

**IDENTIFICACIÓN DEL DAÑO GENÉTICO EN EL EPITELIO BUCAL DE PACIENTES  
LABORALMENTE ACTIVOS CON SÍNDROME METABÓLICO DE POPAYÁN.  
ESTUDIO PILOTO.**

**DANIELA CARVAJAL CUCUÑAME  
JUAN CAMILO MANQUILLO FRANCO**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN -  
FACNED  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA  
POPAYÁN 2017**

**IDENTIFICACIÓN DEL DAÑO GENÉTICO EN EL EPITELIO BUCAL DE PACIENTES  
LABORALMENTE ACTIVOS CON SÍNDROME METABÓLICO DE POPAYÁN.  
ESTUDIO PILOTO.**

**DANIELA CARVAJAL CUCUÑAME  
JUAN CAMILO MANQUILLO FRANCO**

**Directora:  
PhD. Nohelia Cajas Salazar**

**Asesores:  
Biol. Aldair Beryery Rosero Caldón  
M.Sc. Rosa Elvira Álvarez**

**PROYECTO DE GRADO COMO REQUISITO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
BIÓLOGOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN -  
FACNED  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA  
POPAYÁN 2017**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

**Director** \_\_\_\_\_  
**Nohelia Cajas Salazar PhD.**

**Jurado** \_\_\_\_\_  
**Rosa Amalia Dueñas Cuellar PhD.**

**Jurado** \_\_\_\_\_  
**Astrid Lorena Urbano Cano PhD.**

**26 de Julio de 2017**

## **Agradecimientos**

*Agradecemos inmensamente a Dios por guiarnos en el camino que elegimos, por darnos la fortaleza para cumplir nuestros objetivos y ampliar nuestros conocimientos a lo largo de nuestra vida y nuestra carrera.*

*A nuestras familias por el apoyo incondicional que nos brindaron, por sus consejos y por inculcarnos siempre valores, en especial el respeto y la tolerancia para un gran trabajo en equipo, gracias en especial por su gran amor.*

*A nuestra directora la PhD Nohelia Cajas Salazar por aceptarnos dentro de su equipo de trabajo, por su participación en nuestra formación profesional e investigativa, por la disponibilidad y paciencia que siempre tuvo para guiarnos en la correcta realización de nuestro trabajo de grado.*

*A nuestro asesor el Biólogo Aldair Beryery Rosero por su inagotable ayuda durante la realización del proyecto, por su paciencia y dedicación, factores fundamentales que nos ayudaron a finalizar el proyecto de grado.*

*A todos los participantes del proyecto quienes contribuyeron a la realización del trabajo, por su disposición y colaboración.*

*Al proyecto de Colciencias SIMETIC con código N° 110356935192 y contrato RC-743-2013, a su directora M. Sc Rosa Elvira Álvarez, coordinadora Ph. D Astrid Lorena Urbano y demás participantes, quienes nos recibieron dentro del grupo de trabajo y colaboraron en la identificación y colecta de muestras de los pacientes con síndrome metabólico.*

*Al grupo de investigación en Toxicología, Genética y Citogenética de la Universidad del Cauca y a su directora la PhD. Luz Stella Hoyos Giraldo, quien nos abrió las puertas de sus laboratorios para la realización de toda la fase experimental del proyecto.*

*A Elsa Betty Velasco por su incansable colaboración de inicio a fin del proyecto, su compañía, amistad y en especial su conocimiento brindado.*

*A Albeiro Polanco por su desinteresada colaboración en la estandarización de las técnicas utilizadas en el trabajo.*

*A la Universidad del Cauca y a los profesores del programa de Biología, los cuáles nos brindaron sus conocimientos durante nuestro desarrollo profesional e investigativo, haciendo crecer el amor por la Biología.*

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	6
GLOSARIO.....	7
RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	12
4. MARCO TEÓRICO.....	13
5. ESTADO DEL ARTE.....	16
6. OBJETIVOS.....	17
6.1. Objetivo General del Proyecto.....	17
6.2. Objetivos Específicos del Proyecto.....	18
7. MATERIALES Y METODOS.....	18
7.1 Grupo de estudio.....	18
7.2 Toma, procesamiento y tinción de muestras.....	19
7.3 Análisis estadístico.....	20
8. RESULTADOS.....	20
8.1 Caracterización general de la población de estudio.....	20
8.2 Efecto genotóxico y citotóxico en células bucales causado por el SM.....	23
8.3 Evaluación del riesgo generado por las alteraciones metabólicas del SM sobre la presencia del cuadro clínico.....	24
9. DISCUSIÓN.....	28
10. CONCLUSIONES.....	33
11. RECOMENDACIONES.....	34
12. BIBLIOGRAFÍA.....	35
13. ANEXOS.....	44
13.1 Anexo 1: Consentimiento informado.....	44
13.2 Anexo 2: Encuesta sociodemográfica y de salud para controles.....	46
13.3 Anexo 3: Encuesta sociodemográfica y de salud realizada por SIMETIC a pacientes con SM.....	48
13.4 Anexo 4: Encuesta PSS version 2.0 para evaluación de estrés.....	50
13.5 Anexo 5: Formato de registro de resultados de perfil lipídico del laboratorio clínico de la Universidad del Cauca.....	51
13.6 Anexo 6: Formato de entrega de resultados de perfil lipídico a participantes del proyecto.....	52

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Caracterización demográfica y del estilo de vida de la población de estudio ...	20
<b>Tabla 2.</b> Caracterización de las condiciones de salud de la población de estudio .....	21
<b>Tabla 3.</b> Frecuencia (%) general de los biomarcadores de genotoxicidad, citotoxicidad y muerte celular en la población de estudio. ....	23
<b>Tabla 4.</b> Riesgo generado por las alteraciones metabólicas del SM sobre la presencia del cuadro clínico.....	23
<b>Tabla 5.</b> Efecto del número y combinación de los factores de riesgo del SM en la frecuencia (%) de biomarcadores del ensayo citómico de micronúcleos en la población de estudio total (n=192) .....	24
<b>Tabla 6.</b> Correlación del incremento de los biomarcadores del ensayo citómico de micronúcleos con los factores de riesgo del SM .....	26

## GLOSARIO

**SM:** Síndrome Metabólico

**IDF:** Federación Internacional de la Diabetes

**BMCyt:** Ensayo de micronúcleos en células exfoliadas bucales

**ROS:** Especies Reactivas de Oxígeno

**ECV:** Enfermedades Cardiovasculares

**DMT2:** Diabetes Mellitus Tipo II

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ONS:** Observatorio Nacional de Salud

**MN:** Micronúcleos

**BR:** Brotes Nucleares

**BN:** Binucleadas

**PIC:** Picnóticas

**CC:** Cromatina Condensada

**CR:** Cariorréticas

**CL:** Cariolíticas

**PA:** Perímetro Abdominal

**TG:** Triglicéridos

**HDL-c:** Lipoproteínas de Alta Densidad

**P.Ar:** Presión Arterial

**PA.s:** Presión Arterial Sistólica

**PA.d:** Presión Arterial Diastólica

**GL:** Glicemia

**cm:** Centímetros

**mg:** Miligramos

**dL:** Decilitros

**mmHg:** Milímetros de Mercurio

**mL:** Mililitros

**rpm:** Revoluciones por minuto

**µL:** Microlitros

**DMSO:** Dimetilsulfóxido

## RESUMEN

**Antecedentes:** En la actualidad, la definición de SM no es clara, pero diferentes entidades a nivel mundial lo definen como un conjunto de alteraciones metabólicas entre las que se incluyen principalmente obesidad abdominal, alteración de los niveles de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, presión arterial y glucosa en plasma. Varios estudios realizados con la técnica de linfocitos en sangre periférica muestran en poblaciones humanas que algunos componentes del SM como la obesidad y el sobrepeso incrementan el daño y quiebre en la doble cadena del ADN, el número de células necróticas y la frecuencia de células con daños genómicos. También se ha establecido que las alteraciones metabólicas causadas por la obesidad, entre las que se encuentran las lipídicas, glucémicas y de resistencia a la insulina, generan fácilmente ROS, lo que contribuye al estrés oxidativo, daño celular, unión proteica, daño de material genético e inflamación.

