



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA

TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

**Estudio de polimorfismos del gen *ABCA1* en la población lojana y
su asociación a rasgos metabólicos**

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTORA: Correa Cruz, Dolores Cristina.

DIRECTORA: Arévalo Jaramillo, Ana Paulina Mgtr.

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>

2017

APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Magíster

Ana Paulina Arévalo Jaramillo

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: “Estudio de polimorfismos del gen *ABCA1* en la población lojana y su asociación a rasgos metabólicos”, realizado por Correa Cruz Dolores Cristina ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, Agosto de 2017

f).....

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo, Correa Cruz Dolores Cristina declaro ser autora del presente trabajo de titulación: **Estudio de polimorfismos del gen *ABCA1* en la población lojana y su asociación a rasgos metabólicos**, de la Titulación de Bioquímica y Farmacia, siendo Ana Paulina Arévalo Jaramillo directora del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

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

f).....
Correa Cruz, Dolores Cristina
C. I 1105681504

DEDICATORIA

A Dios y la Virgen María por ser mi refugio en los momentos más difíciles.
De todo corazón quiero dedicar este proyecto a mi madre Ena Correa por acompañarme y
darme una mano cuando más lo necesite.

Padre Eusebio Sarango

A mis queridos hermanos: Yanela, Magnely y Danny gracias por alegrar cada día de mi vida
con sus ocurrencias, los quiero mucho mis pequeños chicos.

A mis abuelitos que ellos desde el cielo me están cuidando Tobías Correa, José Miguel
Paredes y Luz Victoria Chamba

De manera muy especial a mis queridos amores que al final de este camino llegaron para
dar un giro a mi vida y que de aquí en adelante ustedes serán mi fuerza para luchar y seguir
adelante

Darwin y Zoe Montenegro

AGRADECIMIENTO

A Dios, porque gracias a él estoy aquí quien me dio fortaleza y fuerza para llegar hasta donde estoy.

A ti que eres la fuente de mi motivación y que gracias a ti quien me dio su apoyo y me supo dar una mano cuando más la necesite, Mami Ena esto es para ti, te amo gracias.

Al Padre Eusebio quien en todo momento me brindo su amor de padre.

A mis hermanas de corazón mis amigas especialmente a Johana, Karina con quien he compartido momentos de vida maravillosos.

Llegaste para alumbrar mi vida, llegaste justo en el momento indicado, a tu corta edad y con tu ejemplo me enseñaste a ser una mujer valiente y luchadora, a tener paciencia a ser más humilde, a ti mi pequeña Zoe.

A la familia González Sarango.

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

A todos mis compañeros de laboratorio de Genética Humana; y, en general a todos los que forman parte de la Sección de Genética Humana, Microbiología y Bioquímica Clínica del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica Particular de Loja los cuáles de una u otra manera colaboraron en la elaboración de este proyecto.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

PORTADA	i
APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	ii
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS.....	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
RESUMEN.....	1
ABSTRAC.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO I.....	5
MARCO TEÓRICO	5
1.1 ABCA1	6
1.1.1 Estructura y función de ABCA1	6
1.1.2 Variantes genéticas de ABCA1	8
1.1.3 Polimorfismo R219K del gen ABCA1	9
1.1.4 Polimorfismo R230C del gen ABCA1	10
1.2 Síndrome Metabólico.....	11
CAPÍTULO II.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
2.1 Población.....	15
2.2 Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos.....	15
2.3 Análisis genético.....	16
2.4 Análisis estadístico	16
CAPÍTULO III.....	17
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
3.1 Características generales de la población.....	18
3.2 Análisis genético: frecuencias alélicas y genotípicas	18
3.3 Asociación de los polimorfismos del gen ABCA1 con síndrome metabólico.....	19
3.4 Correlación de los polimorfismos de ABCA1 con parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos.....	20
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de la proteína ABCA1	6
Figura 2: Transporte inverso de colesterol	8

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Frecuencia del polimorfismo R219K en diversas poblaciones.	9
Tabla 2: Frecuencia del polimorfismo R230C en diversas poblaciones.	10
Tabla 3: Criterios de IDF para el diagnóstico de SM.....	12
Tabla 4: Criterios de la IDF para síndrome metabólico.	15
Tabla 5: Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de la población.....	18
Tabla 6: Frecuencias alélicas y genotípicas.	19
Tabla 7: Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo R219K según SM.	19
Tabla 8: Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo R230C según SM.....	19
Tabla 9: Asociación de R219K con SM.	20
Tabla 10: Asociación de R230C con SM.	20
Tabla 11: Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos según genotipos de R219K.	20
Tabla 12: Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos según genotipos de R230C.	21

RESUMEN

El síndrome metabólico constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares de elevado grado de morbimortalidad en el ser humano, por lo que se lo considera un grave problema de salud mundial. Este estaría dado por la combinación de factores genéticos y socio-ambientales relacionados a los cambios en el estilo de vida; desde el punto de vista genético, el síndrome metabólico es una patología compleja y poligénica. Polimorfismos del gen *ABCA1* se han visto relacionadas con variaciones en la concentración de HDL por lo cual podrían conferir riesgo al desarrollo de enfermedades metabólicas. Este trabajo tiene como fin determinar la frecuencia de los polimorfismos R219K y R230C del gen *ABCA1* en población lojana, así mismo evaluar la asociación con síndrome metabólico. La frecuencia de las variantes R219K y R230C fueron de 0,35 0,13, respectivamente, y no se encontró relación con síndrome metabólico en la población analizada, no obstante en los individuos con el genotipo A/A de R219K la frecuencia de obesidad fue significativamente menor, sin embargo esta asociación no persiste al ajustar por factores como sexo y edad.

Palabras Clave: Síndrome Metabólico, *ABCA1*, Polimorfismos, R219K, R230C.

ABSTRAC

The metabolic syndrome is one of the main cardiovascular risk factors with a high degree of morbidity and mortality in humans, which is why it is considered a serious global health problem. This would be due to the combination of genetic and socio-environmental factors related to changes in lifestyle; From the genetic point of view, the metabolic syndrome is a complex and polygenic pathology. Polymorphisms of the ABCA1 gene have been related to variations in the concentration of HDL, which could endanger the development of metabolic diseases. This work aims to determine the frequency of the polymorphisms R219K and R230C of the ABCA1 gene in the local population, as well as to evaluate the association with the metabolic syndrome. The frequency of variants R219K and R230C were 0.35 0.13, respectively, and no relationship was found with metabolic syndrome in the population analyzed, however in individuals with the R219K A / A genotype the frequency of obesity was Significantly lower, but this association does not persist when adjusted for factors such as sex and age.

Key Words: Metabolic Syndrome, *ABCA1*, Polymorphisms, R219K, R230C.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico (SM) es una enfermedad no transmisible que forma parte de los principales obstáculos para el desarrollo social y económico de los pueblos, no se trata de una enfermedad única, sino de la asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo; este padecimiento aumenta significativamente el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular (Vindas, 2006; Bello et al., 2012; "IDF," 2005).

Se estima que alrededor del 20 – 25 % de la población adulta del mundo tiene síndrome metabólico, y que estas personas tendrían tres veces más probabilidad de padecer un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, comparada con las personas sin síndrome metabólico (Stern, et al., 2004). En Ecuador la prevalencia de SM según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición es del 57,2 % para las mujeres y el 48,4 % para los varones con edades comprendidas entre los 50 y 59 años (Freire, et al., 2013); a nivel local la prevalencia de SM es del 18,49 % en personas de 20 a 70 años, del 27,5 % en personas de 30 a 40 años, y del 57 % en personas de 46 a 55 años, con predominio en el sexo femenino (Espinosa, et al., 2014; Guarnizo, 2016; Vélez y Ruiz, 2009).

