

ASOCIACIÓN DE LA PROTEÍNA DE UNIÓN DE ÁCIDOS GRASOS FABP5  
Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES TOLL-LIKE RECEPTOR 4 (*TLR4*) Y  
LA PROTEÍNA DE TRANSPORTE DE COLESTERIL ESTER (*CETP*) CON  
EN EL RIESGO A PRESENTAR ALTERACIONES METABÓLICAS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO: ESTUDIO CASO-  
CONTROL.

JEYSON PERAFAN COLLAZOS

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA  
EDUCACIÓN DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA  
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN TOXICOLOGÍA Y  
CITOGENÉTICA  
POPAYÁN  
2019

ASOCIACIÓN DE LA PROTEÍNA DE UNIÓN DE ÁCIDOS GRASOS FABP5  
Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES TOLL-LIKE RECEPTOR 4 (*TLR4*) Y  
LA PROTEÍNA DE TRANSPORTE DE COLESTERIL ESTER (*CETP*) CON  
EL RIESGO A PRESENTAR ALTERACIONES METABÓLICAS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO: ESTUDIO CASO-  
CONTROL.

JEYSON PERAFÁN COLLAZOS

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR A TÍTULO DE MAGISTER EN  
BIOLOGÍA

Directora  
NOHELIA CAJAS  
SALAZAR  
Ph. D

Asesora  
ROSA ELVIRA ALVAREZ  
M. Sc

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA  
EDUCACIÓN DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA  
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN TOXICOLOGÍA Y  
CITOGENÉTICA POPAYÁN  
2019

**NOTA DE ACEPTACIÓN**

---

---

---

---

---

Lorena Urbano

---

Jurado 1

Consuelo Velez Alvarez

---

Jurado 2

Nohelia Cajas Salazar

---

Director de trabajo de grado

Fecha de sustentación: 17-10-2019

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a Dios, a cada una de las personas que formaron parte de este proyecto del Grupo de Investigación en Toxicología Genética y Citogenética de la Universidad del Cauca. Expresar mis sinceros agradecimientos por la asesoría, paciencia compañerismo y dedicación a: Ph.D Nohelia Cajas Salazar, Bio. Aldair Rosero, Msc. Gloria Ávila.

A la Universidad del Cauca, la vicerrectoría de investigación, INOVACION cauca y a los grupos en Genética Humana Aplicada, Hematología Especial, Inmunología y enfermedades infecciosas por la financiación y apoyo logístico aportado. A todos los docentes de la Maestría en Biología por sus enseñanzas.

A mi familia y amigos por su constante apoyo, paciencia y preocupación: Abdiela Collazos Muñoz, Fernando Perafan Burbano, Daniela Rodriguez Sanza, Felipe Perafan Collazos.

En especial a mis amados hijos Jacobo Perafan Rodriguez y Isabella Perafan, su amor incondicional estará siempre en mi corazón.

## CONTENIDO

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	13
1.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	15
1.4 INDICADORES DE IMPACTO DEL ESTUDIO.....	16
1.5 ANTECEDENTES Y ESTADO DEL ARTE.....	18
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
3. MARCOTEÓRICO.....	23
3.1 Síndrome Metabólico.....	23
3.2 Metabolismo de lípidos.....	23
3.3 Síndrome Metabólico y el papel del adipocito en la inflamación.....	24
3.4 Susceptibilidad genética y Síndrome Metabólico.....	25
3.5 Toll-like receptor 4 (TLR4).....	25
3.6 Proteína de transferencia de colesteril ester (CETP).....	26
3.7 Proteína de unión a ácidos grasos (FABP5).....	26
4. METODOLOGÍA.....	27
4.1 Población de estudio.....	27
4.2 Exámenes paraclínicos.....	27
4.2.1 Perfil lipídico y glucemia.....	27
4.3 Determinación de FABP5.....	27
4.4 Selección y genotipificación de SNPs.....	28
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	37
7. CONCLUSIONES.....	41
8. LIMITACIONES.....	42
9. NUEVAS PREGUNTAS Y SUGERENCIAS.....	42
9.1 Nuevas preguntas.....	42
9.2 Sugerencias.....	42
10. REFERENCIAS.....	43

## TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características sociodemográficas, antropométricas, parámetros bioquímicos y estilo de vida .....	30
Tabla 2. Polimorfismos TLR4 - CETP y equilibrio de Hardy-Weinberg .....	31
Tabla 3. Análisis de riesgo para SM del polimorfismo rs820299 CETP en función del modelo de herencia.....	32
Tabla 4. Características bioquímicas en los grupos objeto de estudio por genotipos para gen CETP rs820299 .....	33
Tabla 5. Regresión lineal múltiple entre la concentración de FABP5 y variables sociodemográficas, antropométricas, parámetros bioquímicos .....	35
Tabla 6. Regresión logística entre las variables determinantes del SM, edad y actividad física en relación con la concentración de FABP5.....	36
Tabla 7. Relación entre el genotipo rs820299 CETP y la concentración de FABP5 en la población objeto de estudio con respecto al SM .....	36

## RESUMEN

**Introducción:** El Síndrome Metabólico (SM) es considerado una patología crónica que abarca diferentes factores de riesgo cardiovascular como hipertrigliceridemia, HDL bajo, hipertensión arterial, hiperglucemia y obesidad abdominal. La verdadera prevalencia del SM varía considerablemente en distintas poblaciones humanas, en parte debido a que aún no se ha llegado a un consenso unificado de los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Por lo tanto es necesario explorar la utilidad de biomarcadores involucrados en la etiología del SM para evaluar la influencia de los diferentes componentes en el riesgo de desarrollar esta patología y evaluar su comportamiento en distintas poblaciones humanas. Debido a su papel modulador en la inflamación y transporte de ácidos grasos se evaluó la asociación entre los polimorfismos en los genes *CETP* y *TLR4* en conjunto con los niveles plasmáticos de la proteína FABP5 y los distintos criterios diagnósticos del SM.

**Objetivo:** Establecer la asociación entre los polimorfismos genéticos *CETP*, *TLR4*, concentraciones de FABP5 y los distintos componentes del SM en pacientes diagnosticados con esta patología.

**Metodología:** un total de 221 adultos fueron clasificados en dos grupos de 109 casos incidentes de síndrome metabólico (SM) y 112 de grupo control según criterios de la IDF. Se midieron parámetros antropométricos, bioquímicos, presión arterial, y se genotipificaron dos SNP en los genes *TLR4* (rs4986790) y *CETP* (rs820299).

**Resultados:** El polimorfismo *CETP* (rs820299) con herencia aditiva y recesiva incrementa de 1,14 y 1,24 veces el riesgo a desarrollar SM ([IC 95%: 1,07-1,74]; [IC 95%: 1,09 – 2,18]); respectivamente. La concentración de FABP5 fue significativamente más alta en el grupo con SM vs controles ( $p=0,001$ ). Las personas con concentración alta de FABP5 ( $> 0,17\text{ng/ml}$ ) presentaron 2,7 veces más riesgo de presentar SM [IC 95%: 1,16 – 6,44].). Así mismo, se observó que los individuos con concentraciones de FABP5  $> 0,17\text{ng/ml}$  y con el genotipo AA del polimorfismo *CETP* (rs820299) presentaron un riesgo de 8.1 veces mayor de presentar SM. Adicionalmente, las alteraciones en las concentraciones de HDL, triglicéridos y perímetro abdominal fueron asociados con concentración FABP5  $> 0,17\text{ng/ml}$  y los genotipos AA y AG del polimorfismo rs820299 ( $p<0,05$ ). Debido a la baja frecuencia del polimorfismo rs4986790 en el gen *TLR4* y por tanto no fue posible determinar su asociación con el SM en nuestra población. La edad, el género y la actividad física no alteran las concentraciones de la proteína FABP5.

**Conclusión:** Concentraciones de FABP5  $> 0,17\text{ng/ml}$  y los genotipos AA/AG de *CETP* (rs820299) están asociados con alteraciones metabólicas; incrementando el riesgo cardiovascular en la población objeto de estudio al alterar los triglicéridos, HDL y el perímetro abdominal. Su uso combinado podría aumentar la capacidad de identificar de manera temprana pacientes con SM en riesgo de desarrollar las complicaciones asociadas a esta patología.

## ABSTRACT

**Introduction:** metabolic syndrome (MS) is considered a chronic pathology that includes different cardiovascular risk factors such as hypertriglyceridemia, low HDL, hypertension, hyperglycemia and abdominal obesity. The true prevalence of MS varies considerably in different human populations, in part because a unified consensus of diagnostic criteria for this disease has not yet been reached. Therefore, it is necessary to explore the usefulness of biomarkers involved in the etiology of MS to evaluate the influence of the different components on the risk of developing this pathology and evaluate their behavior in different human populations. Due to their modulating role in the inflammation and transport of fatty acids, the association between the polymorphisms in the *CETP* and *TLR4* genes was evaluated in conjunction with the plasma levels of FABP5 protein and the different diagnostic criteria for MS.

**Objective:** To establish the association between the genetic polymorphisms *CETP*, *TLR4*, concentrations of FABP5 and the different components of MS in patients diagnosed with this pathology.

**Methodology:** A total of 221 adults were classified into two groups of 109 incident cases of MS and 112 of control group according to IDF criteria. Anthropometric, biochemical, and blood pressure parameters were measured and genotyped from two SNPs in the *TLR4* (rs4986790) and *CETP* (rs820299) genes.

**Results:** The *CETP* polymorphism (rs820299) with additive and recessive inheritance increases the risk of developing MS by 1.14 and 1.24 times ([95% CI: 1.07-1.74]; [95% CI: 1.09 - 2.18]); respectively. The concentration of FABP5 was significantly higher in the group with MS vs controls ( $p = 0.001$ ). People with a high concentration of FABP5 ( $> 0.17\text{ng / ml}$ ) had a 2.7-fold increased risk of developing MS [95% CI: 1.16 - 6.44]. Age, gender and physical activity did not associate with FABP5. Likewise, a concentration of  $> 0.17\text{ng / ml}$  of the FABP5 protein plus the AA genotype of the *CETP* polymorphism (rs820299) conferred an 8.1-fold risk of presenting MS. Additionally, alterations in HDL and triglyceride concentrations and abdominal perimeter were associated with a high concentration of FABP5 and genotype AA/AG *CETP* (rs820299) ( $p < 0.05$ ). The frequency of the rs4986790 polymorphism in the *TLR4* gene was lower than that reported in other populations and therefore did not present an association with MS.

**Conclusion:** Concentrations of FABP5  $> 0.17\text{ng/ml}$  and the genotype AA/AG *CETP* (rs820299) are associated to metabolic alterations increasing cardiovascular risk in the population under study, altering triglycerides, HDL and the abdominal perimeter. Its combined use could increase the ability to identify early patients with MS at risk of developing the complications associated with this pathology.



## INTRODUCCIÓN

### 1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Las enfermedades crónicas no transmisibles causan 41 millones de defunciones cerca del 71% muertes al año en todo el mundo, de las cuales 19.3 millones corresponden a enfermedades cardiovasculares y diabetes (Feigin, 2016). Entre ellas, el Síndrome Metabólico (SM) es considerado una patología crónica que incluye los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipertensión arterial, hiperglucemia y obesidad abdominal (K. G. Alberti & Zimmet, 1998; Balkau & Charles, 1999; Einhorn, 2003; Kaur, 2014a; Srikanthan, Feyh, Visweshwar, Shapiro, & Sodhi, 2016; Trayhurn & Beattie, 2001; Zimmet, Alberti, & Shaw, 2005).

Se ha establecido que las personas que padecen SM presentan cinco veces el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y tres veces más, de sufrir enfermedades cardiovasculares durante los próximos 5 a 10 años, en comparación con las personas que no presentan la patología (K. G. Alberti et al., 2009). El riesgo se debe a la interacción de los componentes del SM, con la fisiopatología y el desarrollo de estas enfermedades, desde la obesidad abdominal que incrementa la cantidad de grasa visceral hasta la resistencia a la insulina que implica mayor cantidad de azúcar disponible en sangre (Kaur, 2014b).

De igual forma, la grasa visceral en exceso estimula la lipólisis, a su vez, este proceso aumenta la disponibilidad de ácidos grasos libres, proteínas de muy baja densidad, triglicéridos; falla de producción de insulina en células beta y resistencia a la insulina que conlleva a la aparición de la placa aterosclerótica, hipertensión, infarto al miocardio, disfunción cardíaca y diabetes mellitus tipo II (Lusis, Attie, & Reue, 2008). Adicionalmente, se ha relacionado el SM con la aparición de diferentes tipos de cáncer como: hígado, próstata, mama, endometrio, estómago, tiroides, páncreas, riñón, colón y de vías respiratorias tanto en hombres como en mujeres (Gallagher & LeRoith, 2013; O'Neill & O'Driscoll, 2015). Probablemente, el incremento de la inflamación sistémica producto de la oxidación de ácidos grasos, daño al material genético y alteraciones en el control del ciclo celular, sumado a la producción excesiva de hormonas contribuirían a la aparición del cáncer (Gallagher & LeRoith, 2013; Perera, 1996).

A nivel internacional varias entidades han establecido modelos distintos para el diagnóstico del SM (tabla 1). Debido a la variabilidad de su prevalencia en las distintas poblaciones humanas, que dependen de las diferencias en las condiciones

del entorno urbano o rural, la composición (género, edad, y etnia), las características ambientales, socioculturales particulares de cada población y los diferentes criterios diagnósticos utilizados para la clasificación de los pacientes.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de SM según diferentes organizaciones.**

<b>Criterios</b>	<b>NCEP-ATPIII 2005</b>	<b>IDF 2005</b>	<b>EGIR 1999</b>	<b>WHO 1998</b>	<b>*ACE 2003</b>
		Cintura 90 cm M 80 cm F	IR o hiperinsulinemia en ayunas	IR en 25 % superior Gluc :>110 Gluc 120:>140	Riesgo IMC>25 o cintura 102 cm M 88 cm F
<b>Numero de alteraciones</b>	tres	+ dos de las siguientes	+ dos de las siguientes	+ dos de las siguientes	+ dos de las siguientes
<b>Glucemia</b>	>de 100 o Tto	>de 100mg/dl o DM	110-125 mg/dl		Gluc 0'>110 Gluc 120':>140
<b>Colesterol HDL</b>	< 40 mg/ dl M < 50 mg/ dl F O tratamiento	< 40 mg/ dl M < 50 mg/ dl F O tratamiento	< 40 mg/ dl	< 35 mg/ dl M < 40 mg/ dl F	
<b>Triglicéridos</b>	>de 150 mg/dl	>de 150 mg/dl	> 180 mg/dl o tratamiento	>de 150 mg/dl	150 mg/dl
<b>Obesidad</b>	Cintura 102 cm M 88 cm F		Cintura 94 cm M 80 cm F	ICC > 0,9 M > 0,85 F	
<b>Hipertensión</b>	130/85 mmHg O HTA tratada	130/85 mmHg O HTA tratada	140/90 mmHg O HTA tratada	140/90 mmHg	130/85 mmHg

IR: insulino resistencia, M: masculino, F: femenino, Gluc: concentración de glucosa, HTA: hipertensión, ICC: índice cadera cintura

Fuente; Ortega et al., (2013)

\*ACE: Asociación Colombiana de Endocrinología

En Colombia, se han realizado diferentes investigaciones que demuestran cómo la prevalencia del SM cambia dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados para la misma población. Así, la Fundación Santa Fe de Bogotá determinó su prevalencia, según los criterios del ATP III y los de la American Heart Association, al aplicar los primeros, el 27,3% (hombres 19,29% y mujeres 30,05%) presentaron SM, mientras los segundos fue de 75,9% (hombres 77,9% y mujeres 75,25%) (Lombo, 2006) Asimismo en Bucaramanga, utilizando los criterios de la ATP III, la FID, el NCEP/ATP III arrojaron prevalencias entre 12,3%, 32,9%, 34,8%

respectivamente (Bennett, Wolin, & Duncan, 2008; Fried, Lee, & Karastergiou, 2015; Pinzón et al., 2007; Qvortrup, 2010).