**Metodología:** En el estudio se incluyeron 93 pacientes con SM y 99 controles. Los pacientes con SM fueron clasificados según los criterios de la IDF. Se empleó el BMCyt; para el muestreo, se colectaron muestras de células bucales con citocepillos y posteriormente fueron almacenadas en solución salina al 0.9% y en metanol frío al 80%. El procesamiento, tinción y lectura de las muestras se realizaron según lo propuesto por Thomas *et al* en el año 2009 con modificaciones propias propuestas en el presente trabajo. Una vez obtenidos los resultados, fueron analizados mediante el programa SPSS para Windows versión 13.

**Resultados:** Los biomarcadores de genotoxicidad y las células con cromatina condensada en los pacientes con SM presentaron frecuencias mayores que las frecuencias en los pacientes control, mientras que las células picnóticas presentaron resultados contrarios. Los factores socio demográficos y del estilo de vida no mostraron alteración en la frecuencia de los biomarcadores, mientras que los factores de riesgo del SM evaluados individualmente muestran que la mayor influencia en la alteración de las frecuencias de los biomarcadores en comparación con el grupo referente la generan los niveles alterados de triglicéridos.

**Conclusión:** Se comprobó mediante BMCyt que el SM es una condición que genera un elevado daño genético, confirmando su relación cercana con el desarrollo de un proceso carcinogénico que, en un futuro, podría traducirse en un cáncer.



## 1. INTRODUCCIÓN

El SM se define como una agrupación de factores de riesgo individuales entre los que se incluyen la obesidad central, alteración en los niveles de: triglicéridos, colesterol HDL, presión sanguínea y glucosa en plasma [1]. En la actualidad, la presencia del SM es preocupante debido a su creciente prevalencia en la población adulta, especialmente en países en desarrollo con una amplia población laboralmente activa; asimismo, la rápida urbanización a nivel global y la migración de la zona rural a las zonas urbanas son importantes fuentes impulsoras de la aparición del SM y la transición nutricional, considerada como el cambio de una dieta tradicional a una dieta moderna rica en grasas, azúcares y alimentos procesados [2]. La vulnerabilidad elevada a desarrollar SM por parte de la población laboralmente activa se debe principalmente a los constantes cambios en el estilo de vida causados por la industrialización, la falta de actividad física, las pocas horas de sueño y los malos hábitos alimenticios, lo que genera un impacto negativo en la salud [3-5]. A nivel mundial, algunos países como China, África del Sur, USA, México y Venezuela reportan porcentajes de la prevalencia del SM que varían entre el 13.3% y el 33.5% [4, 6, 7]. En Colombia, estudios realizados en los departamentos de Cundinamarca, Bolívar, Antioquia, Valle del Cauca y Atlántico registran porcentajes de prevalencia del SM entre 22% y 35,8% [3, 8-12].

Estudios epidemiológicos afirman que el SM está asociado a un incremento de 2-3 veces en la prevalencia de ECV, 5 veces en la prevalencia de DMT2 [13-16] y 1,6 veces de padecer varios tipos de cáncer [17], condiciones que se caracterizan por estar incluidas dentro de las enfermedades no transmisibles más comunes. Asimismo, son responsables de una parte importante de la morbilidad y la mortalidad, tanto en las regiones más desarrolladas como en las menos desarrolladas [18]. La OMS postula a las ECV como la causa número uno de muertes en el mundo, para el año 2012 se registraron aproximadamente 17,5 millones de muertes (3 de cada 10 personas), de las cuales, 7,4 millones se atribuyeron a cardiopatía isquémica y 6,7 millones a accidentes cerebrovasculares [19]. Para Colombia, se ha registrado que la diabetes y las ECV como las isquemias cardíacas, los accidentes cerebrovasculares y la hipertensión están dentro de las diez principales causas de la mortalidad [20]. En el Departamento del Cauca, para el año 2008 se reportó una tasa de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio de 99,7 por cada 100.000 habitantes [21]. Por lo tanto, se considera al SM un problema de salud pública, lo que ha generado un gran interés en su investigación.

Numerosos estudios han tenido en cuenta factores de carácter sociodemográfico, económico, cultural, biológico, social, político y ambiental correlacionados a los grupos poblacionales que sufren de SM, lo que ha ayudado en la búsqueda de métodos más efectivos para su identificación temprana, y la prevención de las enfermedades que este conlleva. Todo esto con el objetivo de contribuir en la toma de decisiones en el sector

salud, y así contribuir con la disminución de los valores de prevalencia del SM y el impacto que representan las ECV, la diabetes y el cáncer [22, 23].

Según la IDF, la característica fisiológica principal para el diagnóstico del SM es el aumento del tejido adiposo en la zona abdominal del cuerpo, caracterizado por una acumulación de triglicéridos que viajan por el torrente sanguíneo para llevar a cabo su lipólisis en los diferentes tejidos del organismo cuando sea necesario el gasto de energía. Sin embargo, los altos niveles de estas moléculas causan alteraciones a nivel celular como la hipoxia, inflamación sistémica, estrés en el retículo endoplásmico y la acumulación de ROS, generando estrés oxidativo [24-26]. Tal acumulación de tejido adiposo es considerada genotóxica, ya que estimula la fragmentación o pérdida cromosómica en los núcleos de las células en la etapa temprana de la división celular, lo que podría ser observado en la interfase celular como un MN u otras alteraciones [27], consideradas biomarcadores de efecto temprano.

Los biomarcadores de efecto temprano son una herramienta útil para la identificación anticipada de una enfermedad. En la actualidad, los MN evaluados en sangre periférica se incluyen dentro de este tipo de biomarcadores, sin embargo, en el presente trabajo se empleará el BMCyt el cual, hasta el momento, se encuentra en proceso de validación [28]. La razón por la que se utiliza este ensayo se basa en las características particulares de la mucosa bucal, la cual es un tejido epitelial que se renueva constantemente y proporciona importante información sobre los procesos carcinogénicos que se pueden estar desarrollando en un organismo, pues el 90% de los cánceres existentes son de origen epitelial. Asimismo, en los procesos normales del organismo, dicha capacidad regenerativa de los tejidos y órganos del cuerpo es clave para un envejecimiento saludable, proceso cuyo correcto desarrollo es dependiente de las células basales, de sus ciclos de división celulares, de su estabilidad genómica y de la propensión a la muerte celular, evitando de esta manera que la presencia de los daños citómicos se traduzcan en una potencial carcinogénesis [29-31].

