



**UNIVERSIDAD TECNICA PARTICULAR DE LOJA**

*La Universidad Católica de Loja*

**ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA**

TITULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

**Estudio del polimorfismo rs1695 del gen *GSTP1* en población lojana y su asociación a alteraciones metabólicas**

TRABAJO DE TITULACIÓN

**AUTOR:** Vivanco Torres, María Cristina

**DIRECTORA:** Arévalo Jaramillo, Ana Paulina, Mgtr.

**LOJA – ECUADOR**

**2018**



*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>*

2018

## **APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Magíster.

Ana Paulina Arévalo Jaramillo.

### **DOCENTE DE LA TITULACIÓN**

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: “Estudio del polimorfismo rs1695 del gen *GSTP1* en población lojana y su asociación a alteraciones metabólicas”, realizado por Vivanco Torres María Cristina ha sido orientado y revisado durante su ejecución por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, marzo de 2018.

f).....

## DECLARACIÓN DE AUDITORIA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo Vivanco Torres María Cristina declaro ser autor (a) del presente trabajo de titulación: Estudio del polimorfismo rs1695 del gen *GSTP1* en población lojana y su asociación a alteraciones metabólicas, de la Titulación de Bioquímica y Farmacia, siendo Mgtr. 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).....

Autor: Vivanco Torres María Cristina

Cedula: 1106029000

## DEDICATORIA

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”. Mahatma Gandhi*

Quiero dedicar mi tesis primeramente a Dios por haberme dado la vida, por brindarme salud y a pesar de las circunstancias darme la fuerza y vitalidad para seguir formándome profesionalmente.

A mis padres por ser el pilar fundamental de mi vida, por cuidarme, guiarme y darme todo su amor siempre en cada paso desde pequeña. A mis hermanos Bolívar, Elvis, Rafael, Isabel y José David que han estado a mi lado; por apoyarme siempre, por sostenerme y darme fuerzas cada vez que los necesito. A mi tía Verónica por mimarme, por compartir momentos significativos conmigo y por estar siempre dispuesta a escucharme.

Quiero dedicar este trabajo también a mis sobrinos Amanda, Daniel, Gabriel y Victoria quienes con su cariño llenan mi vida de alegría y son la luz de mis ojos.

## **AGRADECIMIENTO**

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fe y fortaleza para seguir siempre adelante; mi Dios, por darme la oportunidad de cumplir una de mis metas y por permitirme compartir los momentos más felices de mi vida con mi familia y amigos.

Quiero agradecer a mis padres por darme la oportunidad de formarme profesionalmente y por apoyarme espiritual y económicamente. A mi familia por formar parte de mi vida y por acompañarme en cada paso de mi formación.

Agradezco también a mis amigos que son mis hermanos del corazón por ayudarme a crecer cada día como persona y por estar presentes en todos los momentos importantes de mi vida.

Debo agradecer de manera muy especial y sincera a la directora de mi tesis la Mgtr. Ana Paulina Arévalo por aceptarme en su grupo de trabajo del Laboratorio de Genética Humana. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiarme siempre han sido indispensables. Todas las actividades que he realizado han estado enmarcadas en su orientación y su rigurosidad que a la vez han sido la clave para poder culminar este trabajo. A los integrantes del tribunal revisor, Dra. Natalia Bailón y Mgtr. Gabriela Cevallos por sus sugerencias y por guiarme en el desarrollo de este trabajo de investigación.

Agradezco a la Universidad Técnica Particular de Loja ya que gracias a la calidad y calidez que poseen cada uno de los docentes en la enseñanza he podido formarme durante estos cinco años en algo que tanto me apasiona como lo es mi carrera profesional.

## INDICE DE CONTENIDOS

|   |         |
|---|---------|
| APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....  | ...ii   |
| DECLARACIÓN DE AUDITORIA Y CESIÓN DE DERECHOS .....   | ...iii  |
| DEDICATORIA .....   | ...iv   |
| AGRADECIMIENTO .....  | ...v    |
| INDICE DE CONTENIDOS .....  | ...vi   |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....   | ...viii |
| ÍNDICE DE TABLAS .....  | ...ix   |
| RESUMEN .....   | ...1    |
| ABSTRACT .....  | ...2    |
| INTRODUCCIÓN .....  | ...3    |
| CAPITULO I: MARCO TEORICO .....   | ...5    |
| 1.1 Alteraciones Metabólicas .....  | ...6    |
| 1.2 Estrés Oxidativo.....   | ...8    |
| 1.3 Glutación S-transferasas.....   | ...10   |
| 1.4 Glutación S-transferasa P 1 (GSTP1).....  | ...12   |
| 1.5 Polimorfismo Ile105Val (rs1695) de <i>GSTP1</i> .....   | ...12   |
| CAPITULO II: DISEÑO METODOLÓGICO.....   | ...14   |
| 2.1 Fin del Proyecto.....   | ...15   |
| 2.2 Propósito del Proyecto.....   | ...15   |
| 2.3 Componente del Proyecto.....  | ...15   |
| 2.4 Población.....  | ...16   |
| 2.5 Parámetros Bioquímicos y Antropométricos.....   | ...16   |
| 2.6 Extracción de ADN y Genotipado.....   | ...16   |
| 2.7 Análisis Estadístico.....   | ...17   |
| CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....   | ...18   |
| 3.1 Resultados.....   | ...19   |
| 3.1.1 Características de la Población.....  | ...19   |
| 3.1.2 Análisis Genético: Frecuencias Alélicas y Genotípicas.....  | ...19   |
| 3.1.3 Análisis del polimorfismo Ile105Val del gen <i>GSTP1</i> (rs1695) con alteraciones metabólicas.....                           | ...20   |
| 3.1.4 Análisis del polimorfismo Ile105Val (rs1695) del gen <i>GSTP1</i> con parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos..... | ...21   |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 3.2 Discusión .....  | 22 |
| CONCLUSIONES.....    | 25 |
| RECOMENDACIONES..... | 26 |
| BIBLIOGRAFÍA .....   | 27 |



## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Esquema de los factores que desencadenan alteraciones metabólicas. ....  | 8  |
| <b>Figura 2.</b> Relación entre la producción de radicales libres, el estrés oxidativo y el desarrollo de múltiples enfermedades relacionados con la variación genética. .... | 9  |
| <b>Figura 3.</b> Electroforesis en gel de agarosa del producto de PCR digerido con la enzima BsmA1. ....  | 17 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabla 1.</b> Parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos de la población estudiada. ...                            | 19 |
| <b>Tabla 2.</b> Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1. ....                            | 20 |
| <b>Tabla 3.</b> Evaluación del polimorfismo rs1695 y alteraciones metabólicas. ....  | 20 |
| <b>Tabla 4.</b> Evaluación del polimorfismo rs1695 y alteraciones metabólicas en el sexo masculino.<br>.....                 | 20 |
| <b>Tabla 5.</b> Parámetros bioquímicos/clínicos según el genotipo del polimorfismo Ile105Val en<br>población masculina. .... | 21 |

## RESUMEN

Las variaciones genéticas de las enzimas implicadas en la desintoxicación de los productos de oxidación celular pueden estar asociadas con la susceptibilidad a desarrollar diferentes tipos de enfermedades, entre las cuales están la diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, entre otras. Glutación S-transferasa P (GSTP1) es una enzima con un papel importante en la desintoxicación de ciertos compuestos tóxicos para la célula; el polimorfismo Ile105Val (rs1695, A/G) del gen que codifica esta enzima se relaciona con la disminución en la actividad enzimática, y se lo ha asociado al desarrollo de diversas alteraciones metabólicas en algunas poblaciones. El presente trabajo tiene por objeto estudiar el polimorfismo Ile105Val de *GSTP1* y evaluar su asociación a síndrome metabólico o alteraciones relacionadas, en población lojana. Del estudio se determinó una frecuencia del 60% para el alelo G en la población, encontrándose además un incremento significativo en los valores de triglicéridos en portadores masculinos de este alelo ( $p=0.034$ ); al evaluar la relación del polimorfismo con síndrome metabólico, se encontró una relación significativa con la enfermedad (OR 2,816, IC 1,081 -7,339) en el sexo masculino.

Palabras claves: Desintoxicación, Glutación S-transferasa P, polimorfismo, compuestos tóxicos.

