por otro lado, se encontró que en la población analizada los individuos con el alelo $\epsilon 2$ presentaron niveles más altos de colesterol total y LDL, este es un resultado atípico, puesto el alelo $\epsilon 2$ se ha visto asociado con niveles bajos de estos parámetros (Weisgraber, 1990).

En comparación a otras localidades del mundo el alelo $\epsilon 3$ tiene una de las frecuencias más altas y el alelo $\epsilon 2$ una de las más bajas, además se pudo observar que los genotipos de ApoE influyen sobre el perfil lipídico, se encontraron diferencias significativas en los niveles de lípidos entre grupos y la tendencia en el grupo con genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ a tener niveles más altos de estos valores en comparación con los otros genotipos, al tener ApoE una influencia significativa sobre los valores lipídicos podría estar asociado en el desarrollo de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares.

CONCLUSIONES

El alelo ApoE- $\epsilon 3$ y el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ fueron los más frecuentes en toda la población en estudio, con valores de 81,28 % y 63.55% respectivamente, siendo esto similar a otros estudios a nivel mundial.

Las frecuencias alélicas de ApoE- $\epsilon 2$ y ApoE- $\epsilon 4$ fueron de 5,42 % y 13,30 % respectivamente; y los genotipos homocigotos $\epsilon 2/\epsilon 2$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$ ocupan el 1.0 % de toda la investigación con un caso cada uno.

A pesar de no encontrar una asociación entre los polimorfismos del gen ApoE y el Síndrome Metabólico, sí se encontró una relación entre los alelos de ApoE y los valores del perfil lipídico, así tenemos que los pacientes que presentaban el alelo $\epsilon 2$ tenían niveles altos de triglicéridos y los que presentaban el alelo $\epsilon 4$ tenían niveles bajos de HDL, con respecto al alelo de referencia $\epsilon 3$ y que el genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ presentó valores más altos de lípidos en relación a los genotipos $\epsilon 3/\epsilon 3$ y $\epsilon 4/\epsilon 3$.

RECOMENDACIONES

Este estudio nos permite estimar la distribución de alelos del gen ApoE en población lojana, así como provee información útil para el desarrollo de trabajos posteriores de asociación genética a diferentes enfermedades. Por otro lado, la información que brindan los estudios genéticos es de gran ayuda en la búsqueda de estrategias e implementación de programas que permitan el desarrollo de modelos eficaces de prevención y tratamiento cuyo principal objetivo sea lograr una disminución de la incidencia de pacientes con enfermedades metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aceves, D., Ruiz, B., Nuño, P., Roman, S., Zepeda, E., & Panduro, A. (2006). Heterogeneity of apolipoprotein E polymorphism in different Mexican populations. *Human Biology*, 78(1), 65–75. <http://doi.org/10.1353/hub.2006.0021>
- Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 15(7). [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
- Aliaga, E., Tello, T., Varela, L., & Ortiz, P. (2014). Frecuencia de síndrome metabólico en adultos mayores del Distrito de San Martín de Porres de Lima, Perú según los criterios de ATP III y de la IDF. *Rev Med Hered*, 25, 142–148.
- Arango Viana, J. C., Valencia, A. V., Páez, A. L., Montoya Gómez, N., Palacio, C., Arbeláez, M. P., García Valencia, J. (2014). Prevalence of Variants in the Apolipoprotein E (APOE) Gene in a General Population of Adults from an Urban Area of Medellín (Antioquia). *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 43(2), 80–86. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502014000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Arráiz Rodríguez, N. (2007). Alteraciones en genes del metabolismo lipídico y enfermedad cardiovascular. *Archivos Venezolanos de Farmacología Y Terapéutica*, 26(1), 1–9. Retrieved from http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Callas, N., Poveda, E., Baracaldo, C., & Hernández, P. (2007). Polimorfismo genético de la apolipoproteína E en un grupo de escolares del centro-oriente colombiano: comparación con las concentraciones plasmáticas de lípidos y apolipoproteínas. *Biomédica*, 27, 526–536.
- Carvalho E1, Jansson PA, Axelsen M, Eriksson JW, Huang X, Groop L, Rondinone C, Sjöström L, S. U. (1999). Low cellular IRS 1 gene and protein expression predict insulin resistance and NIDDM.
- Cave, M. (2012). Dislipidemias. *Ministerio de Salud*, 4, 18–27.
- Corbo, R. M., Scacchi, r., Mureddu, I., Mulas, g., & Alfano, g. (1995). Apolipoprotein E polymorphism in Italy investigated in native plasma by a simple polyacrylamide gel isoelectric focusing technique. Comparison with frequency data of other European populations. *Annals of Human Genetics*, 59(2), 197–209. <http://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1995.tb00741.x>
- Crews, D. E., Kamboh, M. I., Mancilha-Carvalho, J. J., & Kottke, B. (1993). Population genetics