Este trabajo aporta información acerca de la relación del SM y los eventos tempranos de daño al ADN en tejidos centinela a través de la frecuencia de los biomarcadores presentes en el BMCyt, los cuales pueden traducirse en el futuro al desarrollo de un proceso de carcinogénesis en las personas, generando un interés para el planteamiento de estrategias claves para el manejo temprano del SM y para la disminución la incidencia del cáncer tanto a nivel local, regional y nacional.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SM se define como una patología compleja causada por la sobre-nutrición crónica y por el sedentarismo [32]. Igualmente, desde el año 2005, la IDF define al SM teniendo en cuenta un conjunto de factores de riesgo metabólicos alterados presentes simultáneamente en una misma persona, incluyendo obesidad abdominal y al menos dos de las siguientes irregularidades: niveles altos de triglicéridos, niveles bajos de colesterol HDL, hipertensión arterial y/o alteración en la concentración de glucosa en sangre [32-34]. Sin embargo, no se ha logrado una definición unificada del SM para evaluar el riesgo y el diagnóstico de este cuadro clínico, lo que genera un gran reto a nivel mundial sobre su epidemiología [35].

La IDF reportó para el 2013 que entre el 20 y 25% de la población mundial padecía de SM, y que la prevalencia aumenta con la edad [36, 37]. En Colombia, el DANE estima que la prevalencia del SM se encuentra entre el 20 y el 40% de la población, indicando que para el 2020 entre de 13 a 23 millones de colombianos tendrán este síndrome [38]. El Departamento del Cauca, a pesar de ser una de las regiones con uno de los índices más altos de obesidad y sobrepeso (21%) a nivel nacional, no cuenta con datos concretos sobre la prevalencia del SM [38].

Estudios epidemiológicos afirman que el SM está asociado a un incremento en la prevalencia de DMT2 (5 veces), de ECV (3 veces) [15, 16] y de varios tipos de cáncer (1,6 veces), entre los que se encuentran el cáncer colorrectal, mama, endometrio, páncreas, hígado, ovario y próstata [17, 39-46], por lo que el conjunto de alteraciones metabólicas asociadas al SM han sido sugeridas como indicadoras tempranas de riesgo a enfermedades crónicas. En Colombia, durante el periodo comprendido entre 1998 y 2011, el ONS registró que las muertes causadas por ECV correspondieron a 628.630 con una mortalidad anual de 105,3 por 100.000 habitantes, mientras que las muertes causadas por DMT2 fueron 97.545, con una mortalidad anual promedio de 16,3 por 100.000 habitantes [47], generando una preocupación considerable por tan altas cifras. Adicionalmente, debido a la alta prevalencia del SM, la OMS, al igual que diversos sistemas de salud de numerosos países [48] proponen al SM como problema de salud pública del siglo XXI [15, 32, 49, 50].

Es claro que la obesidad abdominal, factor de riesgo clave del SM según la IDF, incrementa el daño genético a través de la sobre producción de ROS, lo que en un futuro podría generar un proceso mutagénico y carcinogénico, traduciéndose finalmente en el desarrollo de un cáncer [51-53], sin embargo, son pocos los estudios poblacionales que se han desarrollado mostrando la relación entre SM y daño al ADN como un evento temprano al desarrollo del cáncer [54-57]. Esto evidencia la necesidad del uso de biomarcadores citogenéticos, los cuales serían útiles para evaluar el riesgo de la población con SM, existiendo una falta de conocimiento científico sobre los mecanismos

que conllevan a complicaciones en su desarrollo. Por consiguiente, este proyecto pretende dar respuesta a la siguiente hipótesis: ¿La población con SM presenta mayores frecuencias de daños al DNA y muerte celular en células epiteliales bucales debido a las reacciones oxidativas generadas durante los procesos inflamatorios? Si la hipótesis es cierta ¿Cuáles de estos criterios de diagnóstico o combinación de estos (dislipidemia, hipertensión arterial, alteración en la concentración de glucosa en sangre, obesidad abdominal) aumentan de manera significativa la frecuencia de los biomarcadores del BMCyt?

### 3. JUSTIFICACIÓN

Estudios epidemiológicos establecen que la obesidad, el sobrepeso y el sedentarismo son condiciones que contribuyen al desarrollo del SM, en conjunto con otros factores como los genéticos, la edad, el sexo, la localidad geográfica (rural o urbana), el estilo de vida y la ingesta calórica excesiva [34]. El SM a su vez, es considerado un predictor temprano de enfermedades como la DMT2 y las ECV, las cuales están reconocidas como las principales causas de morbilidad y mortalidad en la sociedad occidental, lo que ha generado un impacto negativo tanto en la salud de la población en general como en los costos en dicho sector [58], dilucidando la necesidad de plantear estudios e investigaciones que permitan disminuir la incidencia de estas enfermedades y de esta manera reducir los índices de morbi-mortalidad asociados a las ECV y diabetes [59].

De igual modo, la IDF presenta a la obesidad abdominal como el principal factor de riesgo para el diagnóstico del SM, y varios estudios en poblaciones humanas muestran que la obesidad y el sobrepeso incrementan el daño y quiebre en la doble cadena del ADN, el número de células necróticas y la frecuencia de células con daños genómicos evidenciado a través del ensayo cometa y el de MN en linfocitos de sangre periférica, generando así una probabilidad mayor a desarrollar cáncer y a padecer un envejecimiento celular precoz [51-53]. Además, también se ha establecido que las alteraciones metabólicas causadas por la obesidad, entre las que se encuentran dislipidemia, glucémica y resistencia a la insulina, generan fácilmente ROS, lo que contribuye al estrés oxidativo, daño celular, daño de material genético e inflamación [60-63]. Todas aquellas alteraciones, en especial las oxidativas, podrían generar lesiones pro-mutagénicas en el ADN, que pueden contribuir a efectos mutagénicos y carcinogénicos asociados con estrés oxidativo [64], los cuales pueden ser evidenciados mediante biomarcadores celulares.

El presente estudio emplea el BMCyt para identificar daños genéticos, ya que el uso de esta técnica es una opción acertada en los estudios de epidemiología molecular, considerando que las células bucales forman la primera barrera de la ruta de ingestión o

inhalación y son capaces de la metabolización de sustancias cancerígenas de productos reactivos [65-68]. Por otra parte, evidencia científica plantea que los biomarcadores del BMCyt son altamente sensibles y específicos para identificar el potencial genotóxico de factores de riesgo presentes en la dieta, ambientes domésticos/ocupacionales, tratamientos farmacológicos, enfermedades, así como la influencia de variables demográficas de estilo de vida y susceptibilidad genética [27, 69]. Asimismo, la técnica presenta una importantes ventajas como su economía, facilidad para realizar los procedimientos, precisión, multi-potencialidad y aplicabilidad en diferentes tejidos [70], pues tanto la toma de muestras a través de un proceso no invasivo como el procesamiento, extendido y tinción [71] presentan protocolos que se pueden llevar a cabo en lugares con variadas condiciones ambientales y en células que estén en división celular y en interfase como las que se encuentran en el tejido epitelial [72].

Por otro lado, esta investigación emplea la tinción de Feulgen - Fast Green específica para ADN, pues otros métodos no específicos como la tinción de Giemsa registran por lo general mayor presencia de MN, confirmando que la baja especificidad de dicha tinción conduce a resultados falsos positivos cuando se compara con la tinción de Feulgen utilizada en el presente trabajo [28]. Además, el biomarcador cromosómico más frecuentemente utilizado para estudiar genotoxicidad y citotoxicidad *in vivo* e *in vitro* es el ensayo de MN por bloqueo de la citocinesis, y, aunque el foco principal de esta investigación es la relación entre SM y daño al ADN con el desarrollo de cáncer, se pretende proporcionar información sobre quiebres y reorganizaciones cromosómicas así como otros eventos críticos, tales como muerte celular (apoptosis y necrosis) y citotoxicidad celular [73], de tal manera que en un futuro se puedan tener en cuenta los resultados del presente estudio para la validación del BMCyt.