El SM estaría dado por la combinación de factores genéticos y socio-ambientales relacionados a los cambios en los estilos de vida, especialmente la sobrealimentación y la inactividad física (Groop y Orho-Melander, 2001); genéticamente, el SM es una enfermedad compleja y poligénica, siendo varios los genes que podrían influir en su desarrollo.

El gen *ABCA1* participa en el metabolismo de lípidos, media el transporte de colesterol y fosfolípidos a través de la membrana, relacionándose con la síntesis de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Oram y Heinecke, 2005; Nagao, et al., 2011). Polimorfismos de este gen se han asociado a variaciones de parámetros bioquímicos relacionados con el SM, así: el polimorfismo R219K se ha relacionado con variaciones en los niveles de HDL, según Srinivasan et al (2003), los homocigotos para esta variante presentan disminución de los niveles de triglicéridos y una tendencia hacia un mayor nivel de HDL; por otro lado, el polimorfismo R230C se ha asociado significativamente con síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus tipo 2, y disminución de los niveles HDL (Aguilar-Salinas, et al., 2011; Villarreal-Molina, et al., 2007).

Teniendo en cuenta lo descrito, el presente estudio realizo el análisis de los polimorfismos R219K y R230C del gen *ABCA1* en población lojana y evaluó su asociación a síndrome metabólico, lo que aporta con información de ayuda para la prevención de esta enfermedad en nuestro medio.

CAPÍTULO I
MARCO TEÓRICO

1.1 ABCA1

El gen *ABCA1* se encuentra localizado en la sub banda 1, banda 1, región 3 del brazo largo del cromosomas 9 (9q31.1) tiene de 104781002 a 104928246 pares de bases y consta de 50 exones, el producto proteico presenta 2261 aminoácidos (Santamarina-Fojo, et al., 2000). Es miembro de la súper familia de transportadores que usan la hidrólisis de ATP para facilitar el movimiento de una amplia variedad de sustratos a través de las bicapas de membrana (George y Jones, 2012). Se cree que estos transportadores son responsables del movimiento de los fosfolípidos y otros sustratos de lípidos, de la cara interna a la cara externa de la bicapa de la membrana (Meer, 2011).

El gen *ABCA1* se expresa de forma ubicua, pero su función fisiológica depende de la célula y del tipo de tejido. Por ejemplo, *ABCA1* expresado en hepatocitos, enterocitos intestinales y adipocitos, está involucrado en la generación de partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que la función principal de *ABCA1* en los macrófagos es responsable del flujo de colesterol libre y fosfolípidos a través de la interacción con la apolipoproteína AI (apoA-I), así como también desempeña un importante papel en la respuesta inflamatoria (Cuchel, et al., 2011; Pou, et al., 2007).

1.1.1 Estructura y función de ABCA1

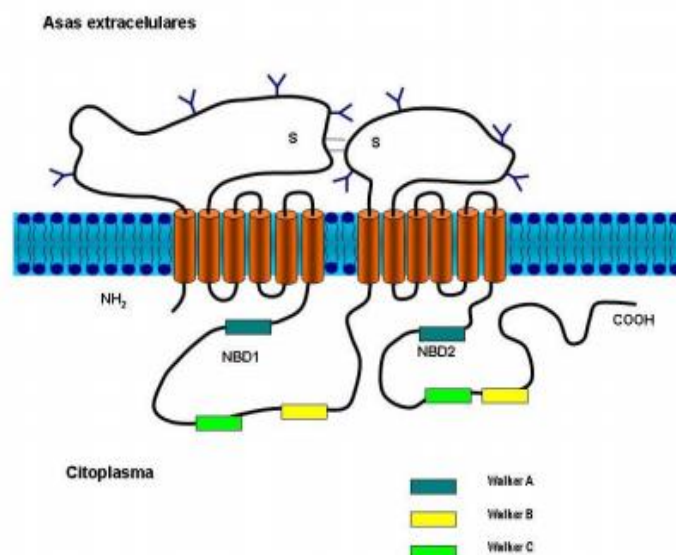


Figura 1: Estructura de la proteína ABCA1

Hélices alfa (café), dominios de unión de nucleótidos (NBD-1 y NBD-2), motivos Walker A (azul) y B (amarillo) y una secuencia característica de ABC que corresponde a Walker C (verde). ABCA1 también contiene dos

grandes bucles extracelulares con múltiples sitios para la glicosilación (negro).

Fuente: Modificado de Bungert, et al., 2001.

Elaboración: Modificado de Bungert, et al., 2001.

ABCA1 está estructurada por dos mitades de forma similar (Fitzgerald, et al., 2001). Cada mitad tiene un dominio transmembranal con seis hélices α y un dominio de unión a nucleótidos (NBD), que contiene 2 regiones peptídicas Walker A y Walker B, además de una región Walker C, que es propia de las proteínas ABC (Figura 1). Se predice que el extremo amino terminal de la proteína ABCA1 está orientado hacia el citosol y que existen 2 asas extracelulares grandes, altamente glicosiladas, unidas entre sí por uno o más enlaces entre residuos de cisteína (Bungert, et al., 2001; Oram y Heinecke, 2005). ABCA1 es una proteína que se encuentra en las membranas celulares que equilibra el transporte tanto de fosfolípidos y colesterol hacia apolipoproteínas (Apo) (Vaughan, et al., 2009)

Algunos estudios muestran que la proteína ABCA1 es un transportador de fosfolípidos y origina la salida del colesterol desde el interior hacia el exterior de la célula, sólo después de la producción de aceptadores de apoA-I, ricos en fosfolípidos para que el colesterol libre sea difundido y transferido desde las células a las apoproteínas (Fielding, et al., 2000). Vedhachalam, et al., (2007) indica que ABCA1 genera en la membrana estructuras denominadas meso-dominios, las cuales son sitios de translocación de fosfolípidos, que induce la flexión de la bicapa de la membrana para crear sitios de alta curvatura, a los que apoA-I se une para crear partículas HDL nacientes.

La Figura 2 resume el metabolismo de las HDL: el hígado produce apolipoproteína (apo) A-I, la cual circula a las células periféricas y recoge colesterol y fosfolípidos mediada por ABCA1, para finalmente llevar los lípidos hacia el hígado para su excreción (Oram y Yokoyama, 1996).

