



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA

TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACEÚTICO

Estudio de genes GST en población lojana y su asociación a rasgos metabólicos

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTOR: Pozo Rodríguez, Gabriel Alberto

DIRECTORA: Arévalo Jaramillo, Ana Paulina, MSc.

LOJA – ECUADOR

2017



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, 2017

APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Magister.

Ana Paulina Arévalo Jaramillo

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado: “Estudio de genes GST en población lojana y su asociación a rasgos metabólicos”, realizado por Pozo Rodríguez Gabriel Alberto, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto aprueba la presentación del mismo.

Loja, febrero del 2017

f).....

MSc. Ana Paulina Arévalo Jaramillo

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo Pozo Rodríguez Gabriel Alberto declaro ser autora del presente trabajo de titulación: “Estudio de genes GST en población lojana y su asociación a rasgos metabólicos”, de la Titulación Bioquímica y Farmacia, siendo MSc. 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)

Gabriel Alberto Pozo Rodríguez

1104735145

DEDICATORIA

Este proyecto de tesis se lo dedico primeramente a Dios por darme fortaleza y sabiduría, para desarrollar con éxito este trabajo.

A mis queridos padres Gabriel y Glenda, y mis hermanos Angelita, Diego y María Emilia que me han apoyado en todo momento, durante mi carrera universitaria

A mi compañera de vida, Nicole que me ha brindado aliento y serenidad, para seguir adelante.

Gabriel Alberto Pozo Rodríguez

AGRADECIMIENTO

A Dios que me ha brindado salud y sabiduría para poder culminar con éxito mis estudios universitarios.

A mis padres por brindarme la oportunidad de ser un profesional y motivarme a ser mejor cada día.

De manera especial le agradezco a mi directora de tesis MSc. Ana Paulina Arévalo, por la confianza que me ha brindado para el desarrollo de este proyecto, por compartir sus conocimientos y alentarme para poder desarrollar con éxito mi investigación.

A mis compañeros de laboratorio y amigos Karina Guamán, Cristian Bastidas y Santiago Sotomayor que me brindaron todo su apoyo desinteresado durante el desarrollo de mi investigación.

Finalmente a la Universidad Técnica Particular de Loja por darme la oportunidad de formarme para la vida profesional, al Departamento de Ciencias de la Salud, y a todas las personas que de alguna manera me brindaron su apoyo

Gabriel Alberto Pozo Rodríguez

INDICE DE CONTENIDOS

CARATULA.....	I
APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS.....	III
DEDICATORIA	IV
AGRADECIMIENTO	V
INDICE DE CONTENIDOS	vi
INDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPITULO I.....	5
1.1. Síndrome metabólico.....	6
1.1.1. Prevalencia del Síndrome metabólico.....	7
1.2. Factores desencadenantes de Síndrome metabólico	9
1.2.1. Resistencia a la insulina	9
1.2.2. La obesidad y el aumento de la circunferencia de la cintura	10
1.2.3. Dislipidemias	12
1.2.4. Hipertensión	13
1.3. Factores de riesgo.....	14
1.3.1. Asociación entre el tabaquismo y el síndrome metabólico	14
1.3.2. Dieta y estilo de vida.....	14
1.3.3. Sexo y edad	15
1.3.4 Etnia	16
1.3.5 Estrés oxidativo	16
1.4. Glutación s-transferasas (GST).....	18
1.4.1. Estructura básica de la Glutación S-transferasa	19
1.4.2. Gen GSTM1	20
1.4.3. Gen GSTT1	21
1.5. Polimorfismos GSTM1 y GSTT1	21
1.6. Frecuencia de alelos nulos GSTM1 y GSTT1	23
CAPITULO II.....	24
DISEÑO METODOLOGICO.....	24
2.1. Población	25

2.2. Parámetros bioquímicos y antropométricos.....	25
2.3. Análisis genético	26
2.3.1. Extracción de ADN	26
2.3.2. Determinación de alelos nulos de GSTT1, GSTM1.....	26
2.4. Análisis de datos.....	26
CAPÍTULO III.....	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
3.1 Características de la población analizada.....	28
3.2 Análisis molecular de GSTM1 y GSTT1	28
3.3. Discusión.....	32
CONCLUSIONES	36
RECOMENDACIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia promedio del Síndrome Metabólico por género, tipo de población y grupos mestizos en América Latina.	8
Figura 2. Patofisiología de la resistencia a la insulina.	10
Figura 3. Panorama general de la relación entre producción de especies reactivas, estrés oxidativo, desarrollo de enfermedades, papel de los antioxidantes y variación genética.....	17
Figura 4. Reacción general en la que las GST participan, añadiendo un grupo glutatión al xenobiótico a eliminar.	18
Figura 5. Estructura de GST.	19
Figura 6. Localización del gen GSTM1 en el cromosoma 1.....	20
Figura 7. Localización del gen GSTT1 en el cromosoma 22.	21
Figura 8. Amplificación de genes GSTM1, GSTT1 y B-globina.	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición mundial del síndrome metabólico según la Federación Internacional de la Diabetes	6
Tabla 2. Valores específicos de circunferencia de la cintura según la etnia.....	11
Tabla 3. Prevalencia de síndrome metabólico en la población de 10 a 59 años a escala nacional, por edad y sexo	15
Tabla 4. Prevalencia de síndrome metabólico en la población de 10 a 59 años, por etnia ..	16
Tabla 5. Parámetros para diagnosticar síndrome metabólico según Federación internacional de diabetes	25
Tabla 6. Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos de la población general	28
Tabla 7. Frecuencia alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 en la población general.....	28
Tabla 8. Frecuencia de haplotipos en población general	29
Tabla 9. Frecuencia de alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 en individuos con y sin síndrome metabólico	30
Tabla 10. Frecuencia de haplotipos GST en individuos con y sin síndrome metabólico	30
Tabla 11. Asociación de genotipos y haplotipos GST con síndrome metabólico.....	30
Tabla 12. Asociación de parámetros bioquímicos y antropométricos con alelos GSTM1 y haplotipos GST	31
Tabla 13. Asociación de parámetros bioquímicos y antropométricos con alelos GSTT1 y haplotipos GST	31

RESUMEN

El síndrome metabólico constituye un problema de salud pública por su alta prevalencia y riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2. Estudios proponen al estrés oxidativo como desencadenante de enfermedades metabólicas, en consecuencia, el estudio de genes reguladores del estado oxidativo celular es importante. Las enzimas glutatión S-transferasa (GST) catalizan reacciones detoxificadoras, y polimorfismos en genes que las codifican, generarían detoxificación disminuida, aumentando el riesgo en portadores de estos polimorfismos, a toxicidad por estrés oxidativo. El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de polimorfismos genéticos nulos GSTM1 y GSTT1 en población lojana, y su relación con síndrome metabólico. La frecuencia de polimorfismos nulos GSTM1 y GSTT1 en la población estudiada fue 17,7 y 16,3%, respectivamente, y, la combinación de ambos polimorfismos fue 5,4%. Se encontró, asociación significativa entre el genotipo GSTM1 nulo con aumento de presión arterial sistólica, disminución de glucosa en personas con síndrome metabólico, y niveles bajos de índice de masa corporal, en personas sin síndrome metabólico; se encontró asociación significativa entre el genotipo GSTT1 nulo con valores altos de índice cintura-cadera en personas con síndrome metabólico.

Palabras clave: *Síndrome metabólico, estrés oxidativo, glutatión s-transferasa, detoxificación, polimorfismos nulos, GSTM1, GSTT1*

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a public health problem due to its high prevalence and risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Studies propose to oxidative stress as a trigger of metabolic diseases, consequently, study of regulatory genes of the cellular oxidative state is important. The enzymes glutathione S-transferase (GST) catalyze detoxifying reactions, and polymorphisms in genes encoding them, would generate decreased detoxification, increasing the risk in carriers of these polymorphisms, oxidative stress toxicity. The objective of the present study was to determine the frequency of null genetic polymorphisms GSTM1 and GSTT1 in the population from Loja, and its relation with metabolic syndrome. The frequency of null polymorphisms GSTM1 and GSTT1 in the studied population was 17.7 and 16.3%, respectively, and the combination of both polymorphisms null was 5.4%. A significant association was found between the null GSTM1 genotype with increased systolic blood pressure, decreased glucose in people with metabolic syndrome, and low levels of body mass index in people without metabolic syndrome; In addition a significant association between the null GSTT1 genotype with high waist-hip ratio values in people with metabolic syndrome.

Key words: *Metabolic syndrome, oxidative stress, glutathione s-transferase, detoxification, null polymorphisms, GSTM1, GSTT1*

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico se caracteriza por la aparición en forma simultánea o secuencial de diversas alteraciones metabólicas, e inflamatorias a nivel molecular, celular o hemodinámico asociadas a la presencia de resistencia a la insulina y de adiposidad de predominio visceral (Sinay et al., 2010).

El año 2009, representantes de la Federación internacional de diabetes (FID), Asociación americana del corazón/ Instituto nacional americano del corazón, pulmón y sangre (AHA/NHLBI) - Guías del ATP III, unificaron criterios para diagnosticar el síndrome metabólico y concluyeron en los siguientes componentes básicos: obesidad, resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión. Según este consenso, para diagnosticar con síndrome metabólico a un individuo debe presentar al menos tres de los siguientes componentes: obesidad central, incremento de triglicéridos (TG), disminución de lipoproteína de alta densidad (HDL), incremento de la presión sanguínea sistólica y/o diastólica, e incremento de glucosa basal (Alberti et al., 2009, Lizaraburu Robles, 2013).

El síndrome metabólico ha sido identificado por los sistemas de salud de diversos países, como un problema de salud pública, debido a que confiere riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes, principales causas de mortalidad en la región, afectando la salud y generando aumento del costo para la atención de estos pacientes (Sinay et al., 2010).

De acuerdo a datos proporcionados por investigaciones poblacionales, en el desarrollo de síndrome metabólico, intervienen múltiples factores, entre ellos el componente genético, que puede variar según el grupo étnico, por lo que estudios de tipo genético son importantes para una mejor comprensión de la enfermedad (Groop, 2000).

Uno de los factores relacionados con el desarrollo del síndrome metabólico es el estrés oxidativo, el cual es una condición que resulta del desequilibrio entre la producción y la inactivación de especies reactivas del oxígeno. La hipótesis que el aumento del estrés oxidativo interviene en el desarrollo de las manifestaciones del síndrome metabólico, como aterosclerosis, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, es respaldada por diversos estudios (Roberts & Sindhu, 2009, Ceriello & Motz, 2004).

Varios estudios plantean que las isoenzimas GSTM1 y GSTT1 son esenciales en la detoxificación de especies reactivas del oxígeno. Los alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 se correlacionan con un aumento de la susceptibilidad a las enfermedades asociadas con la peroxidación lipídica ocasionada por aumento del estrés oxidativo. En dos estudios diferentes, el genotipo GSTT1 nulo o ambos genotipos GSTT1 y GSTM1 nulo han

demostrado ser un factor de riesgo genético para el desarrollo de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones cardiovasculares en fumadores. Sin embargo en otro estudio desarrollado para investigar las asociaciones de polimorfismos nulos de GSTM1 y GSTT1 con diabetes tipo 1 (DM1), los resultados sugieren que el genotipo GSTM1 nulo se asocia con la protección de la DM1 y la edad de inicio de la enfermedad, sugiriendo que la susceptibilidad a DM1 puede implicar conjugación de diferentes GST (Aydemir et al., 2007, Hori et al., 2007, Doney et al., 2005, Bekris et al., 2005).

En población blanca, el rango de las frecuencias reportadas para estos polimorfismos es de aproximadamente del 35 al 62 % para la delección del polimorfismo GSTM1, mientras que los afroamericanos tienen una ocurrencia del 20 al 41%. Las poblaciones asiáticas tienen rangos de frecuencia del genotipo GSTM1 nulo de 41 a 60%. En población mexicana la frecuencia de GSTM1 nulo es de aproximadamente 40 al 53%; en poblaciones europeas el rango de GSTM1 nulo va desde 39 a 62%. La frecuencia del alelo nulo de GSTT1 es generalmente inferior, así: en blancos el rango va de 15 a 27%; en afroamericanos y población negra el rango va de 22 a 29%; en población africana el rango va de 15 a 26 %, y en Europa de 10 a 21%. En México-americanos el rango va de un 10-12%; en asiáticos de un 16 a 64% (Brockton et al., 2000).

Considerando que los factores genéticos predisponen a una persona a desarrollar una enfermedad, pero los factores ambientales como el estilo de vida determinan si (y cuándo) se desarrollará la enfermedad (Orholm, 2006), el presente trabajo plantea determinar las frecuencias de los polimorfismos nulos de GSTM1 y GSTT1 en población lojana y evaluar su asociación con síndrome metabólico o sus componentes.