Finalmente, este estudio propone el uso del BMCyt en personas con SM, pretendiendo comprobar si los daños genéticos que están presentes en los pacientes con este cuadro clínico pueden probablemente producir un incremento en la frecuencia de MN, indicando un daño que, a futuro, podría traducirse en un proceso carcinogénico. Además, se pretende identificar igualmente los factores de estilo de vida que podrían estar modulando la aparición del SM, DMT2 y de las ECV en una muestra de la población laboralmente activa de la ciudad de Popayán en el departamento del Cauca.

#### **4. MARCO TEÓRICO**

La definición del SM no es clara, debido a que aún no existe consenso sobre las condiciones específicas y claves para el desarrollo del cuadro clínico [35], sin embargo, varias organizaciones a nivel mundial como la Organización Mundial de la Salud (OMS),

El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), el programa Panel del Tratamiento del Adulto III (NCEP-ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) [32], han definido al SM como un conjunto de alteraciones metabólicas asociadas al desarrollo de enfermedades crónicas como las ECV, DMT2 [15, 32, 49, 50]. El presente trabajo tomó como valores de referencia los planteados por la IDF en el año 2005, que considera a la obesidad abdominal como un factor de riesgo obligatorio para el diagnóstico del SM, además de la presencia de al menos dos de las siguientes condiciones alteradas: disminución de las concentraciones de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia [15]; los factores de riesgo que se toman en cuenta para definir a los pacientes con SM son condiciones que se alteran en la población mundial actual por los constantes cambios en el estilo de vida, incluyendo la mala alimentación y la inactividad física o sedentarismo [25, 74], lo que clasifica al SM como uno de los principales problemas de salud pública en el siglo XXI en todo el mundo.

La obesidad se define como un exceso en la acumulación de tejido adiposo y es considerado como un órgano heterogéneo conformado por varios tipos de células, las cuales permiten diferenciarlo en tejido adiposo marrón y tejido adiposo blanco, que cumplen funciones distintas. El tejido adiposo marrón se caracteriza por presentar adipocitos con moléculas lipídicas pequeñas y gran cantidad de mitocondrias y se ubica en la parte cervical, supra-cervicular, axilar y en el cuello uterino, mientras que el tejido adiposo blanco está conformado por adipocitos con lípidos de gran tamaño y pocas mitocondrias, características que hacen más lento el proceso de lipólisis. Está localizado en la capa subcutánea, omental y retroperitoneal y se incrementa durante la obesidad [75-77]. Sin embargo, a pesar de que se han realizado amplios estudios sobre obesidad y tejido adiposo, son necesarios muchos más que permitan confirmar los conocimientos actuales de su heterogeneidad y sobre las complicaciones clínicas relacionadas a su desarrollo [77].

Adicionalmente, el tejido adiposo en una persona obesa causa la acumulación de ácidos grasos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL), triglicéridos y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) [78], que son liberados al torrente sanguíneo, con el objetivo de ser utilizados por otros tejidos en la generación de energía durante los periodos de estrés o ayuno. Dicha conversión se conoce como lipólisis. Sin embargo, si las concentraciones de dichas moléculas son altas durante un tiempo prolongado, causan anormalidades en diversos tejidos [24], originando consecuencias como la secreción de diversas hormonas como la adiponectina que, a su vez, están relacionadas con la resistencia a la insulina, con la hipertensión arterial y con el cáncer de mama, endometrio y gástrico [24-26, 39]. De igual manera, la acumulación de esas moléculas produce alteraciones a nivel celular como la hipoxia, estrés en el retículo endoplásmico, inflamación sistémica, y estrés oxidativo por la presencia de ROS,

generando genotoxicidad y causando daños en el ADN, que se traducen posteriormente a fragmentaciones cromosómicas o pérdidas cromosómicas, formando finalmente MN, yemas nucleares y puentes nucleoplásmicos [79], los cuales pueden ser determinados a través de la utilización del BMCyt.

El BMCyt es una técnica muy útil que ha sido utilizada para medir daños en el ADN (MN y yemas nucleares), defectos en la citocinesis (células binucleadas) y muerte celular (cromatina condensada, cariorrexis, cariólisis, y picnosis) [27]. Los MN se muestran como partículas en el citoplasma que se tiñen de manera similar al núcleo principal; son de tamaño variable (entre 1/3 y 1/16 del núcleo de la célula en función del tipo de célula analizada), y son por lo general redondos o ligeramente ovalados [80]. Howell y Jolly atribuyeron la formación de MN a la presencia de fragmentos acéntricos y a la exclusión de esos fragmentos por la célula hija en la telofase [70]. Más adelante, se comprobó que dichos MN son el resultado de fragmentos de cromosoma y algunas veces incluso de cromosomas completos, que se retrasan en anafase durante la división nuclear debido al mal funcionamiento del huso mitótico, y por lo tanto se utilizan como un indicador de daño cromosómico [17, 34, 81]. Por otro lado, las yemas nucleares se producen como mecanismo de reparación al eliminar ADN amplificado, contienen núcleos con un aparente estrechamiento agudo en un extremo de este [82]. Las células binucleadas, biomarcador que representa defectos en la citocinesis, son indicativas de una falla en este importante proceso durante la división celular, producto de una incorrecta segregación de los cromosomas y poseen dos núcleos principales en lugar de uno. Finalmente, se encuentran los biomarcadores de muerte celular, donde las células con cromatina condensada determinan estadios tempranos de muerte celular dando lugar a núcleos fragmentados, mientras que las células cariorréticas representan estadios tardíos de muerte celular que se caracterizan por tener agrupaciones de cromatina dentro del núcleo en forma de puntos [83]. Las células picnóticas también son indicativas de muerte celular, pueden representar un mecanismo alternativo de la desintegración nuclear y se caracterizan por la condensación del núcleo, con una alta densidad de material nuclear [27, 82]. Por último, están las células cariolíticas, que se caracterizan por carecer de ADN en el núcleo e indican etapas de necrosis [83].

La mucosa bucal, o también conocido como epitelio oral, es un tejido de gran importancia ya que tiene una función protectora y además proporciona información importante sobre los procesos carcinogénicos que se estén desarrollando al interior del organismo. A su vez, es un tejido altamente sensible a contaminantes ambientales y supremamente útil al poder colectarse de una manera mínimamente invasiva [29-31]. Dicho epitelio está compuesto por 4 estratos: el estrato germinativo, compuesto por células madre basales que mantienen el perfil, la estructura y la integridad de la mucosa bucal con la continua renovación de células producidas en esta capa por mitosis que migran hacia la superficie; los estratos espinoso y granuloso, compuesto por células espinosas y granulosas respectivamente, contiene una población de células diferenciadas, apoptóticas y

necróticas; finalmente el estrato corneo, compuesto por células queratinizadas y se caracteriza por ser una línea de la cavidad oral que comprende células que están siendo constantemente renovadas como resultado del desgaste del tejido [30]. La capa basal contiene las células madre que pueden expresar daño genético (rotura o pérdida cromosómica) como MN durante la división nuclear. Las células hijas, eventualmente se diferencian dentro de la capa celular espinosa y la capa superficial queratinizada, y después son exfoliadas dentro de la cavidad bucal [84].