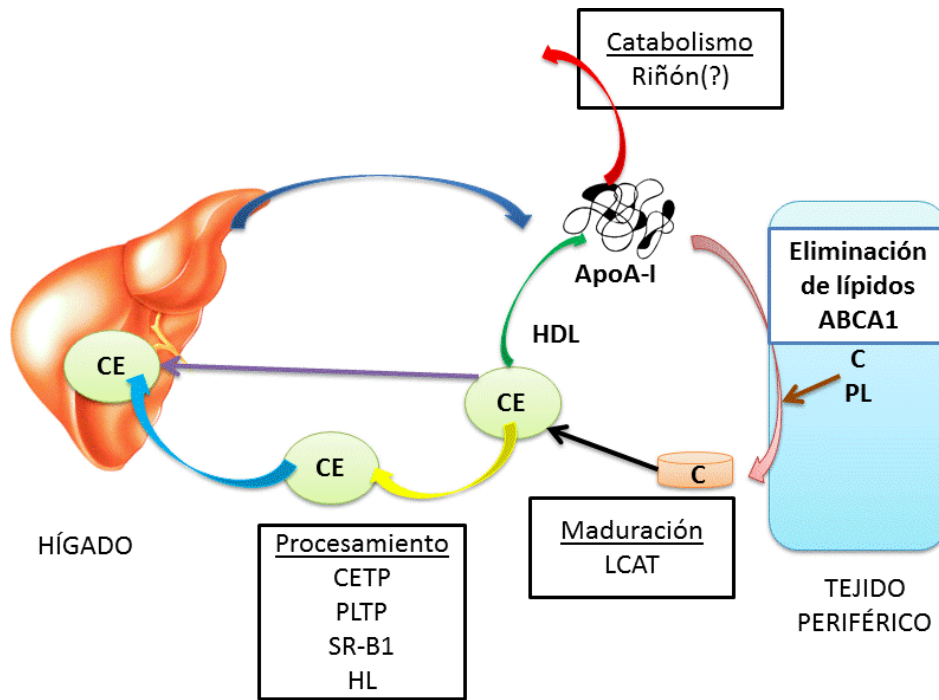


Figura 2: Transporte inverso de colesterol

La apoA-I libre de lípidos es producida por el hígado y adquiere el colesterol libre (C) y los fosfolípidos (PL) de las células hepáticas y periféricas para formar partículas de HDL nacientes (discos). La apoA-I no lipidada es metabolizada por el riñón. Los discos de HDL nacientes maduran en HDL esférico a través de la acción de la enzima esterificante de colesterol lisolecitina: colesterol aciltransferasa (LCAT), y los ésteres de colesterol (CE) son transferidos al hígado por SR-B1 y a otras lipoproteínas por la proteína de transferencia CE (CETP). La CE derivada de lipoproteína se hidroliza en el hígado hasta C, que se recicla de nuevo en la vía ABCA1, se secreta en la bilis como ácidos biliares o se reensambla en lipoproteínas que se secretan en la circulación (no mostrada). La remodelación de las partículas de HDL maduras por CETP, lipasa hepática (no mostrada) y proteína de transferencia de fosfolípidos (no mostrada) regenera apoA-I agotada en lípidos.

Fuente: Modificado de Oram y Yokoyama, 1996.

Elaboración: Modificado de Oram y Yokoyama, 1996

La propiedad atero-protectora de HDL se relaciona con la eliminación del exceso de colesterol de las células espumosas de macrófagos, evitando así la formación de placas en los vasos sanguíneos (Yvan-Charvet, et al., 2011; Tall, 2008).

1.1.2 Variantes genéticas de ABCA1

Las mutaciones de pérdida en el gen ABCA1 tienen un impacto importante en el metabolismo de las lipoproteínas, ya que perjudican la eliminación mediada por apoA-I de lípidos celulares y causan la enfermedad de Tangier, un síndrome de deficiencia grave de HDL (Schaefer, et al., 1981). Además de mutaciones se ha descrito varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), de los cuales cinco se encuentran en la región promotora, cuatro variantes en la región no traducida 5'

UTR y diez restantes son polimorfismos codificantes de un solo nucleótido (cSNPs) algunas de estas variantes han sido asociadas con alteraciones de los niveles plasmáticos de lípidos y específicamente con los niveles de HDL (Singaraja, et al., 2003).

Algunas de estos polimorfismos como el R219K (rs2230806) se han relacionado consistentemente con aumento de HDL y descenso en los niveles plasmáticos de triglicéridos, por lo que se ha descrito a este polimorfismo con un papel protector contra el riesgo de enfermedades coronarias; por otro lado, la variante R230C (rs9282541), se ha asociado con obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico en población mexicana (Aguilar-Salinas, et al., 2011; Mokuno, et al., 2015).

1.1.3 Polimorfismo R219K del gen *ABCA1*

Esta variante corresponde al cambio de una guanina (G) por una adenina (A) en la posición 969 del transcrito, lo que origina un cambio de una arginina (R) por una lisina (K) en la posición 219 de la proteína (Villarreal-Molina, et al., 2007).

El alelo K de este polimorfismo está asociado con un mayor nivel de HDL en suero, y juega un papel protector contra el riesgo de enfermedad isquémica del corazón en asiáticos y caucásicos (Ma, et al., 2011). Clee, et al., (2001) menciona que el alelo K del polimorfismo posee una asociación con una disminución en la severidad de la aterosclerosis y de los triglicéridos, además del riesgo de problemas coronarios, y un incremento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad, disminuyendo la probabilidad de desarrollar diabetes.

La frecuencia de este polimorfismo difiere según la población, presentándose en América con una frecuencia de alrededor del 0,6; cabe mencionar que esta variación se ha encontrado en un gran porcentaje en poblaciones asiáticas y europeas. A continuación se muestran las frecuencias alélicas de diversas poblaciones según los datos de The ALlele FREquency Database (ALFRED) (Osier et al., 2002).

Tabla 1: Frecuencia del polimorfismo R219K en diversas poblaciones.

Población	ALELO A
África	0,13 – 0,59

Asia	0,58 – 0,67
Europa	0,68 – 0,78
Oceanía	0,48 – 0,66
Norteamérica	0,48 - 0,66
Sudamérica	0,50 – 0,88

Fuente: Tomado de la base de datos ALFRED (2002).

Elaboración: ALFRED (2002).

1.1.4 Polimorfismo R230C del gen *ABCA1*

La variante R230C se encuentra en el exón 7 del gen *ABCA1* y se da por el cambio de una cisteína (C) por una timina (T) en la posición 1001 del transcrito, lo que origina un cambio de una arginina (R) por una cisteína (C) en la posición 230 de la proteína *ABCA1*, según Villareal, et al., (2008). Acuña-Alonzo, et al., (2010) reporta que esta es una variante exclusiva de las poblaciones de nativos americanos y sus descendientes, y que así mismo esta se asocia con niveles más bajos de HDL y con un mayor índice de masa corporal.

R230C se asocia significativamente con obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, posiblemente como resultado de la acumulación de colesterol en el interior de las células, confiriéndose así un riesgo para desarrollar estas enfermedades (Aguilar-Salinas, et al., 2011). Guevara-Cruz, et al., (2010) menciona que durante los períodos de hambruna aquellos individuos con la variante R230C probablemente tuvieron una ventaja selectiva, sin embargo, los portadores R230C expuestos actualmente a un ambiente obesogénico pueden ser propensos al desarrollo de enfermedades metabólicas.

Las frecuencias de esta variante difieren de forma importante, presentándose de forma exclusiva en poblaciones americanas, en la tabla 2 se observa algunas frecuencias de diferentes poblaciones, según la información obtenida de la base de datos en-(ALFRED) (Osier et al., 2002).

Tabla 2: Frecuencia del polimorfismo R230C en diversas poblaciones.

Población	ALELO T
África	0

Europa	0
Europa	0
Asia	0
Norteamérica	0,0 - 0,201
Sudamérica	0,0 - 0,310

Fuente: Tomado de la base de datos ALFRED (2002)
Elaboración: ALFRED (2002)

1.2 Síndrome Metabólico

A lo largo de la historia se han dado varias definiciones sobre el síndrome metabólico (SM) y en primera instancia fue Reaven quien observó que varios factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión, hiperglicemia) tendían a estar juntos, a este conjunto lo llamó síndrome X, y lo reconoció como factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular; posteriormente Reaven y otros postularon que la resistencia de insulina es la base del síndrome X (por tanto el síndrome también se ha denominado como síndrome de resistencia de insulina) (Reaven, 1988).