CAPITULO I
MARCO TEORICO

1.1. Síndrome metabólico

La Organización Mundial de la Salud (OMS), Grupo europeo para el estudio a la resistencia de insulina (EGIR), Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol -Tercer Panel de Tratamiento (NCEP ATP III) a través de sus investigadores propusieron un criterio para determinar que un individuo tiene síndrome metabólico (SM), concluyendo que los componentes básicos de la enfermedad son: obesidad, resistencia a la insulina, la dislipidemia y la hipertensión arterial (HTA). No obstante, los parámetros planteados eran difíciles de aplicar o proporcionaban resultados discordantes en la práctica clínica (Zimmet, Alberti, Shaw, & Grundy, 2006)

Para la Federación internacional de diabetes (FID), una persona se considera con SM si presenta: obesidad central (definido como circunferencia de cintura con valores específicos según la etnia), además, de por lo menos dos de los siguientes componentes: aumento de triglicéridos (≥ 150 mg/dL), decremento de colesterol HDL (< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), incremento de la presión sanguínea (PA sistólica ≥ 130 , diastólica ≥ 85 mm Hg) elevación de glucosa basal (≥ 100 mg / dl, o previamente diagnosticados con diabetes tipo 2). Para determinar la presencia de SM, se requiere que existan como mínimo tres de las siguientes alteraciones que se detallan en la tabla 1. Esta actual concepción constituye un instrumento diagnóstico viable, seguro y aplicable a diversos grupos de población de acuerdo al contexto en que se implemente; así mismo, propone parámetros complementarios para otras investigaciones epidemiológicas, relacionadas a SM. (Zimmet, et al., 2005, 2006, Lizarzaburu Robles, 2013)

Tabla 1. Definición mundial del síndrome metabólico según la Federación Internacional de la Diabetes

Obesidad central	
Circunferencia de cintura* – según etnia	
Más de dos de los siguientes rasgos	
Nivel alto de triglicéridos	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
Nivel bajo de colesterol HDL	$< 1,03$ 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
Hipertensión	Sistólica: ≥ 130 mmHg o diastólica: ≥ 85 mmHg o seguir un tratamiento para una hipertensión previamente diagnosticada

Alto nivel de glucosa en plasma	<p>Glucosa en plasma en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl.) o diabetes tipo 2 (DM2) ya diagnosticada.</p> <p>Si está por encima de los 5,6 mmol/l ó 100 mg/dl, se recomienda enérgicamente la realización de un test oral de tolerancia a la glucosa, pero no es necesario para definir la presencia del síndrome.</p>
--	---

Fuente: Zimmet, Alberti, & Shaw, 2006

La FID considera que el SM es uno de los mayores problemas de sanidad pública actuales, debido a que desencadenado epidemias mundiales de DM2 y enfermedades cardiovasculares. La morbilidad y la mortalidad tempranas causadas por estas patologías podrían afectar presupuestos sanitarios a nivel mundial, por lo que su estudio es necesario (Zimmet, Alberti, Serrano, & Shaw, 2005, 2006).

En Latinoamérica, el año 2010, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) anunció el consenso de “Epidemiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos”, fundamentados en estudios realizados en la región, en el cual se considera los parámetros actuales de la Armonización del SM, excepto el perímetro abdominal en hombres con más de 94 cm y mujeres con más de 88 cm de cintura (Sinay et al., 2010).

Los criterios para el diagnóstico de SM según las recomendaciones de las guías de la ALAD 2010 son: Obesidad abdominal: diámetro de cintura superior o igual a 94 cm en varones y 88 cm en mujeres; Triglicéridos altos: mayores a 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico); Colesterol HDL bajo: menor de 40 mg/mL, en hombres o menor de 50 mg/mL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre el HDL); Presión arterial elevada: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mm Hg y/o presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 85 mm Hg; Alteración en la regulación de glucosa: glucosa anormal en ayunas, intolerancia a la glucosa o diabetes. Se diagnostica a un individuo con SM si presenta obesidad abdominal además de dos de los criterios mencionados (Sinay et al., 2010).

1.1.1. Prevalencia del Síndrome metabólico

Aproximadamente del 20-25 % de la población adulta mundial padecen SM lo que conlleva a un riesgo tres veces mayor de presentar un infarto de miocardio o derrame cerebral, en contraste de las personas sin el síndrome. En América latina se ha reportado prevalencias

que van desde el 7 % hasta el 28 %, en zonas urbanas, rurales y mestizas, según sexo femenino o masculino (figura 1) (Sinay et al., 2010).

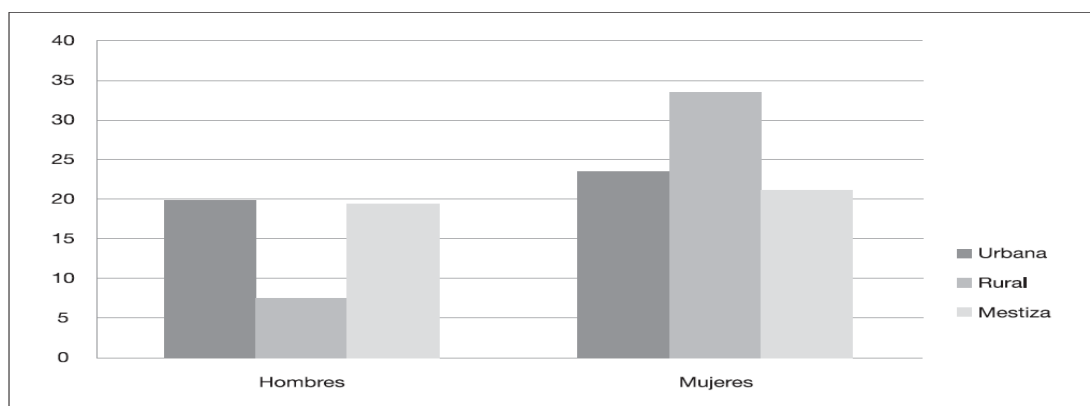


Figura 1. Prevalencia promedio del Síndrome Metabólico por género, tipo de población y grupos mestizos en América Latina.

Fuente: Sinay et al., 2010

En Estados Unidos según National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), reporta una prevalencia ajustada por edad del 22,9%, usando criterios (IDF/NHLBI/AHA-2009) (Beltrán-Sánchez, Hiram, et al., 2014).

En diferentes países de la región se ha reportado prevalencias del SM, que aumentan o disminuyen según los criterios empleados, así tenemos que en Colombia, y Perú se reportó el 56,2 % y 21%, respectivamente, según los criterios de la FID y del ATPIII. En España se reporta una prevalencia del 32% en hombres y el 29% en mujeres, según criterios de la Armonización del SM (Villalobos, Mosquera, & Tovar, 2011, Pajuelo & Sánchez, 2007, Fernández-Bergés et al., 2012).

Según información suministrada por la encuesta nacional de salud y nutrición llevada a cabo en el año 2012 en nuestro país (ENSANUT-ECU), en el grupo de edad de 10 a 59 años hay una prevalencia de SM en mujeres del 57,12 %, varones un 48,4 % y en población general de 53,0 %. En un estudio realizado a 472 profesionales del hospital José Carrasco Arteaga, durante el año 2013, de la ciudad de Cuenca, se encontró una prevalencia de SM del 61,5 %, entre los 45 y 65 años. En otro estudio realizado en 318 individuos de parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, se encontró una prevalencia de SM del 51,6% con predominio en el sexo femenino con el 52.7%, en relación al masculino con el 50%, siguiendo criterios de armonización de la IDF/NHLBI/AHA-2009 (Freire et al, 2014, Sibri, 2014, Sigüencia et al., 2013)

El estudio CARMELA reportó el 14% de prevalencia del SM en la ciudad Quito según el ATPIII. Un estudio realizado en Santo Domingo de los Tsachillas encontró el 47,7% usando los criterios de la FID, y el 47%, según el ATPIII. De acuerdo a un estudio realizado en la

ciudad de Loja a 292 trabajadores de la UTPL encontró que el 18,49 % presenta SM, con predominio en el sexo femenino con una prevalencia del 12,33 % mientras que el sexo masculino presento un 6,16 % (Escobedo et al., 2009, Moya, 2014, Ordoñez, 2015).

Diversos factores participan para darse un comportamiento epidemiológico variable, entre estos tenemos: la raza, malnutrición materno infantil, cambio en el estilo de vida, proceso de urbanización, envejecimiento de la población, así como de la definición utilizada (Sinay et al., 2010).

1.2. Factores desencadenantes de Síndrome metabólico

Se ha propuesto la hipótesis de que las alteraciones del SM como intolerancia a la glucosa, DM2, dislipidemias, HTA y la obesidad son provocadas por un solo factor como es la insulinoresistencia, no obstante, también hay varios estudios en los que se informa que, tanto concentraciones tisulares de triglicéridos y la obesidad general favorecen al desarrollo de DM2 (Reaven, 1988, DeFronzo & Ferrannini, 1996, Koyama, Chen, Lee, & Unger, 1997, Anderson et al., 2001).

1.2.1. Resistencia a la insulina

La insulinoresistencia es la hipótesis más reconocida que explica la fisiopatología del SM (figura 2), alteración que se desarrolla cuando las células de hígado, músculo esquelético y tejido adiposo/grasa adquieren menos sensibilidad y en última instancia resistencia a la insulina, hormona producida por las células beta en el páncreas para facilitar la absorción de la glucosa, la cual ya no es absorbida por las células anteriormente mencionadas, pero permanece en la sangre, requiriendo cada vez mayor cantidad de insulina para metabolizarla, provocando, el deterioro de las células beta pancreáticas, que disminuyen su funcionalidad impidiendo la producción de suficiente insulina, dando lugar a hiperglicemia que antecede al diagnóstico de DM2 (Zimmet, Alberti, & Shaw, 2006).

Así mismo, concentraciones altas de ácidos grasos circulantes favorece al desarrollo de la resistencia a la insulina. Los ácidos grasos libres acoplados a albúmina plasmática provienen especialmente de triglicéridos depositados en el tejido adiposo liberados por la acción de la lipasa sensible a la insulina y también de la lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos en los tejidos por acción de la lipoproteína lipasa (Eckel et al., 1989, 2005).

La insulina es fundamental para la regulación de la antilipólisis y estimulación de la lipoproteína lipasa. La vía más sensible de acción de la insulina es la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo, en consecuencia, cuando la resistencia a la insulina se desarrolla, el aumento de la cantidad de la lipólisis de las moléculas de triacilglicerol almacenados en el

tejido adiposo produce más ácidos grasos, lo que podría inhibir aún más el efecto antilipolítico de la insulina, creando lipólisis adicional. (Jensen, Caruso, Heiling, & Miles, 1989, Eckel et al., 2005, Zimmet, Alberti, & Shaw, 2005).

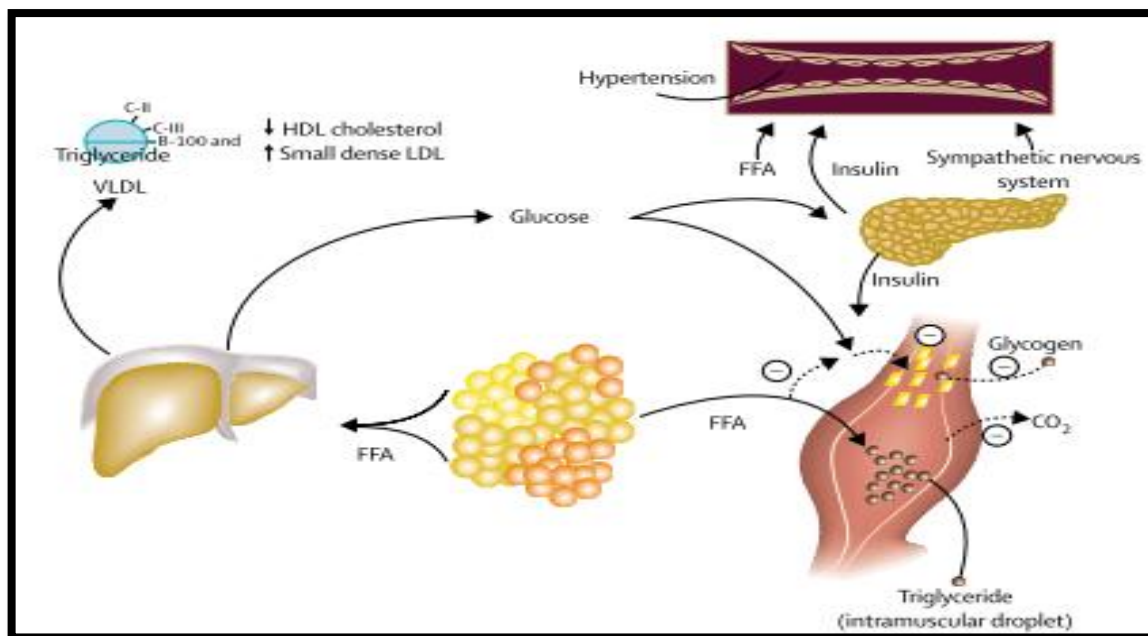


Figura 2. Patofisiología de la Resistencia a la insulina.

Los ácidos grasos libres se liberan excesivamente a partir de una masa de tejido adiposo expandido y al llegar al hígado producen un aumento de la producción de glucosa, triglicéridos y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las alteraciones asociadas a lípidos y lipoproteínas incluyen disminución en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una mayor densidad de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Así mismo los ácidos grasos reducen la sensibilidad a la insulina en el músculo mediante la inhibición de la insulina mediada por absorción de glucosa. Otros defectos incluyen una reducción de la división de glucosa al glucógeno y una mayor acumulación de lípidos en los triglicéridos (TG). Aumentos en la glucosa circulante y de ácidos grasos libres, incrementa la secreción de insulina pancreática resultando en hiperinsulinemia, lo que puede generar una mayor reabsorción de sodio y una mayor actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y contribuir a la hipertensión.

Fuente: Eckel et al., 2005

1.2.2. La obesidad y el aumento de la circunferencia de la cintura

La obesidad es un parámetro que está dentro de la nueva definición de la FID, para diagnosticar SM, sin embargo individuos con peso normal también pueden ser insulinoresistentes (Alberti & Zimmet, 1998, Eckel et al., 2005).

Una cintura grande se puede dar por aumento en el tejido adiposo subcutáneo o grasa visceral, y se las puede determinar mediante tomografía computarizada o resonancia magnética. Con el aumento en el tejido adiposo intra-abdominal o visceral, sería de esperar una mayor tasa de flujo de ácidos grasos libres derivadas de tejido adiposo en el hígado a través de la circulación esplácnica, mientras que los incrementos en la grasa subcutánea abdominal liberarían productos de lipólisis en la circulación sistémica disminuyendo más efectos directos sobre el metabolismo hepático (es decir, la producción de glucosa, la

síntesis de lípidos, y la secreción de proteínas protrombóticas tales como fibrinógeno y plasminógeno inhibidor del activador 1). En la práctica clínica el diagnóstico de SM no se toma en cuenta si la obesidad se deriva de exceso de grasa subcutánea y visceral (Zimmet, Alberti, & Serrano, 2005, Lee, Janssen, & Ross, 2004, Aubert et al., 2003)

Para determinar la obesidad en un individuo, el indicador más recomendable es el índice de masa corporal (IMC), ya que si es superior a 30, se asume la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro de la cintura (Wacher-Rodarte, 2009, Zimmet, Alberti, & Serrano, 2005)

Respecto a las medidas del perímetro de cintura como indicadores de obesidad abdominal, el ATP III propone que, valores mayores a 102 cm en hombres y mayores a 88 cm en mujeres indicarían obesidad abdominal. Estos valores originalmente estaban destinados a población norteamericana aunque luego se universalizaron (tabla 2), sin embargo, en su última versión, reconocen que algunos hombres pueden tener los mismos riesgos metabólicos con cinturas entre 94 y 102 cm por tener una fuerte contribución genética a la resistencia a la insulina, como en el caso de los hispano-americanos (Sinay et al., 2010).