Adicionalmente, la mucosa bucal es un tejido que se regenera constantemente y sus células exfoliadas son ampliamente utilizadas en estudios epidemiológicos para mostrar los efectos genotóxicos de los factores del estilo de vida tales como el consumo de tabaco, la nutrición, tratamientos médicos como la radioterapia, al igual que la exposición genotóxica ocupacional a químicos potencialmente mutagénicos o carcinogénicos. Además, el epitelio bucal, al ser un tejido sensible para detectar daños producidos por estrés oxidativo, generado principalmente por la acumulación de tejido adiposo visceral, permitiría evaluar y analizar el efecto de los factores de riesgo o criterios diagnósticos asociados al SM, y de los principales factores que conducen al desarrollo de la enfermedad [27].

La utilización del BMCyt en el presente trabajo finalmente permitirá establecer una relación entre cada uno de los biomarcadores del ensayo y los diferentes factores de riesgo del SM. Asimismo, al ser un método mínimamente invasivo, de fácil realización, de bajo costo y sensible para el monitoreo y evaluación de células con posibles daños en el ADN, se puede obtener una medida confiable de inestabilidad genética [27, 71, 84, 85].

## **5. ESTADO DEL ARTE**

En la actualidad, ha llamado la atención el estudio del daño genético causado por una gran variedad de compuestos químicos, hidrocarburos, enfermedades, entre otros, por lo que se han implementado una serie de técnicas útiles para su evaluación en diferentes tejidos. Dicha genotoxicidad puede ser evidenciada mediante el uso de diferentes biomarcadores, los cuales son medidos a través del BMCyt y del ensayo de MN en linfocitos de sangre periférica. La amplia utilidad de ambas técnicas ha sido demostrada por varios estudios, los cuales han evaluado, particularmente, exposición a diferentes compuestos, tales como el humo de tabaco [86, 87], pesticidas [88, 89], rayos X [90], químicos altamente tóxicos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos [91], al igual que el efecto genotóxico generado por diferentes enfermedades, entre las que se incluyen el síndrome de ovario poliquístico [92-94], enfermedad de Parkinson [95, 96] y enfermedad de Alzheimer [27].



Además de los efectos genotóxicos de las enfermedades previamente nombradas, se ha demostrado que el SM genera daño al ADN mediante la utilización de las técnicas de cometa y de MN en linfocitos de sangre periférica [54, 55], además de encontrar relaciones positivas con el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y los triglicéridos en plasma. Por otro lado, se ha propuesto que, a medida que aumenta el número de criterios diagnósticos del SM, los pacientes presentan una mayor cantidad de radicales libres y una disminución en el sistema antioxidante total en el plasma, aunque hasta el momento no se ha reportado cuales criterios diagnósticos generan un mayor riesgo a desarrollar ECV, DMT2 o cáncer [63]. Sin embargo, no hay suficiente evidencia definitiva sobre los mecanismos que son responsables de este mayor riesgo [76], por lo que muchos investigadores han estado estudiando el impacto de la obesidad sobre dicha enfermedad [75].

Se ha comprobado que el efecto genotóxico elevado en los pacientes con SM está asociado principalmente a la presencia de obesidad abdominal y al aumento del daño oxidativo en el ADN que dicho factor de riesgo genera. Diversos estudios lo han demostrado, entre los que encontramos los desarrollados por Bukhari *et al* (2010) y Gandhi *et al* (2012) mediante el uso del ensayo cometa [52, 97], y aquellos desarrollados por Scarpato *et al* (2011), Donmez-Altuntas *et al* (2014) utilizando la técnica de MN de sangre periférica [51, 53]. Adicionalmente, datos epidemiológicos sugieren que la obesidad se correlaciona con la incidencia de varias enfermedades crónicas, particularmente con algunos tipos de cáncer, en especial por el aumento del tejido adiposo, el cual conlleva a una mayor producción de citoquinas inflamatorias y leptina, siendo responsables del desarrollo de cáncer de mama, piel, hígado, colon, ovario y próstata [75, 98].

Finalmente, entendiendo la falta de conocimiento del daño genético que generan los factores de riesgo del SM y que no existe ningún estudio reportado sobre el empleo del BMCyt para evaluar la población laboralmente activa con SM, el desarrollo del presente trabajo contribuirá con resultados a partir de un biomarcador de efecto temprano, para identificar daños citogenéticos de muerte celular y daño al ADN a través del BMCyt, generando un conocimiento más amplio sobre la relación de la enfermedad con el biomarcador empleado y, sobre todo, una relación más consistente entre el SM y cáncer.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo General del Proyecto**

- Identificar el daño genético y la frecuencia de los biomarcadores del BMCyt de pacientes con SM.

## 6.2. Objetivos Específicos del Proyecto

- Determinar la frecuencia de los biomarcadores del BMCyt de la población de pacientes con SM en comparación con la población control.
- Determinar la relación entre el incremento o disminución de la frecuencia de los biomarcadores con la presencia del SM.
- Relacionar las condiciones sociodemográficas y del SM que pueden generar genotoxicidad en las células bucales.

## 7. MATERIALES Y METODOS

### 7.1 Grupo de estudio

El presente estudio observacional de tipo caso control tuvo en cuenta el artículo publicado por Bonassi y colaboradores en el año 2011 para la colección de la muestra poblacional [72]. El BMCyt fue aplicado en 93 pacientes con SM y 99 controles, determinando el daño citotóxico y genotóxico presente en sus células. Los pacientes con SM fueron tomados de la base de datos del proyecto financiado por Colciencias con ID-3727 “SIMETIC: Una estrategia para la caracterización y autocuidado de pacientes con SM soportada en tecnologías de la información y la comunicación (TIC)”, los cuales fueron clasificados según los parámetros establecidos por la IDF.

La IDF plantea que los pacientes con SM deben tener un perímetro abdominal aumentado (para mujeres: >80 cm, y para hombres: >90 cm) e, igualmente deben presentar al menos dos de las siguientes alteraciones:

- Niveles altos de triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dL).
- Niveles bajos de colesterol HDL ( $\geq 40$  mg/dL para hombres y  $\geq 50$  mg/dL para mujeres).
- Hipertensión ( $\geq 135/85$  mmHg),
- Alto nivel de glucosa ( $\geq 100$  mg/dL o  $\geq 110$ ).

El grupo referente fue conformado por personas saludables que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: No tener el perímetro abdominal aumentado, ser físicamente activos, y no presentar dos o más factores de riesgo cardiovasculares.

Para la colección de toda la población de estudio, no se incluyeron participantes fumadores ni personas que estuvieran constantemente expuestos a sustancias tóxicas, pues existe evidencia de que la exposición al humo de cigarrillo [99], solventes orgánicos

[100] y polución del aire [101] se asocia con un incremento significativo de los biomarcadores evaluados y podría ser un factor de confusión importante. La información demográfica y del estilo de vida de todos los participantes del estudio se obtuvo mediante una encuesta diseñada y aprobada por el comité de ética de la Universidad del Cauca teniendo en cuenta la declaración de Helsinki. Para la medir el estrés en toda la población, se empleó la encuesta PSS versión 2.0 de Cohen y colaboradores (Anexo 4), la cual brindaba una serie de valores (de 0 a 56) para clasificar a los individuos con un mayor o menor estrés.