## ABSTRACT

The genetic variations of the enzymes involved in the detoxification of cellular oxidation products may be associated with the susceptibility to develop different types of diseases, among which are diabetes mellitus type 2, obesity, hypertension, metabolic syndrome, among others. Glutathione S-transferase P (GSTP1) is an enzyme with an important role in the detoxification of certain compounds toxic to the cell; the Ile105Val polymorphism (rs1695, A / G) of the gene that encodes this enzyme is related to the decrease in enzymatic activity, and has been associated with the development of various metabolic alterations in some populations. The aim of this research was to study the Ile105Val polymorphism of GSTP1 and to evaluate its association with metabolic syndrome or related alterations in the Loja population. From the study, a frequency of 60% was determined for the G allele in the population, and there was also a significant increase in triglyceride values in male carriers of this allele ( $p = 0.034$ ); When evaluating the relationship of the polymorphism with metabolic syndrome, a significant relationship was found with the disease (OR 2,816 CI 1.081-7.339) in the male sex.

Key words: Detoxification, Glutathione S-transferase P, polymorphism, toxic compounds.

## INTRODUCCIÓN

El sistema de enzimas Glutación S-transferasas (GST) se encuentra en todos los organismos eucariotas, y es una familia de enzimas metabólicas de fase II que catalizan la conjugación del glutatión reducido (GSH) con una variedad de compuestos electrofílicos endógenos y exógenos, incluyendo varios carcinógenos y algunos fármacos quimioterapéuticos, reduciendo la reactividad de los compuestos y haciéndolos solubles en agua para favorecer su eliminación; estas enzimas actúan como un mecanismo de defensa frente al estrés oxidativo para evitar daño a moléculas celulares como el ADN (Hayes, Flanagan, y Jowsey, 2005).

El *Glutación S-transferasa P (GSTP1)* es un gen polimórfico localizado en el cromosoma 11 y conformado por 7 exones, codifica el miembro *P* de la familia de enzimas glutatión transferasas, que desempeña un papel central en la inactivación de electrófilos tóxicos y carcinógenos (Cowell, Dixon, Pemble, Ketterer, y Taylor, 1988). Se ha identificado un sitio polimórfico en la secuencia de ADN codificante del gen, dada por una transición A → G en el nucleótido 313, traducándose en una sustitución de isoleucina por valina en la posición 105 (Ile 105 → Val 105) de la proteína; este polimorfismo causa una disminución de la función enzimática afectando el equilibrio oxidativo de las células (Board, Weeb, y Coggan, 1989) .

El estrés oxidativo (EO) es un estado de desequilibrio entre los pro-oxidantes y el sistema de defensa antioxidante celular, lo que provoca la oxidación del ADN, las proteínas y otros componentes celulares; y, constituye uno de los mecanismos que contribuyen a la patogénesis de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y complicaciones vasculares (Pereira et al., 2008). En la condición diabética, el estrés oxidativo perjudica la captación de glucosa en el músculo y tejido adiposo, además disminuye la secreción de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas (Matsuda y Shimomura, 2013). El estrés oxidativo también subyace a la fisiopatología de la hipertensión y la arterosclerosis, al afectar directamente a las células de la pared vascular (Nakazono et al., 1991).

Algunas investigaciones muestran que en la diabetes mellitus el estrés oxidativo desempeña un papel importante en el desarrollo de las complicaciones vasculares tanto macrovasculares como microvasculares, esta última categoría incluye enfermedades como neuropatía, nefropatía y retinopatía; el estrés oxidativo también se ha asociado con la apoptosis de las células gliales, causando así daño al sistema nervioso además de la pérdida neuronal en pacientes con diabetes mellitus (Stoian et al., 2015).

El síndrome metabólico (SM), alteración que se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, también se ha relacionado con un desequilibrio oxidativo a nivel celular. Existen estudios que indican que personas con síndrome metabólico tendrían una disminución en su capacidad antioxidante, lo que hace responsable al estrés oxidativo de importantes daños como la peroxidación lipídica, daño en las membranas celulares, daño del ADN y disfunción endotelial que se relacionan directamente con la obesidad, alteraciones cardíacas, endoteliales y renales de la enfermedad (González, Arpa, González, y Perez, 2009 ; y Saruwatari et al., 2013).

El presente estudio busca contribuir con información genética sobre el análisis del polimorfismo rs1695 del gen *GSTP1* en población lojana, evaluando su relación con alteraciones metabólicas de importancia clínica, especialmente síndrome metabólico; estos estudios aportan considerablemente en el conocimiento del componente genético poblacional y de las posibles susceptibilidades frente a enfermedades como un objetivo importante para el desarrollo de nuevas terapias y estrategias de prevención adecuadas.

## **CAPITULO I: MARCO TEORICO**

## 1.1 Alteraciones Metabólicas

La obesidad, el sobrepeso, la diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, son enfermedades que están interrelacionadas y que comparten mecanismos de aparición y evolución; su prevalencia crece alarmantemente por lo que se han considerado como factores de riesgo a nivel de salud pública en todo el mundo (Ezquerro, Vázquez, y Barrero, 2008). Se estima que alrededor del 20 al 25% de la población adulta mundial padece SM, lo que conlleva a tener un mayor riesgo de muerte, triplicando el riesgo de un evento cardiovascular y dando como resultado una mayor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (García y Alemán, 2014). En América Latina la prevalencia del SM oscila entre un 20 a 30%, dependiendo la raza, el sexo y los criterios que sean aplicados (International Diabetes Federation, 2013).

La obesidad es la enfermedad nutricional y multifactorial más frecuente en los países industrializados, se caracteriza por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, teniendo como resultado una progresiva acumulación anormal o excesiva de grasa (Sánchez, Jiménez, Fernández, y Sánchez, 2013). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad se determina considerando el índice de masa corporal (IMC), el cual corresponde a la relación entre el peso y la altura, de esta forma, las personas cuyo cálculo de IMC sea igual o superior a  $30 \text{ kg/m}^2$  se consideran obesas (OMS, 2017). La obesidad es un trastorno que generalmente comienza en la infancia, aparece en la edad adulta y da origen a muchos problemas de salud, factores genéticos y moleculares junto con circunstancias coadyuvantes como desencadenantes ambientales intervienen en su patogenia (Moreno, 2012).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica causada por alteraciones en la acción de la insulina en los tejidos periféricos. La hiperglucemia crónica, característica de esta enfermedad, puede generar lesión y disfunción de varios órganos, en especial los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y las arterias (Ezquerro et al., 2008). La Asociación Americana de Diabetes ha determinado algunos criterios para el diagnóstico de la DM2 como la determinación de la glucemia basal que supere los 126 mg/dl tras 12 horas de ayuno, glucemia mayor a los 200 mg/dl después de 2 horas de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa (ADA, 2010). Cifras de glucemia basal entre 100 y 126 mg/dl señalan el diagnóstico de glucemia basal anormal y entre 140 y 200 mg/dl de glucemia tras sobrecarga oral de glucosa indican intolerancia a la glucosa (Monnier, Colette, y Owens, 2008).

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo para DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV), caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina asociada con



trastornos de metabolismo de los carbohidratos y lípidos, cifras elevadas de presión arterial (PA) y obesidad. La Federación Internacional de la Diabetes (FID) propuso un criterio para el diagnóstico de SM, en el cual se considera que una persona padece SM si presenta: obesidad abdominal; sumada a dos de los siguientes componentes: aumento de triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dl), decremento de colesterol HDL ( $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 40$  mg/dl), incremento de la presión sanguínea (PA sistólica  $\geq 130$ , diastólica  $\geq 85$ ), elevación de la glucosa basal ( $\geq 100$  mg/dl, o previamente diagnosticados con DM2) (Martínez et al., 2006).

Estas enfermedades presentan alteraciones comunes entre sí, la resistencia a la insulina, tiene un vínculo común generando diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hipertensión, disfunción endotelial e inflamación por el desequilibrio en las citoquinas (Matsuda y Shimomura, 2013). La obesidad central determinada por el índice de cintura-cadera (ICC), que es una de las principales características del síndrome metabólico, y consiste en el aumento de adiposidad particularmente en depósitos viscerales, conlleva a un incremento de ácidos grasos libres y a la inhibición de la acción de la insulina (Coniglio, 2014). El efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas por los ácidos grasos a largo plazo se podría considerar como el nexo entre la obesidad, resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, es posible que estas alteraciones no conduzcan a esta anormalidad en la glucemia mientras no coexista una disfunción de las células beta pancreática, y por ello no todas las personas con síndrome metabólico desarrollan diabetes (Ezquerro et al., 2008, Escobedo et al., 2009).