- of apolipoprotein A-4, E, and H polymorphisms in Yanomami Indians of northwestern Brazil: associations with lipids, lipoproteins, and carbohydrate metabolism. *Human Biology*.
- Dallongeville, J., Lussier-Cacan, S., & Davignon, J. (1992). Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *Journal of Lipid Research*, *33*(4), 447–454.
- Davignon, J. (2005). Apolipoprotein E and atherosclerosis beyond lipid effect. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *25*(2), 267–269.
- Davignon, J., Gregg, R. E., & Sing, C. F. (1983). Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)*, *8*(1), 1–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3277611>
- Deepa, M. (2006). Physical Exercise as therapy for type II diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *32*(30), 13–23. <http://doi.org/10.1002/dmrr>
- Álamo Alonso, A. J., Gonzáles Álvarez, A., & González Rodríguez, M. (2005). Obesidad, 55–62.
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome (Vol. 365, pp. 1415–1428). [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- Escobedo, J., Schargrotsky, H., Champagne, B., Silva, H., Boissonnet, C. P., Vinueza, R., ... Wilson, E. (2009). Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology*, *8*, 52. <http://doi.org/10.1186/1475-2840-8-52>
- Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. (2004). Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*, *145*(4), 439–444. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>
- Fisler, J. S., & Warden, C. H. (2006). Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*, *3*(July), 38. <http://doi.org/10.1186/1743-7075-3-38>
- Ford, E., & Giles, W. (2003). A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*, *26*(3), 575–581. <http://doi.org/10.2337/diacare.26.3.575>
- Fredriksson, J., Anevski, D., Almgren, P., Sjöström, M., Lyssenko, V., Carlson, J., ... Orholm, M. (2007). Variation in GYS1 interacts with exercise and gender to predict cardiovascular mortality. *PLoS ONE*, *2*(3), 1–8. <http://doi.org/10.1371/journal>
- Gajra, B., Candlish, J. K., Saha, N., Heng, C. K., Soemantri, A. G., & Tay, J. S. (1994). Influence of polymorphisms for apolipoprotein B (ins/del, XbaI, EcoRI) and apolipoprotein E on serum lipids and apolipoproteins in a Javanese population. *Genetic Epidemiology*, *11*(1), 19–27. <http://doi.org/10.1002/gepi.1370110103>