La región latinoamericana se ha convertido en una de las regiones con las más altas tasas de prevalencia del SM en el mundo, se prevé un incremento de personas del 14% en los próximos 10 años, es decir 35 millones, de personas (DE, 2010; P. López-Jaramillo, Rueda-Clausen, & Silva, 2007; Pineda, 2013). Los países con mayores tendencias son: México, Chile, Perú y Colombia (Atalah, 2012; Cárdenas Quintana, Sánchez Abanto, Roldán Arbieta, & Mendoza Tasayco, 2009).

En Colombia, la prevalencia del SM, oscila entre un 20% a 45% dependiendo del criterio diagnóstico utilizado, generando gran preocupación por su impacto sobre la salud pública, al considerar los componentes como factores de riesgo a desarrollar enfermedades crónicas y por ende suscitar pérdida de años productivos en la población colombiana (Aschner, 2010; Bolívar-Mejía, Vesga, & Vera, 2019; Pico, Bergonzoli, & Contreras, 2019; Whiting, Guariguata, Weil, & Shaw, 2011).

En el Departamento del Cauca, hasta el momento no se tienen datos sobre el número de personas que presentan la enfermedad, sin embargo, Ortega et al., (2013) en el grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA) de la Universidad del Cauca, realizó un estudio con población diabética identificando su prevalencia en el 77% de los participantes. La prevalencia era más frecuente en mujeres (63,2%) que en hombres (36,8%). Los resultados anteriores son alarmantes teniendo en cuenta que esta región congrega varias culturas y diferentes gastronomías ricas en alimentos con alto contenido calórico. Así mismo, posee uno de los índices de desempleo más altos del país, desplazamiento forzado, accesibilidad precaria al sistema de salud, poca actividad física, baja cobertura en el sistema educativo, altos niveles de depresión o ansiedad, que en conjunto causan alteraciones metabólicas, riesgo cardiometabólico, y obesidad (Cauca, 2016; DANE, 2016; Ibáñez & Velásquez, 2008; Posada-Villa, Aguilar-Gaxiola, Magaña, & Gómez, 2004; Ramos, Jaime, Juajino, Lasso, & Jácome, 2017). Estos determinantes sociales sumados a factores de riesgo asociados a estilos de vida como calidad del sueño, tal como los describen en estudios a nivel mundial, incrementan el desarrollo del SM (Dieli-Conwright et al., 2018; Goldbacher & Matthews, 2007; Xi, He, Zhang, Xue, & Zhou, 2014).

Por otra parte, el SM presenta gran cantidad de determinantes fisiológicos y genéticos que modulan la aparición de los factores de riesgo en gran medida (Povel, Boer, Reiling, & Feskens, 2011; Zlibut, Agoston-Coldea, Mocan, Bocsan, & Mocan,

2018). Por tanto, es importante dilucidar mecanismos relevantes en la enfermedad que permitan evaluar la asociación de biomarcadores genéticos con los fisiológicos, que sean sensibles y de fácil detección para ser usados en la caracterización de poblaciones en riesgo, el transporte de triglicéridos y la respuesta del sistema inmune innato, funciones que cumplirían los polimorfismos en los genes *TLR4* y/o *CETP* (Belforte, Leskow, Poskus, & Steinhardt, 2013; Kraja et al., 2011; Suazo et al., 2014). Así mismo, la presencia de altas concentraciones de proteínas de unión de ácidos grasos (FABP's) en plasma sanguíneo, especialmente la FABP5 han mostrado estar asociadas con inflamación, resistencia insulina y aterosclerosis, en estudios con ratones. En el caso de poblaciones humanas se relaciona con aumento de circunferencia de cintura, resistencia a la insulina, adiposidad, lipólisis y alteraciones metabólicas (Bagheri et al., 2010; Ibarretxe et al., 2016; Ishimura et al., 2013). Adicionalmente, a los determinantes fisiológicos y genéticos, las condiciones ambientales a través de mecanismos epigenéticos también podrían estar involucrados en el desarrollo de enfermedades metabólicas como el SM. El estado nutricional de los padres, calidad del aire, consumo de alcohol, entre otros factores ambientales han demostrado fuerte asociación con alteración en la metilación, acetilación del ADN, modificación de histonas y aumento de la transcripción de ARN de interferencia que actúan sobre genes específicos de la regulación metabólica como *IGF2*, *Leptina*, *TNF*, *ADIPOQ* (Saklayen, 2018; Smith & Ryckman, 2015; Wang et al., 2012).

La relación entre FABP5 y *TLR4* y *CETP* existe cuando la hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo generadas para adaptarse al incremento de triglicéridos y transporte de ácidos grasos producto de la sobre nutrición propia del SM, generan la activación de una respuesta inflamatoria en las células del sistema inmune. La respuesta inflamatoria tiene como consecuencia la alteración de la expresión de genes que codifican proteínas intracelulares (FABPs) para el transporte de sustancias, secreción de adquinas y señales pre apoptóticas (Ip, Hogan, & Nikolajczyk, 2015).

En general, otro aspecto relevante que se presenta al realizar estudios en enfermedades crónicas como el SM es la obtención de muestras biológicas donde se puedan cuantificar biomarcadores sensibles. En el caso del SM, la mayoría de muestras se obtienen del tejido adiposo en procedimientos que resultan invasivos para los pacientes. Por lo tanto, es necesario enfocarse en determinar la sensibilidad de otros tejidos centinela que ofrecen ventajas al obtenerse con mayor facilidad y que tienen un gran potencial para ser utilizados en estudios de epidemiología molecular como el plasma sanguíneo.

El tratamiento de los componentes del SM y las patologías asociadas generan un enorme impacto en la economía de los países y en el sistema de salud de los

mismos. Solamente en Estados Unidos para el 2012 el costo estimado fue de 354 billones de dólares para enfermedades cardiometabólicas (O'Neill, Bohl, Gregersen, Hermansen, & O'Driscoll, 2016). En Colombia según el Ministerio de Salud los recursos del sistema de seguridad social se aproximan a los 25 billones de pesos, de los cuales 4 billones se invierten en tratamientos contra el cáncer, 5 billones en diabetes mellitus y 6 billones en hipertensión. Si se incluye el gasto privado la cifra total aumentaría a 30 billones de pesos, siendo el 5% de este rubro utilizado para controlar la obesidad y el sobrepeso (Publica & Costo, 2014). En general, las enfermedades cardiovasculares son las que más costo tienen en el país excediendo en casi un 50% los gastos generados por un paciente con otra enfermedad. Si este dinero se utilizara en programas de educación para aplicar actividades de promoción y prevención en salud en un contexto no hospitalario o en la investigación de biomarcadores en estadios tempranos de las enfermedades cardiometabólicas, se tendrían mejores repercusiones sobre la calidad de vida de las personas.

A la luz de los distintos aspectos anteriormente descritos, los cuales han limitado la validación de biomarcadores sensibles en la identificación de individuos en riesgo de sufrir las complicaciones de salud asociadas al SM, este estudio pretendió responder las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuál es la frecuencia de individuos con SM que presentan los polimorfismos *TLR4* y *CETP* y su asociación con el SM?, ¿existe alguna diferencia en la concentración de la proteína FABP5 en plasma entre los casos y los controles y su correlación con los factores de riesgo del SM?, si es así, ¿Cuál de los criterios diagnósticos dislipidemia, obesidad abdominal, hiperglucemia e hipertensión está correlacionado con la frecuencia de los polimorfismos *TLR4*, *CETP* y la concentración de la proteína FABP5? Además, ¿Las características socio-demográficas y de estilo de vida en la población modulan la concentración de la proteína FABP5 en los pacientes con síndrome metabólico?

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

La investigación centrada en la etiología y los mecanismos biológicos relacionados con el SM a través de la identificación de biomarcadores en estados tempranos de la enfermedad, contribuyen a mejorar los aspectos para el control, tratamiento y caracterización de personas en alto riesgo de desarrollar las enfermedades crónicas asociadas. La aplicación de este conocimiento ha logrado reducir el impacto de distintas patologías en países donde, la tecnología y los recursos permiten llevar a cabo programas de prevención efectivos como es el caso de cáncer de pulmón, colon, cuello uterino, gástrico, entre otros (Schleicher, Wood, Lee, & Feeley, 2016). En Colombia, las condiciones de alto riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la obesidad y principalmente la obesidad abdominal, componente fundamental del SM, se han incrementado en la población

(Colombia, 2009; Herrán, Patiño, & Castillo, 2016). De tal manera, que el gobierno nacional en el año 2009 a través de la ley 1355 y el plan decenal de salud 2012 – 2021 instauró políticas para hacer frente a esta epidemia como eje prioritario de salud pública (de Salud Pública, 2013; Salud, 2009).

Por otro lado, la actual controversia en el establecimiento unificado de criterios diagnósticos para el SM se debe a que estudios reportan que los factores determinantes del SM incluyen sobrepeso, factores hereditarios, edad, estilo de vida, ingesta calórica excesiva, entre otros, y la importancia de estos varía según las condiciones sociales, económicas, culturales y genéticas de la población. Así mismo, se ha reconocido la importancia fundamental de identificar los mecanismos del SM como una de las estrategias para reducir el riesgo a desarrollar las enfermedades crónicas relacionadas y el nivel de exposición a los factores de riesgo comunes modificables (Organization; Orho-Melander, 2006).

La actividad física y sedentarismo han sido ampliamente estudiados como determinantes del estilo de vida en relación con el SM (Dieli-Conwright et al., 2018). Sin embargo, en Colombia y especialmente en el departamento del Cauca, los reportes son escasos o imprecisos para determinar el riesgo en las poblaciones. De tal manera, que se deben conducir estudios que permitan la obtención y procesamiento de datos sobre estos determinantes. Así mismo, es necesario identificar su interacción con biomarcadores fisiológicos y bioquímicos para establecer estrategias de prevención específicas.

Se han reconocido como determinantes genéticos del SM, ciertos loci implicados en procesos como la adipogénesis, regulación transcripcional y resistencia a la insulina, los cuales afectan la distribución de grasa y determinan posibles mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad (Fall & Ingelsson, 2014; Holzinger et al., 2017; Povel et al., 2011; Shungin et al., 2015; Zabaneh & Balding, 2010). Estudios de asociación de todo el genoma y de interacción génica sugieren la importancia de evaluar el papel fundamental de los polimorfismos *TLR4* (*rs4986790*) en la respuesta del sistema inmune y *CETP* (*rs820299*) como regulador del transporte y metabolismo de lípidos en relación con la presencia de los factores de riesgo cardiometabólicos del SM, en este caso las dislipidemias (Belforte et al., 2013; Iwasaki & Medzhitov, 2004; Kraja et al., 2011; Lin et al., 2016; Siewert, Gonzalez, Lucero, & Ojeda, 2015; A. Thompson et al., 2008; Zabaneh & Balding, 2010). Estudios previos en poblaciones de Argentina y México han reportado asociación de los polimorfismos con el SM. Sin embargo su efecto no ha sido caracterizado en la población colombiana (Cahua-Pablo et al., 2015; Siewert et al., 2015). Investigaciones en proteómica indican que la proteína FABP5 se expresa en mayor proporción en el tejido adiposo visceral (Pérez-Pérez et al., 2009) y puede estar asociada con desordenes metabólicos tales como la dislipidemia y resistencia

a la insulina. Aunque, la identificación de esta proteína y la significancia de sus concentraciones en sangre en poblaciones humanas con SM no han sido lo suficientemente investigadas (Bagheri et al., 2010; Ishimura et al., 2013). De tal manera, que el estudio de la frecuencia y concentración de estos factores genéticos y fisiológicos en la población caucana, además de la asociación con características sociodemográficas y bioquímicas puede contribuir a entender las interacciones en las vías biológicas en los procesos causales del SM.

La identificación de biomarcadores para SM basados en tejido sanguíneo pueden ser medidos de manera rápida, eficaz y económica. Además, requieren de técnicas menos invasivas, lo cual es una gran ventaja como herramienta clínica de diagnóstico y de prevención en personas con riesgo a desarrollar patologías crónicas como, la DM2, ECV y cáncer (O'Neill et al., 2016). Este tejido se constituye en uno de los más relevantes para identificar moléculas biológicamente activas que permitan esclarecer los mecanismos y características moleculares subyacentes de la enfermedad.

Este problema de salud pública se abordó a nivel molecular, caracterizando a un grupo poblacional en el departamento del Cauca, con el fin de contribuir al conocimiento de los mecanismos que subyacen el desarrollo del SM. Además, aportar evidencias al conocimiento de la medicina personalizada, pues los polimorfismos genéticos estudiados en conjunto con los niveles alterados la proteína podrían contribuir a establecer un panel de biomarcadores para direccionar el tratamiento en individuos con SM. De esta manera, los resultados son especial interés en las comunidades científicas, médicas e instituciones al cuidado de la salud para adoptar medidas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, a través del abordaje interdisciplinario de esta problemática. Permitiendo la formulación de políticas públicas que disminuyan la prevalencia de la enfermedad y componentes asociados en poblaciones con condiciones comparables a las evaluadas en este estudio.

### **1.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

El municipio de Popayán en el departamento del Cauca es el epicentro de la investigación, al ser un paso obligado hacia el norte y sur del país, en su casco urbano confluyen la mayoría de etnias que pertenecen al departamento. El Cauca presenta uno de los índices de desempleo más altos del país (11,4%), desplazamiento forzado, prestación del servicio de salud inadecuado, baja cobertura en el sistema educativo y niveles de depresión, ansiedad y estrés elevados (Cauca, 2016; DANE, 2016; Ibáñez & Velásquez, 2008; Posada-Villa et al., 2004). Estos factores de origen social y psicológico contribuyen en cierta medida

a la modificación de la homeostasis hormonal y celular, generando posiblemente incremento en las tasas de prevalencia del sobrepeso, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares según la Encuesta de Nacional de Nutrición y Salud (Familiar & Alvarez, 2006; Fonseca et al., 2011). De tal manera, es importante establecer la asociación entre los factores de riesgo socio demográficos y los mecanismos moleculares de la enfermedad en esta población.