Durante los últimos años la humanidad ha experimentado cambios en su entorno, su comportamiento y su estilo de vida, estos cambios han derivado en un incremento global en la incidencia de diabetes y obesidad. La carencia de ejercicio, el aumento de consumo de calorías, la globalización de la tecnología y el consumo de productos tóxicos son algunos factores que han contribuido a la aparición de estas alteraciones (Palacios, Durán, y Obregón, 2012).

La hipertensión arterial, la diabetes y el conjunto de signos y síntomas que conforman el denominado síndrome metabólico son altamente frecuentes en América Latina, estudios indican un 45% de SM en Argentina, 45.2% en México y 72% en Colombia (Calles, Domínguez, Trimiño, y Armas, 2012 y Escobedo et al., 2009). La prevalencia de estas alteraciones metabólicas aumenta con la edad, y es un poco más frecuente en mujeres; las diferencias que presentan los estudios en diversas poblaciones puede ser explicadas por la participación de diversos factores como son la raza, malnutrición materno infantil, cambio en el estilo de vida y envejecimiento de la población (Schnell y Dominguez, 2007). Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC), las alteraciones metabólicas

se encuentran entre las 10 primeras causas de muerte en el país, y en el 2014 se ha reportado en pacientes de 50 a 59 años una prevalencia de síndrome metabólico del 53.0% (INEC, 2014).

El síndrome metabólico se ha convertido en un serio problema de salud pública a nivel mundial y esto radica principalmente por el incremento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. La alta prevalencia de estas alteraciones es una realidad en los países industrializados como también en los países que están en vías de desarrollo, por ello es necesario identificar los factores que contribuyen a padecer este conjunto de alteraciones metabólicas que inciden directamente en la morbilidad y mortalidad de la población



**Figura 1.** Esquema de los factores que desencadenan alteraciones metabólicas.

**Fuente:** Ezquerria et al., 2008.

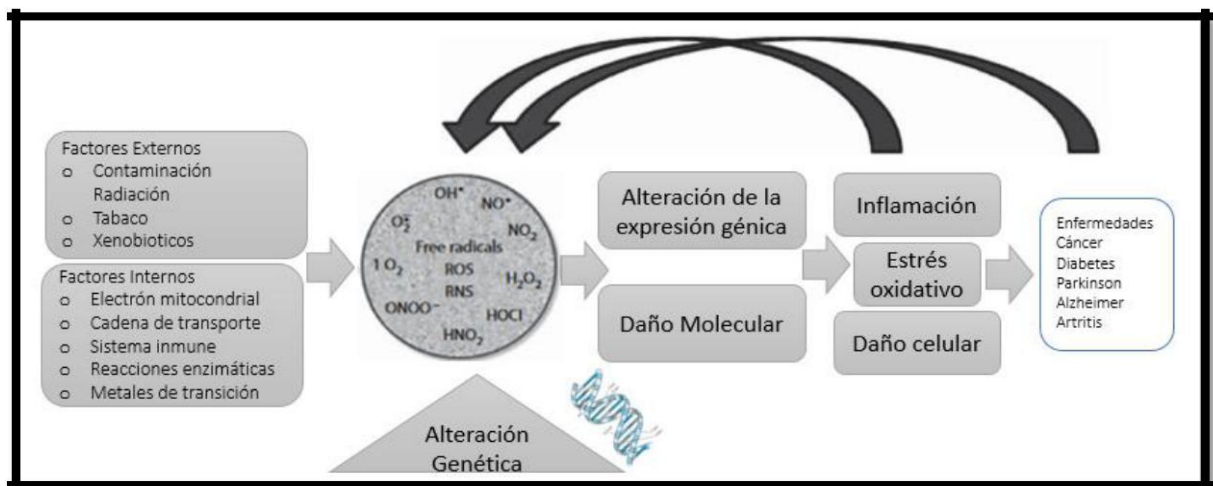
**Elaborado:** Ezquerria et al., 2008.

En el síndrome metabólico se identifican factores de riesgo como la obesidad, sobrepeso, dislipidemias, hiperglucemia e hipertensión arterial, que se relacionan entre sí y poseen un fuerte componente genético que a la vez interactúa con la exposición ambiental (Figura 1) (Wacher, 2009). Una serie de estudios ha postulado que la inflamación crónica de bajo grado en el tejido adiposo desempeña un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad, es por ello que se ha determinado que el estrés oxidativo está implicado directa e indirectamente en el síndrome metabólico relacionado a obesidad, diabetes e hipertensión (Matsuda y Shimomura, 2013).

## 1.2 Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo es el resultado de un desequilibrio entre la producción y la acumulación de especies reactivas de oxígeno, y la capacidad del cuerpo para manejarlas mediante antioxidantes exógenos y endógenos. Numerosas patologías gástricas, cardíacas, respiratorias, óseas, entre otras, son el resultado de alteraciones morfofisiológicas celulares,

debido a la producción excesiva de especies reactivas que producen inestabilidad celular (Corrales y Muñoz, 2002). El daño oxidativo desencadenado por estímulos externos que incluyen tabaco, radiación ultravioleta, xenobióticos, entre otros; se ha visto implicado en la etiología de más de cien enfermedades diferentes, entre las que se encuentran distintos tipos de cáncer, enfermedades cardíacas y vasculares, diabetes y desórdenes neurodegenerativos que se ven relacionadas directamente con una expresión genética alterada (Figura 3) (Cornetta et al., 2013).



**Figura 2.** Relación entre la producción de radicales libres, el estrés oxidativo y el desarrollo de múltiples enfermedades relacionados con la variación genética.

**Fuente:** Da Costa, Badawi, y Sohemy, 2012

**Elaboración:** Da Costa, Badawi, y Sohemy, 2012

Las especies reactivas hacen referencia a los radicales libres que se forman como resultado del metabolismo celular y se encuentran representados dentro de los sistemas biológicos por las especies reactivas de oxígeno (ROS) y por las especies reactivas de nitrógeno (RNS) que se originan en procesos fisiológicos normales y patológicos (Corrales y Muñoz, 2002).

Los radicales libres son especies químicas que poseen un electrón desapareado en su última capa, lo que les permite reaccionar con un elevado número de moléculas de todo tipo, primero oxidándolas y después atacando sus estructuras hasta producir la muerte celular (Morante, 2004). Los radicales libres se generan a nivel intracelular y extracelular. Entre las células relacionadas con la producción de radicales libres de oxígeno tenemos los neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos y las células endoteliales (Venereo, 2002). En las células aeróbicas existen diversas vías que conducen a la producción de radicales libres derivados del oxígeno; las fuentes principales son las enzimas asociadas al metabolismo del ácido araquidónico como: la ciclooxigenasa, la lipoxigenasa y el citocromo P-450 (Cornetta et al., 2013).

Los radicales libres se producen continuamente dentro de la célula como resultado de un proceso de intercambio de electrones mitocondriales o como un subproducto de ciertas enzimas como xantina oxidasa, lipooxigenasa y ciclooxigenasa (Logan y Wong, 2001), son muy citotóxicos y causan daño al ADN, disminución de la función proteica y peroxidación de lípidos. Existen variedades de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa, la peroxidasa de la tiorredoxina, peroxiredoxina y la glutatión peroxidasa que convierten a los radicales libres en compuestos menos nocivos, limitan el daño a macromoléculas intracelulares, y constituyen la primera línea de defensa contra el daño oxidativo (Hayes, Flanagan, & Jowsey, 2005). Con el fin de eliminar algunos productos químicos altamente reactivos y evitar que se produzca una reacción en cadena que degrade los componentes celulares existen otro grupo de enzimas como la glutatión S-transferasa, aldo-ceto reductasa y aldehído deshidrogenasa (Hayes, Flanagan, y Jowsey, 2005).