## 7.2 Toma, procesamiento y tinción de muestras

Las muestras celulares de epitelio bucal fueron colectadas según el protocolo establecido por *Thomas et al.* en el 2009. Para el presente estudio, se realizó la estandarización de esta técnica haciendo los siguientes cambios:

- Cada muestra se almacenó en un tubo Falcon con 5mL de solución salina estéril 0.9%. Al llegar al laboratorio, la muestra fue centrifugada a 1200 rpm durante 10 min, se extrajeron 3,5 mL de la solución salina y nuevamente se aforó hasta 5mL con metanol frío al 80% para una pre-fijación antes de su posterior procesamiento y tinción.
- Posteriormente, las células fueron sometidas a un lavado con solución salina estéril 0.9% (5 mL). La suspensión celular obtenida en el lavado fue centrifugada a 1200 rpm por un intervalo de 10 minutos. En cada etapa de lavado se removió completamente el sobrenadante, se agregó 50  $\mu$ L de Dimetilsulfóxido (DMSO) y se re-suspendió constantemente durante 5 minutos con el fin de separar cada célula y eliminar los tejidos; la cantidad de DMSO y el tiempo de re-suspensión en algunos casos varió dependiendo de la cantidad de muestra existente de cada persona.
- Las células fueron extendidas sobre placas previamente lavadas y escarchadas, y se dejaron secar a temperatura ambiente. Una vez la muestra estuviera seca, se lavaron con agua de grifo durante 10 segundos para eliminar el exceso de cristales de solución salina.
- Finalmente, una vez las placas estuvieran secas a temperatura ambiente fueron fijadas en metanol frío 80% por 20 minutos y se dejaron secar por aproximadamente 24 horas para su posterior tinción por el método de Feulgen, recomendada por *Thomas et al.* por ser específico para ADN [27].

El estudio se realizó evaluando biomarcadores citogenéticos que permiten observar daño en el ADN, errores en la citocinesis y muerte celular. Los MN y yemas nucleares fueron registrados en 2000 células normales diferenciadas, y las células cariorréticas,

binucleadas, picnóticas y cariolíticas fueron registradas en 1000 células normales diferenciadas

### **7.3 Análisis estadístico**

Los datos se analizaron por medio el programa SPSS para Windows versión 13 (SPSS Inc., Chicago, IL). Se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y de homogeneidad de varianzas (Levene) para el análisis de la prueba de hipótesis que compara los grupos con respecto a las variables cuantitativas. Teniendo en cuenta los resultados arrojados de las pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas, se utilizaron las pruebas de estadística paramétrica (*t* de Student) o de pruebas de estadística no paramétrica (U de Mann-Whitney y Chi cuadrado). Para establecer las correlaciones existentes entre las variables cuantitativas, se realizaron correlaciones de Spearman. Para analizar el riesgo entre MN y diferentes variables sociodemográficas y del estilo de vida se utilizó OR. El nivel de significancia que fue utilizado como criterio para rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ) fue  $\alpha \leq 0.05$ , con un intervalo de 95% de confianza.

## **8. RESULTADOS**

### **8.1 Caracterización general de la población de estudio**

En la tabla 1 se resumen las características demográficas y del estilo de vida de la población de estudio conformada por 93 pacientes con SM y 99 controles. Ambos grupos se parearon correctamente según la edad, el género y la etnia. Los casos tuvieron edades promedio de  $46,59 \pm 8,50$  años y los controles de  $45,56 \pm 9,74$  años. En ambos grupos la mayor cantidad de participantes fueron hombres, 59 (63,4%) en casos y 64 (64,6%) en controles. La etnia con mayor frecuencia fue la mestiza tanto en casos (93,5%) como en controles (94,9%) y fue considerada según el auto reporte de cada participante. La mayoría de los participantes en los grupos con SM y controles reportaron tener pareja (75,3% y 57,6%), un ingreso mensual entre 1 y 3 salarios mínimos legales vigentes (61,3% y 67,7%) y ser de procedencia urbana (94,6% y 97%), los demás registraron vivir en veredas aledañas a la ciudad de Popayán. Además, se encontró que los controles presentan un nivel educativo significativamente más alto que el de los pacientes de SM.

Las variables del estilo de vida de los pacientes con SM y del grupo referente no presentaron diferencia significativa ( $p=0,301$ ) en cuanto al reporte de exposición a compuestos genotóxicos o actuadores de respuesta inflamatoria como fibras, exceso de polvo y químicos como formol, diferentes alcoholes, humo de carro y solventes orgánicos. Un 68,8% de los casos y un 70,7% de los controles consumen ocasionalmente algún tipo de bebida alcohólica, siendo los más frecuentes la cerveza, el aguardiente y el whiskey.

Según la actividad física (AF) se encontró una diferencia significativa entre el grupo referente y los pacientes con SM, pues todos los controles realizan ejercicio en comparación al 50,5% de los pacientes con SM. Además de esto, se evidencia que la población control realiza una mayor cantidad de horas semanales de AF ( $6,13 \pm 5,24$ ) que la población con SM ( $1,31 \pm 2,26$ ). En cuanto a los parámetros relacionados con la calidad de sueño en ambos grupos la mayoría de los participantes presentan un sueño constante (57% en casos y 77,8% en controles), pero a pesar de esto, los pacientes con SM presentan un mayor número de pacientes con sueño intermitente y registraron un mayor promedio de horas de sueño durante la última semana antes de la realización de la encuesta ( $7,3 \pm 1,03$ ) en comparación con los controles. Por último, el nivel de estrés se categorizó propiamente para el estudio y se encontró que hay una diferencia significativa ( $p=0,02$ ) entre las dos poblaciones, indicando que la población con SM presenta una frecuencia de estrés mayor que la población control.

En la tabla 2 se muestra la caracterización de las condiciones de salud en la población de estudio. El peso, obesidad (IMC), perímetro abdominal, niveles de triglicéridos, presión arterial sistólica/diastólica y glucosa en ayunas en el grupo con SM fueron significativamente más altos que en el grupo control ( $p<0,01$ ). Por otro lado, los niveles medios de HCL-c fueron ms bajos en el grupo con SM en comparación con el grupo control ( $p<0,01$ ).

**Tabla 1.** Caracterización demográfica y del estilo de vida de la población de estudio.

Parámetros	Casos n= 93	Control n= 99	p-Valor
<b>Caracterización demográfica</b>			
Edad			
M $\pm$ DS	46,59 $\pm$ 8,50	45,56 $\pm$ 9,74	0,514 <sup>a</sup>
Rango (años)	23 - 65	20 - 70	
Género, n (%)			
Masculino	59 (63,4%)	64 (64,6%)	0,862 <sup>b</sup>
Femenino	34 (36,6%)	35 (35,4%)	
Etnia, n (%)			
Mestizo	87 (93,5%)	94 (94,9%)	0,457 <sup>b</sup>
Otro	6 (6,4%)	5 (5%)	
Estado marital, n (%)			
Sin pareja	23 (24,7 %)	42 (42,4%)	<0,01 <sup>b</sup>
Con pareja	70 (75,3%)	57 (57,6%)	
Ingresos mensuales, n (%)			
< 1 SMLV	15 (16,1%)	10 (10,1%)	0,44 <sup>b</sup>
1-3 SMLV	57 (61,3%)	67 (67,7%)	
>3 SMLV	21 (22,6%)	22 (22,2%)	
Nivel Educativo, n (%)			
Escolar	32 (34,4%)	13 (13,1%)	0,000 <sup>b</sup>
Técnico	32 (34,4%)	21 (21,2%)	
Universitario	29 (31,2%)	65 (65,7%)	