Tabla 2. 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	Utilice las recomendaciones del sur de Asia	

Suramericanos étnicos	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, Alberti, Shaw, et al., 2006

1.2.3. Dislipidemias

Describe la combinación de incremento de los triglicéridos (TG) y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) junto con incremento de la apolipoproteína B (apo B), lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas partículas de HDL pequeñas, todos los cuales son de independientemente aterogénicos, los cuales son factores de riesgo para la enfermedad cardíaca coronaria en personas con DM2, SM e insulinoresistencia. (Brunzell & Ayyobi, 2003, Zimmet, Alberti, & Shaw, 2006)

Generalmente, al incrementarse el flujo de ácidos grasos libres en el hígado, producirá aumento de la concentración de apolipoproteínas ricas en triglicéridos que contienen lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En el contexto de resistencia a la insulina, el aumento del flujo de ácidos grasos libres aumenta la síntesis hepática de triglicéridos; sin embargo, bajo condiciones fisiológicas, la insulina inhibe en lugar de aumentar la secreción de VLDL en la circulación sistémica (Lewis, Uffelman, Szeto, Steiner & Weller, 1995,1996, Zimmet, Alberti, & Shaw, 2006).

No obstante, la insulina también tiene efecto lipogénico, es decir, incrementa la transcripción y actividad de la enzima de varios genes relacionados biosíntesis de triglicéridos. La lipoproteína lipasa (LPL) es la enzima encargada de hidrolizar partículas ricas en triglicéridos y es sensible a la insulina; se especula que la resistencia a la insulina también puede influir en la lipoproteína lipasa (LPL). Así mismo, en individuos con diabetes mellitus no insulino dependiente, la actividad de la lipasa (LPL) del tejido adiposo se reducen (Foufelle & Ferré, 2002, Knudsen, Eriksson, Lahdenpera, & Kahr, 1995, Pykälistö, Smith, & Brunzell, 1975).

Otra gran alteración de lipoproteínas en el SM es una reducción en el colesterol HDL, que resultaría por una mayor tasa de transferencia de la colesteryl ester (CE) desde HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), seguido de un mayor aclaramiento de HDL en la circulación (Mann, Yen, Grant, & Bihain, 1991).

La mayor fuente de hipertrigliceridemia, es la sobreproducción de VLDL, y en menor medida la alteración en la lipoproteína lipasa. Sin embargo, la hipertrigliceridemia es un buen indicador para diagnosticar la resistencia a la insulina y SM (Eckel, Grundy, & Zimmet, 2005).

1.2.4. Hipertensión

Es el motivo principal de morbilidad y mortalidad en la actualidad a nivel mundial; frecuentemente se diagnostica de forma tardía, pudiendo derivarse a patologías que afectan gravemente a la salud, como daño renal y cardíaco (Duvnjak, Bulum, & Željko, 2005, Kearney et al., 2005).

La razón por la cual la HTA se da en el SM, aun no es clara, la resistencia de insulina y la obesidad central han sido reconocidas como los principales factores desencadenantes. La hiperinsulinemia y el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en obesos pueden contribuir al aumento de la presión arterial a través de efectos sobre la reabsorción renal de sodio y la estimulación simpática de la vasculatura. La hiperinsulinemia estimula la activación del Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona (RAAS) en los vasos sanguíneos y el corazón, lo que genera la producción de angiotensina II y sus efectos pro-aterogénicos. Al mismo tiempo, la hiperinsulinemia en sujetos resistentes a la insulina estimula la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que promueve lesión vascular y cardíaca (Duvnjak, Bulum, & Željko, 2005, Troisi et al., 1991, Zhou, Schulman, & Zeng, 2012, DeCherney, 1997).

Otro de los mecanismos por el cual la resistencia de insulina contribuye a la HTA incluye la hiperactividad del receptor de la angiotensina I, que además conduce a la vasoconstricción y al volumen de expansión (Zhou et al., 2012, DeCherney, 1997).

El aumento de la acumulación de grasa visceral es un fuerte predictor de HTA. Uno de los mecanismos propuestos por la cual HTA estaría vinculada con la obesidad central incluye la sobreactivación del sistema nervioso simpático. La estimulación simpática crónica facilita el equilibrio energético y la estabilización del peso en la sobrealimentación crónica, pero a costa de consecuencias adversas, tales como la presión arterial elevada. Por lo tanto, se ha sugerido que aumentos crónicos en los niveles de ácidos grasos de la vena porta pueden ser responsables de la HTA. (Rahmouni et al., 2005, Grassi, 2006, Rupp & Maisch, 2003).

La producción de diversas adipocitocinas como la leptina, la adiponectina, activador del plasminógeno inhibidor 1 (PAI-1), factor de necrosis alfa tumor (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) y la resistina, se asocia con los procesos de inflamación, la disfunción endotelial, la progresión de la HTA y la aterogénesis. El tejido adiposo visceral es un depósito de la

producción de citoquinas incluyendo el TNF- α , que estimula la producción de IL-6, y aún más las tasas de genes de la producción de la proteína C-reactiva (CRP), el fibrinógeno y PAI-1 que resulta en un estado pro-trombótico, cuyos niveles aumentan en pacientes obesos y en pacientes con DM (Rahmouni et al., 2005, Rupp & Maisch, 2003).

1.3. Factores de riesgo

Un gran número de factores de riesgo relacionados con el estilo de vida van asociados al SM y la DM. Éstos antecedentes incluyen factores genéticos, tabaquismo, falta de actividad física, el consumo de comida rápida y bebidas con un alto contenido en azúcar, la DM gestacional, el bajo peso al nacer y el bajo estatus socioeconómico. Varios estudios también han demostrado que el tabaquismo está asociado con anomalías metabólicas y aumenta el riesgo de SM (Zimmet & Alberti, 2006).

1.3.1. Asociación entre el tabaquismo y el síndrome metabólico

Nakanishi et al. informó que los sujetos que habitualmente fuman tabaco tenían 1,07 a 1,66 veces mayor riesgo de desarrollar SM que los sujetos que no fumaban. Así mismo, en el estudio de seguimiento de un año de Kawada, 36 fumadores actuales tenían un mayor riesgo de SM que los no fumadores, independiente de la edad, índice de masa corporal (IMC), resistencia a la insulina, ácido úrico, y otros factores de estilo de vida. Por el contrario, los ex fumadores no tenían un riesgo significativamente mayor de SM que los no fumadores (Nakanishi, Takatorige, & Suzuki, 2005, Kawada et al., 2010).

1.3.2. Dieta y estilo de vida

La dieta de la mayoría de la población ecuatoriana es inadecuada, debido a la prevalencia de carbohidratos refinados como el arroz, patata y derivados de harina, bajo consumo de frutas y verduras, así como de leguminosas, alto consumo de aceite de palma, muy bajo consumo de fibra, alto consumo de leche y queso enteros que, son fuente de grasas saturadas. Al consumo de bebidas azucaradas industrializadas se suma el consumo de jugos en casa, lo cual contribuye a altas tasas de sobrepeso, obesidad, DM, HTA y SM (Freire, et al., 2014).

El proceso metabólico de la energía que las personas diariamente ingieren en la alimentación, está directamente asociado a la actividad física; de tal manera que las personas que mantienen un ritmo de ejercicio físico constante, mantienen un balance energético que les permite tener un peso corporal adecuado y una mejor utilización de los lípidos como energía, lo que contribuye a mantener un buen estado de salud, contrario a lo que se da en personas que llevan una vida sedentaria, en las cuales se da un desbalance

en la utilización de grasas y como consecuencia presencia de obesidad visceral contribuyendo a la aparición de la insulinoresistencia, y posterior DM (Jorquera & Cancino, 2012).

1.3.3. Sexo y edad

El riesgo de SM y de los rasgos que lo componen aumenta con la edad, gran parte del riesgo asociado con la edad se puede explicar mediante el cambio del nivel de hormonas esteroideas y su funcionamiento. Los cambios hormonales que tienen lugar durante la menopausia, por ejemplo, van asociados a un aumento de la adiposidad total y de la distribución de la grasa central y, por lo tanto, aumentan el riesgo de SM (Orho-melander, 2006).

Según la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT-ECU 2012) basada en los parámetros de la FID, para el sexo femenino la prevalencia general es 29.2% y por grupos de edad en orden decreciente es para las mujeres de 50 a 59 años 55.1%, 40 a 49 años 48,5% y 30 a 39 años 32.9%. Para el sexo masculino la prevalencia general es de 25,2% y para el grupo de 50 a 59 años es 45,4%, 40 a 49 años 43,8%, y 30 a 39 años 38,4% (tabla 3) (Freire, et al., 2014).

Tabla 3. Prevalencia de síndrome metabólico en la población de 10 a 59 años a escala nacional, por edad y sexo

Sexo	Grupos de edad	No presencia			Sí presencia			n Total
		n	%	IC _{95%}	n	%	IC _{95%}	
Total	10 a 19	4193	96.1	95.2 - 96.8	165	3.9	3.2 - 4.8	4358
	20 a 29	2359	80.6	78.5 - 82.6	521	19.4	17.4 - 21.5	2880
	30 a 39	2149	64.2	61.8 - 66.5	1120	35.8	33.5 - 38.2	3269
	40 a 49	1302	53.9	50.9 - 56.9	1084	46.1	43.1 - 49.1	2386
	50 a 59	376	49.5	44.4 - 54.6	360	50.5	45.4 - 55.6	736
	Total	10379	73.0	71.8 - 74.2	3250	27.0	25.8 - 28.2	13629
Femenino	10 a 19	1792	95.1	93.6 - 96.3	95	4.9	3.7 - 6.4	1887
	20 a 19	1448	82.0	79.4 - 84.4	312	18.0	15.6 - 20.6	1760
	30 a 39	1429	67.1	64.3 - 69.7	730	32.9	30.3 - 35.7	2159
	40 a 49	842	51.5	47.7 - 55.2	733	48.5	44.8 - 52.3	1575
	50 a 59	208	44.9	37.8 - 52.1	224	55.1	47.9 - 62.2	432
	Total	5719	70.8	69.1 - 72.5	2094	29.2	27.5 - 30.9	7813
Masculino	10 a 19	2401	96.7	95.5 - 97.6	70	3.3	2.4 - 4.5	2471
	20 a 19	911	79.6	76.4 - 82.5	209	20.4	17.5 - 23.6	1120
	30 a 39	720	61.6	57.8 - 65.3	390	38.4	34.7 - 42.2	1110
	40 a 49	460	56.2	51.6 - 60.7	351	43.8	39.3 - 48.4	811
	50 a 59	168	54.6	47.0 - 61.9	136	45.4	38.1 - 53.0	304
	Total	4660	74.8	73.0 - 76.5	1156	25.2	23.5 - 27.0	5816

Fuente: Freire, et al., 2014

1.3.4 Etnia

El SM se distribuye de diferente manera en los diversos grupos étnicos. El Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EEUU, señala, que la prevalencia entre los adultos de SM en estadounidenses de origen hispano, africano, europeo fue de 32%, 22%, y 24 % respectivamente. En el estudio de Framingham se evidenció una prevalencia del 24% entre las personas de origen caucásico, y una prevalencia del 31% entre personas de origen mexicano en el estudio sobre el corazón de San Antonio (Cossrow & Falkner, 2004, Orholm, 2006)

En grupos étnicos de nuestro país como indígenas, afroecuatorianos, montubios, mestizos y blancos se reportaron las siguientes frecuencias, 15.7%, 26.4%, 26.7%, 27.8 %, respectivamente (tabla 4) (Freire, et al., 2014).

Tabla 4. Prevalencia de síndrome metabólico en la población de 10 a 59 años, por etnia

Etnia	No presencia			Sí presencia			n Total
	n	%	IC _{95%}	n	%	IC _{95%}	
Indígena	1113	84.3	81.0 – 87.7	197	15.7	12.8 - 19.0	1310
Afroecuatoriana	388	73.6	66.3 - 79.9	94	26.4	20.1 – 33.7	482
Montubia	362	73.3	67.4 – 78.5	123	26.7	21.5 – 32.6	485
Mestiza, blanca u otras	8516	72.2	70.8 – 73.6	2836	27.8	26.4 - 29.2	11352
Total	10379	73.0	71.8 – 74.2	3250	27.0	25.8 – 28.2	13629

Fuente: Freire, et al., 2014

1.3.5 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es una condición que se da por el desequilibrio entre la producción e inactivación de especies reactivas del oxígeno, y la capacidad del organismo para regularlas mediante antioxidantes endógenos y exógenos, resulta en la acumulación de productos oxidativos (Da Costa, Badawi, & El-Soheily, 2012, Roberts & Sindhu, 2009, Sies, 1997).

Como consecuencia de procesos fisiológicos normales como señalización celular, transcripción de genes y respuesta inmune, se producen especies reactivas, tales como radicales libres, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno. El excesivo almacenamiento de especies reactivas por estímulos externos incluyen humo de tabaco, xenobióticos, radiación ultra violeta, entre otros; dentro de estímulos internos tenemos cadena de transportes de electrones en la mitocondria, reacciones de sistemas enzimáticos como citocromo P450 y xantina oxidasa pueden provocar daño molecular, estrés oxidativo y nitrosativo, expresión génica alterada, esto a su vez genera liberación de citocinas e inflamación, daños al ADN, a enzimas, membranas celulares, y finalmente provoca muerte celular (figura 3) (Valko et al., 2007, Serafini, 2006, Mccord, 2000, Da Costa et al., 2012).