El tamaño poblacional fue un total de 221 individuos. La población tuvo un rango de edad de 18 hasta 65 años, laboralmente activos. Los casos fueron personas incidentes para SM que cumplieran con los criterios establecidos por la IDF: perímetro abdominal aumentado más otros dos factores de riesgo como alteración de triglicéridos, HDL, glucemia o hipertensión. Los controles fueron personas físicamente activas y que presentaban menos de tres criterios diagnósticos o factores de riesgo para el SM. Así mismo, los participantes no eran fumadores frecuentes de cigarrillo o drogas psicoactivas, no presentaban síndrome de ovarios poliúísticos, enfermedades crónicas

#### 1.4 INDICADORES DE IMPACTO DEL ESTUDIO.

INDICADORES	DESCRIPCIÓN
<b>Publicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• se realizó y publicó artículo científico titulado “Evaluación de daño genético en pacientes con síndrome metabólico en una población del Cauca, Colombia. Un estudio caso-control” en la revista Spiritus de la Universidad Javeriana.</li> <li>• Preparación de artículo científico titulado “asociación del polimorfismo Rs rs820299 en el gen CEPT y la concentración de FABP5 con factores de riesgo cardiometabólico: estudio – caso control” para ser sometido en la revista A2</li> </ul>
<b>socialización del conocimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se presentaron los resultados preliminares modalidad poster titulado “Evaluación de la concentración de la proteína FABP5, estudio: Caso-control” en el Primer Encuentro de Ciencia, Tecnología e Innovación para el Desarrollo Regional y la Paz Territorial</li> <li>• Se sometieron los resultados para ser presentado en LIV CONGRESO NACIONAL &amp; V INTERNACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS con el título “Asociación de la</li> </ul>



	<p>proteína fabp5 y el polimorfismo rs820299 del gen <i>CETP</i> con el riesgo a presentar alteraciones metabólicas”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Campañas en empresas de prevención de riesgos cardiovasculares y toma de muestras biológicas.</li> <li>• Evento de corazones responsables para identificar hábitos saludables y la implementación de herramientas Tics.</li> </ul>
<b>Capacitación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toma de muestras biológicas.</li> <li>• Uso de equipos de laboratorio para ensayos ELISA.</li> <li>• Lectura e interpretación de resultados de ensayo ELISA.</li> <li>• Análisis de datos genéticos – epidemiología genética.</li> </ul>
<b>Apoyo interdisciplinario de laboratorios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laboratorio clínico de la Universidad del Cauca: Procesamiento de muestras biológicas para determinación de parámetros paraclínicos.</li> <li>• Laboratorio de Toxicología Genética y Citogenética de la Universidad del Cauca: Procesamiento de muestras biológicas para extracción de plasma y ADN.</li> <li>• Laboratorio de Inmunología de la Universidad del Cauca: Procesamiento de plasma para la identificación de la proteína FABP5.</li> </ul>
<b>Instituciones o grupos de investigación vinculadas al proyecto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo de investigación en Toxicología Genética y Citogenética de la Universidad del Cauca.</li> <li>• Grupo en Genética Humana Aplicada de la Universidad del Cauca.</li> <li>• Grupo de Hematología especial de la Universidad del Cauca.</li> <li>• Vicerrectoría de investigaciones de la Universidad del Cauca.</li> <li>• Innovación Cauca.</li> </ul>
<b>Principales resultados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración significativa de los niveles de la proteína FABP5 en pacientes con SM.</li> <li>• Asociación del gen <i>CETP</i> (rs820299) con SM.</li> <li>• Correlación entre las variables perímetro abdominal, tiempo de sueño, triglicéridos, HDL, con la concentración de la proteína</li> </ul>

	<p>FABP5 y el gen <i>CETP</i> (rs820299)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigación básica sobre FABP5 y el polimorfismo rs820299 (<i>CETP</i>) como posibles biomarcadores de riesgo cardiometabólico.</li> </ul>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 1.5 ANTECEDENTES Y ESTADO DEL ARTE

En Colombia, se han realizado investigaciones que documentan la alta prevalencia del SM en algunas poblaciones pero son pocas las que se han enfocado en factores de riesgo y uso de biomarcadores moleculares para dilucidar los mecanismos de la enfermedad.

En el 2002, un estudio realizado a 330 personas encontró una prevalencia de 9% en hombres y 19% en mujeres para las zonas urbanas, así mismo, los valores fueron 4% y 15%, respectivamente en zonas rurales en el departamento de Bolívar (Aschner et al., 2002). Adicionalmente, en el mismo año en el Retiro (Antioquia) otra investigación arrojó que la prevalencia de SM para 381 sujetos, ajustada por edad fue de 23,64%, similar a la que se reportó en el NHANES III, que fue de 23,7% (Villegas, Botero, Arango, Arias, & TORO, 2003). En Bogotá, usando 500 historias clínicas de pacientes con hipertensión como población objeto de estudio se determinó que la prevalencia del SM según los criterios del ATP III y los de la American Heart Association fueron de 27,3% (hombres 19,29% y mujeres 30,05%) y de 75,9% (hombres 77,9% y mujeres 75,25%); respectivamente (Lombo, 2006), evidenciando las importantes diferencias en cuanto a la prevalencia de la enfermedad dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. Posteriormente, en el 2008 determinaron una prevalencia del SM 22% en 100 pacientes, aplicando los criterios del ATP III-AHA en una población del municipio de Arjona-Bolívar (Manzur, De la Ossa, Trespalacios, Abuabara, & Lujan, 2008). En una población de 1238 personas en Barranquilla, se determinó que la prevalencia del SM era de un 74,2%, siendo más prevalente en mujeres (78,7%) y en personas de 50 a 59 años (84,2%) (Lechuga & Moranth, 2008). Los más recientes estudios son en población de la ciudad de Bucaramanga y Cali. Los resultados que se obtuvieron en Bucaramanga, la prevalencia osciló entre un 20% y 30% según criterios de la IDF, ATPIII y la OMS (Bolívar-Mejía et al., 2019). En Cali, según Pico et al. (2019), la prevalencia del SM es del 30,2%, 33,6 % en mujeres y 25,6 % en hombres, utilizando los criterios diagnósticos de la Asociación Latinoamericana de Diabetes.

Hasta el momento no se han establecido todos los mecanismos fisiopatológicos del SM. Sin embargo, las recientes investigaciones han permitido consolidar una visión general de la progresión de la enfermedad y su relación con las cardiopatías y

diabetes mellitus tipo II. La obesidad abdominal, principal componente del SM según la Federación Internacional de Diabetes es el producto de la suma de determinantes sociales, genéticos y ambientales que provocan acumulación de grasa en esta sección del cuerpo (Bennett et al., 2008; Fried et al., 2015; Qvortrup, 2010). A su vez, esta grasa visceral genera en exceso el proceso de lipólisis, liberando grandes cantidades de ácidos grasos libres hacia el hígado, incremento de proteínas de baja densidad, muy baja densidad, triglicéridos y disminución de proteínas de muy alta densidad, que tiene como consecuencia la aparición de la dislipidemia (Lusis et al., 2008). Por otro lado, la grasa visceral también puede estimular la producción de secretagogos potentes (GH) que incrementan la secreción de hormonas, concentración de ácidos grasos libres, adipoquinas e inflamación (Carbajal & Salazar, 2008; Ip et al., 2015; Schnell, Domínguez, & Carrera, 2007; Svensson et al., 1998). Estos cambios conllevan al desarrollo de la resistencia a la insulina, alteración de la vasodilatación e hiperglucemia (Lusis et al., 2008), que podrían desencadenar la aparición de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo II.

El estudio de biomarcadores moleculares en personas con SM ha contribuido a identificar progresivamente los mecanismos fisiológicos que modulan la patología y que podrían convertirse en potenciales blancos terapéuticos o de diagnóstico temprano. La mayoría de estudios involucran proteínas que están relacionadas con la adipogénesis como las adipocitoquinas y adipoquinas. Los estudios comprueban que la leptina, adipoquina relacionada con la sensación de saciedad, gasto energético, actividad simpática, uso de glucosa y sensibilidad a la insulina, se incrementa en pacientes con SM en diferentes grupos poblacionales (Gannage-Yared et al., 2006; García-Jiménez et al., 2015; Ghantous, Azrak, Hanache, Abou-Kheir, & Zeidan, 2015; Lee, Jo, Kim, You, & Kim, 2012; Martins Mdo, Lima Faleiro, & Fonseca, 2012; Yoshinaga et al., 2008). La adiponectina una proteína secretada por los adipocitos y que tiene como función la oxidación de lípidos, vasodilatación y sensibilidad a la insulina también ha sido ampliamente estudiada en pacientes con SM. Personas que poseen concentraciones de glucosa en sangre elevada (diabetes mellitus tipo II), obesidad, hipertensión o perímetro abdominal aumentado presentan bajas concentraciones de la proteína e isoformas de alto peso molecular, que aumentan el riesgo cardiovascular (Srikanthan et al., 2016). Adicionalmente, se ha identificado la actividad inflamatoria del tejido adiposo a través de la producción de proteínas como las interleuquinas 6, 10 y el factor de necrosis tumoral alfa, todos involucrados en procesos que se relacionan con la hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina e hipertensión en poblaciones con SM (Srikanthan et al., 2016).

Los factores genéticos hereditarios pueden ser determinantes de riesgo o protección al controlar procesos que abarcarían el desarrollo de la adiposidad corporal. Estos juegan un papel fundamental en la modulación del riesgo a

desarrollar problemas de salud asociados a la obesidad. Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) han identificado cerca de 1200 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que se correlacionan positivamente con los criterios diagnósticos en poblaciones que padecen SM. Los SNPs que han mostrado mayor significancia en diferentes grupos étnicos están en los genes APOA5, APOA1, ZNF259, BUD13, FTO, PARPG, SREBPs, leptina, adiponectina, factores de transcripción (metabolismo de lípidos) y adipogénesis (Fall & Ingelsson, 2014; Gotoda, 2004). Adicionalmente, se ha investigado la presencia de microARNs circulantes involucrados en procesos fisiopatológicos de la enfermedad o con cambios en la expresión de los microARNs miR-17, miR-197, miR-509-5p, miR-92a, miR-320. Los microARNs parecen alterar la regulación del colesterol, y correlacionarse con el desarrollo de hipertensión e hipercolesterolemia en individuos con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con personas metabólicamente sanas (O'Neill et al., 2016).

La proteína FABP5 se ha establecido como una de las principales moléculas encargadas del metabolismo de los ácidos grasos (Hotamisligil & Bernlohr, 2015). Su sobreexpresión en ratones se ha relacionado con disminución de resistencia a la insulina y aumento de la lipólisis estimulada por hormonas. Por el contrario, la deficiencia de la proteína incrementa la resistencia a la insulina en ratones con obesidad genética (C. Jing et al., 2001). Adicionalmente, estudios en líneas celulares y ratones han permitido determinar que las alteraciones en la proteína FABP5 juegan un papel importante en la aparición de la placa aterosclerótica a través de la vía de señalización TLRs (toll-like receptor)(Guo, 2014). Su expresión por el contrario se asoció con la reducción de la transcripción de genes inflamatorios, interleucina 6 y ciclooxygenasa-2 y supresión en el reclutamiento de macrófagos en lesiones ateroscleróticas (Furuhashi, Saitoh, Shimamoto, & Miura, 2014). Los estudios que se han realizado utilizando FABP5 en pacientes con SM de tipo corte transversal han encontrado una asociación con la patología y ha servido como marcador de riesgo cardiovascular (Bagheri et al., 2010; Ishimura et al., 2013; Krušinová & Pelikánová, 2008; Rankinen et al., 2006).

El presente estudio pretende aumentar el conocimiento en el área y su potencial como predictor de riesgo en salud o en la farmacología al escoger genes y proteínas implicados en los procesos más importantes que conllevan el desarrollo de la patología. El Toll-like Receptor 4 (*TLR4*) en relación con los ácidos grasos libres induce respuestas inflamatorias que podrían estar asociadas a alteración de la concentración de lipoproteína en plasma, resistencia a insulina y obesidad en diferentes poblaciones (Iwasaki & Medzhitov, 2004; Rogero & Calder, 2018; Singh, Boden, & Rao, 2015). Estudios cross-sectional y metanálisis arrojan resultados inconsistentes al determinar la relación de las patologías metabólicas con respecto al SNP rs4986790 (Cai, Cai, & Tao, 2013; Iwasaki & Medzhitov, 2004; Kiechl et al., 2002; Norde et al., 2017; Singh et al., 2015). Sin embargo, existe evidencia sobre la

conexión del polimorfismo con enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer gastrointestinal (J.-J. Jing, Li, & Yuan, 2012; Shen et al., 2010). La proteína de transporte de colesterol ester (*CETP*) altera la concentración de HDL, LDL y VLDL en plasma sanguíneo, al relacionarse con el intercambio de colesterol ester entre las lipoproteínas y transporte inverso del colesterol. De tal manera, que se relaciona con aumento de presión arterial y resistencia a la insulina (Bhatnagar, Durrington, Channon, Prais, & Mackness, 1993; Hannuksela, Liinamaa, Kesaniemi, & Savolainen, 1994; Yen et al., 1989). El polimorfismo rs820299 está significativamente relacionado con riesgo a desarrollar SM corroborado a través de estudio de cohortes y metanálisis. Así mismo, reflejan la relación del polimorfismo con algunas variables determinantes del SM como HDL y triglicéridos (Kraja et al., 2011; Lin et al., 2016; Siewert et al., 2015; A. Thompson et al., 2008; Zabaneh & Balding, 2010).

Los determinantes sociales como actividad física influyen en la aparición del SM o en este caso como factor protector. La actividad física moderada, permite que se haya adaptación natural para detoxificar con mayor eficiencia las especies reactivas de oxígeno, además de modular la secreción de hormonas como la leptina y grelina que controlan la adipogénesis y el apetito (Eriksson, Taimela, & Koivisto, 1997; Guzmán et al., 2019).

Los estudios que se han realizado hasta el momento demuestran que es necesario generar mayor conocimiento para entender la interacción entre determinantes sociodemográficos y mecanismos moleculares del SM. Así mismo, que permitan caracterizar potenciales biomarcadores sensibles y específicos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Establecer la asociación entre los polimorfismos genéticos *CETP*, *TLR4*, concentraciones plasmáticas de *FABP5* y los distintos componentes del SM en una población de pacientes con la enfermedad.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar la frecuencia de polimorfismos en los genes *CETP* y *TLR4*, en pacientes con SM y personas sanas

Determinar las concentraciones plasmáticas de *FABP5* y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SM y en personas sanas.

Correlacionar variables sociodemográficas, del estilo de vida, bioquímicas, frecuencia de los polimorfismos genéticos *CETP*, *TLR4* con las concentraciones de *FABP5* en la población.