- García, A. M. (2003). La apolipoproteína E : el polimorfismo genético y su relación con los cambios metabólicos , los hábitos alimenticios y el origen étnico. *Revista Colombiana de Cardiología*, 10(4), 189–193.
- González-Chávez, A., Simental, L., Elizondo-Argueta, S., Sánchez Zúñiga, J., Gutiérrez Salgado, G., & Guerrero-Romero, F. (2008). Prevalencia del síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATP III e IDF. *Revista Médica Del Hospital General de México*, 71(1), 11–19.
- Greenow K, Pearce NJ, Ramji DP. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2005;83:329-42.
- Groop, L. (2000). Genetics of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*, 83(S1), S39–S48. JOUR. <http://doi.org/10.1017/S0007114500000945>
- Grundy, S., Hansen, B., Smith, S., & Cleeman, J. (2004). Clinical management of metabolic syndrome report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association. *Circulation*. Retrieved from <http://circ.ahajournals.org/content/109/4/551.short>
- Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151–183. GL
- Gutiérrez Guisado, J., López Manzano, J. J., Rodríguez Cid, J., Garcés Segura, C., & Llorens Rufach, M. T. (2008). Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral: El corazón de Asepeyo. *Anales de Medicina Interna*, 25(7), 325–330. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008007700003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Hayes, J. (2009). Síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Revista Soc Boliviana de Pediatría*, 48(2), 96–100.
- Hixson, J. E., & Vernier, D. T. (1990). Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *Journal of Lipid Research*, 31(3), 545–548.
- Kamboh, M. I., Crawford, M. H., Aston, C. E., & Leonard, W. R. (1996). Population distributions of APOE, APOH, and APOA4 polymorphisms and their relationships with quantitative plasma lipid levels among the Evenki herders of Siberia. *Human Biology*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8838914>
- Kylin, E. (2009). On clinical determination of capillary tension. *Acta Medica Scandinavica*, 57(1), 566–586. <http://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1923.tb18299.x>
- Laclaustra Gimeno, M., Bergua Martínez, C., Pascual Calleja, I., & Casasnovas Lenguas, J. A. (2006). Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Revista Española de Cardiología*, 5(Supl.D), 3–10. <http://doi.org/10.1157/13083442>

- Lee, C. M. Y., Huxley, R. R., Wildman, R. P., & Woodward, M. (2008). Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(7), 646–653. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.08.012>
- Lioi, S., Pitueli, N., Almará, A., Turco, M., & Rosillo, I. (n.d.). Frecuencia a lélica de apolipoproteína E (apoE) y lípidos séricos en una población pediátrica 4to . Congreso Virtual de Cardiología - 4th . Virtual Congress of Cardiology 4to . Congreso Virtual de Cardiología - 4th . Virtual Congress of Cardiology, 4–5.
- Mahley, R. W. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240(4852), 622 LP-630. JOUR.
- Masson, L. F., McNeill, G., & Avenell, A. (2003). Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 77(5), 1098–1111. Retrieved from <http://ajcn.nutrition.org/cgi/content/long/77/5/1098>
- Marca, Victoria, Acosta, Oscar, Cornejo-Olivas, Mario, Ortega, Olimpio, Huerta, Doris, & Mazzetti, Pilar. (2011). Polimorfismo genético de la Apolipoproteína E en una población peruana. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 28(4), 589-594.
- Mejia, C. R., Quiñones-Laveriano, D. M., Cruzalegui-Solari, C. C., Arriola-Quiroz, I., Perez-Perez, L., & Gomero, R. (2016). Edad como factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico en trabajadores mineros a gran altura. *Revista Argentina de Endocrinología Y Metabolismo*, 53(1), 29–35. <http://doi.org/10.1016/j.raem.2016.05.002>
- McKusick, V. A., & Kniffin, C. L. (1988). OMIM Entry - + 107741 - Apolipoprotein E; APOE. [http://omim.org/entry/107741?search=apoe allele&highlight=allele](http://omim.org/entry/107741?search=apoe+allele&highlight=allele)
- Moreno González, M. I. (2010). Circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Revista Chilena de Cardiología*, 29(1), 85–87. <http://doi.org/10.4067/S0718-85602010000100008>
- Moreno Valladares, A., Cartagena Perdomo, Á. E., & Mora Pabón, G. (2006). Apolipoprotein E and cardiovascular disease. *Revista de La Facultad de Medicina*, 54(1), 53–65. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112006000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Moya, L. (2014). *Variaciones en la prevalencia de síndrome metabólico según criterios de la OMS, ATP III y FID en pacientes adultos que asisten a la consulta externa del hospital "Dr Gustavo Domínguez" en la provincia de Santo Domingo de los Tsáchilas 2010-2011.*
- Munguía-miranda, C., C, M., Sánchez-barrera, R. G., C, M., Hernández-saavedra, D., Cruz-lópez, M., & C, D. (2008). Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Pública Mex*, 50(5),

375–382.