Algunos estudios han determinado que el estrés oxidativo contribuye al desarrollo de diversas alteraciones metabólicas; a nivel de las células  $\beta$  del páncreas, que poseen poca expresión de enzimas antioxidantes, este desequilibrio genera un deterioro en su función, relacionándose con diabetes (Zaki, Moghazy, Deeb, Mohamed, y Mohamed, 2015). El estrés oxidativo puede aumentar la producción de superóxido y óxido nítrico (NO), los cuales pueden llevar a la formación del pro-oxidante peróxido nitrito (ONOO), este compuesto es un potente oxidante que puede dañar lipoproteínas de baja densidad y actuar sobre los residuos de tirosina de las proteínas causando una disfunción vascular como también puede activar las citoquinas inflamatorias causando daño al endotelio lo que provoca complicaciones micro y macro vasculares (Ramos, Bautista, Gómez, y Zamora, 2006).

Los mecanismos de defensa contra reacciones oxidativas están constituidos principalmente por sistemas enzimáticos, cuya variación genética individual puede afectar al estado oxidativo celular, y el efecto de éste en el desarrollo de enfermedades (Da Costa et al., 2012).

### **1.3 Glutatión S-transferasas**

El sistema de defensa antioxidante celular se encarga de retrasar o prevenir significativamente la oxidación de un sustrato oxidable, que incluye todas las moléculas orgánicas e inorgánicas que se encuentran en las células vivas (Da Costa, Badawi, y El-Sohemy, 2012). Los antioxidantes impiden que otras moléculas se unan al oxígeno, al reaccionar de forma más rápida y efectiva con los radicales libres; la acción antioxidante es evitar alteraciones en moléculas funcionalmente vitales o importantes. Su reacción la realizan tanto en medios hidrofílicos como hidrofóbicos con el objetivo de mantener un equilibrio

prooxidantes/antioxidantes a favor de la célula (Matsuzawa, Takamura, Ando, y Nakamura, 2008).

Las Glutación S-transferasas (GSTs) representan una familia grande de enzimas de conjugación que están formadas por isoenzimas específicas citosólicas o ligadas a la membrana en las mitocondrias y los microsomas y que están ampliamente distribuidas en la naturaleza (Denzoin, Soraci, y Tapia, 2013). En mamíferos las isoenzimas GSTs se encuentran como homodímeros o como heterómeros, tienen una masa molecular de aproximadamente 25kDa por subunidad y un sitio activo por monómero. Se clasifican en siete familias (alpha, kappa, mu, pi, sigma, theta y zeta) diferentes por su función, secuencia y propiedades inmunológicas (Watson, Stewart, Smith, Massey, y Bell, 1998).

Las GSTs se caracterizan por formar parte del mecanismo de desintoxicación celular eliminando sustancias nocivas para las células. Estas enzimas catalizan el ataque del glutatión reducido (GSH) sobre el centro electrófilo de la mayoría de estructuras tóxicas (Strange, Spiteri, y Ramachandran, Sudarshan Fryer, 2001). El GSH es un tripéptido que está presente en la mayoría de células vivas, se encuentra principalmente en el citosol, y es el compuesto sulfhidrilo más abundante en los tejidos animales, tiene una participación clave en varios procesos celulares, siendo fundamental para la supervivencia celular. Las concentraciones de GSH pueden variar con respecto a la situación nutricional, equilibrio hormonal y crecimiento del organismo, una de sus principales funciones es la protección biológica a través de la acción de glutatión S-transferasas (Corrales y Muñoz, 2002).

El GSH tiene una importante función en la detoxificación de una gran variedad de compuestos electrofílicos, conjugándose con estos mediante reacciones espontáneas, que se caracterizan por unir el grupo sulfhidrilo de GSH a los compuestos electrofílicos para desactivar el electrófilo y hacerlo más soluble en agua. La conjugación del glutatión hace que los productos finales sean solubles y se eliminen fácilmente de la célula para luego ser excretados por la orina o heces a través de la vía del ácido mercaptúrico (Denzoin et al., 2013).

La estructura de las GST en general consta de dos dominios, el dominio N-terminal que conforma la tercera parte de la proteína y refiere a una estructura  $\beta$ - $\alpha$ , el dominio C-terminal que compone dos tercios de la proteína, está constituido por hélices alfa, y por último, la parte central de la proteína está compuesta por tres laminas beta situadas entre hélices alfa ( $\alpha$ - $\beta$ - $\alpha$ ) (Dowd, 1965). El dominio N-terminal proporciona el sitio de unión para GSH a la proteína mediante uniones electrostáticas y puentes de hidrogeno, el sustrato se une a los residuos pertenecientes al dominio C-terminal, el mismo que proporciona elementos estructurales para la unión al sustrato (Cowell, Dixon, Pemble, Ketterer, & Taylor, 1988).

#### 1.4 Glutación S-transferasa P 1 (GSTP1)

La glutatión S-transferasa P1 es una proteína que se caracteriza por catalizar la conjugación del glutatión reducido disminuyendo o eliminando el daño por varios compuestos electrofílicos (Castillo, Contreras, Poblano, Posadas, & Ramírez, 2007).

El gen *GSTP1* (glutatión S-transferasa P 1) pertenece a la familia de genes de clase *pi*, localizado en el cromosoma 11q13, comprende 7 exones que codifican para la enzima GST de clase *pi*. El producto del gen *GSTP1* se considera como uno de los principales antioxidantes presentes tanto en la epidermis como en la dermis, sobreexpresado en una variedad de tejidos preneoplásicos y neoplásicos (Miranda et al., 2014).

*GSTP1* es un gen polimórfico que está implicado también en la desintoxicación de carcinógenos de aminas electrofílicas y heterocíclicas por conjugación, y en la protección de ADN frente al daño oxidativo; juega un papel vital en la fase II de biotransformación de carcinógenos ambientales, contaminantes, fármacos y otros xenobióticos, por lo tanto, participa en el metabolismo de compuestos halogenados, moléculas de epóxidos reactivos de bajo peso molecular (Qadri et al., 2011).

Se han descrito tres alelos diferentes para el gen, *GSTP1*\*A, que es el alelo de tipo salvaje, *GSTP1*\*B y *GSTP1*\*C. *GSTP1*\*B presenta una transición A → G en el nucleótido 313 del exón 5, cambiando el codón 105 de ATC (Isoleucina) a GTC (Valina), esta variante confiere al producto proteico menor capacidad de desintoxicación de los metabolitos activos, y puede ser un factor de riesgo y un indicador de susceptibilidad a cáncer por ejemplo (Board et al., 1990). El alelo *GSTP1*\*C, se caracteriza por dos transiciones de nucleótidos activas, la transición A → G observada en *GSTP1*\*B y una transición C → T, dando como resultado un cambio de GCG (Ala) → GTG (Val) en el codón 113 de la proteína, lo que conlleva a una disminución de la capacidad de las proteínas *pi* para catalizar la conjugación de mutágenos, carcinógenos con GSH (Osman, Akande, Antoun, Mao, y Buolamwini, 1997).

#### 1.5 Polimorfismo Ile105Val (rs1695) de GSTP1

El término polimorfismo, se refiere a la presencia de dos o más formas de un gen en una población con una frecuencia igual o mayor al 1%. Los cambios en las secuencia de ADN pueden producirse tanto en las regiones codificantes (exones) o no codificantes, y puede determinar o no diferencias fenotípicas (Ariel y Martinez, 2011).

La gran mayoría de los polimorfismos tienen dos alelos y están representados por la sustitución de una base por otra, es decir, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), lo que puede afectar la función de una proteína. En las poblaciones, este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o “silvestre” y alelo raro o mutante. Debido a que los humanos son diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, y homocigoto para el alelo menos frecuente (Checa, 2007).

El polimorfismo Ile105Val (rs1695) del gen *GSTP1* está presente en el exón 5 y se caracteriza por el cambio de adenina (A) por guanina (G) en la posición 313 de los nucleótidos del gen, dando como resultado la sustitución del aminoácido isoleucina por el aminoácido valina en la posición 105 de la proteína (Zaki, Moghazy, Deeb, Mohamed, & Mohamed, 2015). Este reemplazo produce una enzima con alteración en la actividad catalítica en comparación con la forma salvaje, disminuyendo la capacidad de desintoxicación de metabolitos activos, lo que podría determinar un riesgo mayor de desencadenar desordenes celulares y desarrollar condiciones patológicas (Ginsberg et al., 2009).