La variación genética individual que afecta a las proteínas implicadas en la captación, utilización y metabolismo de estos antioxidantes puede alterar las concentraciones séricas, la exposición a células diana o blanco y su contribución subsecuente al grado del estrés oxidativo. Los antioxidantes endógenos incluyen las enzimas superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, paraoxanasa y glutatión S-transferasa (Da Costa et al., 2012).

Estas enzimas metabolizan especies reactivas y sus subproductos, lo cual disminuye el estrés oxidativo. La variación en los genes (polimorfismo) que codifican para estas enzimas pueden tener un impacto sobre su actividad antioxidante enzimática y, con ello, sobre las concentraciones de especies reactivas, estrés oxidativo y riesgo de desarrollar enfermedades (Da Costa et al., 2012).

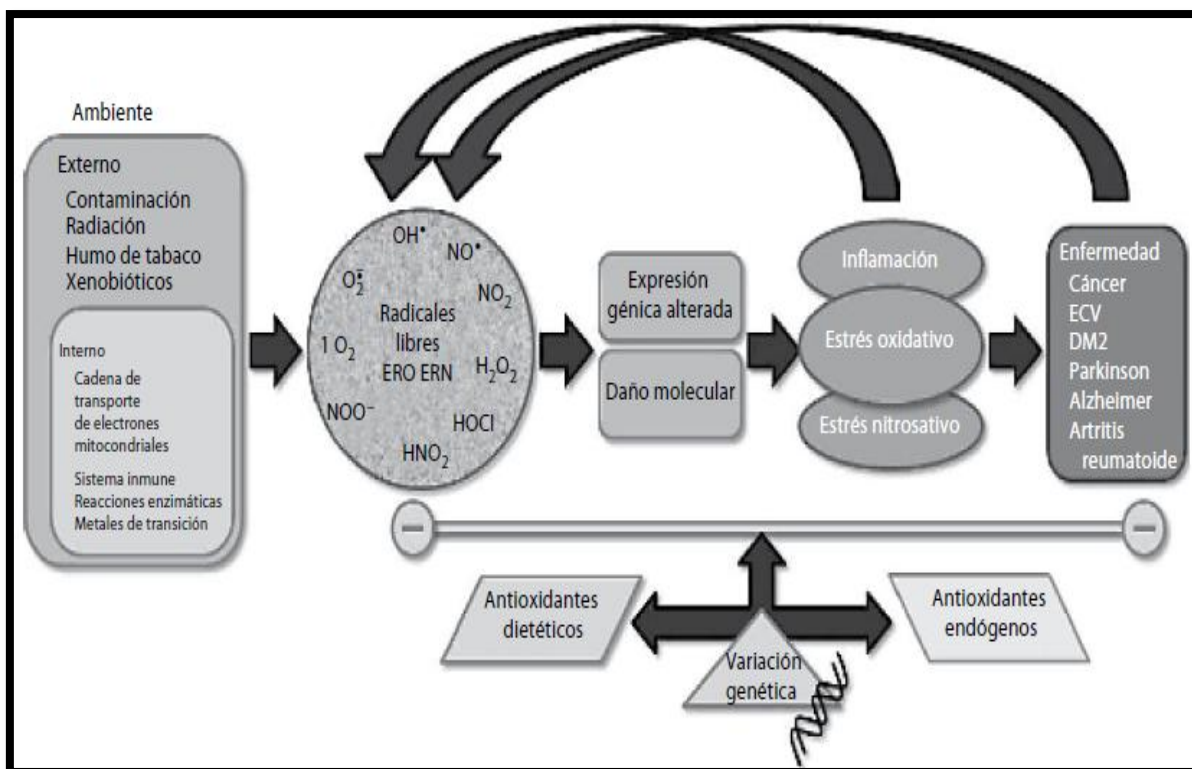


Figura 3. Panorama general de la relación entre la producción de especies reactivas, estrés oxidativo, desarrollo de enfermedades y el papel de los antioxidantes y la variación genética.
Fuente: Da Costa et al., 2012

Los resultados de algunos estudios apoyan la hipótesis que el aumento del estrés oxidativo intervienen en las manifestaciones del SM, incluyendo la aterosclerosis, la HTA y la DM2, poseen elevado daño oxidativo, evidenciado por la disminución de protección antioxidante, en forma de depresión de las concentraciones séricas de vitamina C y α -tocoferol, decremento de la actividad superóxido dismutasa, y aumento de los niveles de peroxidación lipídica malondialdehído, carbonilos de proteínas, y la actividad de la xantina y oxidasa (Ceriello & Motz, 2004, Armutcu, Ataymen, Atmaca, & Gurel, 2008).

Además se ha visto una asociación positiva entre la grasa corporal total y la circunferencia de la cintura con estrés oxidativo mediado por disfunción endotelial, actividad oxidasa-p 47phox NAD (P) H de las células endoteliales vasculares y los niveles de catalasa (Palmieri, Grattagliano, Portincasa, & Palasciano, 2006, Perticone et al., 2001, Silver et al., 2007).

1.4. Glutathión s-transferasas (GST)

Las glutathión transferasas (GST) representan una gran familia de enzimas de fase II de conjugación que contienen varias isoenzimas específicas, localizadas en el citosol o unidas a las membranas de las mitocondrias y microsomas, están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son codificadas por diversos genes (Hayes, Flanagan, & Jowsey, 2005)

Las isoenzimas GST son dímeros formados por dos subunidades, las cuales se determinan que tipo de GST está presente. Las GST pueden catalizar la unión de glutathión (GSH) con electrófilos reactivos, sin importar la estructura de la subunidad (figura 4). El GSH, es un tripéptido nucleofílico que se une a compuestos electrofílicos evitando el ataque de éstas, a macromoléculas como DNA, proteínas, y lípidos. Los conjugados con el GSH son eliminados directamente por la bilis y en menos concentración por la orina, aquí es metabolizado a γ -glutámico y glicina, para terminar acetilado el grupo amino de la cisteína, dando origen a metabolitos derivados del ácido mercaptúrico. El resultado de la acción de estas enzimas es generalmente una sustancia, menos reactiva y más hidrófila, en consecuencia un conjugado soluble que puede eliminarse fácilmente (Hayes, Flanagan, & Jowsey, 2005, Bolt & Thier, 2006, Varela, 2009, Josephy, 2010, Carpio, 2015)

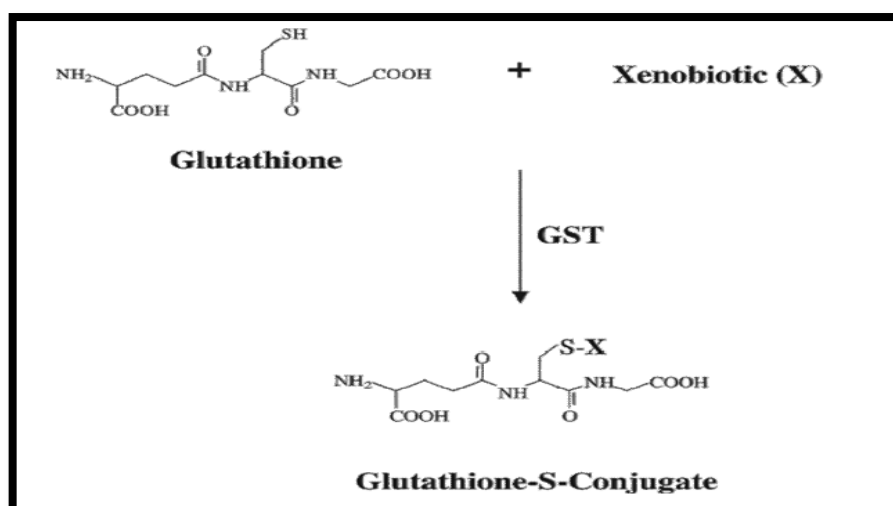


Figura 4. Reacción general en la que las GST participan, añadiendo un grupo glutathión al xenobiótico a eliminar.

Fuente: Townsend & Tew, 2003

De igual forma desintoxican los metabolitos electrofílicos nocivos de los xenobióticos que se producen intracelularmente después de la exposición a productos de combustión transportados por el aire, del consumo de alimentos contaminados con exceso de cocción o micotoxina, o de beber agua contaminada. En los últimos años, una amplia gama de funciones de las GST ha recibido una atención creciente, incluyendo el papel en (1) conjugación de electrófilos endógenos, (2) el mantenimiento del estado redox intracelular, (3) síntesis, modificación de leucotrienos y prostaglandinas (Hayes et al., 1995, 2005)

Varios GST humanos son polimórficos y contienen alelos variantes con la función enzimática alterada. Por lo tanto, los polimorfismos de GST pueden, en teoría, llevar a un aumento o disminución de la toxicidad dependiendo de los químicos y los órganos diana en cuestión. Los polimorfismos GST más estudiados se presentan en tres isoenzimas se encuentran en el citosol, mu (GSTM1), theta (GSTT1), y PI (GSTP1). Los polimorfismos afectan a la actividad de otros GST citosólicas tal como alfa, omega, y zeta, pero las implicaciones funcionales y toxicológicas de estos polimorfismos han sido menos estudiados (Awasthi, Sharma, & Singh, 1994, Hayes et al., 2005, Ceriello & Motz, 2004)

1.4.1. Estructura básica de la Glutati6n S-transferasa

Estas enzimas est6n conformadas por dos dominios: N-terminal, compone alrededor de la tercera parte de la prote6na y consiste en una estructura β - α . El dominio C-terminal, que compone los dos tercios de la prote6na y est6 formado por h6lices alfa, la parte central del dominio est6 compuesto de tres l6minas beta situadas entre h6lices alfa ($\alpha/\beta/\alpha$) (figura 5) (Sheehan, et al, 2001, Pearson, 2005, Carpio, 2015).

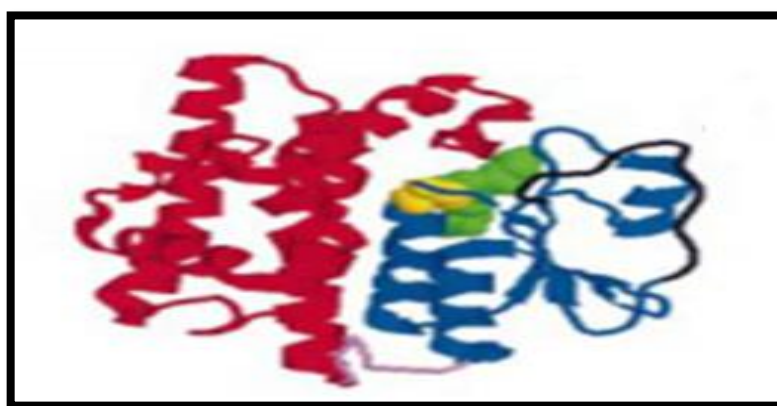


Figura 5. Estructura de GST. Los dominios N-terminal y C-terminal est6n representados en rojo y azul respectivamente. El residuo esencial para la actividad catal6tica (tirosina) est6 representado en color amarillo. Las hebras de uni6n que conectan los dos dominios est6n representadas en violeta. La estructura del diagrama corresponde a GST Omega humana (la extensi6n C-terminal, que corresponde a los residuos 1 al 19 se representan en negro y es caracter6stica de esta clase).

Fuente: Sheehan et al, (2001).

El dominio N-terminal provee el sitio de unión del GSH, localizado en la lámina beta; mediante uniones electrostáticas y puentes de hidrógeno el GSH se une con la proteína. En la parte interna de la hendidura de los dominios N y C- terminal, se ubica el sustrato, uniéndose con los residuos pertenecientes al dominio C-terminal, principalmente entre la hélice $\alpha 4$ y el extremo final, de tal forma que, la función del dominio C-terminal es proporcionar elementos estructurales para el reconocimiento del sustrato y establecer la selección específica de cada tipo de GST hacia su sustrato (Oakley, 2005, Carpio, 2015)

Se suele observar homología C2 en los dímeros que forman las GST, por lo que las principales interacciones entre las subunidades suceden entre el dominio N-terminal de una subunidad con la C-terminal de la otra. Hasta la actualidad se desconoce la actividad catalítica de los monómeros de GST de mamíferos, no obstante, estudios de desnaturalización proteica proponen que el proceso se desarrolla en dos etapas, indicando que la conformación de la estructura catalíticamente activa es dimérica (Luo, 2002, Durr & Reinemer, 2000, Oakley, 2005, Carpio, 2015)

1.4.2. Gen GSTM1

Los genes que codifican las enzimas de clase mu están organizados en una agrupación de genes en el cromosoma 1p13.3 y son conocidos por ser altamente polimórficos (figura 6). Tiene un tamaño de 21,244 pares de bases y codifica una proteína de 218 aminoácidos (Genecards.org, 2017)

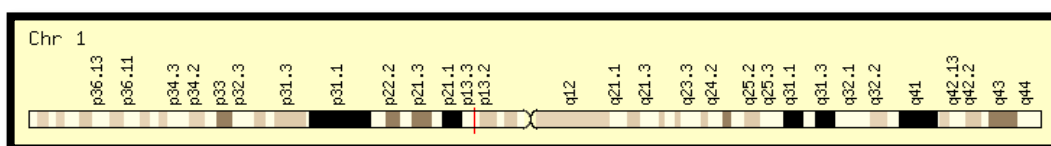


Figura 6. Localización del gen GSTM1 en el cromosoma 1.
Fuente: Genecards

La forma de tipo salvaje de GSTM1 codifica la enzima activa GSTM1 * A, mientras que un polimorfismo que implica una mutación en una sola base en el exón 7 se obtiene la variante denominada GSTM1 * B. Esta mutación no parece afectar a la función de la enzima (Taningher, Malacarne, Izzotti, Ugolini, & Parodi, 1999).

Otra alteración genética de este gen consiste en una delección de 15 kb de todo el gen, y la presencia de esta variante en homocigosis se denomina GSTM1 nulo o GSTM1 (–/–), y es de gran consecuencia, ya que los portadores de este alelo nulo no presentan actividad enzimática. Las isoenzimas GSTM1 se expresan predominantemente en el hígado con niveles bajos en los pulmones (Xu, Wang, Roe, & Pearson, 1998, Ginsberg et al., 2009)

Estas enzimas son capaces de catalizar la conjugación GSH con varios compuestos como por ejemplo: 1-cloro - 2,4-dinitrobenceno (CDNB), 1,2 - dicloro - 4 - nitrobenceno (DCNB), epóxidos de hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminocromo, dopacromo, noradrenocromo, entre otros (Hayes & Mclellan, 1999).