### **3. MARCOTEÓRICO**

#### **3.1 Síndrome Metabólico**

Esta patología está definida por un conjunto de alteraciones metabólicas producto de la interacción entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Estudios epidemiológicos muestran que los individuos con SM presentan un riesgo tres veces mayor de desarrollar ECV y cinco veces mayor de DM2. Los cinco componentes que caracterizan al SM incluyen: obesidad abdominal, niveles elevados de glucosa, altos niveles de triglicéridos, bajos niveles de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL) e hipertensión arterial (O'Neill et al., 2016). La obesidad abdominal es el resultado de incrementar los depósitos de grasa visceral, que desencadena un aumento de la lipólisis, mayor disposición de ácidos grasos en plasma y una respuesta inflamatoria sistémica crónica. Estos factores contribuyen en gran medida a aumentar la presión arterial, generar resistencia a insulina y dislipidemia (Lusis et al., 2008)..

#### **3.2 Metabolismo de lípidos**

Los lípidos son las moléculas de reserva de energía del organismo y por ende están presentes en la mayoría de procesos catabólicos y anabólicos del mismo. La biogénesis de los lípidos se da a partir de los alimentos obtenidos durante la ingesta y la activación de las proteína fosfatasa (Cross, Alessi, Cohen, Andjelkovich, & Hemmings, 1995). Estas a su vez, inducen la producción – acción de la insulina usada para la formación y evitar la degradación de lípidos (Saltiel & Kahn, 2001). Adicionalmente, para que estos procesos se puedan llevar a cabo es necesario el incremento del factor de transcripción que regula la proteína de unión esteroide (SREBP)-1c (Shimomura et al., 1999). Las formas dominantes de SREBP-1 pueden bloquear la expresión los genes lipogénicos como L-PK, FAS, ACC, y S14 (Foretz et al., 1999). Así mismo, En las células del tejido adiposo, los lípidos son transformados a partir de la glucosa, cuando hay exceso de esta. El almacenamiento de glucosa en forma de lípidos se da por la activación de enzimas sintéticas lipídicas incluyendo piruvato deshidrogenasa, ácido graso sintasa y acetil-CoA carboxilasa (Saltiel & Kahn, 2001). Así mismo, los quilomicrones provenientes de la dieta y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de origen hepático son convertidos en lípidos dentro de los adipocitos (Patricio López-Jaramillo, Pradilla, & Bracho, 2005). Otra vía de lipogénesis es que sobre el tejido adiposo actúa la lipoproteína lipasa (LPL) que hidroliza los triglicéridos y los descompone a ácidos grasos libres y glicerol (Patricio López-Jaramillo et al., 2005). La insulina y el cortisol son las principales hormonas reguladoras de la expresión y actividad de la LPL. La insulina estimula la actividad de la LPL en el tejido adiposo en condiciones

anabólicas, mientras que en el músculo estriado y cardíaco, la actividad se mantiene alta o se aumenta en condiciones catabólicas. El cortisol actúa sinérgicamente con la insulina en la inducción de la LPL en el tejido adiposo; de tal manera, también podría estar implicado en la resistencia a insulina, SM y cardiopatías (Patricio López-Jaramillo et al., 2005; Rizza, Mandarino, & Gerich, 1982). Así mismo, la leptina, adiponectina y citoquinas pro inflamatorias como PCR, IL6 y TNF $\alpha$  que son secretadas por el adipocito generan cambios en la afinidad del sustrato lipídico, respuesta inflamatoria y regulación del gasto energético (Patricio López-Jaramillo et al., 2005; Rizza et al., 1982).

### **3.3 Síndrome Metabólico y el papel del adipocito en la inflamación**

El tejido adiposo constituye la reserva energética más grande del cuerpo, debido a la capacidad de almacenar grandes concentraciones de triglicéridos con estructuras compactas, de mayor densidad energética y naturaleza hidrofóbica (Patricio López-Jaramillo et al., 2005). El tejido adiposo blanco se encarga de almacenar lípidos que después son liberados en forma de energía para cumplir algunas funciones sistémicas; para ello, utiliza hormonas que controlan los procesos de metabolismo de los lípidos, mientras que otras están involucrados en la homeostasis vascular (Trayhurn & Beattie, 2001). En la mayoría de los casos este tejido está asociado con riesgo a desarrollar enfermedades cardiometabólicas (Trayhurn & Beattie, 2001). El tejido adiposo marrón contiene gran cantidad de mitocondrias que se encargan de disipar la energía que ha sido obtenida a través de la lipólisis; este proceso necesita la termorregulación para llevarse a cabo y en este caso la acumulación de ácidos grasos o triglicéridos es mínima (Bartelt et al., 2011; Cannon & Nedergaard, 2004).

Adicionalmente, el tejido funciona como órgano endocrino al secretar hormonas como la leptina, adiponectina, resistina, la visfatina y el factor de crecimiento ligado a la heparina (Patricio López-Jaramillo et al., 2005). Estas adipocitoquinas influyen en el metabolismo de los ácidos grasos y señalizaciones moleculares para la activación de moléculas inflamatorias (Patricio López-Jaramillo et al., 2005). Se han identificado diversas citoquinas proinflamatorias de adipocitos viscerales, entre ellas PCR, IL6 y factor de necrosis tumoral. La Proteína C Reactiva generada por los adipocitos disminuye las cantidades de adiponectina y por ende aumenta la grasa corporal en ratones y humanos (Ouchi et al., 2003). La IL-6 detectada en adipocitos está relacionado con mayor cantidad de adipocitos viscerales, triglicéridos, angiotensinógeno, índice de masa corporal y producción de factor de necrosis tumoral (Patricio López-Jaramillo et al., 2005). La sobre expresión del microARN del factor de necrosis tumoral producto de los ácidos grasos libres y triglicéridos en los adipocitos tiene una correlación positiva con el índice de masa



corporal y la elación cintura/ cadera (Hotamisligil, Arner, Atkinson, & Spiegelman, 1997). Finalmente, estas alteraciones asociadas a la inflamación en adipocitos traen como consecuencia mayor concentración de glucosa en sangre que genera resistencia a la insulina e hipertensión; principales componentes del SM.

### **3.4 Susceptibilidad genética y Síndrome Metabólico**

La variabilidad genética puede establecer una susceptibilidad a las complicaciones metabólicas presentes en el SM, dichas variantes son reconocidas como genes de susceptibilidad que contribuyen al riesgo de desarrollar el SM y trastornos relacionados. Son limitados los estudios que se centran específicamente en las interacciones entre los estados patológicos del SM, los polimorfismos genéticos y el desarrollo de complicaciones metabólicas (Aguilera, Olza, & Gil, 2013).

### **3.5 Toll-like receptor 4 (TLR4)**

Los toll-like receptor (TLR) son la familia de receptores encargados de detectar moléculas generadas por los patógenos y activar el sistema inmune. En mamíferos existen aproximadamente de 1 hasta 15 diferentes TLRs, cada uno detecta patrones moleculares asociados a patógenos específicos. The toll-like receptor 4 detecta lipolisacaridos e induce la secreción de citoquinas como IL-8, oncogenes (GRO-CXCL1) y proteínas en macrófagos (CCL13) que desencadenan respuestas inflamatorias (Iwasaki & Medzhitov, 2004). La respuesta inflamatoria provocada por *TLR4* puede ejercer diversos efectos aterogénicos que involucran la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, proliferación de células de músculo liso, activación de células inmunes y estimulación de la respuesta de fase aguda (Kiechl et al., 2002). Así mismo, El gen *TLR4* al codificar para una proteína receptora en la membrana celular clave en la unión de ligandos (lipolisacaridos) desencadena una cascada de señalización molecular hacia la respuesta inmune, seguido de estrés oxidativo e inflamación sistémica (Iwasaki & Medzhitov, 2004). El polimorfismo rs4986790 en el gen *TLR4* tiene una frecuencia en la población global para el alelo A: 0,93; G: 0,06. Este polimorfismo altera el receptor *TLR4* cambiando el aminoácido aspartato por glicina en la posición 299 y como consecuencia disminuye la afinidad del receptor, asociándose a resistencia insulina, inflamación crónica de bajo grado, riesgo a cáncer intestinal y desordenes cardiometabólicos (Belforte et al., 2013).

### **3.6 Proteína de transferencia de colesterol ester (CETP)**

Glicoproteína hidrófoba que se secreta principalmente desde el hígado y que circula en plasma, en donde se une principalmente a las HDL. Promueve la redistribución del colesterol ester, triglicéridos, y, en menor medida, de los fosfolípidos entre las lipoproteínas plasmáticas (Barter et al., 2003). Además, tiene un papel importante en el transporte reverso del colesterol, es decir movimiento del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado para ser metabolizado (Tall, 1993). El polimorfismo rs820299 presenta una frecuencia del alelo A: 0,60 en riesgo y G: 0,39 silvestre en la población global en la región intrónica. El cambio del alelo G por el A genera una alteración en secuencias consenso que disminuyen la función de la proteína y ha sido asociado con variación en las concentraciones de LDL; VLDL, triglicéridos y HDL (Barter et al., 2003; Tall, 1993; J. F. Thompson, Wood, Pickering, DeChairo, & Hyde, 2007). Así mismo, presentan correlación con perímetro abdominal, dislipidemia y presión arterial en pacientes con patologías metabólicas (Cahua-Pablo et al., 2015; Lin et al., 2016; Nasias, Nidris, & Kardassis, 2018; Tall, 1993; A. Thompson et al., 2008).

### **3.7 Proteína de unión a ácidos grasos (FABP5)**

Pertenece a la familia FABPs que son proteínas de 14–15-kDa cuya función es servir como chaperones para transporte de lípidos intracelulares. Se ha propuesto que FABP5 facilita activamente el transporte de ácidos grasos a orgánulos específicos en la célula para la oxidación de lípidos en la mitocondria o peroxisoma, regular transcripción de genes mediados por lípidos en el núcleo, señalar el tráfico y síntesis de membrana en el retículo endoplásmico (ER), regular la actividad enzimática y almacenar lípidos en un dopplet lipídico en el citoplasma. Esta proteína es la más abundantemente en células epidérmicas de la piel, pero también se expresa en varias otras células y tejidos incluyendo adipocitos. La FABP5 ha sido relacionada con resistencia a insulina, formación de placa aterosclerótica y riesgo a otras enfermedades cardiovasculares en líneas celulares, organismos modelo y algunas poblaciones humanas (Furuhashi et al., 2017; Kawaguchi et al., 2016).

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1 Población de estudio.**

Estudio caso – control observacional analítico 1:1. El tamaño de la muestra se estimó en 266 personas según la fórmula  $n = n' / [1 + \frac{(n'-1)}{N}]$  con estimación de error del 3% del total de la población laboralmente activa para el municipio de Popayán (65000) y la frecuencia de los polimorfismos *CETP* y *TLR4*. Sin embargo, el total de la población colectada son 221 personas, teniendo en cuenta que estudios llevados a cabo en Latinoamérica reportan un tamaño muestral similar (Cahua-Pablo et al., 2015; Siewert et al. (2015)). Para la cuantificación de la proteína FABP5 se seleccionaron 90 personas (45 controles – 45 SM) teniendo como criterio primordial alta concentración de triglicéridos en la población con SM. Los pacientes con SM fueron diagnosticados según criterios establecidos por la IDF (K. G. M. Alberti, Zimmet, & Shaw, 2005). Los grupos de casos y controles fueron pareados por edad ( $\pm 1$  año), género, etnia y lugar de procedencia. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para acceder al estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Cauca siguiendo los lineamientos ético – legales para la investigación con muestras biológicas en poblaciones humanas.

### **4.2 Exámenes paraclínicos**

#### **4.2.1 Perfil lipídico y glucemia**

Se tomaron 5mL de sangre periférica de personas que guardaron un ayuno de mínimo 12 horas. Luego se extrajo el plasma sanguíneo y se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su posterior análisis bioquímico. La determinación de las concentraciones de triglicéridos, HDL y glucosa, se realizaron siguiendo la normatividad vigente para laboratorios clínicos. Los procedimientos se llevaron a cabo en el laboratorio clínico especializado de la Universidad del Cauca. Las concentraciones tomadas de K. G. M. Alberti et al. (2005) son: glicemia  $> 100\text{mg/dL}$ ; HDL  $< 40\text{ mg/ dL}$  masculino y  $< 50\text{ mg/ dL}$  femenino, y triglicéridos  $>$  de  $150\text{ mg/dL}$ .

#### **4.3 Determinación de FABP5**

Las concentraciones plasmáticas de FABP5 fueron determinados a través del

ensayo inmuno absorbente ligado a enzimas (Müllner et al., 2014), a partir de plasma sanguíneo siguiendo las recomendaciones del fabricante. Brevemente, las muestras se incuban en microplatos con anticuerpos policlonales, se enjuagan y se marcan para dar lugar a una reacción colorimétrica para su posterior cuantificación (BioVendor-Research).

#### **4.4 Selección y genotipificación de SNPs**

La selección de los SNPs se realizó a través de la revisión de literatura y se escogieron de acuerdo a su papel en el SM. Se escogieron los SNPs MAF>5% consultado en la base de datos del NCBI dbSNP Short Genetic Variation (dbSNP—database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation). Se extrajo una muestra de sangre para aislar ADN genómico usando el Kit comercial (DNA DNeasy Blood & Tissue Qiagen Sciences Inc). Se realizó la genotipificación de los polimorfismos *CETP* (dbSNPrs820299) y el polimorfismo *TLR4* (dbSNPrs4986790). Todos los polimorfismos fueron genotipificados mediante reacción en cadena de la polimerasa seguida de análisis de fragmentos de restricción (PCR-RFLP) de acuerdo a protocolos previamente descritos (Martínez-Hernández et al., 2015; Shi et al., 2012; Teixeira, Quinto, Dalboni, Rodrigues, & Batista, 2015). En los polimorfismos de los genes *CETP* y *TLR4* se realizó la determinación de los grupos de análisis siguiendo el modelo de herencia o tipo de herencia recesivo, dominante y aditivo; considerando como categoría de referencia al grupo de individuos homocigotos para el alelo más frecuente (Iniesta, Guinó, & Moreno, 2005; Lin et al., 2016).

#### **4.5 Caracterización de actividad física**

Se utilizó el cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) para la determinación de la actividad física. Se realizaron preguntas sobre su rutina física durante los últimos 7 días, teniendo en cuenta el número de días en la semana y horas (Booth, 2000). Los que realizaban ejercicios estructurados con rutinas específicas por lo menos 3 veces a la semana por más de 30 minutos se categorizó como SI y los que no cumplían con estas condiciones se clasificó como No.

#### **4.6 Análisis estadístico**

La hipótesis nula que se estableció para el desarrollo de la investigación fue: la frecuencia de los polimorfismos y la concentración de la proteína FABP5 son iguales entre los individuos casos y controles. La hipótesis alternativa fue: la frecuencia de

los polimorfismos y la concentración de la proteína FABP5 difieren entre los individuos casos y controles. Con el uso del software SPSS versión 19 (SPSS Inc., Chicago, IL), se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov), homogeneidad de varianza (Levene) e independencia de datos (rachas). Variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y se evaluaron usando el Student's t-test de independencia para determinar diferencias entre pacientes con SM y controles. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias y proporciones y se evaluaron usando el test de Chi-cuadrado para determinar las diferencias en distribución entre casos y controles. Además se realizaron pruebas no paramétricas (Kruskall Wallis y U-Mann-Whitney) de análisis univariante. El equilibrio de Hardy-Weinberg se evaluó para los polimorfismos usando tablas de contingencia de 2 x 3, utilizando la prueba exacta de Fisher. Para determinar la asociación entre cada genotipo y factores de riesgo se realizó regresión logística y Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) se calcularon. Así mismo, para identificar modelos de agrupación de variables de interés se utilizó la regresión lineal múltiple. Un nivel de significancia  $\alpha \leq 0.05$  fue utilizado como criterio para rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ), con un intervalo del 95% de confianza.