La frecuencia de este polimorfismo varía según poblaciones, considerando los datos reportados por NCBI en su base de datos SNPdb, indica una frecuencia de 0.36 para el alelo G en población europea, de 0.41 en población americana, en población brasilera se ha reportado el alelo G con una frecuencia 0.31 (Watson, Stewart, Smith, Massey, & Bell, 1998), y en la población de Venezuela se ha encontrado una frecuencia de 0.63 (Chiurillo et al., 2013).

Estudios realizados demuestran que la variante Ile105Val, determina cambios en la actividad metabólica de la enzima con respecto a la desintoxicación, relacionándose con la aparición del estrés oxidativo (Stoian et al., 2015) y de diversas enfermedades en cuya etiología se ha mencionado la alteración del estado oxidativo celular (Da Costa, Badawi, y El-Soheymy, 2012). Se ha determinado que la obesidad puede inducir estrés oxidativo sistémico, y un aumento de la condición oxidativa en la grasa acumulada es una causa subyacente para que se dé una desregulación de adipocitocinas y consecuentemente desarrollo de síndrome metabólico (Furukawa, Fujita, Shumabukuro, et al., 2004).

## **CAPITULO II: DISEÑO METODOLÓGICO**



## **2.1 Fin del Proyecto**

Este estudio busca contribuir a la sociedad con una investigación que aporte con datos sobre polimorfismos del gen *GSTP1* en población lojana, así como con información sobre la relación de sus variantes genéticas a rasgos bioquímicos de importancia clínica; estas investigaciones aportan considerablemente en el conocimiento del componente genético poblacional y de las posibles susceptibilidades frente a enfermedades, permitiendo que se desarrollen estrategias de prevención adecuadas.

## **2.2 Propósito del Proyecto**

Analizar en la población lojana la presencia del polimorfismo rs1695 del gen *GSTP1*, y evaluar su relación con el Síndrome Metabólico.

## **2.3 Componentes del Proyecto**

Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo rs1695 del gen *GSTP1* en población lojana.

Determinar la asociación existente entre el genotipo y síndrome metabólico o rasgos bioquímicos relacionados.

## 2.4 Población

Este estudio se llevó a cabo en población lojana y fue de tipo observacional. Para el trabajo se tomó una muestra de sangre periférica a 203 personas, a partir de las cuales se realizaron las determinaciones bioquímicas y se extrajo el material genético; la edad de los participantes fue de 50 años de edad o más, oriundos de Loja y que estaban en ayuno de 8-12 horas, todos los participantes accedieron previamente a participar del estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

## 2.5 Parámetros bioquímicos y antropométricos

Las determinaciones bioquímicas de glucosa (GLU), colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos (TG), se las realizó en el Laboratorio de Bioquímica Clínica de la Universidad Técnica Particular de Loja, siguiendo procedimientos y reactivos estandarizados para el espectrofotómetro de Humalyzer 3000 Human.

Se analizaron también parámetros como presión arterial en milímetros de mercurio (mmHg), peso en kilogramos (Kg), talla en metros (m), cintura y cadera en centímetros (cm). Para evaluar el sobrepeso y la obesidad se utilizó el índice de masa corporal (IMC), y el índice de cintura cadera (ICC) se utilizó para determinar obesidad central.

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

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

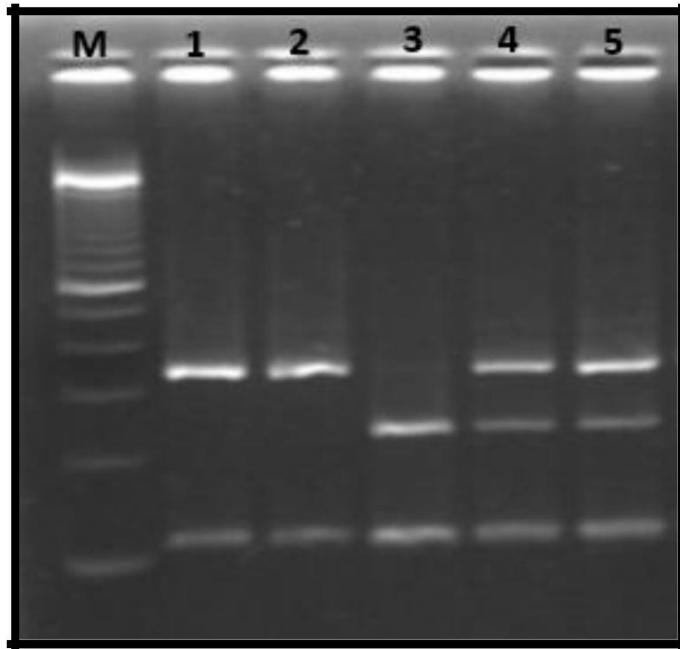
## 2.6 Extracción de ADN y genotipado.

Se realizó la extracción de ADN genómico mediante el kit comercial “*Wizard Genomic DNA Purificación*” (Promega) y se cuantificó en el espectrofotómetro Nanodrop ND 2000c (Thermo Scientific).

Para el genotipado se empleó la técnica PCR – RFLPs, amplificando un fragmento de 433 pares de bases del gen *GSTP1* correspondiente al exón 5, mediante PCR convencional utilizando primers específicos según lo descrito por Sailaja et al., (2010). Las condiciones de la PCR fueron: desnaturalización inicial a 95°C por 5 minutos, 35 ciclos; desnaturalización a 95°C por 30 segundos, anillamiento a 58.4°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 30 segundos y extensión final a 72°C por 7 minutos.

La digestión del amplicón se realizó con la enzima BsmAI (Invitrogen) durante 5 horas a 37°C seguido de inactivación durante 20 minutos a 65°C. El producto obtenido se separó por

electroforesis en un gel de agarosa al 2% por una hora y con un marcador molecular de 100pb (Invitrogen), la determinación de los genotipos se lo realizó según el patrón de bandas como se indica en la figura 3.



**Figura 3.** Electroforesis en gel de agarosa del producto de PCR digerido con la enzima BsmA1.

Las muestras 1 y 2 corresponden al genotipo A/A (bandas de 105 y 328pb), la muestra 3 al genotipo G/G (bandas de 105, 106 y 222pb), y las muestras 4 y 5 al genotipo A/G (bandas de 105, 106, 222 y 328pb). M=marcador de 100 pb.

**Fuente:** Autor

**Elaboración:** Autor

## 2.7 Análisis estadístico

Se determinaron las frecuencias genotípicas, alélicas y el equilibrio de Hardy Weinberg para los datos obtenidos de la población analizada. Los datos generales de la población se presentan en tablas con valores de media, desviación estándar y porcentajes, según el caso. La relación entre el polimorfismo y los parámetros clínicos se analizó mediante el test OR, considerando al sexo, edad e IMC como variables de ajuste; pruebas no paramétricas se emplearon para analizar las diferencias de los parámetros bioquímicos según el genotipo. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Para los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v15.0.

## **CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### 3.1 Resultados

#### 3.1.1 Características generales de la población

La población estudiada consta de 203 personas de las cuales 133 son mujeres y 70 varones, en la tabla 1 se muestran la media y la desviación estándar de los parámetros bioquímicos y antropométricos evaluados, así como también los porcentajes de los parámetros clínicos considerados en la población estudiada según el sexo.

**Tabla 1.** Parámetros antropométricos, bioquímicos y clínicos de la población estudiada.

| Parámetros               | Población General | 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 <sup>2</sup> ) | 27,31 ± 4,59      | 26,72 ± 3,54     | 27,59 ± 5,01     | <25,0 kg/m <sup>2</sup>           |
| ICC                      | 0,89 ± 0,11       | 0,94 ± 0,10      | 0,88 ± 0,11*     | M= 0,78 – 0,94<br>F = 0,71 – 0,84 |
| 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 (%)             | 20,75             | 14,0             | 27,5*            |                                   |
| Obesidad Central (%)     | 44,6              | 5,7              | 64,7*            |                                   |
| Diabetes Tipo 2 (%)      | 17,24             | 17,1             | 17,3             |                                   |
| Hipertensión (%)         | 41,05             | 41,3             | 40,8             |                                   |
| SM (%)                   | 63,40             | 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. \* p< 0,05 calculado con la prueba de U Mann-Whitney entre sexos.