1.4.3. Gen GSTT1

Los genes de clase theta codifican las enzimas GSTT1 de metabolización de fase II y han sido localizados en el cromosoma 22 (q11.2) (figura 7). (Ruiz, 2014, Landi, 2000).

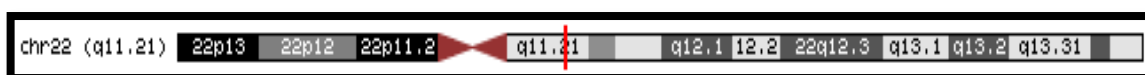


Figura 7. Localización del gen GSTT1 en el cromosoma 22.

Fuente: Genecards

La forma salvaje de la enzima es completamente activa, pero se ha detectado una variante que implica la eliminación de todo el gen (GSTT1-0), la cual está desprovista de actividad de la enzima. Los homocigotos de este tipo de variante son GSTT1 nulo (–/–), mientras que los heterocigotos [GSTT1 (+/–)] tienen una actividad intermedia que demuestra un efecto de dosis génica (Pemble et al., 1994, Thier et al., 1998).

Además de catalizar la conjugación de GSH con electrófilos, GSTT1 posee actividad peroxidasa hacia una variedad de peróxidos orgánicos tales como hidroperóxidos de fosfolípidos. Cabe destacar que la conjugación mediada por GSTT1 de disolventes halogenados incluyendo bromobenceno, bromodichlorometano, cloruro de metileno, y el tricloroetileno puede conducir a la activación metabólica en lugar de desintoxicación. Los productos conjugados, a menudo después de un metabolismo adicional, son más solubles, lo que les permite ser eliminados más fácilmente del cuerpo (Ginsberg et al., 2009, Landi, 2010).

La GSTT1 humana se expresa constitutivamente en el hígado y puede ser inducida por el consumo de verduras crucíferas. Se expresa también en los eritrocitos, pulmón, riñón, cerebro, los músculos esqueléticos, corazón, intestino delgado, y el bazo, así como en el citosol de la mucosa de colon (Landi, 2000, Juronen, Tasa, Uuskiila, & Mikelsaar, 1996).

1.5. Polimorfismos GSTM1 y GSTT1

El polimorfismo GSTM1 (alelo nulo GSTM1) se da por una recombinación entre dos regiones altamente homólogas, lo que resulta en la supresión de un segmento de 20 kb. El polimorfismo GSTT1, es el resultado de una deleción parcial o completa del gen. Esto va a

producir el fenotipo nulo y la pérdida completa de la actividad de estos genes (Xu et al., 1998, Sprenger, Schlagenhauer, Kerb, & Bruhn, 2000, Ginsberg et al., 2009).

Diversos estudios proponen que GSTM1 y GSTT1 son isoenzimas críticas en la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno, por esta razón, una deficiencia enzimática se relacionaría con un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades asociadas a la peroxidación lipídica ocasionada por aumento del estrés oxidativo (Aydemir, Onaran, Kiziler, Alici, & Akyolcu, 2007, Ruiz, 2014).

Entre los efectos nocivos que produce el daño oxidativo tenemos: Oxidaciones de bases 8-hidroxi-2-deoxiguanosina u 8-hidroxi-2-deoxiguanosina, daño en enzimas de sistemas reparadores, formación de aductos entre productos de peroxidación lipídica y moléculas de ADN, ocasionando cambios mutagénicos de tipo espontáneo (Kasai, 1997, Feig & Loeb, 1993, Pastorelli et al., 1998).

Recientemente, en dos estudios diferentes, el genotipo GSTT1 nulo o ambos genotipos GSTT1 y GSTM1 nulo han demostrado ser un factor de riesgo genético para el desarrollo de la DM2 y sus complicaciones cardiovasculares en fumadores. En otro estudio para investigar las asociaciones de polimorfismos GSTM1 y GSTT1 con DM1, los resultados sugieren que el genotipo GSTM1 nulo se asocia con la protección de la DM1 y la edad de inicio de la enfermedad, mientras que la susceptibilidad a la DM1 puede implicar conjugación de las GST (Hori et al., 2007, Doney, Lee, Leese, Morris, & Palmer, 2005, Bekris et al., 2005)

Un estudio realizado en Irán indica que la presencia combinada de GSTM1 y GSTT1 nulo, es un factor de riesgo para una mayor susceptibilidad a la diabetes, así mismo indica que sujetos con el genotipo GSTT1 presente tuvieron mayor nivel de LDL que aquellos con el genotipo GSTT1 nulo (Afrand, Bashardoost, Sheikhha, & Afkhami-Ardekani, 2015).

En un estudio reportado en la zona del Sinaí de Egipto en 100 pacientes con DM2 y 100 controles sanos emparejados por edad, sexo y origen, la proporción de los genotipos GSTT1 nulo y GSTM1 nulo fue significativamente mayor en los pacientes diabéticos en comparación con los controles, reportando de que había un aumento del riesgo 3,17 veces mayor de tener DM2 en pacientes portadores de ambos polimorfismos nulos en comparación con aquellos con los genotipos normales de estos dos genes (Amer, Ghattas, Abo-Elmatty, & Abou-El-Ela, 2011).

De igual forma, los genotipos nulos GST pueden resultar en la disminución de la capacidad antioxidante que provoca efectos secundarios de la DM y de enfermedades cardiacas. (Dadbinpour, Sheikhha, Darbouy, & Afkhami-Ardekani, 2013, Vojtková et al., 2013)

1.6. Frecuencia de alelos nulos GSTM1 y GSTT1

En población blanca, el rango de las frecuencias reportadas es de aproximadamente del 35 al 62 % para la delección del polimorfismo GSTM1 nulo, mientras que los afroamericanos tienen una ocurrencia del 20 al 41%. Las poblaciones de asiáticas tienen rangos de frecuencia del genotipo GSTM1 nulo de 41 a 60%. En la población mexicana la frecuencia es de aproximadamente 40 al 53%; en poblaciones europeas el rango de GSTM1 nulo va desde 39 a 62%. La frecuencia del alelo nulo de GSTT1 es generalmente inferior, así: en blancos el rango va de 15 a 27%; en afroamericanos y población negra el rango va de 22 a 29%; en población africana el rango va de 15 a 26 %, y en Europa de 10 a 21%. En México americanos el rango va de un 10-12%; en asiáticos de un 16 a 64% (Brockton, Little, Sharp, & Cotton, 2000)

CAPITULO II

DISEÑO METODOLOGICO

2.1. Población

Esta investigación fue de tipo observacional, con el fin de evaluar la asociación de los polimorfismos nulos de GSTM1 y GSTT1 con el SM. Se analizaron un total de 203 voluntarios mayores de 50 años de la ciudad de Loja, cada de uno de los cuales firmo un consentimiento informado previamente.

2.2. Parámetros bioquímicos y antropométricos

De todos los participantes se obtuvo una muestra de sangre periférica luego de un ayuno de 8 a 12 horas para la determinación de parámetros bioquímicos como glucosa (GLU), colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de baja densidad (HDL) y triglicéridos (TG). Las pruebas bioquímicas se las llevó a cabo en el “Laboratorio didáctico” de la UTPL y se realizaron empleando reactivos de marca Human y un espectrofotómetro Humalizer 3000 de Human siguiendo las instrucciones descritas por el fabricante.

Se evaluaron datos antropométricos como: peso (kg), talla (m), diámetro de la cintura y cadera (cm), además de midió la presión arterial (sistólica y diastólica) con un esfigmomanómetro digital estándar OMRON M2. 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:

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

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

Para determinar la presencia o ausencia de SM en los individuos, se utilizó los parámetros establecidos por la FID (2006), la cual establece que para que un individuo presente SM debe presentar obesidad central (circunferencia de la cintura ≥ 90 en hombres, ≥ 80 en mujeres), además ir acompañando de por lo menos dos de los siguientes criterios, detallados en la tabla 5.

Tabla 5. Parámetros para diagnosticar síndrome metabólico según Federación internacional de diabetes

Criterios	Valores
Nivel alto de triglicéridos	$\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
Nivel bajo de colesterol HDL	$< 1,03$ 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
Hipertensión	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 $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl.) o diabetes tipo 2 ya diagnosticada. Si está por encima de los 5,6 mmol/l ó 100 mg/dl, se recomienda enérgicamente la realización de un test oral de tolerancia a la glucosa, pero no es necesario para definir la presencia del síndrome.

Fuente: Zimmet, Alberti, & Shaw, 2006

2.3. Análisis genético

2.3.1. Extracción de ADN

Se obtuvo ADN genómico a partir de leucocitos de sangre periférica mediante el kit comercial PROMEGA. El producto obtenido fue cuantificado utilizando un espectrofotómetro Nanodrop ND 2000c de la casa comercial Thermo Scientific.

2.3.2. Determinación de alelos nulos de GSTT1, GSTM1

Para la determinación de estos polimorfismos se utilizó la técnica molecular PCR Multiplex, la cual permite amplificar más de una secuencia en una sola reacción (Life-Technologies, 2011). Se emplearon primers específicos para la amplificación de GSTM1 y GSTT1 según lo descrito por Sandoval-Carrillo et al., 2014. Como control interno se realizó la amplificación de B-globina.

Reactivos Platinum® Multiplex PCR Master Mix de la casa comercial *Applied Biosystem* se emplearon para la reacción, y las condiciones de amplificación fueron: desnaturalización inicial a 94°C por 5 minutos, 1 ciclo, a continuación desnaturalización a 94°C por un minuto, anillamiento a 58°C por un minuto, extensión a 72°C por 1 minuto, 35 ciclos y extensión final a 72°C por 10 minutos.

La verificación y análisis de resultados se realizó mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, con marcador de peso molecular Promega (50bp DNA Step ladder).

2.4. Análisis de datos

El análisis de resultados se lo realizó mediante estadística descriptiva para los datos generales de la población y mediante test de asociación para evaluar la relación entre los alelos y parámetros bioquímicos y/o clínicos de interés; la relación con SM se evaluó mediante OR, ajustando los datos por sexo, edad, e IMC. Para los cálculos se utilizó el programa estadístico SPSS v15.0. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Características de la población analizada

Se analizaron un total de 203 voluntarios (133 son mujeres y 70 varones), la tabla 6 indica la media y desviación estándar de los datos bioquímicos y antropométricos evaluados, así como los porcentajes de los parámetros clínicos considerados en la población. Se encontró diferencias significativas en el porcentaje de obesidad entre sexos, siendo el femenino el más afectado con un 27,5%.

Tabla 6. Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos de la población general.

Parámetros	Población General	Masculino	Femenino	Valores de referencia
Edad	69,29 ± 11,55	73,00 ± 12,13	69,29 ± 11,55*	
IMC (kg/m ²)	27,31 ± 4,59	26,72 ± 3,54	27,59 ± 5,013	18,5-24,9 kg/m ²
ICC	0,89 ± 0,11	0,94 ± 0,10	0,88 ± 0,11*	M: 0,78-0,94; F:0,71-0,85
PAS (mm Hg)	125,92 ± 19,58	128,74 ± 22,78	124,49 ± 17,68	120-129 mmHg
PAD (mm Hg)	71,57 ± 10,75	72,12 ± 11,90	71,30 ± 10,17	80-84 mmHg
Glucosa (mg/dL)	106,26 ± 27,81	103,41 ± 22,67	107,95 ± 30,13	70-110 mg/dL
TG (mg/dL)	173,96 ± 86,21	176,08 ± 93,07	172,86 ± 82,77	<150 mg/dL
CT (mg/dL)	170,47 ± 48,06	159,77 ± 43,50	176,10 ± 49,52	< 200 mg/dL
HDL (mg/dL)	51,74 ± 18,95	48,93 ± 18,77	53,23 ± 18,95	M >40; F >50
LDL (mm/dL)	87,87 ± 44,36	80,57 ± 37,71	91,67 ± 47,14	< 100 mg/dL
Obesidad %	23,20	14,0	27,5*	
DM2 %	17,24	17,1	17,3	
HTA %	40,95	41,3	40,8	
SM %	64,92	58,5	68,3	

IMC: Índice de masa corporal, ICC: 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 a través de la U de Mann-Whitney.

3.2 Análisis molecular de GSTM1 y GSTT1

En la tabla 7, se muestra las frecuencias de los alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 encontradas en la población fueron 17,7 % y 16,3 % respectivamente.

Tabla 7. Frecuencia alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 en la población general.

Gen	Genotipo	N (203)	(%)
GSTM1	Presente	167	82,3
GSTM1	Ausente	36	17,7
GSTT1	Presente	170	83,7
GSTT1	Ausente	33	16,3

Elaboración: Autor

En la figura 8 se indican muestras con diferentes genotipos, en la cual se puede identificar alelos nulos de GSTM1 y GSTT1.

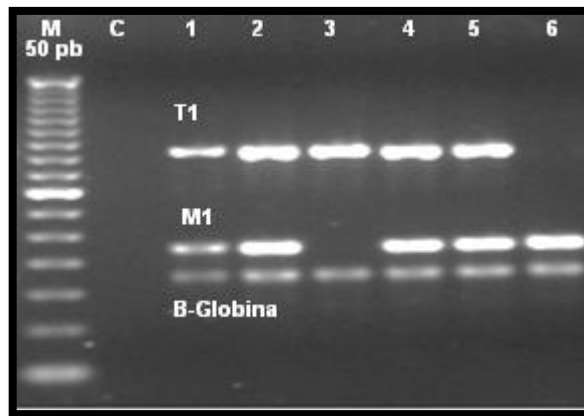


Figura 8. Amplificación de los genes GSTM1 (268pb), GSTT1 (480pb) y B-globina (167pb). 1, 2, 3, 4, 5, 6 = muestras, M = marcador de peso de 50pb; C=control negativo; Muestra 1, 2, 4, 5, 6: GSTM1 presente; Muestra 3: GSTM1 nulo; Muestras 1, 2, 3, 4, 5: GSTT1 presente; Muestra 6: GSTT1 nulo.