## 5. RESULTADOS

**Tabla 1. Características sociodemográficas, antropométricas, parámetros bioquímicos y estilo de vida**

Variables	Control (n=112)	SM (n=109)	p
<b>VARIABLES</b>			
<b>sociodemográficas</b>			
Genero			
Femenino	71 (50,4%)	70 (49,6%)	1,0
Masculino	41 (51,3%)	39 (48,7%)	0,9
Edad (años)	45,11 ± 9,75	47,67 ± 7,69	0,9
<b>VARIABLES antropométricas</b>			
IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	22,90 ± 1,92	29,98 ± 2,94*	0,00
Perímetro abdominal (cm)	80,63 ± 5,24	95,35 ± 7,35 *	0,00
Presión arterial (mmHg)			
Diastólica	71,62 ± 7,60	80,13 ± 10,90*	0,00
Sistólica	109,31 ± 8,30	122,13 ± 15,77*	0,00
<b>VARIABLES Bioquímicas</b>			
Triglicéridos (mg/dL)	138, 83 ± 83,95	223,37 ± 92,72*	0,00
HDL (mg/dL)	49,15 ± 12,58	37,53 ± 8,32*	0,03
Glucemia (mg/dL)	79,69 ± 7,88	89,40 ± 19,78*	0,02
<b>Variable de estilo de vida</b>			
Actividad física			
Si	112 (100%)	60 (60%)*	0,00
No		49 (45%)	

Prueba de chi cuadrado (cualitativa)

U-man Withney (cuantitativa)

Prueba t-student (cuantitativa)

\* p<0,05

En la tabla 1 se describen las características sociodemográficas, antropométricas, parámetros bioquímicos y actividad física de los 221 participantes incluidos en el estudio. En el grupo control para el género se reportan 70 mujeres y 41 hombres y en los casos 70 mujeres y 39 hombres. La edad promedio para los casos fue de 47,67 ± 7,69 años y para los controles de 45,11 ± 9,75 años. El IMC (29,98 ± 2,94kg/cm<sup>2</sup>), perímetro abdominal (95,35 ± 7,35cm) y presión arterial (80,13 ± 10,90mmhg diastólica; 122,13 ± 15,77mmhg sistólica) fueron significativamente más altos en los casos comparados con el grupo control (P<0,001). Así mismo, Los parámetros bioquímicos evaluados en casos: triglicéridos (223,37 ± 92,72mg/dL), HDL (37,53 ± 8,32mg/dL) y glucemia (89,40 ± 19,78mg/dL) presentaban concentraciones significativamente alteradas en comparación a los controles. Los factores de riesgo más frecuentes en los casos son triglicéridos elevados (80%) y HDL bajo (73,4%). En controles son HDL bajo (29,7%) y triglicéridos elevados

(25,89%). En el grupo control el 100% de las personas practicaba actividad física.

**Tabla 2. Polimorfismos *TLR4* - *CETP* y equilibrio de Hardy-Weinberg**

Gen/Genotipo	Control				SM			
	O	E	(O-E) <sup>2</sup>	(O-E) <sup>2</sup> /E	O	E	(O-E) <sup>2</sup>	(O-E) <sup>2</sup> /E
<b><i>CETP</i></b>	n=108				n= 109			
G/G	16	17,9	3,61	0,201	43	43,7	0,49	0,012
A/G	56	52,1	15,21	0,289	52	50,6	1,96	0,033
A/A	36	37,9	3,61	0,095	14	14,7	0,49	0,033
	$X^2=\sum(O-E)^2/E=0,58$ p= 0,44				$X^2=\sum(O-E)^2/E=0,78$ p=0,77			
<b><i>TLR4</i></b>	n=111				n=109			
A/A	109	109	0	0	105	105	0	0
A/G	2	2	0	0	4	3,9	0,01	0,002
G/G	0	0	0	0	0	0	0	0
	$X^2=\sum(O-E)^2/E= 0,00$ p= 0,92				$X^2=\sum(O-E)^2/E= 0,002$ p=0,84			

O: proporción observada para cada polimorfismo, E: proporción;  $X^2$ = Valor de chi cuadrado.

Los polimorfismos *TLR4* y *CETP* se encuentran en equilibrio Hardy-Weinberg tanto en el grupo control como en el grupo con SM (La tabla 2). El análisis del polimorfismo *CETP* en los controles presenta un p=0,44 y en los casos p=0,77. En el polimorfismo *TLR4* se reporta para los controles p= 0,92 y en los casos p=0,84. En el grupo control algunas muestras no amplificaron para los genes *CETP* y *TLR4*, por ende el total de individuos disminuyó con respecto a los 112 estimados inicialmente.

La distribución de las frecuencias genotípicas para el polimorfismo *CETP* según el tipo de herencia y el estimado de riesgo relativo para SM son presentados en la tabla 3. En el análisis se evidencia un incremento del riesgo a presentar SM Para los modelos aditivo y recesivo (OR: 1,14 [IC 95%: 1,07-1,74]; OR: 1,24 [IC 95%: 1,04 – 2,18]; respectivamente), incluso después de ajustarlos por edad y género. En el polimorfismo *TLR4* no se presentaron diferencias significativas para ningún modelo de herencia debido a la distribución casi exclusiva del genotipo AA en toda la población.

**Tabla 3. Análisis de riesgo para SM del polimorfismo rs820299 *CETP* en función del modelo de herencia**

Genotipo <i>CETP</i>	Control n=(108)	SM n=(109)	OR (IC)	OR <sup>a</sup> (IC)
<b>Aditivo</b>				
GG	16	42	1	1
AG	56	53	1,08 (0,90-2,43)	1,07 (0,47-2,41)
AA	36	14	1,14 (1,07-1,74)*	1,16 (1,01- 2,06)*
<b>Recesivo</b>				
AG - GG	72	67	1	1
AA	36	42	1,25 (1,09 – 2,18)*	1,24 (1,04- 2,18)*
<b>Dominante</b>				
GG	16	14	1	1
AA-AG	92	95	1,18 (0,54-2,55)	1,16 (0,53-2,53)

ORa odds ratio ajustado por género y edad

\* p<0,05

A continuación, la Tabla 4 muestra el análisis de *CETP* rs820299 con los componentes individuales de SM (como medidas cuantitativas) que incluyen perímetro abdominal, triglicéridos, HDL, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y glucemia. Se observan diferencias significativas entre cada uno de los componentes del SM del grupo control vs casos para todos los tipos de herencia ( $p < 0,000$ ). El genotipo AA es el que presenta mayor variación para cada uno de los componentes del SM. Sin embargo, al realizar las comparaciones de los genotipos entre los casos, la diferencia estadística no se mantiene  $p > 0,05$ .



**Tabla 4. Características bioquímicas en los grupos objeto de estudio por genotipos para gen *CETP* rs820299**

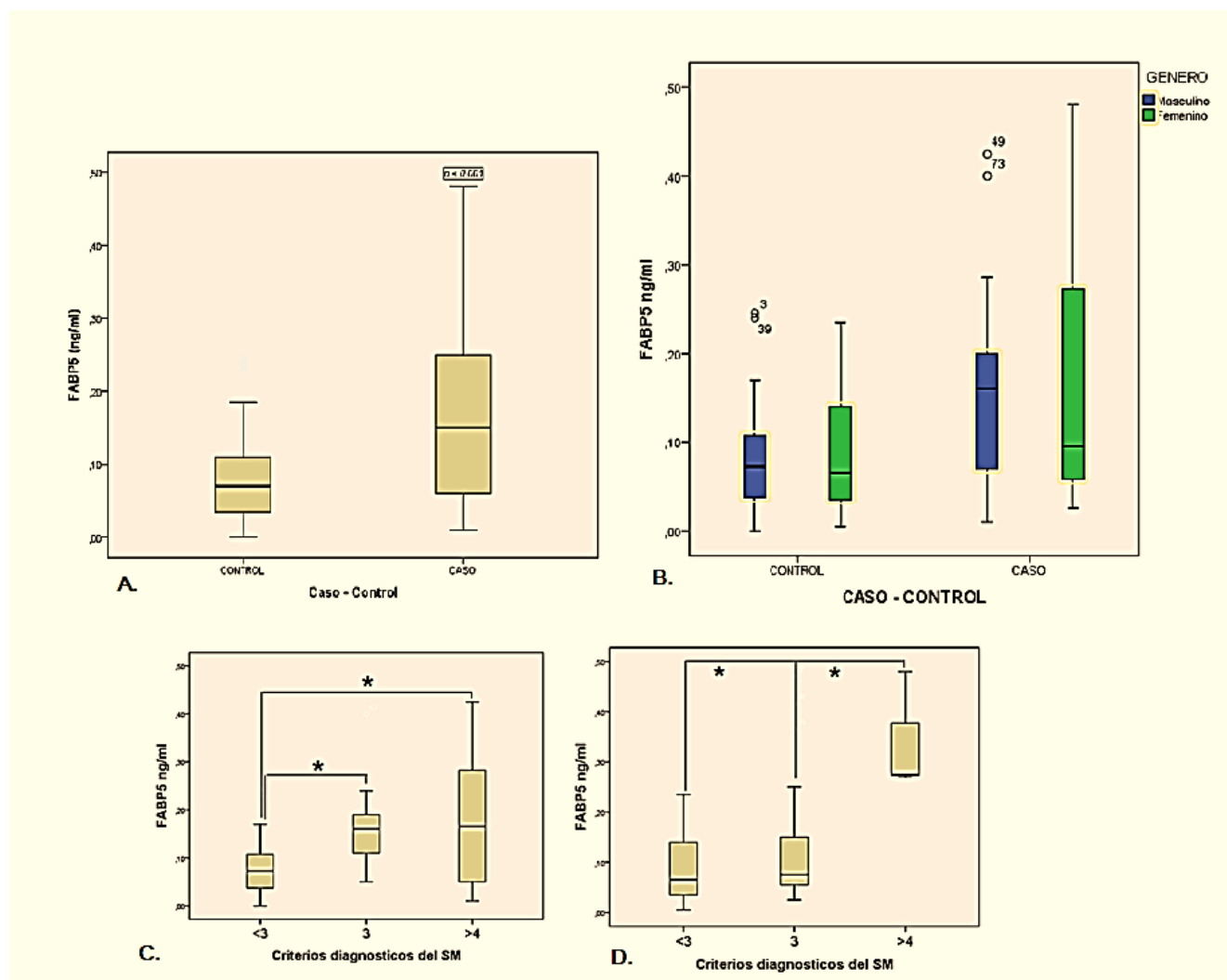
Variables	Control			Caso		
	GG	AG	AA	GG	AG	AA
Perímetro abdominal (cm)	81,6 ± 5,1	80,6 ± 5,7	81,6 ± 5,2	93,9 ± 6,6*	97,2 ± 7,9*	97,6 ± 8,4*
Presión arterial diastólica (mmHg)	72,9 ± 10,4	71,3 ± 8,4	72,0 ± 8,0	80,5 ± 10,0*	79,6 ± 10,0*	80,6 ± 9,5*
Presión arterial sistólica (mmHg)	110,5 ± 10,0	111,5 ± 9,6	109,9 ± 10,0	119,7 ± 13,6*	122,5 ± 19,6*	128,9 ± 15,0*
HDL (mg/dL)	52,5 ± 12,7	48,4 ± 11,2	49,3 ± 14,8	36,7 ± 7,3*	39,1 ± 8,7*	35,9 ± 7,7*
Triglicéridos (mg/dL)	120,1 ± 56,7	146,4 ± 46,8	139,19 ± 94,24	212,6 ± 76,8*	222,4 ± 103,9*	228,2 ± 83,7*
Glicemia (mg/dL)	79,0 ± 8,6	80,0 ± 8,2	79,9 ± 7,3	82,1 ± 8,5*	92,7 ± 25,6*	87,8 ± 11,8*

Media ± desviación estándar

\* p<0,05

Corrección de Bonferroni

A partir del total de 221 individuos que se incluyeron en el estudio se seleccionaron 90 pacientes con una concentración de triglicéridos >150mg/dl. Esta clasificación se estimó debido al papel específico que cumple la proteína FABP5 en el transporte intracelular de ácidos grasos, afectando los niveles de triglicéridos en circulación. Adicionalmente, se hizo con el propósito de identificar cuál de los factores de riesgo consistentemente alteraba las concentraciones de FABP5.



**Figura 1. Análisis de la concentración de FABP5 en pacientes con síndrome metabólico y grupo control. A.** concentración FABP5 control vs casos. **B.** concentración de FABP5 categorizado por genero control vs casos. **C.** Concentración de FABP5 agrupando por el número de criterios diagnósticos presentes en el SM en el género Masculino. **D.** Concentración de FABP5 agrupando por el número de criterios diagnósticos presentes en el SM en el género Femenino. Prueba de U Man Whitney – Kruskall Wallis. \*<0,05.

En la figura 1. Se observa como la concentración media de la proteína FABP5 presentó niveles estadísticamente más elevados ( $p=0,006$ ) en el plasma sanguíneo de pacientes con SM ( $0,169 \pm 0,128$  ng/ml) comparado con el grupo control ( $0,087 \pm 0,071$  ng/ml). Los pacientes con SM del género masculino poseen un incremento significativo de FABP5 frente a los individuos del género masculino ( $p=0,008$ ) y femenino ( $p=0,005$ ) del grupo control. Así mismo, en los casos la concentración de FABP5 en el género femenino se incrementa significativamente cuando se compara con los controles del género femenino ( $p=0,05$ ), pero la significancia no se mantiene al compararlo con el género masculino del grupo control ( $p=0,12$ ). En el género masculino a partir de los 3 criterios diagnósticos se empieza a observar un incremento significativo de la proteína FABP5 en comparación con los que presentan menos de 3 criterios diagnósticos ( $p=0,039$ , 3 criterios;  $p=0,018$ , >4 criterios). De igual manera, en el género femenino a partir de la agrupación de los 4 criterios diagnósticos del SM se observa un incremento significativo de la concentración de la proteína FABP5 ( $p=0,021$ ). Los criterios diagnósticos más frecuentes tanto en el género femenino como en el masculino fueron disminución de HDL y alteración de triglicéridos (31,7% y 22,4%; respectivamente). La concentración de triglicéridos en el género masculino ( $282,32 \pm 87,60$ mg/dL) es significativamente más elevada con respecto al género femenino ( $209,60 \pm 79,09$ mg/dL) en pacientes con SM ( $p<0,05$ )

Para seguir explorando la relación entre FABP5 y SM, se generó un modelo de regresión lineal presentado en la tabla 5. La relación directa entre FABP5 y el SM se mantiene estable tras los ajustes adicionales para 4 modelos que incluyen: variables demográficas (edad y género), variables antropométricas (índice de masa corporal, perímetro abdominal, presión arterial) y bioquímicas (HDL, triglicéridos y glucemia). La concentración de la proteína sigue siendo significativa en todos los casos ( $r^2=0,24$ ;  $P=0,01$ ). Así mismo, se estimó a través de regresión logística que la concentración de FABP5  $> 0,17$ ng/ml incrementa 2,73 veces el riesgo de presentar SM (IC 95%: 1,16 – 6,44).