Fuente: autor

Elaboración: Autor

#### 3.1.2 Análisis genético: frecuencias alélicas y genotípicas

Los genotipos del polimorfismo Ile105Val del gen *GSTP1* encontrados en la población estudiada fueron A/A, A/G, G/G, siendo más frecuente el genotipo A/G con un 48.00%. El alelo más frecuente fue el alelo G con un 60%. El análisis de las frecuencias del polimorfismo indica equilibrio de Hardy Weinberg en la población analizada (p=0.98). La distribución de las frecuencias en porcentajes se detalla en la tabla 2.

**Tabla 2.** Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1.

| Polimorfismo | Alelos/Genotipos | N (%)     |
|--------------|------------------|-----------|
| Ile105Val    | A                | 64 (40)   |
|              | G                | 146 (60)  |
|              | A/A              | 32 (15,8) |
|              | A/G              | 97 (48,0) |
|              | G/G              | 73 (36,1) |

Muestras genotipadas = 202

Fuente: autor

Elaboración: autor

### 3.1.3 Análisis del polimorfismo Ile105Val del gen GSTP1 (rs1695) con alteraciones metabólicas.

Se evaluó la relación entre el polimorfismo y alteraciones metabólicas (diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico) en población general utilizando el modelo aditivo mediante el test de OR ajustado por sexo, edad e IMC; ninguno de los valores que se obtuvieron mostraron datos significativos como se indica en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Evaluación del polimorfismo rs1695 y alteraciones metabólicas.

| Alteraciones               | OR    | IC 95%   |          |
|----------------------------|-------|----------|----------|
|                            |       | Inferior | Superior |
| <b>Diabetes Tipo 2</b>     | 0,778 | 0,442    | 1,368    |
| <b>Obesidad</b>            | 0,915 | 0,531    | 1,575    |
| <b>Hipertensión</b>        | 0,997 | 0,630    | 1,577    |
| <b>Síndrome Metabólico</b> | 1,259 | 0,770    | 2,058    |

Fuente: autor

Elaboración: autor

Al evaluar el efecto del polimorfismo en estas enfermedades separando por sexo, se encontró una relación significativa entre esta variante genética y el SM en hombres, indicando que existe mayor riesgo de padecer SM en hombres portadores de la variante.

**Tabla 4.** Evaluación del polimorfismo rs1695 y alteraciones metabólicas en el sexo masculino.

| Parámetros                 | OR    | IC 95% para OR |          | p     |
|----------------------------|-------|----------------|----------|-------|
|                            |       | Inferior       | Superior |       |
| <b>Diabetes Tipo 2</b>     | 2,427 | 0,667          | 8,830    | 0,179 |
| <b>Obesidad</b>            | 1,298 | 0,333          | 5,054    | 0,707 |
| <b>Hipertensión</b>        | 1,416 | 0,591          | 3,393    | 0,436 |
| <b>Síndrome Metabólico</b> | 2,816 | 1,081          | 7,339    | 0,034 |

Fuente: Autor

Elaboración: Autor

### 3.1.4 Análisis del polimorfismo Ile105Val (rs1695) del gen *GSTP1* con parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos.

Las diferencias en los parámetros estudiados se analizaron mediante estadística no paramétrica considerando los genotipos A/A, A/G, G/G del polimorfismo Ile105Val, pero no se encontraron diferencias significativas en los valores obtenidos en la población general (datos no mostrados). Sin embargo, se encontraron diferencias al evaluar por sexo en los valores de triglicéridos en hombres, en los cuales se observa un aumento en la concentración de triglicéridos en los portadores del alelo G (Tabla 5).

**Tabla 5.** Parámetros bioquímicos/clínicos según el genotipo del polimorfismo Ile105Val en población masculina.

| Parámetros               | Genotipos      |                |                   |
|--------------------------|----------------|----------------|-------------------|
|                          | A/A            | A/G            | G/G               |
| Edad (años)              | 77,50 ± 7,85   | 72,10 ± 11,81  | 72,59 ± 13,82     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 27,76 ± 2,80   | 26,31 ± 4,08   | 27,01 ± 2,79      |
| ICC                      | 0,96 ± 0,04    | 0,94 ± 0,06    | 0,92 ± 0,14       |
| PAS (mm/Hg)              | 127,66 ± 25,88 | 126,09 ± 22,83 | 133,04 ± 21,84    |
| PAD (mm/Hg)              | 74,66 ± 10,42  | 71,19 ± 12,58  | 72,40 ± 11,81     |
| HDL (mg/dL)              | 55,07 ± 29,71  | 45,53 ± 12,90  | 51,25 ± 20,19     |
| LDL (mg/dL)              | 77,58 ± 46,34  | 82,07 ± 39,58  | 79,76 ± 32,43     |
| TG (mg/dL)               | 123,97 ± 50,14 | 167,32 ± 75,20 | 208,84 ± 116,04 * |
| CT (mg/dL)               | 162,26 ± 50,57 | 154,54 ± 47,41 | 166,11 ± 34,84    |
| Glucosa (mg/dL)          | 98,57 ± 18,45  | 99,28 ± 17,67  | 11,13 ± 28,48     |
| Obesidad (%)             | 14,3           | 12,9           | 15,8              |
| Obesidad –Sobrepeso (%)  | 85,7           | 56,3           | 77,3              |
| Hipertensión (%)         | 33,3           | 40,6           | 45,5              |
| Diabetes tipo 2 (%)      | 20,0           | 11,4           | 24,0              |
| Síndrome Metabólico      | 37,5           | 51,5           | 75,0              |

Estos datos representan la media y desviación estándar de los parámetros bioquímicos/clínicos: 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. \* = p < 0,05 calculado con la prueba de Kruskal-Wallis.

**Fuente:** autor

**Elaboración:** autor

### 3.2 Discusión

Las alteraciones metabólicas se consideran como enfermedades crónicas multifactoriales, influidas por factores metabólicos, genéticos y culturales que tienen una gran trascendencia socio-sanitaria y económica a nivel mundial, que suponen un problema social y de salud pública de gran magnitud (Crepaldi y Maggi, 2006).

En el presente estudio, realizado en la población lojana, se determinó una frecuencia de 63.40% de síndrome metabólico en la población total analizada, obteniendo una mayor frecuencia en mujeres, resultados que coinciden con estudios encontrados en Lima (Perú) y en Santiago (Chile) en donde también se indica una mayor frecuencia de síndrome metabólico en mujeres (Aliaga et al., 2014). Al comparar los resultados de este trabajo con los datos reportados a nivel nacional por la encuesta de salud ENSANUT 2012-2013, resultan ser superiores, ya que para la población general ecuatoriana se indica un prevalencia de síndrome metabólico del 53%, también con predominio en el sexo femenino al igual que en la mayoría de países de América Latina (Escobedo et al., 2009).

La prevalencia en América Latina de obesidad y diabetes es de 23% y 15,7%, respectivamente (FAO, 2017; Vargas y Casas, 2016), en el presente estudio existen valores similares, se observó una frecuencia de 20,75% de obesidad, 17,24% para diabetes tipo 2. El porcentaje de hipertensión que se ha reportado en América Latina según la OPS/OMS (2016) se encuentra entre el 20% y el 40% en adultos, en este estudio se observó un 41,05%. Las diferencias encontradas en la población analizada y lo reportado para América Latina, podrían obedecer a las variaciones de edad y composición genética de cada población (Wacher, 2009).

Según algunos estudios el polimorfismo Ile105Val del gen *GSTP1* es un factor de riesgo genético para el desarrollo de alteraciones metabólicas, por lo tanto, existe un interés creciente en el papel que pueden desempeñar los polimorfismos en la disminución de la función de las enzimas de desintoxicación y en la etiología y progresión de alteraciones metabólicas (Amer, Ghattas, Abo-Elmatty, y Abou-El-Ela, 2011; y Matsuda y Shimomura, 2013). En la presente investigación, el estudio del polimorfismo Ile105Val en población lojana indica una frecuencia del 40% para el alelo A y un 60% para el alelo G; estos resultados concuerdan con un estudio realizado en población americana en donde se muestra un frecuencia de 46% para el alelo A y un 54% para el alelo G, donde también indica como alelo mayoritario al G (Ginsberg et al., 2009), sin embargo, en países como Brasil se ha determinado mayor porcentaje para el alelo A con un 73% (Miranda et al., 2014). Se debe



tomar en cuenta que el componente genético poblacional puede variar según el grupo étnico analizado, lo que puede explicar las discrepancias entre estudios (Sailaja, Surekha, Rao, Rao, & Vishnupriya, 2010).