Elaboración: Autor

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de los haplotipos GSTM1/GSTT1 encontrados en la población. El haplotipo GSTM1 – / GSTT1 – se presentó con una frecuencia del 5,4%.

Tabla 8. Frecuencia de haplotipos en población general

Haplotipo	N (203)	Frecuencia %
GSTM1 + / GSTT1 +	145	71,4
GSTM1 – / GSTT1 –	11	5,4
GSTM1 + / GSTT1 –	22	10,8
GSTM1 – / GSTT1 +	25	12,3

(+): Presencia, (-): Ausencia

Elaboración: Autor

Con el fin de evaluar la relación de estos polimorfismos con el SM se analizó la distribución de frecuencias en individuos con SM y sin la enfermedad, no se encontraron diferencias significativas. En las tablas 9 y 10 se observa la distribución de frecuencias de alelos nulos y haplotipos en individuos con y sin SM, respectivamente.

Tabla 9. Frecuencia de alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 en individuos con y sin síndrome metabólico.

Gen	Genotipo	Individuos con síndrome metabólico	Individuos sin síndrome metabólico
		n (%)	n (%)
GSTM1	Presente	98 (79)	59 (88)
GSTM1	Ausente	26 (21)	8 (12)
GSTT1	Presente	106 (85,5)	55 (82)
GSTT1	Ausente	18 (14,5)	12 (18)

Elaboración: autor

Tabla 10. Frecuencia de haplotipos GST en individuos con y sin síndrome metabólico

Gen	Haplotipos	Individuos con síndrome metabólico (124)	Individuos sin síndrome metabólico (67)
		n (%)	n (%)
GSTM1/GSTT1	Presente/Presente	87 (70,2)	49 (73,1)
GSTM1/GSTT1	Ausente/Presente	19 (15,3)	6 (9,0)
GSTM1/GSTT1	Presente/Ausente	11 (8,9)	10 (14,9)
GSTM1/GSTT1	Ausente/Ausente	7 (5,6)	2 (3,0)

Elaboración: autor

Para determinar la asociación entre los genotipos y haplotipos con SM se utilizó test de OR ajustado por sexo, edad e IMC, ninguno de los valores obtenidos indicó una asociación con la enfermedad.

Tabla 11. Asociación de genotipos y haplotipos GST con síndrome metabólico

Genotipo / Haplotipo	Individuos con síndrome metabólico (124)		Individuos sin síndrome metabólico (67)		OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
	con	Frecuencia (%)	sin	Frecuencia (%)		
M1 +	98	79,0	59	88	1 (ref.)	
M1 -	26	21,0	8	12	2,37 (0,90-6,25)	0,07
T1 +	106	85,5	55	82	1 (ref.)	
T1 -	18	14,5	12	18	0,80 (0,34-1,87)	0,61
M1+ / T1+	87	70,2	49	73,1	1 (ref.)	
M1 - / T1 -	19	15,3	6	9,0	1,78 (0,66-4,76)	0,24
M1+ / T1 -	11	8,9	10	14,9	0,61(0,24-1,56)	0,31
M1- / T1+	7	5,6	2	3,0	1.97(0,39- 9,86)	0,40

Valor de Odds ratio (OR) ajustado a IMC, sexo y edad y valor de p obtenido mediante regresión logística.

Elaboración: Autor

Se analizaron los datos también con el fin de evaluar los polimorfismos nulos y su relación con obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión, pero no se encontraron asociaciones significativas (datos no mostrados).

Al evaluar la relación con los parámetros bioquímicos y antropométricos, mediante test de Student y prueba de Anova, se encontró una asociación significativa entre el genotipo GSTM1 nulo de forma individual como en haplotipo con niveles altos de PAS, niveles bajos de glucosa en personas con SM, y con niveles bajos de IMC en personas sin SM (tabla 12).

Tabla 12. Asociación de parámetros bioquímicos y antropométricos con alelos GSTM1 y haplotipos GST

Parámetros	Genotipo GSTM1		P*	Haplotipo GSTM1/GSTT1		
	+	-		+/+	-/+	P*
Glucosa (mg/ mL)	115,32±34,22	99,02±16,91	0,020	116,36±34,99	96,34±14,02	0,016
PAS (mm Hg)	127,97±18,43	136,81±19,08	0,033	127,50±16,81	137,73±20,87	0,024
IMC (kg/m²)	26,58±5,04	21,90±3,75	0,022	26,42±4,40	21,63±4,47	0,026

Los datos corresponden a medias ± SD. GL: Glucosa, PAS: Presión arterial sistólica, IMC: Índice de masa corporal. (+): Presencia, (-): Ausencia.*Valor de p calculado mediante Test de Student y prueba de Anova
Elaboración: autor

Así mismo, se encontró una asociación significativa entre el genotipo GSTT1 nulo y su haplotipo con valores altos de índice cintura-cadera (ICC) en personas con SM (tabla 13).

Tabla 13. Asociación de parámetros bioquímicos y antropométricos con alelos GSTT1 y haplotipos GST

Parámetros	Genotipo GSTT1		P*	Haplotipo GSTM1/GSTT1		P*
	+	-		+/+	+/-	
ICC	0,89±0,08	0,97±0,23	0,032	0,89±0,09	1,02±0,28	0,007

Los datos corresponden a medias ± SD. (+): Presencia, (-): Ausencia. ICC: Índice cintura- cadera.*Valor de p calculado mediante Test de Student y prueba de Anova.

Elaboración: autor

3.3. Discusión

El SM es uno de los mayores problemas de sanidad pública de nuestro tiempo, la Federación Internacional de Diabetes cree que esta alteración está relacionado con las epidemias paralelas mundiales de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Zimmet, Alberti, & Shaw, 2005).

El comportamiento epidémico del SM puede ser explicado por la participación de diversos factores como la raza, malnutrición materno infantil, cambio en el estilo de vida incluyendo el proceso de urbanización, envejecimiento de la población, entre otros que se han visto relacionados a enfermedades metabólicas (Sinay et al., 2010).

En el presente estudio, realizado a población lojana, se encontró un 64,92% de SM, con predominio en el sexo femenino; estos datos son similares a los reportados en otras investigaciones de la región, así como en el reporte realizado para nuestro país por ENSANUT-ECU 2012, donde se indican valores de 57,2% de SM para mujeres y 48.4% para varones (Villalobos, Mosquera, & Tovar, 2011, Pajuelo & Sánchez; Sibri, 2014; Freire et al, 2014).

Los porcentajes de obesidad, HTA y DM2 encontrados en población general fueron de 23%, 41% y 17% respectivamente, encontrándose también una diferencia significativa en los porcentajes de obesidad entre sexos, siendo el femenino el más afectado. La encuesta nacional de salud ENSANUT, muestra frecuencias de obesidad superiores en mujeres con un 27,6%, mientras que en hombres se reportó 16,6% a nivel nacional. Los porcentajes de HTA y DM2, según ENSANUT son de 22,7% y de 10,3%, respectivamente, lo cual es similar a lo encontrado en el presente estudio para el caso de DM2, sin embargo los valores de hipertensión encontrados en este trabajo fueron mayores a los reportados para la población nacional, posiblemente influenciados por la media de edad de las personas evaluadas, ya que en este estudio la media de edad es mayor a la media de edad publicada por ENSANUT, 2012 (Freire et al, 2014).

Estudios realizados en países de la región como México, Venezuela, Brasil y Chile reportan una frecuencia elevada para el polimorfismo GSTM1 nulo, valores de 42,6%, 51%, 45% y 21,2%, respectivamente (Montero et al., 2007, Chiurillo et al., 2013, Aguiar et al., 2012, Lee et al., 2006). Para el polimorfismo GSTT1 nulo en México, Venezuela, Brasil reportan frecuencias de 9,6 %, 11 %, 21 %, respectivamente. Para la combinación de los dos alelos nulos se reportaron en México un 4,2 % y en Brasil un 10% (Montero et al., 2007, Chiurillo et al., 2013, Aguiar et al., 2012, Lee et al., 2006).

Según los datos obtenidos en la presente investigación las frecuencias de los alelos nulos de GSTM1 y GSTT1 fueron de 17,7 % y 16,3 % respectivamente, y la combinación de los dos alelos nulos se presentó en un 5,4 %, esto concuerda con lo reportado para otras poblaciones en las cuales se indican generalmente frecuencias superiores de GSTM1 nulo frente a las de GSTT1 nulo. El haplotipo más frecuente en la población lojana fue el GSTM1+/GSTT1+ con un 71,4%, esto también es similar a otras poblaciones, como la mexicana, en las que este haplotipo representa un 54% (Montero et al., 2007).

La heterogeneidad de las frecuencias de polimorfismos entre poblaciones, se da probablemente debido a la interacción de varios factores, como por ejemplo la historia evolutiva diferente de cada población, la selección basada en diferentes hábitos de vida, toxinas y susceptibilidad diferencial a ciertas enfermedades (Piacentini et al., 2011).

El SM es una entidad poligénica y multifactorial, existen datos disponibles de estudios de familia y poblacionales, que muestran que el SM tiene un fuerte componente genético, con una gran variabilidad entre diferentes grupos étnicos (Groop, 2000).

El estrés oxidativo juega un papel importante en la patogénesis de las alteraciones vasculares, resistencia a la insulina, la producción de energía alterada, y como factor desencadenante de los procesos bioquímicos que acompañan al SM (Wellen & Hotamisligil, 2005, Grattagliano et al., 2008), además de una relación positiva con la grasa corporal y la circunferencia de cintura, también relacionados con el SM (Perticone et al., 2001, Silver et al., 2007, Holvoet et al., 2008). Existen varios sistemas enzimáticos encargados de la protección contra el estrés oxidativo en el organismo, entre ellos se encuentra en la familia de enzimas GST. Polimorfismos de los genes GST, producirían una deficiencia enzimática que podría relacionarse con un aumento del estrés oxidativo, por consiguiente un aumento de la susceptibilidad a las enfermedades asociadas a este fenómeno.

Diferentes estudios han reportado que los polimorfismos nulos de GST confieren susceptibilidad para desarrollar alteraciones metabólicas como la diabetes, hipertensión, aumento del índice de masa corporal. Un estudio realizado en Brasil indica que el polimorfismo nulo de GSTT1 y la combinación de ambos polimorfismos nulos GSTM1-/GSTT1- generan susceptibilidad para desarrollar DM2; en el mismo estudio se reporta que el genotipo GSTT1 nulo se relaciona con niveles significativamente más altos de triglicéridos y colesterol VLDL, mientras que el genotipo GSTM1 nulo se correlaciona con un aumento significativo en los niveles de presión arterial sistólica y diastólica. En la India, el polimorfismo GSTM1 nulo y el haplotipo GSTM1-/GSTT1+ fueron los que mostraron asociación con DM2 (Pinheiro et al., 2013, Bid et al., 2010). En un estudio realizado en

Japón, en personas fumadoras, se encontró que el sobrepeso y la disminución de niveles HDL están asociados con el genotipo GSTM1 nulo (Saruwatari et al., 2013).

En el presente estudio no se encontró relación estadística entre los genotipos y haplotipos GST analizados con el SM, la distribución de frecuencias genotípicas entre individuos con y sin la enfermedad no mostró diferencias significativas, y el valor de OR tampoco indicó una relación del componente genético con la enfermedad; resultados similares fueron reportados en estudios realizados en Malasia e Irán, en las cuales tampoco se encontró asociación entre el SM y los polimorfismos nulos GST (Etemad et al., 2016, Rafiee et al., 2016).

Estos resultados pueden comprenderse considerando el hecho de que el SM es una enfermedad compleja, en la que factores genéticos y ambientales como dietas ricas en grasas y azúcares, vida sedentaria, consumo de alcohol, cigarrillo podrían influir en su desarrollo (Orho-melander, 2006, Freire et al, 2014). Según Rafiee et al., la no asociación de los polimorfismos GST con el desarrollo de SM, se pueden explicar, porque cada variante genética individual generalmente tiene un efecto modesto y junto con la heterogeneidad genética de las poblaciones humanas hacen posible obtener resultados dispares en estudios de polimorfismo similares en diferentes poblaciones, se sugiere además, que los polimorfismos de GST pueden estar relacionados con la susceptibilidad a alguno de los componentes del SM, pero no con la enfermedad (Rafiee et al., 2016).

A pesar de no encontrarse una relación positiva con el SM en la población evaluada, se determinaron asociaciones estadísticas con parámetros bioquímicos y antropométricos relacionados, así: se encontró relación entre el genotipo GSTT1 nulo y el haplotipo (M1+/T1-) con valores altos de índice cintura-cadera en el grupo de personas con SM, estas relaciones ya se han reportado anteriormente en una población de Malasia, por lo que sería interesante ampliar su análisis en un grupo de población ecuatoriana mayor (Etemad et al., 2016).

El genotipo GSTM1 nulo y el haplotipo (M1-/T1+) se relacionó con niveles bajos de índice de masa corporal, en personas sin SM, así como con niveles altos de presión arterial sistólica (PAS) y valores bajos de glucosa en personas con SM, lo cual concuerda con lo reportado en población brasileña. En estudios realizados en Suiza y otro en Eslovaquia, se encontró que el polimorfismo M1 nulo puede ser un factor protector para la DM1 en población joven (Bekris et al., 2005). Esto se puede explicar considerando que en ocasiones los conjugados que producen las GST pueden resultar más tóxicos que el compuesto parental, ya que son compuestos inestables y pueden ser reversibles, permitiendo la regeneración del electrófilo original, y por ende afectar a órganos diana como el páncreas, específicamente las células beta, encargadas de producir insulina para regular niveles de

glucosa en sangre (Vojtková et al., 2013, Hayes & Pulford, 1995). La relación entre el aumento de PAS con el genotipo M1 se puede explicar a través de una serie de posibles mecanismos, incluyendo la disminución del óxido nítrico vasodilatador por especies reactivas del oxígeno tales como superóxido o generación de productos vasoconstrictores de peroxidación lipídica (Pinheiro et al., 2013, Grossman, 2008).