**Tabla 1.** Continuación

Parámetros	Casos n= 93	Control n= 99	p-Valor
<b>Caracterización estilo de vida</b>			
Exposición (químicos, fibras y polvo), n (%)			
No	71 (76,3%)	85 (85,9%)	0,091 <sup>b</sup>
Si	22 (23,7%)	14 (14,1%)	
Consumo de alcohol, n (%)			
Nunca	17 (18,3%)	23 (23,2%)	0,225 <sup>b</sup>
Ex bebedor (5 años atrás)	12 (12,9%)	6 (6,1%)	
Bebedor ocasional	64 (68,8%)	70 (70,7%)	
Actividad física, n (%)			
No	46 (49,5%)	0	<0,01 <sup>b</sup>
Si	47 (50,5%)	99 (100%)	
Horas semanales (M±DS)	1,31 ± 2,26	6,13 ± 5,24	<0,01 <sup>b</sup>
Calidad de sueño (últimos 7 días)			
Constante, n (%)	53 (57%)	77 (77,8%)	<0,01 <sup>b</sup>
Intermitente, n (%)	40 (43%)	22 (22,2%)	
(M±DS)	7,3 ± 1,03	6,99 ± 0,92	<0,05 <sup>b</sup>
Nivel de estrés n (%)			
Casi nunca esta estresado (0-16)	27 (29%)	48 (48,5%)	<0,05 <sup>b</sup>
De vez en cuando esta estresado (17-22)	31 (33,3%)	26 (26,3%)	
A menudo esta estresado (23-56)	35 (37,6%)	25 (25,3%)	

<sup>a</sup> Prueba estadística U-Mann-Whitney

<sup>b</sup> Prueba estadística Chi-cuadrado

n= Número de personas, M= Media, DE= Desviación estándar

**Tabla 2.** Caracterización de las condiciones de salud de la población de estudio

Parámetros	Casos (M±DS)	Control (M±DS)	p-Valor
Peso (Kg)	79,89 ± 10,80	65,43 ± 8,79	<0,01 <sup>a</sup>
Talla (cm)	1,65 ± 0,081	1,66 ± 0,083	0,256 <sup>b</sup>
Obesidad (IMC - Kg/m <sup>2</sup> )			
Normal (<25)	23,30 ± 0,78	22,77 ± 1,49	<0,01 <sup>b</sup>
Sobre peso (25 - 30)	27,83 ± 1,24	25,75 ± 0,78	<0,01 <sup>b</sup>
Obesidad (>30)	32,03 ± 1,62	---	
Perímetro abdominal (cm)	96,87 ± 7,56	81,07 ± 5,41	<0,01 <sup>b</sup>
Triglicéridos (mg/dl)	220,09 ± 85,91	140,14 ± 86,79	<0,01 <sup>b</sup>
HDL- c (mg/dl)	36,60 ± 7,93	49,37 ± 12,05	<0,01 <sup>b</sup>
Presión arterial sistólica (mmhg)	121,83 ± 15,25	110,69 ± 9,94	<0,01 <sup>b</sup>
Presión arterial diastólica (mmhg)	80,95 ± 9,50	72,19 ± 8,68	<0,01 <sup>b</sup>
Glucosa en ayunas (mg/dl)	90,26 ± 21,03	79,04 ± 7,62	<0,01 <sup>b</sup>
Colesterol Total (mg/dl)	185,99 ± 41,30	189,63 ± 39,03	0,531 <sup>a</sup>

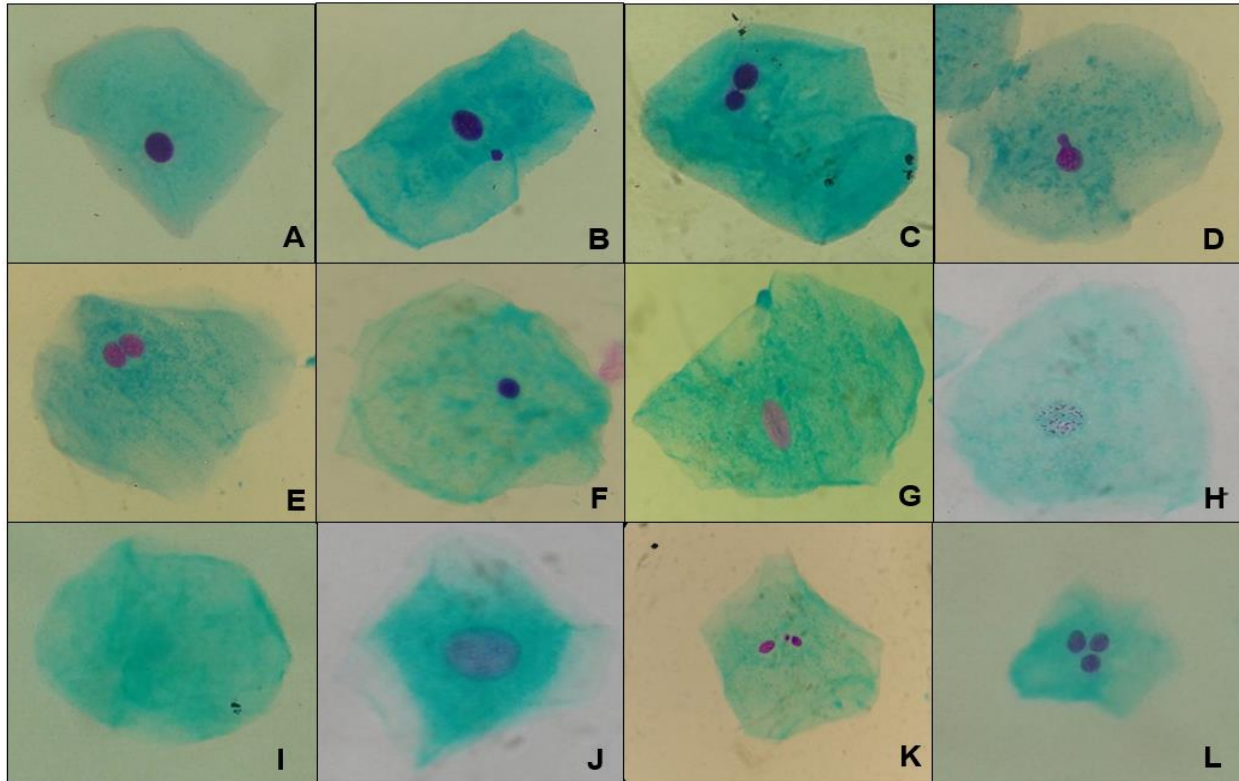
<sup>a</sup> Prueba estadística T- Student

<sup>b</sup> Prueba estadística U-Mann-Whitney

n= Número de personas, M= Media, DE= Desviación estándar

## 8.2 Efecto genotóxico y citotóxico en células bucales causado por el SM.

En la figura 1, se pueden observar las fotografías de los biomarcadores de genotoxicidad y citotoxicidad identificados en el estudio, al igual que otras anomalías nucleares que se encontraron durante la lectura de placas. En la tabla 3, se muestran las frecuencias de estos biomarcadores para los pacientes con SM y para los controles.



**Figura 1.** Imágenes de biomarcadores de genotoxicidad y muerte celular vistas al microscopio en una magnificación de 100X. **A.** Célula diferenciada **B.** Célula con Micronúcleo, **C.** Célula con puente nuclear, **D.** Célula con yema nuclear, **C-D.** Célula con brote celular, **E.** Célula binucleada, **F.** Célula picnótica, **G.** Célula con cromatina condensada, **H.** Célula cariorrética, **I.** Célula cariolítica, **J.** Célula Basal, **K.** Célula binucleada con micronúcleo, **L.** Célula trinucleada.