La presencia del polimorfismo Ile105Val se ve directamente asociado con un sistema de defensa más débil y un mayor estrés oxidativo, que según lo reportado en diferentes estudios, confieren susceptibilidad para desarrollar diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y obesidad; un estudio realizado en población de Irán indica que las personas con menor capacidad antioxidante tienen un mayor riesgo de padecer obesidad, hipertensión, disfunción endotelial y síndrome metabólico (Saruwatari et al., 2013).

En este trabajo se encontró una relación entre el polimorfismo Ile105Val (rs1695) y síndrome metabólico en hombres, así como también, con el incremento en los valores séricos de triglicéridos en el mismo sexo, situación que se relaciona directamente con SM, puesto que constituye uno de los factores que se analizan para su diagnóstico. Si bien no se ha reportado una relación directa de este polimorfismo con SM, estudios previos indican que existiría una relación entre el estrés oxidativo y la enfermedad (Ruskovska, Bernlohr, 2013; Codoñer, Valls, Arilla, y Alonso, 2011). No se han reportado estudios que indiquen relación entre el polimorfismo y el SM en América del Sur, sin embargo, un estudio realizado en Brasil, determinó una relación significativa entre la variante y obesidad en pacientes mayores a 60 años, considerando su relación con el SM, se puede determinar que un desequilibrio oxidativo podría ser un factor importante involucrado en la patogénesis de SM (Chielle, Fortuna, y Maziero, 2016). Un desequilibrio oxidativo celular en la grasa acumulada sería, al menos en parte, la causa subyacente de la desregulación de las adipocitocinas y el desarrollo de SM, además, el desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y los antioxidantes aumenta la resistencia a la insulina desencadenando diabetes mellitus tipo 2 (Furukawa, Fujita, Shimabukuro, et al., 2004).

Los polimorfismos de glutatión S-transferasa que dan como resultado una actividad disminuida o ausente de la proteína podrían estar relacionados con alteraciones metabólicas, considerando el desequilibrio oxidativo como base para originarlas (Amer, Ghattas, Abo-Elmatty, & Abou-El-Ela, 2011). El equilibrio oxidativo celular está determinado por la tasa de producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad del sistema antioxidante, una alteración de este equilibrio a favor de los procesos oxidativos desempeña papeles cruciales en múltiples sistemas fisiológicos y causan daños irreversibles a nivel celular causando adiposidad abdominal e insulinoresistencia que a la vez son factores que desencadenan y forman parte del síndrome metabólico (Rafiee, Shokouh, Roohafza, Mansourian, y Javanmard, 2016).

Las relaciones de este y otros polimorfismos con diversas alteraciones son de gran importancia clínica y en salud pública, por lo que estudios del componente genético poblacional son importantes para que se establezcan protocolos de tratamiento y prevención que mejoren la salud poblacional (Dadbinpour, Sheikhha, Darbouy, y Afkhami-Ardekani, 2013).

## CONCLUSIONES

En la población lojana analizada se encontró un 63.40 % de síndrome metabólico, 20.75% de obesidad, 17.24% de diabetes; en el caso de obesidad la diferencia entre sexos fue significativamente mayor para las mujeres.

El alelo G del polimorfismo Ile105Val (rs1695) del gen *GSTP1* se observa una frecuencia de 60% y el alelo A en un 40%.

La presencia del alelo G se relacionó con síndrome metabólico y concentraciones elevadas de triglicéridos en hombres.

## **RECOMENDACIONES**

La importancia que tienen los sistemas enzimáticos de desintoxicación celular y la búsqueda de efectos de interacciones genes-ambiente en estudios epidemiológicos, motiva a realizar más investigaciones en ésta área con el fin de comprender las variaciones genéticas y su influencia en el desarrollo de enfermedades o alteraciones metabólicas en diferentes poblaciones. En este sentido, se recomienda realizar estudios en los cuales se incluya otras variantes de genes detoxificadores, y/o estudios funcionales que permitan validar el efecto de las variantes genéticas a nivel clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aliaga, E., Tello, T., Varela, L., y 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. *Revista Médica Herediano*, 142–148.
- Amer, M., Ghattas, M., Abo-Elmatty, D., y Abou-El-Ela, S. (2011). Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on type-2 diabetes mellitus risk. *Genetics and Molecular Research : GMR*, 10(4), 3722–3730. <https://doi.org/10.4238/2011.October.31.14>
- Ariel, E., y Martínez, C. (2011). *Genética del Síndrome Metabólico. Tesis*.
- Board, P., Coggan, M., Johnston, P., Ross, V., Suzuki, T., y Webb, G. (1990). Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families. *Pharmacology & Therapeutics*, 48(3), 357–69. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90054-6)
- Board, P., Webb, G., y Coggan, M. (1989). Isolation of a cDNA clone and localization of the human glutathione S-transferase 3 genes to chromosome bands 11q13 and 12q13.14. *Annals of Human Genetics*, 53(3), 205–213. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1989.tb01786.x>
- Calles, L., Domínguez, Y., Trimiño, A., y Armas, Y. (2012). Epidemiología y prevención del síndrome metabólico. *Revista Cubana de Higiene Y Epidemiología*, 50(2), 250–256. Retrieved from <http://scielo.sld.cu>
- Castillo, J., Contreras, S., Poblano, R., Posadas, R., y Ramírez, J. (2007). Actividad de la enzima glutatión s-transferasa t1 en floricultores expuestos a plaguicidas. *Redalyc.com*, 32, 137–138.
- Checa, M. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista Del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 20(3), 213–221.
- Chielle, E., Fortuna, P., y Maziero, J. (2016). Association between the glutathione S-transferase P1 (GSTP1) Ile105Val gene polymorphism in obese and overweight patients over 60 years. *Jornal Brasileiro de Patologia E Medicina Laboratorial*, vol.52 no., 211–216.
- Chiurillo, M., Griman, P., Santiago, L., Torres, K., Moran, Y., y Borjas, L. (2013). Distribution of GSTM1, GSTT1, GSTP1 and TP53 disease-associated gene variants in native and urban Venezuelan populations. *Elsevier*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.08.055>

- Codoñer, P., Valls, V., Arilla, A., y Alonso, E. (2011). Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Elsevier*, 158(6), 369–384. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.08.004>
- Coniglio, I. (2014). Relación entre la obesidad central y los componentes del síndrome metabólico. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 48(2), 191–201. Retrieved from [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572014000200004&lang=pt](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572014000200004&lang=pt)
- Cornetta, T., Patrono, C., Terrenato, I., De Nigris, F., Bentivoglio, A., Testa, A., y Cozzi, R. (2013). Epidemiological, clinical, and molecular study of a cohort of Italian Parkinson disease patients: Association with glutathione-s-transferase and DNA repair gene polymorphisms. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 33(5), 673–680. <https://doi.org/10.1007/s10571-013-9933-8>
- Corrales, L., y Muñoz, M. (2002). Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. il.
- Cowell, I., Dixon, K., Pemble, S., Ketterer, B., y Taylor, J. (1988). The structure of the human glutathione S-transferase pi gene. *The Biochemical Journal*, 255(1), 79–83.
- Crepaldi, G., y Maggi, S. (2006). El síndrome metabólico: contexto histórico. *Diabetes' Voice*, 51(Special), 8–10.
- Da Costa, L., Badawi, A., y El-Sohehy, A. (2012). Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60(SUPPL. 3), 27–36. <https://doi.org/10.1159/000337311>
- Da Costa, L., Badawi, A., y Sohehy, A. (2012). Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60(SUPPL. 3), 27–36. <https://doi.org/10.1159/000337311>
- Dadbinpour, A., Sheikhha, M. H., Darbouy, M., y Afkhami-ardekani, M. (2013). Investigating GSTT1 and GSTM1 null genotype as the risk factor of diabetes type 2 retinopathy, 1–5.
- Denzoin, L., Soraci, A., y Tapia, M. (2013). Homeostasis del glutati6n. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 47(3), 529–39.
- Dowd, C. (1965). *Biochemical Journal. Nature*, 206(4979), 15. <https://doi.org/10.1038/206015c0>
- Escobedo, J., Schargrodsky, H., Champagne, B., Silva, H., Boissonnet, C., Vinueza, R., y 28