Las asociaciones encontradas en este trabajo son de gran interés clínico, y es necesario abordarlas con mayor atención en estudios posteriores, donde se incluyan otras poblaciones, se analice un número mayor de individuos, a fin de validar el efecto de estos polimorfismos sobre los parámetros bioquímicos y antropométricos mencionados en este estudio.

CONCLUSIONES

- Las frecuencias de los polimorfismos nulos de los genes GSTM1 y GSTT1 en población lojana fueron 17,7% y 16,3% respectivamente.
- El haplotipo GST más frecuente fue $M1+/T1+$, con una frecuencia de 71,4%; y la frecuencia del haplotipo $M1-/T1-$ fue de 5,4%.
- No se encontró una relación entre los polimorfismos nulos y haplotipos GST con el síndrome metabólico en la población evaluada.
- En la población evaluada se encontró una asociación significativa entre el genotipo GSTM1 nulo con niveles altos de presión arterial sistólica, niveles bajos de glucosa en personas con SM, y con niveles bajos de índice de masa corporal en personas sin SM.
- Se encontró una asociación significativa entre el genotipo GSTT1 nulo con valores altos de índice cintura-cadera en personas con SM.

RECOMENDACIONES

- Debido al papel que desempeñan los sistemas enzimáticos GST en el organismo, se recomienda realizar otros estudios que permitan determinar la distribución de estos polimorfismos en otras poblaciones del país, así como determinar los genotipos heterocigotos, información que podría aportar con datos genéticos interesantes relacionados con susceptibilidad a diversas alteraciones.

BIBLIOGRAFIA

- Afrand, M., Bashardoost, N., Sheikhha, M. H., & Afkhami-Ardekani, M. (2015). Association between glutathione S-transferase GSTM1-T1 and P1 polymorphisms with metabolic syndrome in zoroastrians in Yazd, Iran. *Iranian Journal of Public Health*, 44(5), 673–682.
- Aguiar, E. S. De, Giacomazzi, J., Schmidt, A. V., Bock, H., Saraiva-Pereira, M. L., Schuler-Faccini, L., ... Ashton-Prolla, P. (2012). GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms, breast cancer risk factors and mammographic density in women submitted to breast cancer screening. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15(2), 246–255. <http://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000200002>
- Alberti, G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*, 120(16), 1640–1645. <http://doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>
- Alberti, K. G., & 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 : A Journal of the British Diabetic Association*, 15(7), 539–553. [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)
- Amer, M. A., Ghattas, M. H., Abo-Elmatty, D. M., & Abou-El-Ela, S. H. (2011). Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on type-2 diabetes mellitus risk. *Genetics and Molecular Research : GMR*, 10(4), 3722–3730. <http://doi.org/10.4238/2011.October.31.14>
- Anderson, P. J., Critchley, J. a, Chan, J. C., Cockram, C. S., Lee, Z. S., Thomas, G. N., & Tomlinson, B. (2001). Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(12), 1782–8. <http://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801837>
- Armutcu, F., Ataymen, M., Atmaca, H., & Gurel, A. (2008). Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(6), 785–790. <http://doi.org/10.1515/CCLM.2008.166>
- Aubert, H., Frère, C., Aillaud, M. F., Morange, P. E., Juhan-Vague, I., & Alessi, M. C. (2003). Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 1(4), 791–7.
- Austin, M., Edwards, K., McNeely, M., Chandler, W., Leonetti, D., Talmud, P., ... Fujimoto, W. (2004). Heritability of Multivariate Factors of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes*, 53(4), 1166–1169. <http://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.1166>
- Awasthi, Y. C., Sharma, R., & Singh, S. S. (1994). Human glutathione S-transferases. *Int J Biochem*, 26(4), 295–308.
- Aydemir, B., Onaran, I., Kiziler, A. R., Alici, B., & Akyolcu, M. C. (2007). Increased oxidative damage of sperm and seminal plasma in men with idiopathic infertility is higher in

- patients with glutathione S-transferase Mu-1 null genotype. *Asian Journal of Andrology*, 9(1), 108–115. <http://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2007.00237.x>
- Beck-Nielsen, H., & Groop, L. (1994). Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 94(5), 1714–1721. <http://doi.org/10.1172/JCI117518>
- Bekris, L. M., Shephard, C., Peterson, M., Hoehna, J., Van Yserloo, B., Rutledge, E., ... Lernmark, A. (2005). Glutathione-s-transferase M1 and T1 polymorphisms and associations with type 1 diabetes age-at-onset. *Autoimmunity*, 38(8), 567–575. <http://doi.org/10.1080/08916930500407238>
- Bid H K, Konwar R, Saxena M, Chaudhari P, Agrawal C G, Banerjee M. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J Postgrad Med [serial online]* 2010 [cited 2017 Jan 23];56:176-81
- Beltrán-Sánchez, Hiram; et, A. (2014). Prevalence and trends of Metabolic Syndrome in the adult US population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*, 62(8), 697–703. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.064>.Prevalence
- Bolt, H., & Thier, R. (2006). Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicolog. *Current Drug Metabolism*, 7:613-628.
- Brockton, N., Little, J., Sharp, L., & Cotton, S. C. (2000). N-acetyltransferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 151(9), 846–861. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010289>
- Brüning, J. C., Michael, M. D., Winnay, J. N., Hayashi, T., Hörsch, D., Accili, D., ... Kahn, C. R. (1998). A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Molecular Cell*, 2(5), 559–569. [http://doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80155-0](http://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80155-0)
- Brunzell, J., & Ayyobi, A. (2003). Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Medicine*, 115(8 SUPPL. 1), 24–28. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.011>
- Carmelli, D., Cardon, L. R., & Fabsitz, R. (1994). Clustering of hypertension, diabetes, and obesity in adult male twins: same genes or same environments? *American Journal of Human Genetics*, 55(3), 566–73. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1918417&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ceriello, A., & Motz, E. (2004). Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(5), 816–823. <http://doi.org/10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78>
- Chiurillo, M. A., Griman, P., Santiago, L., Torres, K., Moran, Y., & Borjas, L. (2013). Distribution of GSTM1, GSTT1, GSTP1 and TP53 disease-associated gene variants in native and urban Venezuelan populations. *Gene*, 531(1), 106–111. <http://doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.055>
- Cossrow, N., & Falkner, B. (2004). Race/ethnic issues in obesity and obesity-related comorbidities. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2590–2594. <http://doi.org/10.1210/jc.2004-0339>
- Da Costa, L., Badawi, A., & El-Soheby, A. (2012). Nutrigenetics and modulation of oxidative

- stress. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60(SUPPL. 3), 27–36. <http://doi.org/10.1159/000337311>
- Dadbinpour, A., Sheikhha, M. H., Darbouy, M., & Afkhami-Ardekani, M. (2013). Investigating GSTT1 and GSTM1 null genotype as the risk factor of diabetes type 2 retinopathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12, 48. <http://doi.org/10.1186/2251-6581-12-48>
- DeCherney, G. S. (1997). *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. JAMA: The Journal of the American Medical Association (Vol. 278). <http://doi.org/10.1001/jama.1997.03550040097048>
- DeFronzo, R. A., & Ferrannini, E. (1996). Insulin Resistance. *BMJ: British Medical Journal*, 313(7069), 1385–1389.
- Dirr, H., & Reinemer, P. (2000). Equilibrium unfolding of class pi glutathione S-transferase. *Biochem Biophys Res Commun*, 180: 294-300.
- Doney, A. S. F., Lee, S., Leese, G. P., Morris, A. D., & Palmer, C. N. A. (2005). Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S transferase theta-null genotype: A Go-DARTS study. *Circulation*, 111(22), 2927–2934. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.509224>
- Duvnjak, L., Bulum, T., & Željko, M. (2005). Hypertension and the Metabolic Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, 330(6), 303–310. <http://doi.org/10.1097/00000441-200512000-00008>
- Eckel. (1989). A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*, 320–1060–68.
- Eckel, R., Grundy, S., & Zimmet, P. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365(9468), 1415–1428. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
- Esper, R. J., Nordaby, R. A., Vilariño, J. O., Paragano, A., Cacharrón, J. L., & Machado, R. A. (2006). Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 5, 4. <http://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4>
- Etemad, A., Vasudevan, R., Aziz, A. F. A., Yusof, A. K. M., Khazaei, S., & Fawzi, N. (n.d.). Analysis of selected glutathione S-transferase gene polymorphisms in Malaysian type 2 diabetes mellitus patients with and without cardiovascular disease, 15(Cvd), 1–9.
- Feig, D. I., & Loeb, L. A. (1993). Mechanisms of mutation by oxidative DNA damage: reduced fidelity of mammalian DNA polymerase beta. *Biochemistry*, 32(16), 4466–73. <http://doi.org/10.1021/bi00067a040>
- Fernández-Bergés, D., Cabrera De León, A., Sanz, H., Elosua, R., Guembe, M. J., Alzamora, M., ... Marrugat, J. (2012). Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Revista Espanola de Cardiologia*, 65(3), 241–248. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.10.015>
- 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>
- Foufelle, F., & Ferré, P. (2002). New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *The Biochemical Journal*, 366(Pt 2), 377–391. <http://doi.org/10.1042/BJ20020430>

- Freire, W., Ramírez, M. J., Belmont, P., Mendieta, M. J., Silva-Jaramillo, K., Romero, N., ... Monge, R. (2014). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012.
- Fuster, V., Moreno, P. R., Fayad, Z. A., Corti, R., & Badimon, J. J. (2005). Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I: Evolving concepts. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(6), 937–954. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.074>
- Genecards.org. (2017). GSTM1 Gene - GeneCards | GSTM1 Protein | GSTM1 Antibody. [online] Available at: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GSTM1> [Accessed 23 Jan. 2017].
- Ginsberg, G., Smolenski, S., Hattis, D., Guyton, K. Z., Johns, D. O., & Sonawane, B. (2009). Genetic Polymorphism in Glutathione Transferases (GST): Population distribution of GSTM1, T1, and P1 conjugating activity. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part B, Critical Reviews*, 12(5-6), 389–439. <http://doi.org/10.1080/10937400903158375>
- Grassi, G. (2006). Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 29(11), 839–47. <http://doi.org/10.1291/hypres.29.839>
- Grattagliano, I., Palmieri, V. O., Portincasa, P., Moschetta, A., & Palasciano, G. (2008). Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(8), 491–504. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.06.011>
- Groop, L. (2000). The genetics of metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*, 83 39–S48, 39–S48. <http://doi.org/10.12659/MST.889057>
- Groop, L., Forsblom, C., Lehtovirta, M., Tuomi, T., Karanko, S., Nissén, M., ... Taskinen, M. R. (1996). Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): Evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes*, 45(11), 1585–1593.
- Grossman, E. (2008). Does Increased Oxidative Stress Cause Hypertension?, 31(17).
- Hayes, J., Flanagan, J., & Jowsey, I. (2005). Glutathione Transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), 51–88. <http://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
- Hayes, J., & Mclellan, L. (1999). Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a coordinately regulated defence against oxidative stress., 31, 273–300.
- Hayes, J., & Pulford, D. (1995). The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 30(6), 445–600. <http://doi.org/10.3109/10409239509083492>
- Hirose, H., Young, L., Ohneda, M., Johnson, J., McGarry, D., & Unger, R. (1994). Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(23), 10878–82. <http://doi.org/10.1073/pnas.91.23.10878>
- Holvoet, P., Lee, D.-H., Steffes, M., Gross, M., & Jacobs, D. R. (2008). Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *Jama*, 299(19), 2287–93. <http://doi.org/10.1001/jama.299.19.2287>
- Hori, M., Oniki, K., Ueda, K., Goto, S., Mihara, S., Marubayashi, T., & Nakagawa, K. (2007). Combined glutathione S-transferase T1 and M1 positive genotypes afford protection against type 2 diabetes in Japanese. *Pharmacogenomics*, 8(10), 1307–1314.

<http://doi.org/10.2217/14622416.8.10.1307>

- Howard, B. V., Ruotolo, G., & Robbins, D. C. (2003). Obesity and dyslipidemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32(4), 855–867. [http://doi.org/10.1016/S0889-8529\(03\)00073-2](http://doi.org/10.1016/S0889-8529(03)00073-2)
- Hurst, R., Bao, Y., Jemth, P., Mannervik, B., & Williamson, G. (1998). Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase activity of human glutathione transferases. *The Biochemical Journal*, 332 (Pt 1), 97–100. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1219456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Jensen, M. D., Caruso, M., Heiling, V., & Miles, J. M. (1989). Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes*, 38(12), 1595–1601. <http://doi.org/10.2337/diabetes.38.12.1595>
- Jorquera, C., & Cancino, J. (2012). EJERCICIO, OBESIDAD y SINDROME METABÓLICO. *Revista Medica Clinica Condes*, 23(3), 227–235. Retrieved from http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF_revista_médica/2012/3_mayo/3_Dr_Jorquera-5.pdf
- Joseph, J. W., Koshkin, V., Saleh, M. C., Sivitz, W. I., Zhang, C. Y., Lowell, B. B., ... Wheeler, M. B. (2004). Free fatty acid-induced ??-cell defects are dependent on uncoupling protein 2 expression. *Journal of Biological Chemistry*, 279(49), 51049–51056. <http://doi.org/10.1074/jbc.M409189200>
- Josephy, P. D. (2010). Genetic variations in human glutathione transferase enzymes: significance for pharmacology and toxicology. *Human Genomics and Proteomics : HGP*, 2010, 876940. <http://doi.org/10.4061/2010/876940>
- Juronen, E., Tasa, G., Uuskiila, M., & Mikelsaar, A. (1996). Purification, characterization and tissue distribution of human class theta glutathione s-transferase T1-1. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 39(1), 21–29.
- Kasai, H. (1997). Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 387(3), 147–163. [http://doi.org/10.1016/S1383-5742\(97\)00035-5](http://doi.org/10.1016/S1383-5742(97)00035-5)
- Kawada, T., Otsuka, T., Inagaki, H., Wakayama, Y., Li, Q., Li, Y. J., & Katsumata, M. (2010). Association of smoking status, insulin resistance, body mass index, and metabolic syndrome in workers: A 1-year follow-up study. *Obesity Research & Clinical Practice*, 4(3), e163–246. <http://doi.org/10.1016/j.orcp.2009.12.004>
- Kearney, P., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P., & Jiang, H. (2005). Global burden of hypertension--analysis of worldwide data. *Lancet*, 365, 217–223. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
- Knudsen, P., Eriksson, J., Lahdenpera, J., & Kahr, L. (1995). Diabetologia syndrome, 344–350.
- Koyama, K., Chen, G., Lee, Y., & Unger, R. H. (1997). Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *The American Journal of Physiology*, 273(4 Pt 1), E708–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9357799>
- Kulkarni, R. N., Brüning, J. C., Winnay, J. N., Postic, C., Magnuson, M. A., & Ronald Kahn, C. (1999). Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic β cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. *Cell*, 96(3), 329–339.