**Tabla 5. Regresión lineal múltiple entre la concentración de FABP5 y variables sociodemográficas, antropométricas, parámetros bioquímicos**

Modelos	FABP5		P
	BETA	r <sup>2</sup>	
Modelo 1: SM	0,08	0,13	0,001
Modelo 2: SM+edad+género	0,08	0,14	0,007
Modelo 3: SM+edad+ género+IMC+PA+Pas+Pad	0,47	0,22	0,007
Modelo 4: SM+edad+género+ IMC+PA+Pas+Pad+tr GI+HDL	0,47	0,24	0,011

Coefficiente beta no estandarizadas para SM.

IMC (índice de masa corporal), PA (perímetro abdominal), Pas (presión sistólica), Pas (presión diastólica), tr (triglicéridos), GI (glucemia)

En la tabla 6, se determinó el OR y las covariables seleccionadas de los componentes del SM, antropométricos y actividad física en referencia a la concentración de la proteína FABP5 en controles y pacientes con SM. El Perímetro abdominal y HDL se asociaron con un mayor riesgo de presentar concentraciones > 0,17ng/ml de la proteína FABP5 (OR: 2,51 [IC 95%: 1,07 – 5,90]; OR: 2,51 [IC 95%: 1,07 – 5,90]; respectivamente). Sin embargo, la edad, presión arterial, glicemia y actividad física no tuvieron asociación significativa con la concentración de la proteína FABP5 ( $p>0,05$ ).

**Tabla 6. Regresión logística entre las variables determinantes del SM, edad y actividad física en relación con la concentración de FABP5**

Variables	OR	IC	p
Edad (años)	1,59	0,69 – 3,68	0,27
Perímetro abdominal (cm)	2,51	1,07 – 5,90	0,034
Presión arterial diastólica (mmHg)	2,10	0,72 – 6,16	0,17
Presión arterial sistólica (mmHg)	1,84	0,57 – 5,92	0,30
HDL (mg/dL)	2,51	1,07 – 5,90	0,034
Glicemia (mg/dL)	1,82	0,15 – 4,33	0,82
Actividad física	2,20	0,79 -6,10	1,27

Datos presentados como OR (95% IC)

**Tabla 7. Relación entre el genotipo rs820299 *CETP* y la concentración de FABP5 en la población objeto de estudio con respecto al SM**

Concentración FABP5 – Genotipo recesivo <i>CETP</i>	Control	SM	OR <sup>a</sup> (IC)	P	OR <sup>a</sup> (IC)	P
< 0,17ng/ml - AG/GG	17	5	1		1	
< 0,17ng/ml - AA	8	8	3,4 (0,84-13,7)	0,06	3,3 (0,81-13,76)	0,062
> 0,17ng/ml -AG/GG	13	5	3,9* (1,13-3,6)	0,04	3,6* (1,01-12,95)	0,05
> 0,17ng/ml - AA	6	13	7,4* (1,83-29,52)	0,03	8,1* (1,93-33,11)	0,02

Datos presentados como OR (95% IC)

OR<sup>a</sup> odds ratio ajustado por género y edad

\* <0,05

Recesivo A/A vs A/G, G/G

La distribución de frecuencias del polimorfismo genético *CETP* según el modelo de herencia, concentración de la proteína FABP5 y la estimación de riesgo relativo (OR) para SM se presenta en la Tabla 7. En el modelo recesivo una concentración > 0,17ng/ml de FABP5 más los genotipos combinados AA - A/G y AA incrementan

significativamente el riesgo de presentar SM en la población objeto de estudio, incluso después de ajustarlos por edad y género (OR: 3,6 [IC 95%: 1,01-12,95]; OR: 8,1 [IC 95%: 1,93-33,11]; respectivamente). El modelo de herencia aditivo, el genotipo A/A más concentración > 0,17ng/ml de FABP5 incrementan el riesgo de presentar SM en 8,6 veces a 9,5 veces [IC 95%: 0,82 – 108,08], incluso al ajustarlos por la edad. En el modelo dominante no se estimó riesgo significativo para padecer SM (datos no mostrados). Los datos no se colocan en la tabla porque no se cumple con el criterio mínimo de 5 individuos por grupo de estudio para realizar la prueba estadística. Así mismo, Los análisis con el polimorfismo *TLR4* no reportaron diferencias significativas porque el número de individuos eran insuficientes para construir el modelo.

## 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las características socio demográficas de la población objeto de estudio son comparables con lo reportado por diversas investigaciones realizadas en Colombia. Los parámetros bioquímicos y antropométricos se encuentran dentro de los rangos normales y similares a los del grupo control de nuestra población. Sin embargo, solo se presentan datos sobre prevalencia en las poblaciones del Retiro Antioquia, Santa fe de Bogotá, Arjona Cundinamarca, Barranquilla y Tunja (Barrera Sánchez, Ospina Díaz, & Tejedor Bonilla, 2017; González-Ruiz, Correa-Bautista, & Ramírez-Vélez, 2015; Manzur, Trespacios, Abuabara, & Lujan, 2008; Villegas et al., 2003). Para Colombia, sólo existe un estudio caso –control con SM, pero éste sólo determinó la asociación de la patología con daño genotóxico a través de biomarcadores citogenéticos (Carvajal et al., 2017). Por ende, la realización de la presente investigación provee información en el campo de la epidemiología molecular, relevante en cuanto a la fisiopatología e identificación de biomarcadores con potencial para tamizaje de población en riesgo a desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles en el departamento del Cauca.

La actividad física presentó diferencias entre los grupos objeto de estudio, siendo los controles los que en su totalidad practicaban más de 30 minutos por lo menos 3 veces a la semana de ejercicios físicos coordinados y específicos. En el departamento del Cauca, se estableció en un estudio de tipo corte transversal que las personas que padecían de SM eran más sedentarias, con mayor prevalencia en las personas mayores de 55 años (Vélez Álvarez, Vidarte Claros, García Navarro, & Alvarez Rosero, 2018). Otras investigaciones, abordan intervenciones en pacientes con SM y como la práctica de rutinas de ejercicio disminuye la prevalencia de la enfermedad y marcadores de inflamación (Eriksson et al., 1997; Guzmán et al., 2019). El ejercicio físico puede inducir pequeñas dosis de especies reactivas de oxígeno en el musculo esquelético en movimiento que permitirían al cuerpo mejorar la capacidad adaptativa antioxidante, actividad de enzimas de reparación y disminución del daño oxidativo. De igual manera, el ejercicio disminuye los

depósitos de grasa visceral, aumentando la actividad de las adiponectinas y regulando citoquinas como TNF-alfa, IL-6, IL-10 e IL-8 (Eriksson et al., 1997). Todos estos procesos contribuyen a la disminución de los factores de riesgo asociados al SM como se observó en el presente estudio.

El polimorfismo rs4986790 del gen *TLR4* no tuvo asociación con el SM. Al ser un polimorfismo con un MAF del 6%, se encontró que la distribución genotípica tuvo una alta frecuencia del alelo A (silvestre) en comparación con el alelo G (riesgo) tanto en el grupo control como en el de SM. De tal manera que no se podían realizar comparaciones entre los grupos. Estos resultados están acorde a lo reportado en estudios tipo cross-sectional (Cai et al., 2013), caso-control (Norde et al., 2017) y meta análisis (Belforte et al., 2013), donde se establece que no se presentan asociaciones estadísticamente significativas entre el SNP e inflamación, diabetes mellitus tipo II y desordenes metabólicos. Sin embargo, dos metanálisis recientes mostraron que rs4986790 establece una conexión con enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo de cáncer gastrointestinal en poblaciones asiáticas (J.-J. Jing et al., 2012; Shen et al., 2010). Por ende se recomienda realizar un seguimiento a los dos pacientes que presentaron el alelo en riesgo.

En el presente estudio el gen *CETP* (rs820299) está significativamente relacionado con riesgo a desarrollar SM. Investigaciones realizadas en cohortes a través de estudios de asociación de todo el genoma y meta análisis corroboran los resultados obtenidos y la relación del polimorfismo con algunas variables determinantes del SM como HDL y triglicéridos (Kraja et al., 2011; Lin et al., 2016; Siewert et al., 2015; A. Thompson et al., 2008; Zabaneh & Balding, 2010). Así mismo, como lo establece Lin et al. (2016) los modelos de herencia que determinan un mayor riesgo para presentar SM en la población de Taiwán son el aditivo y recesivo, tal como se presenta en nuestros resultados para la población del departamento del Cauca. Hasta el momento, en Latinoamérica existen dos estudios relacionados con el polimorfismo *CETP*, SM y Diabetes Mellitus Tipo 2 en Argentina y México (Cahua-Pablo et al., 2015; Siewert et al., 2015). Siewert et al. (2015) identificaron que el genotipo AA en comparación con AG y GG disminuía la concentración de HDL en plasma en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Cahua-Pablo et al. (2015) en una población de mujeres al sur de México encontraron una asociación entre el genotipo AG con SM, aumento de presión arterial y niveles de glucosa alterados.

Los resultados obtenidos durante la investigación se esclarecen a través del mecanismo de acción de la proteína. La proteína codificada por el polimorfismo rs820299 ubicado en la región intrónica del gen *CETP* modifica la composición lipídica del plasma a través del intercambio de colesterol ester por triglicéridos entre las lipoproteínas. Esta acción disminuye la cantidad de HDL, tal como lo demuestran nuestros resultados, y aumenta las concentraciones de LDL y VLDL en plasma (Bhatnagar et al., 1993; Hannuksela et al., 1994; Yen et al., 1989). Estas condiciones promoverían efectos aterogénicos y eventos cardiovasculares

adversos (Bhatnagar et al., 1993; Hannuksela et al., 1994; Yen et al., 1989). Así mismo, la proteína juega un papel importante en el transporte inverso del colesterol y posterior catabolismo a partir de las moléculas de HDL, cuando este mecanismo se efectúa de manera incorrecta, aumentaría la cantidad de triglicéridos en plasma (Bhatnagar et al., 1993; Hannuksela et al., 1994; Yen et al., 1989).

En este estudio, evaluamos la concentración de la proteína FABP5 en pacientes diagnosticados con SM y controles. Los valores encontrados en la población control están por debajo del rango establecido en diferentes estudios realizados en España, Japón, Finlandia, Estados Unidos y China (Alcocer Olaciregui, Vargas Moranth, & Navarro Lechuga, 2017; Bagheri et al., 2010; Català et al., 2013; Furuhashi et al., 2017; Guaita-Esteruelas et al., 2017; Ishimura et al., 2013; Suojalehto et al., 2015). En estudios de tipo caso – control donde evalúan patologías como SM, cáncer de mama, desorden del sueño e inflamación producto del asma en tejidos blanco como plasma, esputo y adipocitos, la concentración de FABP5 varía desde 0,2ng/ml hasta 5,5ng/ml (Català et al., 2013; Guaita-Esteruelas et al., 2017; Hong et al., 2011; Suojalehto et al., 2015). En estudios cross-sectional desarrollados en población general pero con el propósito de establecer una relación entre los criterios diagnósticos del SM y la concentración de FABP5, los valores oscilan entre 1,4ng/ml y 1,5ng/ml en suero y plasma sanguíneo (Bagheri et al., 2010; Furuhashi et al., 2017; Ishimura et al., 2013). Factores como el diseño experimental, el tipo de tejido biológico, el tamaño poblacional y la técnica de determinación de la proteína (ELISA o Western Blott) explicarían por qué la diferencia para los valores establecidos en la investigación con respecto a la concentración de la proteína FABP5. Además, como lo reporta Ishimura et al. (2013), los estudios que han arrojado resultados sobre la proteína son para poblaciones no latinoamericanas y por ende no está claro si sus hallazgos se pueden generalizar a otras etnias.

Al agrupar la población por género, se obtienen resultados similares a lo reportado por Ishimura et al. (2013) y Bagheri et al. (2010), donde la FABP5 en el género masculino se incrementa con respecto al femenino. Adicionalmente, nuestros resultados identifican que con la aparición de 3 criterios diagnósticos del SM se incrementa la concentración de FABP5. Los resultados sugieren que los hombres al presentar mayor cantidad de triglicéridos necesitarían de concentraciones elevadas de FABP5 para transportar en el interior de la célula los ácidos grasos (principales componentes de los triglicéridos) y cumplir diversas funciones.

El presente estudio demostró que una concentración de FABP5 > 0,17ng/ml sumado a un tipo de herencia aditivo o recesivo del polimorfismo rs820299 del gen *CETP* incrementa significativamente el riesgo de presentar SM. En la actualidad, es la primera investigación que establece esta relación genética y fisiológica como explicación de uno de los mecanismos moleculares que desencadenan la aparición del SM en una población colombiana. Dagsland (2016) determinó en una población de 54 sujetos sin ninguna patología metabólica un incremento de la expresión de

FABP5 asociada a altas concentraciones de ácidos grasos saturados y polinsaturados en plasma. Así mismo, encontró que la expresión del gen *CETP* aumenta conforme la cantidad de omega 3 se incrementa en plasma. En ratones, se encontró que altas concentraciones de la proteína *CETP* alteraban la expresión de genes relacionados con metabolismo del colesterol y triglicéridos como FABPs (Nasias et al., 2018). De tal manera, en los resultados obtenidos de la investigación hipotetizamos que una alta ingesta calórica y baja actividad física incrementan los depósitos de grasa visceral. Este incremento repercute en la cantidad de triglicéridos y colesterol en plasma que debe ser metabolizado. Un genotipo cuya herencia es aditiva o recesiva del gen *CETP* interfiere con dicho metabolismo disminuyendo las HDL, aumentando las LDL, VLDL y dejando a disposición en plasma gran cantidad de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres deben ser ingresados a la célula y transportados intracelularmente por la proteína FABP5, lo que a su vez, confiere que la proteína deba aumentar su concentración para cumplir las funciones específicas. Posteriormente, las FABP5 unidas a los ácidos grasos son llevadas a diferentes compartimientos de la célula donde son utilizados para producir energía (consecuencia negativa producción de especies reactivas de oxígeno), expresión genética (vías de señalización de inflamación y resistencia a insulina), acumulación de lípidos y activación de macrófagos vía eflujo de colesterol. Todos estos acontecimientos moleculares traen como consecuencia la aparición de los determinantes del síndrome metabólico: perímetro abdominal, alta presión arterial, disminución de HDL, aumento de triglicéridos y Glucemia. Adicionalmente, conlleva el riesgo para enfermedades cardiovasculares y cáncer.