En el año de 1988 la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporcionó una definición funcional del SM, y elaboró una lista de criterios de diagnóstico clínico que se modificó un año más tarde. En concreto, afirmaba que este síndrome está definido por la presencia de diabetes tipo 2 o alteración de la tolerancia a la glucosa, coincidiendo con al menos dos de los cuatro factores que se citan a continuación: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, y rastros de proteína en la orina (microalbuminuria). Meigs, et al., (1997), concluyó que solo la insulino-resistencia y la hiperinsulinemia no podían explicar todos los fenómenos asociados, por lo que ahora llamaron a este síndrome: Síndrome Metabólico.

En la actualidad existen varios organismos que definen al SM, cada una de ellas ha presentado diferencias en los componentes propuestos, así como también en los valores utilizados para definir cada uno de estos componentes, esto ha provocado la dificultad de la comparación para la incidencia de SM (Cameron, et al, 2004). La definición más actual para describir a SM es la de la International Diabetes Federation (IDF) (2006), la cual nos dice que se debe cumplir el parámetro de obesidad central más dos de los siguientes criterios detallados en la tabla 3.

Tabla 3: Criterios de IDF para el diagnóstico de SM.

Obesidad central	Cintura > 90 cm en hombres, Cintura >80 cm en mujeres.
Glucosa (mg/dL)	≥ 100
Lipoproteína de alta densidad (mg/dL)	Varón ≥ 40, Mujer ≥ 50
Triglicéridos (mg/dL)	≥ 150
Presión Arterial (mmHg)	≥ 130/85

Fuente: IDF, 2006

Elaboración: IDF, 2006

La prevalencia del SM oscila aproximadamente entre el 20 y 25 % de la población adulta a escala mundial, además que éste va aumentando progresivamente con la edad, considerándose también el sexo, el origen étnico y el estilo de vida como factores relacionadas (Castelo, et al., 2011). En un estudio realizado a ciudadanos estadounidenses la National Health Nutrition Examination Survey (NHANES), encontró que la prevalencia del SM en personas adultas es de 51,6 % en hombres y 60,9 % en mujeres.

En América del Sur, en una investigación realizada en población chilena la prevalencia de SM fue del 31,6 % para ambos géneros (Valenzuela, et al., 2010). En Colombia, el NHANES reportó la prevalencia del SM en mayores de 50 años con un 30 %, y en los mayores de 60 años con el 43,5 % (GSM, 2009).

En Lima, Perú, se encontró que la frecuencia para síndrome metabólico es de 22,2 % en población adulta (Aliaga, et al., 2014). Para Ecuador, los datos proporcionados por la ENSANUT se evidencia la prevalencia de SM en un 53 % para el sexo femenino y para el sexo masculino de 48,4 %, dando un total de la población en general de 53 % con síndrome metabólico (Freire, et al., 2013). Los valores de prevalencia de la enfermedad aumentan con la edad, siendo de un 24 % a los 20 años, de un 30 % o más en los mayores de 50 años y mayor del 40 % por encima de los 60 años (Díaz, 2006).

El SM es una entidad clínica compleja que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales asociados al estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física (Alonzo, 2006). Desde el punto de vista genético, una amplia variedad de genes han sido asociados al desarrollo de síndrome metabólico: genes reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa y del músculo (Civeira, et al., 2004; Serrano, 2005) y el

gen *ABCA1* el cual está implicada en el transporte de colesterol y fosfolípidos para formación de partículas HDL.

CAPÍTULO II
MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Población

El presente estudio de investigación observacional se lo realizó en población lojana. El trabajo incluye 203 voluntarios, quienes firmaron un consentimiento informado y cumplían los siguientes criterios de inclusión: ser originarios de la ciudad de Loja, poseer 50 años o más y estar en ayuno de 8 a 12 horas al momento de la toma de la muestra de sangre.

2.2 Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos

Las determinaciones bioquímicas se las realizó en el laboratorio de Biología Molecular y Biotecnología de la Universidad Técnica Particular de Loja, utilizando reactivos de la casa comercial Human, siguiendo las especificaciones del fabricante. Se determinó glucosa basal (GL), colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG).

Se obtuvieron datos de presión arterial en milímetros de mercurio (mmHg), peso en kilogramos (kg), talla en metros (m), cintura y cadera en centímetros (cm).

La presencia de SM se lo estableció según el criterio de la IDF (IDF, 2013), en el cual se debe cumplir con obesidad central más dos de los siguientes criterios especificados en la tabla 4.

Tabla 4: Criterios de la IDF para síndrome metabólico.

Criterios	Valores para síndrome metabólico
Obesidad central	Cintura > 90 cm en hombres, Cintura > 80 cm en mujeres.
Niveles bajos de Lipoproteína de alta densidad	< 40 mg/L en varones < 50 mg/dL en mujeres o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos.
Nivel alto de Triglicéridos	> 150 mg/dL o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos.
Presión arterial alta	Presión sistólica \geq 130 mmHg o presión diastólica \geq 85 mmHg o seguir un tratamiento para una hipertensión previamente diagnosticada.
Alto nivel de glucosa en plasma	Glucosa en plasma en ayunas \geq 100 mg/dL o diabetes tipo 2 ya diagnosticada.

Fuente: IDF, 2006.

La determinación de obesidad se hizo en base a la clasificación de la OMS, en la cual, se diagnostica obesidad a los sujetos con un Índice de Masa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; la hipertensión arterial se determinó con valores de tensión arterial sistólica ≥ 140 o presión arterial diastólica $\geq 90 \text{ mmHg}$, y para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, se realizó mediante la determinación de glucosa plasmática tras un ayuno nocturno con valores de 126 mg/dL o mayores.

2.3 Análisis genético

El ADN genómico se extrajo a partir de sangre periférica, empleando el kit comercial "Wizard Genomic DNA Purification Kit" (PROMEGA), posteriormente se amplificó el exón 7 del gen *ABCA1* mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) utilizando primers específicos F: 5'-GACCCAGCTTCCAATCTTCATAA-3' y R: 5'-TTCCGAAAGCATTAGTGCTTGA-3', los cuales fueron diseñados a través del programa FastPCR (Espinoza, 2010).

El programa empleado consistió en una desnaturalización inicial a 96 °C durante 7 minutos, 40 ciclos con desnaturalización a 95 °C durante 30 segundos, anillamiento a 62 °C durante 30 segundos, extensión a 72 °C durante 30 segundos y una extensión final a 72 °C por 10 minutos. Los productos de PCR fueron verificados por electroforesis en geles de agarosa al 2 %. La detección de los polimorfismos se realizó mediante la secuenciación del fragmento basada en el método de Sanger utilizando un analizador genético modelo 3500 y reactivos de la marca Life Technologies Applied Biosystems®; las secuencias se analizaron usando los programas Bioedit y Codon Code Aligner.