[http://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80546-2](http://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80546-2)

- Landi, S. (2000). Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: A review. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 463(3), 247–283. [http://doi.org/10.1016/S1383-5742\(00\)00050-8](http://doi.org/10.1016/S1383-5742(00)00050-8)
- Lee, K., Caceres, D., Varela, N., Csendes D, A., Rios R, H., & Quinones S, L. (2006). [Allelic variants of cytochrome P4501A1 (CYP1A1), glutathione S transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and their association with smoking and alcohol consumption as gastric cancer susceptibility biomarkers]. *Revista Medica de Chile*, 134(9), 1107–1115. <http://doi.org/S0034-98872006000900004>
- Lee, S., Janssen, I., & Ross, R. (2004). Interindividual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: influence of measurement site. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 97(3), 948–954. <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.01200.2003>
- Lewis, G. F., & Steiner, G. (1996). Acute Effects of Insulin in the Control of VLDL Production in Humans, 19(4), 4–7.
- Lewis, G. F., Uffelman, K. D., Szeto, L. W., Weller, B., & Steiner, G. (1995). Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 95(1), 158–166. <http://doi.org/10.1172/JCI117633>
- Life-Technologies. (2011). Platinum ® Multiplex PCR Master Mix. User Guide - Platinum Multiplex PCR Master Mix, (4463722), 1–32.
- Lizazaburu Robles, J. C. (2013). Síndrome metabólico : concepto y aplicación práctica Metabolic syndrome : concept and practical application Juan Carlos Lizazaburu Robles. *Articulo De Revision*, 315 – 320.
- Mccord, J. M. (2000). The Evolution of Free Radicals and Oxidative Stress. *Am J Med* 2000, 9343(108), 652– 659.
- Mann, C., Yen, F., Grant, A., & Bihain, B. (1991). Mechanism of Plasma Cholesteryl Ester Transfer in Hypertriglyceridemia. *J. Clin. Invest.*, 88(December), 2059–2066.
- Marnett, L., Riggins, J., & West, J. (2003). Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *Journal of Clinical Investigation*, 111(5), 583–593. <http://doi.org/10.1172/JCI200318022>
- Matsuzawa, Y. (2006). The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Letters*, 580(12), 2917–2921. <http://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.028>
- Montero, R., Araujo, A., Carranza, P., Mejía-Loza, V., Serrano, L., Albores, A., ... Camacho-Carranza, R. (2007). Genotype frequencies of polymorphic GSTM1, GSTT1, and cytochrome P450 CYP1A1 in Mexicans. *Human Biology*, 79(3), 299–312. <http://doi.org/10.1353/hub.2007.0037>
- 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.
- Nakanishi, N., Takatorige, T., & Suzuki, K. (2005). Cigarette smoking and the risk of the metabolic syndrome in middle-aged Japanese male office workers. *Ind.Health*, 43, 295–301. <http://doi.org/10.2486/indhealth.43.295>
- Oakley, A. J. (2005). Glutathione transferases: new functions. *Curr Opin Struct Bio*, 15: 716-

723.

- Ordoñez, P. (2015). Determinación de factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico en personal docente, administrativo y de servicios de la UTPL en el periodo 2010-2011.
- Orho-melander, M. (2006). El síndrome metabólico: estilo de vida genética y origen étnico. *Diabetes Voice*, 51, 21–24. Retrieved from https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_412_es.pdf
- Pajuelo, J., & Sánchez, J. (2007). El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. *Anales de La Facultad de Medicina*, 68(1), 38–46.
- Palaniappan, L. P., Carnethon, M. R., & Fortmann, S. P. (2002). Heterogeneity in the relationship between ethnicity, BMI, and fasting insulin. *Diabetes Care*, 25(8), 1351–1357. <http://doi.org/10.2337/diacare.25.8.1351>
- Palmieri, V. O., Grattagliano, I., Portincasa, P., & Palasciano, G. (2006). Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *The Journal of Nutrition*, 136(12), 3022–6. <http://doi.org/10.1093/ajcn/136/12/3022> [pii]
- Pastorelli, R., Marco, G., Cern, A., Negri, E., Vecchia, C., Fumagaffi, F., ... Airolidi, L. (1998). Impact of Microsomal and Inherited Epoxide Blood Polymorphisms Adducts in Glutathione Cytochrome M 1 , Enzymes on DNA , Protein of Benzo (a) pyrene-diolepoxide1, 7(August), 703–709.
- Pemble, S., Schroeder, K. R., Spencer, S. R., Meyer, D. J., Hallier, E., Bolt, H. M., ... Taylor, J. B. (1994). Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *The Biochemical Journal*, 300(94), 271–6. <http://doi.org/10.1042/bj3000271>
- Pearson, W. R. (2005). Phylogenies of glutathione transferase families. *Methods Enzymol* , 401:186-204.
- Perticone, F., Ceravolo, R., Candigliota, M., Ventura, G., Iacopino, S., Sinopoli, F., & Mattioli, P. (2001). Obesity and Body Fat Distribution Induce Endothelial Dysfunction by Oxidative Stress. *Diabetes*, 50(1), 159–165. <http://doi.org/10.2337/diabetes.50.1.159>
- Piacentini, S., Polimanti, R., Porreca, F., Martínez-Labarga, C., De Stefano, G. F., & Fuciarelli, M. (2011). GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms in European and African populations. *Molecular Biology Reports*, 38(2), 1225–1230. <http://doi.org/10.1007/s11033-010-0221-0>
- Pinheiro, D. S., Rocha Filho, C. R., Mundim, C. A., de Júnior, P. M., Ulhoa, C. J., Reis, A. A. S., & Ghedini, P. C. (2013). Evaluation of Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Deletion Polymorphisms on Type-2 Diabetes Mellitus Risk. *PLoS ONE*, 8(10), 1–5. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0076262>
- Prabhu, K. S., Reddy, P. V., Jones, E. C., Liken, A. D., & Reddy, C. C. (2004). Characterization of a class alpha glutathione-S-transferase with glutathione peroxidase activity in human liver microsomes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 424(1), 72–80. <http://doi.org/10.1016/j.abb.2004.02.002>
- Pykälistö, O. J., Smith, P. H., & Brunzell, J. D. (1975). Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effect of diabetes and obesity on basal- and diet-induced activity. *The Journal of Clinical Investigation*, 56(5), 1108–17. <http://doi.org/10.1172/JCI108185>
- Rafiee, L., Shokouh, P., Roohafza, H., Mansourian, M., & Javanmard, S. H. (2016). Association of glutathione S □ transferases M1 and T1 gene polymorphisms with the

- risk of metabolic syndrome in an Iranian population. <http://doi.org/10.4103/2277-9175.179185>
- Rahmouni, K., Correia, M. L. G., Haynes, W. G., & Mark, A. L. (2005). Obesity-associated hypertension: New insights into mechanisms. *Hypertension*, 45(1), 9–14. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000151325.83008.b4>
- Reaven, G. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607. <http://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
- Roberts, C., & Sindhu, K. (2009). Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sciences*, 84(21-22), 705–712. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.02.026>
- Robins, S. j., Rubins, H. B., Faas, F. H., Schaefer, E. J., Elam, M. B., Anderson, J. W., & Collins, D. (2003). Insulin Resistance and Cardiovascular Events With Low HDL Cholesterol. *Diabetes Care*, 26(5), 1513–1517.
- Ruiz, J. (2014). Departamento de Ciencias de la Salud EMUPOLIN: Estudio Múltiple de Polimorfismos Genéticos en pacientes de Linfomas de Células B Maduras.
- Rupp, H., & Maisch, B. (2003). Abdominal Fat and Sympathetic Overactivity: From Calorie Intake to Postmenopausal Hypertension. *Herz*, 28(8), 668–673. <http://doi.org/10.1007/s00059-003-2517-5>
- Saruwatari, J., Yasui-Furukori, N., Kamihashi, R., Yoshimori, Y., Oniki, K., Tsuchimine, S., ... Nakagawa, K. (2013). Possible associations between antioxidant enzyme polymorphisms and metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1683–1698. <http://doi.org/10.2147/NDT.S52585>
- Sheehan, D., Meade, G., Foley, V., & Dowd, C. (2001). Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. *Biochem J*, 360: 1-16.
- Sibri, L. (2014). Prevalencia del síndrome metabólico y factores asociados en el personal del hospital Jose Carrasco Arteaga, 2013.
- Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82, 291–295. <http://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004024>
- Sigüencia, W., Alvarado, O., Fernández, S., Piedra, C., Carrera, G., Torres, M., ... Bermúdez, V. (2009). Prevalencia del síndrome, 113–125.
- Silver, A. E., Beske, S. D., Christou, D. D., Donato, A. J., Moreau, K. L., Eskurza, I., ... Seals, D. R. (2007). Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47phox expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation*, 115(5), 627–637.
- Sinay, I., Costa, J., Loredó, L., Ramos, O., Lúquez, H., Da Silva Filho, R., ... Blanco, M. (2010). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. *Consenso Latinoamericano de La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), XVIII(1)*, 25–42.
- Sowers, J. R., & Frohlich, E. D. (2004). Insulin and insulin resistance: Impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America*, 88(1), 63–82. [http://doi.org/10.1016/S0025-7125\(03\)00128-7](http://doi.org/10.1016/S0025-7125(03)00128-7)
- Sprenger, R., Schlagenhauer, R., Kerb, R., & Bruhn, C. (2000). Characterization of the

glutathione S-transferase GSTT1 deletion: discrimination of all genotypes by polymerase chain reaction indicates a trimodular genotype ± phenotype correlation.

- Taningher, M., Malacarne, D., Izzotti, A., Ugolini, D., & Parodi, S. (1999). Drug metabolism polymorphisms as modulators of cancer susceptibility. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 436(3), 227–261. [http://doi.org/10.1016/S1383-5742\(99\)00005-8](http://doi.org/10.1016/S1383-5742(99)00005-8)
- Thier, R., Wiebel, F. A., Hinkel, A., Burger, A., Br??ning, T., Morgenroth, K., ... Schulz, T. G. (1998). Species differences in the glutathione transferase GSTT1-1 activity towards the model substrates methyl chloride and dichloromethane in liver and kidney. *Archives of Toxicology*, 72(10), 622–629. <http://doi.org/10.1007/s002040050552>
- Troisi, R. J., Weiss, S. T., Parker, D. R., Sparrow, D., Young, J. B., & Landsberg, L. (1991). Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*, 17, 669–677. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.17.5.669>
- Vague, J. (2008). Body Fat Distribution and Cardiovascular Risk, 168(15), 1607–1608.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39, 44–84.
- Varela, L. (2009). La glutation S-transferasa M1, el citocromo P450 1A1 y la epóxido hidrolasa como biomarcadores epidemiológicos de susceptibilidad genética de los cánceres de orofaringe. España: Santiago de Compostela .
- Van Gaal, L. F. (2010). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12(December), 21.
- Villalobos, C., Mosquera, J. P., & Tovar, H. (2011). PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN CONSULTA DE MEDICINA INTERNA. *Repertorio de Medicina Y Cirugia*, 20(2), 93–100.
- Vojtková, J., Ďurdík, P., Čiljaková, M., Michnová, Z., Turčan, T., & Babušíková, E. (2013). The association between gene polymorphisms of glutathione S-transferase T1/M1 and type 1 diabetes in Slovak children and adolescents. *Central European Journal of Public Health*, 21(2), 88–91.
- Wacher-Rodarte, N. (2009). II. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gaceta médica de México*, 145(5), 384–391.
- Weitzman, M., Cook, S., Auinger, P., Florin, T. A., Daniels, S., Nguyen, M., & Winickoff, J. P. (2005). Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation*, 112(6), 862–869. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.520650>
- Wu, K.-D., Hsiao, C.-F., Ho, L.-T., Sheu, W. H.-H., Pei, D., Chuang, L.-M., ... Tai, T.-Y. (2002). Clustering and heritability of insulin resistance in Chinese and Japanese hypertensive families: a Stanford-Asian Pacific Program in Hypertension and Insulin Resistance sibling study. *Hypertension Research*, 25(4), 529–536. <http://doi.org/10.1291/hypres.25.529>
- Xu, S. J., Wang, Y. P., Roe, B., & Pearson, W. R. (1998). Characterization of the human class Mu glutathione S-transferase gene cluster and the GSTM1 deletion. *Journal of Biological Chemistry*, 273(6), 3517–3527. <http://doi.org/10.1074/jbc.273.6.3517>
- Yaney, G. C., & Corkey, B. E. (2003). Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 46(10), 1297–1312. <http://doi.org/10.1007/s00125-003-1207-4>

- Zhou, M.-S., Schulman, I., & Zeng, Q. (2012). Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vascular Medicine (London, England)*, 17(5), 330–41. <http://doi.org/10.1177/1358863X12450094>
- Zimmet, P., & Alberti, G. (2006). El síndrome metabólico. *Diabetes Voice*, 51(Número Especial), 11–14.
- Zimmet, P., Alberti, G., & Serrano, M. (2005). Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes, 58(12), 1371–1376.
- Zimmet, P., Alberti, G., & Shaw, J. (2005). Nueva definición mundial de la FID del síndrome metabólico: *Práctica Clínica*, 31–33.
- Zimmet, P., Alberti, G., & Shaw, J. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
- Zimmet, P., Alberti, G., Shaw, J., & Grundy, S. (2006). *Metabolic Syndrome*.