La asociación de la proteína FABP5 se mantenía constante con el riesgo a presentar SM incluso después de ajustarlo a varios modelos, lo que indica que es un biomarcador prometedor. El uso combinado con otros predictores de riesgo como polimorfismos genéticos, en este caso *CETP* mejoraría el diagnóstico y prevención enfermedades crónicas asociadas a la patología. Los resultados y conclusiones de este estudio son de especial interés para los encargados de la formulación de estrategias sanitarias. Pueden ser la base para el diseño de programas de salud pública más eficaces y enfocados desde la biología molecular en personas que presentan riesgos cardiometabólicos. Además, para crear un algoritmo de diagnóstico, se deben tener en cuenta las variables que podrían modular los biomarcadores de SM, como se establecieron en el presente estudio. Por último, la utilidad podría extenderse para orientar las intervenciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas (Zlibut et al., 2018).



## 7. CONCLUSIONES

El polimorfismo del gen *TLR4* no presenta ninguna asociación significativa con el SM, ni tampoco con la variación en la concentración de la proteína FABP5 en nuestro estudio, debido a la limitante del tamaño poblacional y la frecuencia baja del alelo G. Los modelos de herencia aditivos y recesivos para el polimorfismo del gen *CETP* incrementan significativamente el riesgo de 1,16 y 1,24 veces; respectivamente de presentar SM en la población objeto de estudio, incluso después de ajustar por edad y género. El polimorfismo del gen *CETP*, especialmente el alelo A, está relacionado con concentraciones alteradas de triglicéridos, HDL, perímetro abdominal y presión arterial.

Los resultados del presente estudio indican que los pacientes con SM presentan mayor concentración de la proteína FABP5, respecto al grupo control. Así mismo, En el género femenino con SM se incrementa la proteína en comparación al mismo género en el grupo control. Perímetro abdominal aumentado y HDL alterado incrementan el riesgo a presentar concentraciones de FABP5 >0,17ng/ml. Sin embargo la edad, género y actividad física no incrementan el riesgo de presentar concentraciones de FABP5 >0,17ng/ml. El género masculino con SM reporta mayor cantidad de proteína FABP5 en comparación con los otros grupos de estudio. Presentar más de tres criterios diagnósticos del SM en el género masculino incrementa el riesgo de presentar concentraciones altas de FABP5. Igualmente, para el género femenino esta asociación de riesgo se establece después de los cuatro criterios diagnósticos. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre FABP5 y SM, incluso después de ajustar por variables antropométricas, bioquímicas y de estilo de vida. Estos resultados se corroboraron al estimar el riesgo de 2,7 veces de presentar SM cuando las concentraciones de la proteína son >0,17ng/ml.

Concentración mayor a 0,17ng/ml de la proteína FABP5 más los genotipos A/A y A/G-G/G incrementan el riesgo hasta de 8 veces de presentar SM incluso al ajustarlo por edad y género.

Los resultados de la presente investigación contribuyen al conocimiento científico regional, nacional e internacional, pues, evidencian el indispensable uso de biomarcadores moleculares como detectores tempranos de efectos potencialmente adversos en la salud, específicamente alteraciones metabólicas en la población laboralmente activa del departamento del Cauca. Así como, el diseño de mejores estrategias que permitan el uso clínico de los biomarcadores moleculares.

## 8. LIMITACIONES

Se establece una posible relación de causalidad entre el gen *CETP*, *FABP5* y el SM. Sin embargo, el poder estadístico de los resultados arrojados por el presente estudio estuvo limitado por el tamaño de la población colectada.

## 9. NUEVAS PREGUNTAS Y SUGERENCIAS

### 9.1 Nuevas preguntas

- ¿Cuál es la relación de otras variables del estilo de vida como estrés y sueño con el incremento de la proteína *FABP5* en individuos con SM?
- ¿Cómo los perfiles de metilación en el gen *CETP* modulan la expresión del mismo y su relación con la proteína *FABP5* en individuos con SM?
- ¿Cuál es la relación de la proteína *CETP*, *FABP5* y sus respectivos polimorfismos con los factores de riesgo determinantes del SM?
- ¿Se encuentran las proteínas *FABP5* y *CETP* en los exosomas, si es así, existen diferencias en la expresión de las mismas en pacientes con SM y controles?

### 9.2 Sugerencias

- Incrementar el tamaño de muestra para corroborar los resultados obtenidos y posibilitar la evaluación con factores de riesgo genético y SM.
- Correlacionar los resultados con estudios clínicos que permitan establecer una relación causal con patologías crónicas subsecuentes.
- Identificar la concentración de la proteína *CETP* y su función en la aparición de los factores de riesgo determinantes del SM
- Establecer asociación entre los biomarcadores fisiológicos del SM con otras variables del estilo de vida como estrés y sueño
- Utilizar diferentes tejidos para identificar la concentración de la proteína y compararlos. De esta manera corroborar su sensibilidad.

## 10. REFERENCIAS

- Aguilera, C. M., Olza, J., & Gil, Á. (2013). Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutr Hosp*, 28(Suppl 5), 44-55.
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., . . . Smith, S. C., Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644
- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15(7), 539-553. doi: 10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s
- Alberti, K. G. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491), 1059-1062.
- Alcocer Olaciregui, A. E., Vargas Moranth, R. F., & Navarro Lechuga, E. (2017). Área bajo curva ROC de Porcentaje de grasa corporal como estimativo de Síndrome metabólico en adultos de Barranquilla, Colombia. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 21(4), 351-359.
- Aschner, P. (2010). Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances en diabetología*, 26(2), 95-100.
- Aschner, P., Chávez, M., Izquierdo, J., Sole, J., Tarazona, A., & Pinzon, J. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome in a rural and urban population in Colombia. *Diab Res Clin Pract*, 57(Suppl 1), 532.
- Atalah, S. E. (2012). Epidemiología de la obesidad en Chile. *Revista médica Clínica Las Condes*, 23(2), 117-123.
- Bagheri, R., Qasim, A. N., Mehta, N. N., Terembula, K., Kapoor, S., Braunstein, S., . . . Reilly, M. P. (2010). Relation of plasma fatty acid binding proteins 4 and

5 with the metabolic syndrome, inflammation and coronary calcium in patients with type-2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 106(8), 1118-1123.

Balkau, B., & Charles, M. A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16(5), 442-443.

Barrera Sánchez, L. F., Ospina Díaz, J. M., & Tejedor Bonilla, M. F. (2017). Prevalencia de Síndrome Metabólico en estudiantes universitarios de Tunja, Boyacá, Colombia, 2014. *Investigación en Enfermería: Imagen y Desarrollo*, 19(1).

Bartelt, A., Bruns, O. T., Reimer, R., Hohenberg, H., Ittrich, H., Peldschus, K., . . . Waurisch, C. (2011). Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature medicine*, 17(2), 200.

Barter, P. J., Brewer Jr, H. B., Chapman, M. J., Hennekens, C. H., Rader, D. J., & Tall, A. R. (2003). Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(2), 160-167.

Belforte, F., Leskow, F. C., Poskus, E., & Steinhardt, A. P. (2013). Toll-like receptor 4 D299G polymorphism in metabolic disorders: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 40(4), 3015-3020.

Bennett, G. G., Wolin, K. Y., & Duncan, D. T. (2008). Social determinants of obesity.

Bhatnagar, D., Durrington, P., Channon, K., Prais, H., & Mackness, M. (1993). Increased transfer of cholesteryl esters from high density lipoproteins to low density and very low density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 98(1), 25-32.

BioVendor-Research. HUMAN ADIPOCYTE FABPELISA (HUMAN FABP4 ELISA). *Sheet, Product Data, RD191036200R*.

Bolívar-Mejía, A., Vesga, B. E., & Vera, L. M. (2019). Prevalencia de síndrome metabólico y grado de concordancia diagnóstica según tres diferentes definiciones en una población colombiana. *Medicina Interna de México*, 35(3).

- Booth, M. (2000). Assessment of physical activity: an international perspective. *Research quarterly for exercise and sport*, 71(sup2), 114-120.
- Cahua-Pablo, J. Á., Cruz, M., Méndez-Palacios, A., Antúnez-Ortiz, D. L., Vences-Velázquez, A., del Carmen Alarcón-Romero, L., . . . Valladares-Salgado, A. (2015). Polymorphisms in the LPL and CETP genes and haplotype in the ESR1 gene are associated with metabolic syndrome in women from southwestern Mexico. *International journal of molecular sciences*, 16(9), 21539-21554.
- Cai, H., Cai, J., & Tao, G. (2013). . *Apmis*, 121(7), 605-611.
- Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*, 84(1), 277-359.
- Carbajal, H., & Salazar, M. R. (2008). Síndrome metabólico: aspectos clínicos. Su tratamiento. *Sección Hipertensión Arterial*.
- Cárdenas Quintana, H., Sánchez Abanto, J., Roldán Arbieta, L., & Mendoza Tasayco, F. (2009). Prevalence of Metabolic Syndrome in People 20 Years Old and More: Peru, 2005. *Revista Española de Salud Pública*, 83(2), 257-265.
- Carvajal, D., Manquillo, J.-C., Rosero-Caldon, A.-B., Perafán-Collazos, J., Álvarez-Rosero, R., Montero, J., & Cajas-Salazar, N. (2017). Evaluación de daño genético en pacientes con síndrome metabólico en una población del Cauca, Colombia. Un estudio caso-control. *Spiritus*, 3(2), 12-21.
- Català, R., Cabré, A., Hernández-Flix, S., Ferré, R., Sangenis, S., Plana, N., . . . Masana, L. (2013). Circulating FABP4 and FABP5 levels are differently linked to OSA severity and treatment. *Sleep*, 36(12), 1831-1837.
- Cauca, S. d. E. d. (2016). Indicadores sector educativo cauca 2016. Retrieved 29-03-2017, 2017
- Colombia, C. d. L. R. d. (2009). Ley 1355 de 2009. Retrieved Enero 2019, 2019, from [http:// www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/ley\\_1355\\_2009.htm](http://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/ley_1355_2009.htm)

- Cross, D. A., Alessi, D. R., Cohen, P., Andjelkovich, M., & Hemmings, B. A. (1995). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature*, 378(6559), 785.
- Dagsland, K. N. (2016). *Plasma fatty acids and expression of genes related to lipid metabolism*. Høgskolen i Oslo og Akershus. Institutt for sykepleie og helsefremmende arbeid.
- DANE. (2016). Gran Encuesta Integrada de Hogares -GEIH- Mercado Laboral. Retrieved 23-03-2017, 2017, from <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/mercado-laboral/empleo-y-desempleo>
- DE, A. L. (2010). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos.
- de Salud Pública, P. D. (2013). Pública 2012–2021: La salud en Colombia la construyes tú. *Ministerio de Salud y Protección Social*, 124.
- Dieli-Conwright, C. M., Courneya, K. S., Demark-Wahnefried, W., Sami, N., Lee, K., Buchanan, T. A., . . . Mortimer, J. E. (2018). Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(9), 875-883.
- Einhorn, M., FACP, FACE, Daniel. (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice*, 9(Supplement 2), 5-21.
- Eriksson, J., Taimela, S., & Koivisto, V. (1997). Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia*, 40(2), 125-135.
- Fall, T., & Ingelsson, E. (2014). Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, 382(1), 740-757.
- Familiar, I. C. d. B., & Alvarez, M. C. (2006). *Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia*: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.

- Feigin, V. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1659-1724.
- Fonseca, Z., Heredia, A., Ocampo, R., Forero, Y., Samiento, O., & Alvarez, M. (2011). Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010 ENSIN. *Bogotá: Davinci Editores*.
- Foretz, M., Pacot, C., Dugail, I., Lemarchand, P., Guichard, C., Le Liepvre, X., . . . Foufelle, F. (1999). ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose. *Mol Cell Biol*, 19(5), 3760-3768.
- Fried, S. K., Lee, M. J., & Karastergiou, K. (2015). Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot-and sex-dependent adipose biology. *Obesity*, 23(7), 1345-1352.
- Furuhashi, M., Ogura, M., Matsumoto, M., Yuda, S., Muranaka, A., Kawamukai, M., . . . Ohnishi, H. (2017). Serum FABP5 concentration is a potential biomarker for residual risk of atherosclerosis in relation to cholesterol efflux from macrophages. *Scientific reports*, 7(1), 217.
- Furuhashi, M., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2014). Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*(Suppl. 3), 23.
- Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2013). Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes care*, 36(Supplement 2), S233-S239.
- Gannage-Yared, M. H., Khalife, S., Semaan, M., Fares, F., Jambart, S., & Halaby, G. (2006). Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur J Endocrinol*, 155(1), 167-176. doi: 10.1530/eje.1.02175
- García-Jiménez, S., Bernal Fernández, G., Martínez Salazar, M. F., Monroy Noyola, A., Toledano Jaimes, C., Meneses Acosta, A., . . . Marie-Catherine, B. (2015). Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese Mexican subjects. *Journal of clinical laboratory analysis*, 29(1), 5-9.

- Ghantous, C., Azrak, Z., Hanache, S., Abou-Kheir, W., & Zeidan, A. (2015). Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *International journal of endocrinology*, 2015.
- Goldbacher, E. M., & Matthews, K. A. (2007). Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Annals of behavioral medicine*, 34(3), 240-252.
- González-Ruíz, K., Correa-Bautista, J. E., & Ramírez-Vélez, R. (2015). Adiposidad corporal y su relación con componentes del síndrome metabólico en adultos de Bogotá, Colombia. *Nutrición Hospitalaria*, 32(4), 1468-1475.
- Gotoda, T. (2004). [Genetic susceptibility to metabolic syndrome]. *Nihon Rinsho*, 62(6), 1037-1044.
- Guaita-Esteruelas, S., Saavedra-García, P., Bosquet, A., Borràs, J., Girona, J., Amiliano, K., . . . Gumà, J. (2017). Adipose-Derived Fatty Acid-Binding Proteins Plasma Concentrations Are Increased in Breast Cancer Patients. *The oncologist*, 22(11), 1309-1315.
- Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *Journal of Endocrinology*, 220(2), T1-T23.
- Guzmán, A., Navarro, E., Obando, L., Pacheco, J., Quirós, K., Vásquez, L., . . . Ramírez, F. (2019). Efectividad de intervenciones para la reversión del diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos. *Biomédica*, 39(4).
- Hannuksela, M. L., Liinamaa, M. J., Kesaniemi, Y. A., & Savolainen, M. J. (1994). Relation of polymorphisms in the cholesteryl ester transfer protein gene to transfer protein activity and plasma lipoprotein levels in alcohol drinkers. *Atherosclerosis*, 110(1), 35-44.
- Herrán, Ó. F., Patiño, G. A., & Castillo, S. E. D. (2016). Dietary transition and excess weight in adults according to the Encuesta de la Situación Nutricional en Colombia, 2010. *Biomédica*, 36(1), 109-120.