2.4 Análisis estadístico

Se determinaron las frecuencias genotípicas, alélicas y equilibrio de Hardy Weinberg para los polimorfismos R219K y R230C del gen *ABCA1*. También se calculó la media y la desviación estándar de los distintos parámetros bioquímicos, y las frecuencias y porcentajes de las alteraciones clínicas. Para evaluar la asociación entre las variantes genéticas y síndrome metabólico se utilizó Odds Ratio (OR), se utilizaron test no paramétricos para evaluar los parámetros bioquímicos según genotipos, para los análisis 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 generales de la población

En la tabla 5 se muestran la media, desviación estándar y porcentaje de los parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos de la población estudiada según el sexo, la cual está constituida por 133 mujeres y 70 varones.

Tabla 5: Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de la población.

Parámetros	Población General n (203)	Masculino n (70)	Femenino n (133)	Valores de referencia OMS
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 ± 5,01	< 25,0 kg/m ²
ICC	0,89 ± 0,11	0,94 ± 0,10	0,88 ± 0,11*	M <1; F < 0,80
PAS (mmHg)	125,92 ± 19,58	128,74 ± 22,78	124,49 ± 17,68	< 120mmHg
PAD (mmHg)	71,57 ± 10,75	72,12 ± 11,90	71,30 ± 10,17	< 80mmHg
Glucosa (mg/dL)	106,26 ± 27,81	103,41 ± 22,67	107,95 ± 30,13	< 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 (%)	23,2	14,0	27,5*	-
Sobrepeso y obesidad (%)	68,5	67,2	69,2	-
Diabetes tipo 2 (%)	17,2	17,1	17,3	-
Hipertensión (%)	41,0	41,3	40,8	-
Síndrome Metabólico (%)	64,9	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 con U de Mann-Whitney entre sexos

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

3.2 Análisis genético: frecuencias alélicas y genotípicas

De acuerdo a los resultados obtenidos los alelos y genotipos más frecuentes de los polimorfismos estudiados son: G y G/A para la variante R219K, y C y C/T para la variante R230C (Tabla 6).

Tabla 6: Frecuencias alélicas y genotípicas.

Polimorfismo	Alelos/ genotipos	N (%)
R219K	G	247 (61)
	A	159 (39)
	G/G	80 (39)
	G/A	87 (43)
	A/A	36 (18)
R230C	C	355 (87)
	T	51 (13)
	C/C	156 (77)
	C/T	43 (21)
	T/T	4 (2)

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

Los dos polimorfismos analizados presentaron equilibrio de Hardy Weinberg ($p = 0,18$ para R219K y $p = 0,53$ para R230C).

3.3 Asociación de los polimorfismos del gen *ABCA1* con síndrome metabólico

En las tablas 7 y 8 se puede observar la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas de los dos polimorfismos en personas con o sin SM; y en las tablas 9 y 10 se encuentran los valores de OR

Tabla 7: Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo R219K según SM.

Alelos/ genotipos R219K	Con SM n (%)	Sin SM n (%)
G	148 (60)	78 (51)
A	100 (40)	66 (49)
G/G	50 (40,3)	24 (35,8)
G/A	48 (38,7)	34 (50,7)
A/A	26 (21,0)	9 (13,4)

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

Tabla 8: Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo R230C según SM.

Alelos/ genotipos R230C	Con SM n (%)	Sin SM n (%)
C	224 (90)	112 (84)
T	24 (10)	22 (16)
C/C	102(82,3)	46 (68,7)
C/T	19(15,3)	20 (29,9)
T/T	3 (2,4)	1 (1,5)

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

Al evaluar la asociación de los polimorfismos con el síndrome metabólico mediante OR no se encontraron valores significativos para ninguna de las variantes. Por el bajo número de individuos con genotipo T/T de la variante R230C se utilizó el modelo dominante, y en ambos casos los datos fueron ajustados por sexo, edad e IMC.

Tabla 9: Asociación de R219K con SM.

Genotipo	OR (I.C. 95 %)
G/G	1
G/A	0,61 (0,231 - 1,613)
A/A	0,45 (0,174 - 1,182)

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

Tabla 10: Asociación de R230C con SM.

Genotipo	OR (I.C. 95 %)
C/C	1
C/T T/T	0,497 (0,228 - 1,084)

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

3.4 Correlación de los polimorfismos de *ABCA1* con parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos

En las tablas 11 y 12 se muestran los valores de los parámetros que conforman el perfil bioquímico, clínico y antropométrico con relación a los genotipos de los polimorfismos R219K y R230C en el total de la población estudiada. Los individuos con el genotipo A/A del polimorfismo R219K presentaron menor porcentaje de obesidad respecto del resto de individuos; sin embargo, al ajustar los datos por edad y sexo esta significancia se pierde.

Tabla 11: Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos según genotipos de R219K.

PARAMETROS	GENOTIPOS		
	G/G (80)	G/A (87)	A/A (36)
Edad (años)	70,50±11,32	71,68±12,94	67,71±9,94
IMC (kg/m ²)	27,53±4,81	27,22±4,78	27,09±4,68
PAS (mm/Hg)	125,23±17,27	125,62±22,23	128,12±17,84
PAD (mm/Hg)	72,03±11,14	71,10±10,75	71,74±10,15
HDL (mg/dL)	48,79±17,94	53,53 ±19,35	53,99±19,84
LDL (mg/dL)	85,12±46,27	88,15±39,30	93,64±51,77
TG(mg/dL)	177,39±87,57	168,65±78,91	179,38±101,19
CT (mg/dL)	168,60±49,34	169,40±42,94	177,20±56,99
Glucosa (mg/dL)	104,56±25,23	106,03±30,00	110,59±28,09
Obesidad (%)	20,9	32,0	8,6*
Obesidad-Sobrepeso (%)	68,6	67,1	71,4
Hipertensión (%)	43,8	37,0	44,1
Diabetes tipo 2 (%)	17,5	14,9	22,2
Síndrome Metabólico (%)	67,6	58,5	74,3

Los datos representan la media y desviación estándar de los distintos parámetros bioquímicos analizados según el genotipo. IMC = índice masa corporal; 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*-valué calculado con la prueba de Kruskal-Wallis entre genotipos G/A y A/A. * Valor de *p* < 0,05.

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

Tabla 12: Parámetros bioquímicos, antropométricos y clínicos según genotipos de R230C.

PARAMETROS	GENOTIPOS	
	C/C (156)	C/T – T/T (47)
Edad (años)	70,81±11,32	69,22±13,98
IMC (kg/m ²)	27,18±4,58	27,83±4,92
PAS (mm/Hg)	126,98±19,28	122,49±20,97
PAD (mm/Hg)	71,60±11,02	71,69±10,20
HDL (mg/dL)	51,19±17,30	56,43±22,78
LDL (mg/dL)	89,96±45,99	84,11±38,57
TG (mg/dL)	177,41±83,57	145,60±56,44
CT (mg/dL)	173,65±51,48	161,42±30,87
Glucosa (mg/dL)	107,39±28,99	103,11±24,19
Obesidad (%)	23,0	23,7
Obesidad –Sobrepeso (%)	68,1	70,0
Hipertensión (%)	42,8	34,9
Diabetes tipo 2 (%)	16,7	19,1
Síndrome Metabólico (%)	68,9	51,2

Los datos representan la media y desviación estándar de los distintos parámetros bioquímicos analizados según el genotipo. IMC = índice masa corporal; 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*-valué calculado con la prueba U de Mann-Whitney. * *p* < 0,05.