- NCEP. (2001). National Cholesterol Education Program. *Archives of Internal Medicine*, 151(6), 1071. <http://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400060019005>
- Park, Y.-W., Zhu, S., Palaniappan, L., Heshka, S., Carnethon, M. R., & Heymsfield, S. B. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Internal Medicine*, 163(4), 427–36.
- Paz-y-Miño, C., Carrera, C., López-Cortés, A., Muñoz José, M., Cumbal, N., Castro, B., ... Sánchez Eugenia, M. (2010). Genetic polymorphisms in apolipoprotein E and glutathione peroxidase 1 genes in the Ecuadorian population affected with Alzheimer's disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 340(5), 373.
- Rall, S. C., Weisgraber, K. H., Innerarity, T. L., & Mahley, R. W. (1982). Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79(15), 4696–700. <http://doi.org/10.1073/pnas.79.15.4696>
- Reaven GM. (1988). Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. *Bating Lecture*.
- Rodríguez Porto, A. L., Sánchez León, M., & Martínez Valdés, L. L. (2002). Enfoque actual. *Revista Cubana de Endocrinología*, 13(3), 238–252.
- Ruiz, M., Arias, I., Rolón, G., Hernández, E., Garavito, P., & Silvera-redondo, C. (2016). Análisis del polimorfismo del gen APOE en la población de Barranquilla , Colombia. *Biomedica*, 36, 52–8. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2612>
- Sarmiento Delgado, A. A., & Alejandro, A. (2014). Genotipificación del gen de la Apolipoproteína e mediante PCR convencional en pacientes con diagnóstico presuntivo de la enfermedad de Alzheimer, atendidos en instituciones geriátricas de la ciudad de Quito, de mayo a diciembre del 2012. *Pontificia Universidad Católica Del Ecuador*.
- Sarmiento Méndez, L. M., Roca-Cusachs Coll, A., Arroyo Díaz, J. A., Benet Gustà, M. T., Solé Villa, M. J., & Franco Peral, M. (2008). Comparación de las definiciones de síndrome metabólico según ATP III e IDF. *Revista Clínica Española*, 208(7), 333–338. <http://doi.org/10.1157/13124312>
- Scarsella, C., & Després, J.-P. (2003). Tratamiento de la obesidad: necesidad de centrar la atención en los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidad abdominal. *Cadernos de Saúde Pública*, 19, S7–S19. <http://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000700002>
- Singh, P. P., Singh, M., & Mastana, S. S. (2006). APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Annals of Human Biology*, 33(3). <http://doi.org/10.1080/03014460600594513>

- Teijón Rivera, J. M., & Pertierra Garrido, A. (2006). Fundamentos de bioquímica estructural - José María Teijón.
- Tiret, L., Knijff, P. De, Menzel, H., & Ehnholm, C. (1994). ApoE Polymorphism and Predisposition to Coronary Heart Disease in Youths of Different European Populations The EARS Study. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 14(10), 9.
- Tobar-Vargas, L. F., Torres, A. L., & Guerra, M. (2009). Relación de la dieta con los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas en sujetos adultos con diferentes genotipos del gen de la apolipoproteína E. *Universitas Scientiarum*, 14(1), 92–105.
- Vague, J. (1947). La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité. *La Presse Medicale*.
- Villacís, B., & Carrillo, D. (2012). Estadística Demográfica en el Ecuador: Diagnóstico y Propuestas. *Inec*, 86.
- Wang, Z., Ma, W., Rong, Y., & Liu, L. (2014). The Association between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Mild Cognitive Impairment among Different Ethnic Minority Groups in China, 2014.
- Wilma B. Freire María José Ramírez-Luzuriaga Philippe Belmont María José Mendieta Katherine Silva-Jaramillo Natalia Romero Klever Sáenz Pamela Piñeiros Luis Fernando Gómez Rafael Monge. (2014). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012*.
- World Health Organization-Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva. (1999). Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications*. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s](http://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s)
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937–952. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
- Zimmet, P., Alberti, G., & Shaw, J. (2006). *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*.