- Holzinger, E. R., Verma, S. S., Moore, C. B., Hall, M., De, R., Gilbert-Diamond, D., . . . Burt, A. (2017). Discovery and replication of SNP-SNP interactions for quantitative lipid traits in over 60,000 individuals. *BioData mining*, *10*(1), 25.
- Hong, J., Gu, W., Zhang, Y., Yan, Q., Dai, M., Shi, J., . . . Ning, G. (2011). Different association of circulating levels of adipocyte and epidermal fatty acid-binding proteins with metabolic syndrome and coronary atherosclerosis in Chinese adults. *Atherosclerosis*, *217*(1), 194-200.
- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1997). Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. *Diabetes*, *46*(3), 451-455.
- Hotamisligil, G. S., & Bernlohr, D. A. (2015). Metabolic functions of FABPs [mdash] mechanisms and therapeutic implications. *Nature Reviews Endocrinology*, *11*(10), 592-605.
- Ibáñez, A. M., & Velásquez, A. (2008). *El impacto del desplazamiento forzoso en Colombia: condiciones socioeconómicas de la población desplazada, vinculación a los mercados laborales y políticas públicas*: CEPAL.
- Ibarretxe, D., Girona, J., Amigó, N., Plana, N., Ferré, R., Guaita, S., . . . Masana, L. (2016). Impact of epidermal fatty acid binding protein on 2D-NMR–assessed atherogenic dyslipidemia and related disorders. *Journal of clinical lipidology*, *10*(2), 330-338. e332.
- Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. (2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, *19*(4), 333-341.
- Ip, B. C., Hogan, A. E., & Nikolajczyk, B. S. (2015). Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *26*(2), 91-100.
- Ishimura, S., Furuhashi, M., Watanabe, Y., Hoshina, K., Fuseya, T., Mita, T., . . . Akasaka, H. (2013). Circulating levels of fatty acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population. *PloS one*, *8*(11), e81318.
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2004). Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature immunology*, *5*(10), 987.

- Jing, C., Beesley, C., Foster, C. S., Chen, H., Rudland, P. S., West, D. C., . . . Ke, Y. (2001). Human cutaneous fatty acid-binding protein induces metastasis by up-regulating the expression of vascular endothelial growth factor gene in rat Rama 37 model cells. *Cancer research*, *61*(11), 4357-4364.
- Jing, J.-J., Li, M., & Yuan, Y. (2012). Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in cancer: a meta-analysis. *Gene*, *499*(2), 237-242.
- Kaur, J. (2014a). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology research and practice*, *2014*, 943162. doi: 10.1155/2014/943162
- Kaur, J. (2014b). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*, *2014*.
- Kawaguchi, K., Kinameri, A., Suzuki, S., Senga, S., Ke, Y., & Fujii, H. (2016). The cancer-promoting gene fatty acid-binding protein 5 (FABP5) is epigenetically regulated during human prostate carcinogenesis. *Biochemical Journal*, *473*(4), 449-461.
- Kiechl, S., Lorenz, E., Reindl, M., Wiedermann, C. J., Oberhollenzer, F., Bonora, E., . . . Schwartz, D. A. (2002). Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *New England Journal of Medicine*, *347*(3), 185-192.
- Kraja, A. T., Vaidya, D., Pankow, J. S., Goodarzi, M. O., Assimes, T. L., Kullo, I. J., . . . Franceschini, N. (2011). A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium. *Diabetes*, *60*(4), 1329-1339.
- Krušinová, E., & Pelikánová, T. (2008). Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes research and clinical practice*, *82*, S127-S134.
- Lechuga, N., & Moranth, R. V. (2008). Síndrome metabólico en el suroccidente de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)*, *24*, 40-52.
- Lee, S. W., Jo, H. H., Kim, M. R., You, Y. O., & Kim, J. H. (2012). Association between metabolic syndrome and serum leptin levels in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol*, *32*(1), 73-77. doi: 10.3109/01443615.2011.618893

- Lin, E., Kuo, P.-H., Liu, Y.-L., Yang, A. C., Kao, C.-F., & Tsai, S.-J. (2016). Association and interaction of APOA5, BUD13, CETP, LIPA and health-related behavior with metabolic syndrome in a Taiwanese population. *Scientific reports*, 6, 36830.
- Lombo, B., et al. (2006). Prevalencia del síndrome metabólico entre los pacientes que asisten al servicio Clínica de Hipertensión de la Fundación Santa Fe de Bogotá. *Revista Colombiana de Cardiología*, 12(7), 0120-5633.
- López-Jaramillo, P., Pradilla, L. P., & Bracho, Y. (2005). Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico. *Acta Médica Colombiana*, 30(3), 137-140.
- López-Jaramillo, P., Rueda-Clausen, C. F., & Silva, F. A. (2007). The utility of different definitions of metabolic syndrome in Andean population. *International Journal of Cardiology*, 116(3), 421-422. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.03.074>
- Lusis, A. J., Attie, A. D., & Reue, K. (2008). Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nature Reviews Genetics*, 9(11), 819-830.
- Manzur, F., De la Ossa, M., Trespalacios, E., Abuabara, Y., & Lujan, M. (2008). Prevalencia de síndrome metabólico en el municipio de Arjona, Colombia. *Rev Colomb Cardiol*, 15(5), 215-222.
- Manzur, F., Trespalacios, E., Abuabara, Y., & Lujan, M. (2008). Prevalencia de síndrome metabólico en el municipio de Arjona, Colombia. *Rev Colomb Cardiol*, 15(5), 215-222.
- Martínez-Hernández, A., Córdova, E. J., Rosillo-Salazar, O., García-Ortíz, H., Contreras-Cubas, C., Islas-Andrade, S., . . . Orozco, L. (2015). Association of HMOX1 and NQO1 polymorphisms with metabolic syndrome components. *PloS one*, 10(5), e0123313.
- Martins Mdo, C., Lima Faleiro, L., & Fonseca, A. (2012). [Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population]. *Rev Port Cardiol*, 31(11), 711-719. doi: 10.1016/j.repc.2012.08.002
- Müllner, E., Brath, H., Nersesyan, A., Nitz, M., Petschnig, A., Wallner, M., . . . Wagner, K.-H. (2014). Nuclear anomalies in exfoliated buccal cells in healthy

and diabetic individuals and the impact of a dietary intervention. *Mutagenesis*, 29(1), 1-6.

Nasias, D., Nidris, V., & Kardassis, D. (2018). Significant metabolic changes in the livers of apoE3Leiden. CETP mice in response to a high fat diet. *Atherosclerosis*, 275.

Norde, M. M., Oki, E., Carioca, A. A., Castro, I. A., Souza, J. M., Marchioni, D. M., . . . Rogero, M. M. (2017). Influence of toll-like receptor 4 gene variants and plasma fatty acid profile on systemic inflammation: A population-based cross-sectional study. *Nutrition*, 35, 106-111.

O'Neill, S., & O'driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *obesity reviews*, 16(1), 1-12.

O'Neill, S., Bohl, M., Gregersen, S., Hermansen, K., & O'Driscoll, L. (2016). Blood-based biomarkers for metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(6), 363-374.

Organization, W. H. (January 2015). Enfermedades No Transmisibles. Retrieved 01 February, 2016, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>

Orho-Melander, M. (2006). El síndrome metabólico: estilo de vida, genética y origen étnico. *Diabetes Voice*, 51(Special Number).

Ortega, C., Alvarez, R., & Carvajal, S. (2013). *Caracterización de los componentes del síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en una población del Departamento del Cauca*. (Biólogo Investigación), Universidad del Cauca, Popayán.

Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., . . . Kishida, K. (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107(5), 671-674.

Perera, F. P. (1996). Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(8), 496-509.

- Pérez-Pérez, R., Ortega-Delgado, F. J., García-Santos, E., López, J. A., Camafeita, E., Ricart, W., . . . Peral, B. (2009). Differential proteomics of omental and subcutaneous adipose tissue reflects their unlike biochemical and metabolic properties. *Journal of proteome research*, 8(4), 1682-1693.
- Pico, S. M., Bergonzoli, G., & Contreras, A. (2019). Risk factors associated with the metabolic syndrome in Cali, Colombia (2013): Acase-control study. *Biomédica*, 39(1), 46-54.
- Pineda, C. A. (2013). Síndrome metabólico: definición, historia, criterios.
- 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), 172-179.
- Posada-Villa, J. A., Aguilar-Gaxiola, S. A., Magaña, C. G., & Gómez, L. C. (2004). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio nacional de salud mental. Colombia, 2003. *Revista Colombiana de psiquiatría*, 33(3), 241-262.
- Povel, C., Boer, J., Reiling, E., & Feskens, E. (2011). Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obesity reviews*, 12(11), 952-967.
- Publica, M. D. S., & Costo, A. (2014). CRITERIOS PARA IDENTIFICAR PATOLOGIAS DE ALTO COSTO EN COLOMBIA. Retrieved 13/02/2017, 2017, from [https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/ALTO\\_COSTO\\_FIN\\_AL\\_PUBLICATION\\_13\\_02\\_14.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/ALTO_COSTO_FIN_AL_PUBLICATION_13_02_14.pdf)
- Qvortrup, M. (2010). Social determinants of obesity. *Fat Matters: From Sociology to Science*, 13.
- Ramos, O. A., Jaime, M., Juajinoy, A. M., Lasso, A., & Jácome, S. (2017). Prevalencia y factores relacionados de sobrepeso y obesidad en estudiantes de una universidad pública. *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 23(3), 1-12.
- Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B., . . . Bouchard, C. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*, 14(4), 529-644.

- Rizza, R. A., Mandarino, L. J., & Gerich, J. E. (1982). Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 54(1), 131-138.
- Rogero, M., & Calder, P. (2018). Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*, 10(4), 432.
- Saklayen, M. G. (2018). The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 20(2), 12.
- Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.
- Salud, M. (2009). ley 1355 de 2009 OBESIDAD. *Boletín Oficial del Estado*(47.502), 14.
- Schleicher, S. M., Wood, N. M., Lee, S., & Feeley, T. W. (2016). How the affordable care act has affected cancer care in the United States: has value for cancer patients improved? *Oncology*, 30(5), 468-468.
- Schnell, M., Domínguez, Z., & Carrera, C. (2007). Aspectos genéticos, clínicos y fisiopatológicos del síndrome metabólico. *An Venez Nutr*, 20(2), 92-98.
- Shen, X., Shi, R., Zhang, H., Li, K., Zhao, Y., & Zhang, R. (2010). The Toll-like receptor 4 D299G and T399I polymorphisms are associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Digestion*, 81(2), 69-77.
- Shi, H., Yu, X., Li, Q., Ye, X., Gao, Y., Ma, J., . . . Du, J. (2012). Association between PPAR- $\gamma$  and RXR- $\alpha$  gene polymorphism and metabolic syndrome risk: a case-control study of a Chinese Han population. *Archives of medical research*, 43(3), 233-242.
- Shimomura, I., Bashmakov, Y., Ikemoto, S., Horton, J. D., Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1999). Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(24), 13656-13661.

- Shungin, D., Winkler, T. W., Croteau-Chonka, D. C., Ferreira, T., Locke, A. E., Mägi, R., . . . Justice, A. E. (2015). New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*, *518*(7538), 187-196.
- Siewert, S., Gonzalez, I. I., Lucero, R. O., & Ojeda, M. S. (2015). Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with paraoxonase-1 activity, lipid profile and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A study in San Luis, Argentina. *Journal of diabetes investigation*, *6*(1), 67-77.
- Singh, A., Boden, G., & Rao, A. K. (2015). Tissue Factor and Toll Like Receptor (TLR) 4 in Hyperglycemia-Hyperinsulinemia: Effects in Healthy Subjects, and Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Thrombosis and haemostasis*, *113*(4), 750.
- Smith, C. J., & Ryckman, K. K. (2015). Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, *8*, 295.
- Srikanthan, K., Feyh, A., Visweshwar, H., Shapiro, J. I., & Sodhi, K. (2016). Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International journal of medical sciences*, *13*(1), 25.
- Suazo, J., Smalley, S. V., Hodgson, M. I., Weisstaub, G., González, A., & Santos, J. L. (2014). Polimorfismos genéticos de interleuquina 6 (IL6), IL6R e IL18: asociación con componentes del síndrome metabólico en niños chilenos con obesidad. *Revista médica de Chile*, *142*(3), 290-298.
- Suojalehto, H., Kinaret, P., Kilpeläinen, M., Toskala, E., Ahonen, N., Wolff, H., . . . Puustinen, A. (2015). Level of fatty acid binding protein 5 (FABP5) is increased in sputum of allergic asthmatics and links to airway remodeling and inflammation. *PloS one*, *10*(5), e0127003.
- Svensson, J., Lonn, L., Jansson, J.-O., Murphy, G., Wyss, D., Krupa, D., . . . Boseaus, I. (1998). Two-month treatment of obese subjects with the oral growth hormone (GH) secretagogue MK-677 increases GH secretion, fat-free mass, and energy expenditure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *83*(2), 362-369.
- Tall, A. R. (1993). Plasma cholesteryl ester transfer protein. *Journal of lipid research*, *34*(8), 1255-1274.

- Teixeira, A. A., Quinto, B. M. R., Dalboni, M. A., Rodrigues, C. J. d. O., & Batista, M. C. (2015). Association of IL-6 Polymorphism -174G/C and Metabolic Syndrome in Hypertensive Patients. *BioMed Research International*, 2015, 927589. doi: 10.1155/2015/927589
- Thompson, A., Di Angelantonio, E., Sarwar, N., Erqou, S., Saleheen, D., Dullaart, R. P., . . . Danesh, J. (2008). Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *Jama*, 299(23), 2777-2788.
- Thompson, J. F., Wood, L. S., Pickering, E. H., DeChairo, B., & Hyde, C. L. (2007). High-density genotyping and functional SNP localization in the CETP gene. *Journal of lipid research*, 48(2), 434-443.
- Trayhurn, P., & Beattie, J. H. (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60(3), 329-339.
- Vélez Álvarez, C., Vidarte Claros, J. A., García Navarro, J. A., & Alvarez Rosero, R. E. (2018). Actividad física en población con síndrome metabólico del Departamento del Cauca. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, 38(1), 66-70.
- Villegas, A., Botero, J. F., Arango, I. C., Arias, S., & TORO, M. (2003). Prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Colombia. *Iatreia*, 16(4), 291-297.
- Wang, J., Wu, Z., Li, D., Li, N., Dindot, S. V., Satterfield, M. C., . . . Wu, G. (2012). Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxidants & redox signaling*, 17(2), 282-301.
- Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*, 94(3), 311-321.
- Xi, B., He, D., Zhang, M., Xue, J., & Zhou, D. (2014). Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 18(4), 293-297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.06.001>



- Yen, F., Deckelbaum, R., Mann, C., Marcel, Y., Milne, R., & Tall, A. (1989). Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by monoclonal antibody. Effects on cholesteryl ester formation and neutral lipid mass transfer in human plasma. *The Journal of clinical investigation*, 83(6), 2018-2024.
- Yoshinaga, M., Sameshima, K., Tanaka, Y., Wada, A., Hashiguchi, J., Tahara, H., & Kono, Y. (2008). Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. *Circ J*, 72(11), 1874-1878.
- Zabaneh, D., & Balding, D. J. (2010). A genome-wide association study of the metabolic syndrome in Indian Asian men. *PloS one*, 5(8), e11961.
- Zimmet, P., Alberti, K., & Shaw, J. (2005). International Diabetes Federation: the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetes voice*, 50, 31-33.
- Zlibut, A., Agoston-Coldea, L., Mocan, T., Bocsan, I. C., & Mocan, L. (2018). Biomarkers in Metabolic Syndrome *Ultimate Guide to Insulin*: IntechOpen.