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

DISCUSIÓN

El SM es una alteración que conlleva un elevado riesgo cardiovascular, un elevado grado de morbimortalidad, y con gran relevancia epidemiológica ya que conlleva a un grave problema sanitario por relacionarse con el incremento en las prevalencias de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Sosa, 2015; IDF, 2005)

La prevalencia del SM oscila entre el 20 y 25 % de la población adulta a nivel mundial, y este valor va aumentando progresivamente con la edad (Castelo, et al., 2011). En Europa el SM se aproxima al 23 % en varones y al 12 % en mujeres con una edad comprendida entre los 40 y 55 años, excluyendo a la población diabética (Wassermann y Grosso, 2013). La epidemiología en América Latina alcanza niveles alarmantes, como por ejemplo en México se indica una prevalencia del 42,3 % en los adultos mayores de 20 años (Carranza y López, 2008); en estados aleñados a nuestro país como en Chile se indica una prevalencia del 38,8 % en varones y el 34,9 % en mujeres (Valenzuela, et al., 2010), en un estudio realizado en Perú a personas de 40 a 49 años de edad se encontró una prevalencia del 29,9 % en mujeres y del 23,1 % en varones (Pajuelo y Sánchez, 2007), en la población colombiana se evidenció una prevalencia del 32,9 % en personas cuyas edades oscilan de 22 a 47 años (Pinzón, et al., 2007).

En este estudio, realizado en personas lojanas, se encontró una frecuencia de SM del 64,92 %, con predominio en el sexo femenino (68,3 %, frente a 58,5 % en varones), estos resultados son próximos a los reportados en ENSANUT en el 2012 para el Ecuador, en los que se indica que el SM tiene una frecuencia del 57,2 % en mujeres y 48,4 % en varones (Freire, et al., 2013), indicándose también mayor frecuencia en el sexo femenino. En la vecina ciudad de Cuenca se ha reportado esta misma tendencia con una mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres (37,4 % para mujeres y 34,7 % para varones) (Inga y Vega, 2007).

Factores relacionados con SM como obesidad, hipertensión y diabetes se encontraron en el presente estudio con valores de 23,2 %, 41 % y 17,2 %, respectivamente. Estos datos son cercanos a los reportados para América Latina, donde la prevalencia de obesidad es del 23 %, hipertensión arterial entre un 20 y 30 % para la población adulta, y diabetes tipo 2 con una prevalencia de 15,7 % (SANOFI, 2000; OMS, 2017; Armas, et al., 2006).

El SM es una entidad poligénica y multifactorial (Groop y Orho-Melander, 2001), por lo tanto su presencia se relaciona con la convergencia de factores genéticos que se ven potenciados por factores adquiridos, como el exceso de grasa corporal y la escasez de actividad física, principalmente (Gimeno, et al., 2005). Entre los genes relacionados con el SM está el gen *ABCA1*, en el cual se han descrito polimorfismos relacionados con diversos parámetros bioquímicos que están estrechamente ligados a la fisiopatología de la enfermedad (Alegria, et al., 2008).

Según la base de datos de SNP del National Center for Biotechnology Information (NCBI) (SNPdb) la frecuencia del alelo A del polimorfismo R219K en población americana es del 0,35, siendo esto aproximado a lo encontrado en el presente estudio en el que se encontró una frecuencia de 0,39. Este polimorfismo según Ma, et al., (2011) se presenta con una alta frecuencia en poblaciones asiáticas 0,40 y se asocia a un mayor nivel de HDL, así como también a un menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria CAD. Clee, et al., (2001) indica que la variante K constituye un factor de protección para enfermedades cardiovasculares, mostrando que está asociado con disminución de los niveles de triglicéridos, aumento de los niveles de HDL y disminución en la enfermedad cardiovascular; en el mismo sentido, el estudio realizado por Mokuno, et al. (2015) indica que los portadores del genotipo A/A presentan una concentración significativamente mayor de HDL en comparación con aquellos con el genotipo G/G en población japonesa; sin embargo, estos efectos no se mantienen en todos los estudios, tal es el caso de Lopez, (2007), Villareal, et al., (2007), que al igual que en el presente estudio, no se observaron diferencias significativas en los parámetros bioquímicos y/o clínicos relacionados con este polimorfismo.

Acuña, et al., (2010), menciona que el polimorfismo R230C está presente en poblaciones con componente amerindio, siendo en ellas donde se encuentran las mayores frecuencias, tal es el caso de las poblaciones Yaqui, Maya, Apalai, Kichwa y Guarani en las que se han reportado frecuencias de 0,21, 0,20, 0,16, 0,12 y 0,02, respectivamente. En este trabajo, el alelo T del polimorfismo R230C mostro una frecuencia 0,13, resultados similares a los reportados en población mestiza mexicana en la que se indica una frecuencia de 0,1 (Villareal, et al., 2007; Medina, et al., 2013; Jacobo-Albavera, et al., 2015). Villareal ,et al., (2007) en sus investigaciones indica que la variante R230C está asociada a la disminución de los niveles de las lipoproteínas de alta densidad, apolipoproteína AI, al riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, obesidad y síndrome metabólico en población

mexicana, y en la población infantil además se encontró relación con niveles altos de triglicéridos (Gamboa-Melendez, et al., 2015), mas, en el presente estudio no se encontró relación del polimorfismo con SM ni parámetros relacionados.

Los efectos reportados para los polimorfismos no siempre son consistentes en todas las poblaciones, especialmente cuando se trata de enfermedades multifactoriales, en las cuales la interacción de factores genéticos y ambientales son complejos (Tuomisto, et al., 2005); ya que el SM se considera un padecimiento poligénico la influencia de varios genes como reguladores de lipólisis, termogénesis, metabolismo de la glucosa, entre otros pueden influir en su desarrollo (Alonzo, 2006; Civeira, et al., 2004; Serrano, 2005), y además verse modulados por factores ambientales relacionados con los hábitos/estilos de vida como el exceso en la ingesta calórica, baja actividad física, exceso de grasas saturadas, dieta con bajo contenido en fibra, excesivo consumo de alcohol y tabaquismo (Martin, et al., 2007; Nettleton, et al., 2007).

CONCLUSIONES

- ✓ Se determinó una frecuencia de 64,9 % de Síndrome Metabólico en la población estudiada, afectando mayormente al sexo femenino.
- ✓ Se encontró una frecuencia de 0,35 para la variante R219K y de 0,13 para la R230C.
- ✓ No se encontró relación entre los polimorfismo con síndrome metabólico en la población estudiada.