- Wilson, E. (2009). Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: The CARMELA cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology*, 8, 52. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-52>
- Ezquerro, E., Vázquez, J., y Barrero, A. (2008). Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Revista Española de Cardiología*, 61(7), 752–764. <https://doi.org/10.1157/13123996>
- FAO, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (2017). Sobrepeso afecta a casi la mitad de la población de todos los países de América Latina y el Caribe salvo por Haití. Recuperado de <http://www.fao.org/americas/noticias/ver/es/c/463396/>
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., y Makishima, M. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome, 114(12). <https://doi.org/10.1172/JCI200421625.1752>
- Furukawa, S., Fujita, T., Shumabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Makajima, Y., y Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752–1761. <https://doi.org/10.1172/JCI200421625.1752>
- García, J., y Alemán, J. (2014). Síndrome metabólico: Una epidemia en la actualidad. *Rev Med Hondur*, 82(3), 5–7. Retrieved from <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2014/pdf/Vol82-3-2014-10.pdf>
- Ginsberg, G., Smolenski, S., Hattis, D., Guyton, K., Johns, D., y 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. <https://doi.org/10.1080/10937400903158375>
- González, O., Arpa, A., González, M., y Perez, L. (2009). Valoración del estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico, 38, 40–52.
- Hayes, J., Flanagan, J., y Jowsey, I. (2005). Glutathione Transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45(1), 51–88. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857>
- INEC (Instituto Nacional Ecuatoriana de Censos y Estadísticas). (2014). Encuesta Nacional De Salud y Nutrición 2011 - 2013. *Ensanut 2011*, 47. Retrieved from [www.ecuadorencifras.gob.ec/...inec/Estadisticas](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/...inec/Estadisticas)

- Logan, A., y Wong, C. (2001). Chronic fatigue syndrome: Oxidative stress and dietary modifications. *Alternative Medicine Review*, 6(5), 450–459. <https://doi.org/10.2337/dc08-s246>
- Martínez, J., Franch, J., Romero, J., Cánovas, C., Gallardo, A., y Páez, M. (2006). Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of agreement between three definitions of it. *Atencion Primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia Y Comunitaria*, 38(2), 72–79. <https://doi.org/10.1157/13090435>
- Matsuda, M., y Shimomura, I. (2013). Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity Research and Clinical Practice*, 7(5), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.05.004>
- Matsuzawa, N., Takamura, T., Ando, H., y Nakamura, S. (2008). Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet – induced insulin resistance and obesity, 57, 1071–1077. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.03.010>
- Miranda, R., Farias, C., Neto, F., Nóbrega, J., Ferreira, L., Cardoso, M., y Moura, E. (2014). Association study of SNPs of genes IFNGR1 (rs137854905), GSTT1 (rs71748309), and GSTP1 (rs1695) in gastric cancer development in samples of patient in the northern and northeastern Brazil. *Tumor Biology*, 35(5), 4983–4986. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-1656-z>
- Monnier, L., Colette, C., y Owens, D. (2008). Do We Have to Recommend the, 2(6), 1094–1100.
- Morante, M. (2004). *Estudio Del Estrés Oxidativo Hepático En Un Modelo in Vivo De Deficiencia En Vitamina E. Papel De Nf-Kb En La Regulación De Los Genes De La  $\Gamma$ -Glutamylcisteína Sintetasa Y Genes Implicados En El Control Del Ciclo Celular.*
- Moreno, M. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124–128. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70288-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2)
- Nakazono, K., Watanabe, N., Matsuno, K., Sasaki, J., Sato, T., y Inoue, M. (1991). Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(22), 10045–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.22.10045>
- Osman, F., Akande, O., Antoun, G., Mao, J., y Buolamwini, J. (1997). Molecular cloning, characterization, and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human



glutathione S-transferase Pi gene variants: Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 272(15), 10004–10012. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.15.10004>

OPS/OMS, Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud.

(2016). Día Mundial de la Hipertensión. Recuperado de [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12023%3A17-may-2016-world-hypertension-day&catid=7261%3Aevents-1&Itemid=41080&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12023%3A17-may-2016-world-hypertension-day&catid=7261%3Aevents-1&Itemid=41080&lang=es)

Palacios, A., Durán, M., y Obregón, O. (2012). Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Revista Venezolana de Endocrinología Y Metabolismo*, 10, 34–40.

Pereira, E., Ferderbar, S., Bertolami, M., Faludi, A., Monte, O., Toros, H., y Abdalla, D. (2008). Biomarkers of oxidative stress and endothelial dysfunction in glucose intolerance and diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry*, 41(18), 1454–1460. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.08.074>

Qadri, Q., Sameer, A., Shah, Z., Hamid, A., Alam, S., Manzoor, S., y Siddiqi, M. (2011). Genetic polymorphism of the glutathione-S-transferase P1 gene (GSTP1) and susceptibility to prostate cancer in the Kashmiri population. *Genetics and Molecular Research*, 10(4), 3038–3045. <https://doi.org/10.4238/2011.December.6.4>

Rafiee, L., Shokouh, P., Roohafza, H., Mansourian, M., y Javanmard, S. H. (2016). Association of glutathione S - transferases M1 and T1 gene polymorphisms with the risk of metabolic syndrome in an Iranian population. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.179185>

Ramos, M., Bautista, C., Gómez, B., y Zamora, A. (2006). Diabetes , estrés oxidativo y antioxidantes. *Investigación En Salud*, VIII(1), 7–15.

Ruskovska, T., y Bernlohr, D. (2013). ScienceDirect Oxidative stress and protein carbonylation in adipose tissue — Implications for insulin resistance and diabetes mellitus ☆. *Journal of Proteomics*, 92, 323–334. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.04.002>

Sailaja, K., Surekha, D., Rao, D. N., Rao, D. R., y Vishnupriya, S. (2010). Association of the GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphism with chronic myeloid leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 11(2), 461–4. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843134>

Sánchez, J., Jiménez, J., Fernández, F., y Sánchez, M. J. (2013). Prevalence of child and youth obesity in Spain in 2012. *Revista Española de Cardiología (English Ed.)*, 66(5), 31

371–376. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.10.012>

Saruwatari, J., Yasui, N., Kamihashi, R., Yoshimori, Y., Oniki, K., Tsuchimine, S., y Nakagawa, K. (2013). Possible associations between antioxidant enzyme polymorphisms and metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1683–1698. <https://doi.org/10.2147/NDT.S52585>

Schnell, M., y Dominguez, Z. (2007). Genetical , clinical and pathophysiological aspects of the Metabolic Syndrome. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 20(2), 92–98.

Stoian, A., Claudia, B., Ioana, R., Mo, A., Stoian, M., Moldovan, V., y Dobreanu, M. (2015). Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Sensorimotor Peripheral Neuropathy Risk, 2015.

Strange, R., Spiteri, M., y Ramachandran, Sudarshan Fryer, A. (2001). Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Elsevier*, 482(1–2), 21–26.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00206-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00206-8)

Vargas, H., y Casas, L. (2016). Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clínica E Investigación En Arteriosclerosis*, 28(5), 245–256.  
<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>

Venereo, J. (2002). Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 31(2), 126–133.

Villalobos, C., Mosquera, J., y Tovar, H. (2011). Prevalencia del síndrome metabólico en consulta de medicina interna. *Repert.med.cir.*, 20(2), 93–102.

Wacher, N. (2009). Epidemiología del síndrome metabólico. *Gaceta Medica de Mexico*, 145(5), 384–391.

Watson, M., Stewart, R., Smith, G., Massey, T., y Bell, D. (1998). Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: Relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. *Carcinogenesis*, 19(2), 275–280.  
<https://doi.org/10.1093/carcin/19.2.275>

Zaki, M., Moghazy, T., Deeb, M., Mohamed, A., y Mohamed, N. (2015). Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 gene polymorphisms and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in Egyptian diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Alexandria Journal of Medicine*, 51(1), 73–82.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajme.2014.03.003>