RECOMENDACIONES

El presente estudio nos permite evaluar la presencia de polimorfismos del gen *ABCA1* en población lojana, ya que esto nos proporciona información para el desarrollo de nuevos estudios de investigación, así como también al desarrollo de programas de prevención y tratamiento para las enfermedades no transmisibles como el síndrome metabólico. Cabe recalcar que en la presente investigación se encontró una asociación mínima entre el genotipo A/A del polimorfismo R219K con obesidad, es por ello que se podría hacer una evaluación más exhaustiva de esta variante, incluyendo información sobre la dieta, el ejercicio y otros factores ambientales.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña-Alonzo, V., Flores-Dorantes, T., Kruit, J. K., Villarreal-Molina, T., Arellano-Campos, O., Hunemeir, T., ... Colaboradores, O. (2010). A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans, *19*(14), 2877–2885. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddq173>
- Aguilar-Salinas, C. A., Canizales-Quinteros, S., Rojas-Martínez, R., Mehta, R., Rodríguez-Guillén, R., Ordoñez, M. L., ... Tusié-Luna, M. T. (2011). The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: A population based nation wide study, *216*, 146–150. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.049>
- Alegría Ezquerro, E., Castellano Vázquez, J. M., & Alegría Barrero, A. (2008). Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Revista Española de Cardiología*, pp. 752–764. Elsevier Masson SAS. <http://doi.org/10.1157/13123996>
- Aliaga, E., Tello, T., Varela, L., & Ortiz, P. (2014). Frecuencia de síndrome metabólico en adultos mayores del Distrito de San Martín de Porres de Lima, Perú según los criterios de ATP III y de la IDF, 142–148.
- Alonso AA. Síndrome Metabólico. (2005) Disponible en: www.fisterra.com/guias2/Smetabolico.asp
- Arjona, R., Herrera, L., Sumarraga, C., & Alcocer, M. (2014). Asociación entre el índice de masa corporal y el perfil de lípidos en niños y adolescentes mexicanos con obesidad: un análisis retrospectivo, *71*(2), 88–94.
- Armas, M. J., Armas, M. C., & Hernández, R. (2006). La hipertensión en Latinoamérica, *1*, 10–17.
- Bello, B., Sánchez, G., Ferreira, A., Báez, E., Fernández, J., & Achiong, F. (2012). Síndrome Metabólico: un problema de salud con múltiples definiciones. *Revista Médica Electrónica*, *34*(2), 199–213. <http://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.11.008>
- Bungert, S., Molday, L. L., & Molday, R. S. (2001). Membrane Topology of the ATP Binding Cassette Transporter ABCR and Its Relationship to ABC1 and Related ABCA Transporters, *276*(26), 23539–23546. <http://doi.org/10.1074/jbc.M101902200>
- Cameron AJ, Shaw, JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2004;*33*:351-75.
- Castelo, L., Domínguez, Y., Trimiño, A., & De Armas, Y. (2011). Epidemiología y prevención del síndrome metabólico. *Revista Cubana de Higiene Y Epidemiología*, *50*(2), 250–256. Retrieved from <http://scielo.sld.cu>
- Civeira Murillo F, Meriño Ibarra E, Mozata Duarte J, Pinillo Lopez Oliva JA. Síndrome Metabólico. *Medime* 2004; *9*(18): 1131-39.

- Clee, S. M., Zwinderman, A. H., Engert, J. C., Zwarts, K. Y., Molhuizen, H. O., Roomp, K., ... Hayden, M. R. (2001). Common genetic variation in {ABCA1} is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation*, 103(9), 1198–1205.
- Cuchel, M., Katz-Lund, S., Llera-Moya, M., Millar, S., Chang, D., Fuki, I., ... Rader, D. (2011). Pathways by which reconstituted HDL mobilizes free cholesterol from whole body and from macrophages. *NIH Public Access*, 30(3), 526–532. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.196105.Pathways>
- Definición mundial de consenso para el síndrome metabólico. (2005). *Revista Panamericana de Salud Pública*, 18(6), 451–454. <http://doi.org/10.1590/S1020-49892005001000013>
- Diabetes Mellitus : Situación Actual.* (2000).
- Diaz E. Síndrome X o Síndrome Metabólico. Salud Actual [on line] 2005 [fecha de acceso 12 de diciembre de 2006]. URL disponible en: <http://www.saludactual.cl/obesidad/sindromex.php>
- Espinosa, L. (2010). Evaluación de la variante R230C del gen ABCA1 en personas de la etnia Saraguro-Loja.
- Espinosa, M., Yaruquí, K., Espinosa, F., & Ordóñez, V. (2014). Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en trabajadores universitarios de Loja-Ecuador. *Medicina (Guayaquil)*, 3(18), 173–176.
- Fielding, P. E., Nagao, K., Hakamata, H., Chimini, G., Fielding, C. J., Francisco, S., & Luminy, I. D. M. (2000). A Two-Step Mechanism for Free Cholesterol and Phospholipid Efflux from Human Vascular Cells to Apolipoprotein A-1 †, 14113–14120.
- Fitzgerald, M. L., Mendez, A. J., Moore, K. J., Andersson, L. P., Panjeton, H. A., & Freeman, M. W. (2001). ATP-binding Cassette Transporter A1 Contains an NH 2 -terminal Signal Anchor Sequence That Translocates the Protein ' s First Hydrophilic Domain to the Exoplasmic Space *, 276(18), 15137–15145. <http://doi.org/10.1074/jbc.M000474200>
- Freire, W., Ramirez, M., Belmont, P., Mendieta, M., Silva, K., Romero, M., Saenz, K., Piñeiros, P., Gómez, L. & Monge, R. (2013). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.
- Freire, W. ., Ramírez, M. J., Belmont, P., Mendieta, M. J., Silva, M. K., & Romero, N., et al. (2013). *ENSANUT_2011-2013. Resumen Ejecutivo* (Vol. 1). Retrieved from <http://www.unicef.org/ecuador/esanut-2011-2013.pdf>
- Gamboa-Melendez, M., Galindo-Gomez, C., Juarez-Martinez, L., Gomez, F. E., Diaz-Diaz, E., Avila-Arcos, M., & Avila-Curiel, A. (2015). Novel Association of the R230C Variant of the ABCA1 Gene with High Triglyceride Levels and Low High-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Mexican School-age Children with High Prevalence of Obesity. *Archives of Medical Research*, 46(6), 495–501. <http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.07.008>
- George, A. M., & Jones, P. M. (2012). Perspectives on the structure e function of ABC transporters: The Switch and Constant Contact Models. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 109(3), 95–107. <http://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2012.06.003>

- Gimeno, M., Martínez, C., Calleja, I., & Casasnovas, J. (2005). Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos*, 5(D), 3D–10D. [http://doi.org/10.1016/S1131-3587\(05\)74114-5](http://doi.org/10.1016/S1131-3587(05)74114-5)
- Groop, L., & Orho-Melander, M. (2001). The dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 250(2), 105–120. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00864.x>
- Guarnizo, J. (2016). “*Síndrome Metabólico en Personas con Obesidad Abdominal en el Personal Administrativo del Gobierno Autónomo Descentralizado del Cantón Loja*.” Universidad Nacional de Loja.
- Guevara-Cruz, M., Tovar, A. R., Larrieta, E., Canizales-Quinteros, S., & Torres, N. (2010). Increase in HDL-C concentration by a dietary portfolio with soy protein and soluble fiber is associated with the presence of the ABCA1R230C variant in hyperlipidemic Mexican subjects. *Molecular Genetics and Metabolism*, 101(2–3), 268–272. <http://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.08.007>
- Guía Síndrome Metabólico*. (2009).
- IDF: International Diabetes Federation, Congreso 2005.
- Inga, M., & Vega, H. (2007). *Prevalencia de Síndrome Metabólico y factores de riesgo asociados en trabajadores y empleados del hospital Vicente Corral Moscoso 2006*. Universidad de Cuenca. Retrieved from <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/26543/1/tesis.pdf>
- Jacobo-Albavera, L., Posadas-Romero, C., Vargas-Alarcón, G., Romero-Hidalgo, S., Posadas-Sánchez, R., González-Salazar, M. del C., ... Villarreal-Molina, T. (2015). Dietary fat and carbohydrate modulate the effect of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) R230C variant on metabolic risk parameters in premenopausal women from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study. *Nutrition & Metabolism*, 12(1), 45. <http://doi.org/10.1186/s12986-015-0040-3>
- Kastelein, J. & Hayden, M. (2001). Common genetic ariation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a mdified risk for coronary artery disease. *Circulation*. 103:1198-205
- Lopez, L. (2007). *Determinantes genéticos de los niveles plasmáticos de colesterol HDL en población prepuberal*. Universidad Autonoma de Madrid.
- Ma, X., Liu, J., & Song, Z. (2011). Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 215(2), 428–434. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.008>
- Madrigal, J & Lopez, S. (2008). El síndrome metabólico en México. *Med Int Mex* 24(4):251-61.
- Meer, G. Van. (2011). Dynamic Transbilayer Lipid Asymmetry. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 1–12.
- Meigs JB, D, Agostino RB, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. (1997). Risk variable clustering in the insulin resistance síndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes*; 46:1594-1600
- Mokuno, J., Hishida, A., Morita, E., Sasakabe, T., Hattori, Y., Suma, S., & Okada, R. (2015). Density lipoprotein cholesterol levels in a large Japanese

- population : cross-sectional data from the Daiko Study, 62(6), 543–549.
- Nagao, K., Tomioka, M & Ueda, K. (2011). Function and regulation of ABCA1 – membrane meso-domain organization and reorganization. *The Febs Journal*. Japon.
- Oram, J. F., & Heinecke, J. A. Y. W. (2005). ATP-Binding Cassette Transporter A1: A Cell Cholesterol Exporter That Protects Against Cardiovascular Disease, (8), 1343–1372. <http://doi.org/10.1152/physrev.00005.2005>.
- Oram, J. F., & Yokoyama, S. (1996). Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids, 37, 2473–2491.
- Osier, M. V., Cheung, K. H., Kidd, J. R., Pakstis, A. J., Miller, P. L., & Kidd, K. K. (2002). ALFRED: An allele frequency database for anthropology. *American Journal of Physical Anthropology*, 119(1), 77–83. <http://doi.org/10.1002/ajpa.10094>
- Pajuelo, J., & Sánchez, J. (2007). El síndrome metabólico en adultos, en el Perú. *Anales de La Facultad de Medicina*, 68(1), 38–46. Retrieved from http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832007000100005
- Pinzón, J. B., Serrano, N. C., Díaz, L. A., Mantilla, G., Velasco, H. M., Martínez, L. X., ... Moreno, D. (2007). Impacto de las nuevas definiciones en la prevalencia del síndrome metabólico en una población adulta de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica*, 27(2), 172. <http://doi.org/10.7705/biomedica.v27i2.213>
- Pou, J., Rebollo, A., & Alegret, M. (2007). El monocito/macrofago como diana terapeutica en la aterosclerosis. *Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis*, 19(2), 92–108. [http://doi.org/10.1016/S0214-9168\(07\)74180-3](http://doi.org/10.1016/S0214-9168(07)74180-3)
- Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607
- Santamarina-Fojo, S., Peterson, K., Knapper, C., Qiu, Y., Freeman, L., Cheng, J. F., ... Brewer, H. B. (2000). Complete genomic sequence of the human ABCA1 gene: analysis of the human and mouse ATP-binding cassette A promoter. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(14), 7987–7992.
- Schaefer, E. J., Anderson, D. W., Zech, L. A., Lindgren, F. T., Bronzert, T. B., Rubalcaba, E. A., & Brewer, H. B. (1981). Metabolism of high density lipoprotein subfractions and constituents in Tangier disease following the infusion of high density lipoproteins, 22(May 1978), 217–228.
- Serrano, M. (2005). El síndrome metabólico: ¿una versión moderna de la enfermedad ligada al estrés? *Revista Española de Cardiología*, 58(7), 768–771. <http://doi.org/10.1157/13077226>
- Singaraja, R., Brunham, L., Visscher, H., Kastelein, J., & Hayden, M. (2003). Efflux and atherosclerosis: The clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(8), 1322–1332. <http://doi.org/10.1161/01.ATV.0000078520.89539.77>
- Srinivasan, S., Li, S., Chen, W., Boerwinkle, E. & Berenson, G. (2003). R219K Polymorphism of the ABCA1 Gene and Its Modulation of the Variations in

Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglycerides Related to Age and Adiposity in White Versus Black Young Adults. *Metabolism*. 52 (7): 930-4.

- Sosa, V. M. (2015). Frecuencia de Síndrome Metabólico en Consultantes de Centros de Salud de Atención Primaria de la Zona Noreste de la Ciudad de Córdoba Capital. *Universidad Nacional de Córdoba*, 1542, 33–36. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Stern, M., Williams, K. & Gonzalez-Villalpando, C. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 27:2676 –2681
- Tuomisto TT, Binder BR, Ylä-Herttuala S. (2005). Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research. *Ann Med*.
- Valenzuela, A., Maíz, A., Margozzini, P., Ferreccio, C., Rigotti, A., Olea, R., & Arteaga, A. (2010). Prevalencia de síndrome metabólico en población adulta Chilena: Datos de la Encuesta Nacional de Salud 2003. *Revista Médica de Chile*, 138(6), 707–714. <http://doi.org/10.4067/S0034-98872010000600007>
- Vaughan, A. M., Tang, C., & Oram, J. F. (2009). ABCA1 mutants reveal an interdependency between lipid export function , apoA-I binding activity , and Janus kinase 2 activation, *50*, 285–292. <http://doi.org/10.1194/jlr.M800366-JLR200>
- Vedhachalam, C., Duong, P. T., Nickel, M., Nguyen, D., Dhanasekaran, P., Saito, H., ... Phillips, M. C. (2007). Mechanism of ATP-binding Cassette Transporter A1-mediated Cellular Lipid Efflux to Apolipoprotein A-I and Formation of High Density Lipoprotein Particles *, *282(34)*, 25123–25130. <http://doi.org/10.1074/jbc.M704590200>
- Vélez, M., & Ruiz, E. (2009). “ *Prevalencia De Síndrome Metabólico En El Personal De Auxiliares De Enfermería Del Hospital Isidro Ayora De Loja Periodo Marzo – Septiembre 2009 .*”
- Villarreal-Molina, M. T., Aguilar-Salinas, C. A., Rodríguez, M., Riaño, D., Villalobos-Comparan, M., Coral-Vazquez, R., ... Group, S. (2007). The ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant Affects HDL Cholesterol Levels and BMI in the Mexican Population, *56(July)*, 1881–1887. <http://doi.org/10.2337/db06-0905>.
- Villarreal-Molina, M., Flores, M., Arellano, O., Villalobos, M., Rodríguez, M., Miliar, A., Huertas, A., Menjivar, M., Romero, S., Wachter, N., Tusié-Luna, M., Cruz, M., Aguilar-Salinas, C., Canizales, S. (2008). Association of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant With Early-Onset Type 2 Diabetes in a Mexican Population. *Diabetes*, 57, 509-513.
- Wassermann, A., & Grosso, C. (2013). Síndrome Metabólico Definición del síndrome metabólico Introducción. *Fundación Para El Estudio, La Prevención Y El Tratamiento de La Enfermedad Vasculat Aterosclerótica*, 2–18.
- Vindas G. Síndrome Metabólico. *Rev Med Costa Rica y Centro América*. 2006;LXIII(575):77-9

Yvan-Charvet, L., Wang, N., & Tall, A. R. (2011). The role of HDL, ABCA1 and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses Laurent. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30(2), 139–143. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179283>.