### 8.2.1 Frecuencia de los biomarcadores de genotoxicidad

Las frecuencias de micronúcleos en los pacientes con SM ( $0,39 \pm 0,008$ ) fue 1,7 veces mayor que la del grupo control ( $0,23 \pm 0,07$ ), mientras que en los brotes celulares la frecuencia en el grupo con SM ( $1,98 \pm 0,18$ ) fue 1,9 veces mayor que las del grupo control ( $1,04 \pm 0,14$ ) y la frecuencia de las células binucleadas en el grupo con SM ( $7,3 \pm 0,41$ ) fue 1,2 veces mayor que los controles ( $5,83 \pm 0,41$ ). En el caso los tres biomarcadores, las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,039$ ;  $p=0,000$ ;  $p=0,002$ ).

## 8.2.2 Frecuencia de los biomarcadores de citotoxicidad o muerte celular

La evaluación de las frecuencias de los biomarcadores de citotoxicidad o muerte celular arrojan que la media de células picnóticas del grupo con SM ( $6,67 \pm 0,41$ ) fue 1,1 veces menor ( $p=0,04$ ) que la media del grupo control ( $7,54 \pm 0,38$ ). Sin embargo, la media de células con cromatina condensada en los pacientes con SM ( $2,59 \pm 0,28$ ) fue 1,5 veces mayor ( $p=0,007$ ) que las del grupo referente ( $1,67 \pm 0,22$ ).

**Tabla 3.** Frecuencia (%) general de los biomarcadores de genotoxicidad, citotoxicidad y muerte celular en la población de estudio.

Biomarcadores	Casos (M±ES)	Controles (M±ES)	p-Valor <sup>a</sup>
Micronúcleos	0,39 ± 0,08	0,23 ± 0,07	<0,05
Brotos Nucleares	1,98 ± 0,18	1,04 ± 0,14	<0,01
Células Binucleadas	7,3 ± 0,41	5,83 ± 0,41	<0,01
Células Picnóticas	6,67 ± 0,41	7,54 ± 0,38	<0,05
Células Cromatina Condensada	2,59 ± 0,28	1,67 ± 0,22	<0,01
Células Cariorréticas	2,91 ± 0,44	1,64 ± 0,17	0,179
Células Cariolíticas	2,02 ± 0,21	1,69 ± 0,19	0,256
Células Basales	1,30 ± 0,2	0,97 ± 0,14	0,296

<sup>a</sup> Prueba estadística U-Mann-Whitney

n= Número de personas, M= Media, ES= Error estándar

## 8.3 Evaluación del riesgo generado por las alteraciones metabólicas del SM sobre la presencia del cuadro clínico.

Se evaluó el riesgo causado por las alteraciones metabólicas que caracterizan al SM sobre la presencia del cuadro clínico. Se observó que todos los factores de riesgo contribuyen a aumentar significativamente el desarrollo del SM, siendo los triglicéridos el factor que más influye en el SM.

**Tabla 4.** Riesgo generado por las alteraciones metabólicas del SM sobre la presencia del cuadro clínico

Parámetros	Casos	Controles	OR (IC)
	n (%)		
Triglicéridos (Alterado)	77 (82,8%)	25 (25,3%)	14,3 (7,05 - 28,80)
Colesterol HDL (Alterado)	79 (84,9%)	32 (32,3%)	11,8 (5,82 - 23,97)
Presión Arterial Sistólica (Alterado)	26 (28%)	5 (5,1%)	7,3 (2,67 - 19,97)
Presión Arterial Diastólica (Alterado)	35 (37,6%)	9 (9,1%)	6,1 (2,70 - 13,48)
Glicemia (Alterado)	19 (20%)	2 (2%)	12,5 (2,81 - 55,15)

n= Número de pacientes OR: Odds Ratio IC= Intervalo de confianza



Teniendo en cuenta que un paciente con SM debe presentar de forma alterada el PA y dos factores de riesgo adicionales según los criterios de la IDF, el presente estudio clasifico como grupo control a aquellas personas que presentaban PA normal y que tenían como máximo dos factores de riesgo alterados, mientras que los pacientes con SM presentaban, además del PA, dos, tres y hasta cuatro factores de riesgo alterados como se evidencia en la tabla 4. La tabla muestra la frecuencia basal real de los biomarcadores encontrada en el estudio, tomada a partir de los controles más sanos del estudio que fueron aquellos que no presentaron ningún factor de riesgo alterado. En los controles, a pesar de existir diferencias en las frecuencias de los biomarcadores a medida que aumentan los factores de riesgo alterados, esta diferencia no es significativa, al igual que sucede entre los pacientes con SM. De igual manera, se observa que hay un aumento significativo en la frecuencia de los brotes nucleares cuando los pacientes presentan 3 y 4 factores alterados ( $1,97 \pm 0,22$  y  $1,96 \pm 0,37$ , respectivamente) en comparación con los controles que no presentan ningún factor ( $1,06 \pm 0,24$ ) o presentan solo uno ( $0,90 \pm 0,23$ ), indicando que al presentar dos factores de riesgo ya hay una acumulación de daño que no difiere mucho en la presencia del SM. También se observa que la media de células binucleadas es significativamente mayor en los pacientes con 3 factores de riesgo alterados ( $7,71 \pm 0,52$ ) cuando se compara con aquellos controles que no tienen factores de riesgo ( $6,00 \pm 0,63$ ) y con aquellos que presentan 1 ( $6,00 \pm 0,74$ ) y hasta 2 ( $5,11 \pm 0,73$ ) factores alterados.

Al analizar cuál de los factores de riesgo o combinación de estos generó un mayor aumento de la frecuencia de los biomarcadores, se observó una diferencia significativa en las frecuencias de MN, brotes nucleares, células binucleadas, células picnóticas y células cariorréticas, causadas en su mayoría por la alteración de los triglicéridos y la combinación de dicho factor con el HDL-c alterado.

**Tabla 5.** Efecto el número y combinación de los factores de riesgo del SM en la frecuencia (%) de biomarcadores del BMCyt en la población de estudio total (n=192)

Número de factores de riesgo de SM	n (%)	MN (‰)	Bro (‰)	BN (‰)
0 Factores de riesgo	50 (26%)	$0,12 \pm 0,06$	$1,06 \pm 0,24$	$6,00 \pm 0,63$
1 Factor de riesgo	30 (15,6%)	$0,47 \pm 0,20$	$0,90 \pm 0,23$	$6,00 \pm 0,74$
TG	9 (4,7%)	$1,22 \pm 0,57$	$1,44 \pm 0,53$	$8,44 \pm 1,73$
HDL-c	16 (8,3%)	0,00	$0,50 \pm 0,26$	$4,50 \pm 0,70$
Otros	5 (2,6%)	$0,60 \pm 0,40$	$1,20 \pm 0,37$	$6,40 \pm 1,54$
2 Factores de riesgo	19 (9,9%)	$0,16 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,22$	$5,11 \pm 0,73$
TG - HDL-c	13 (6,8%)	$0,23 \pm 0,12$	$1,23 \pm 0,26$	$5,31 \pm 0,85$
HDL-c - P.Ar	3 (1,6%)	0,00	$1,33 \pm 0,88$	$4,67 \pm 2,73$
Otros	3 (1,5%)	0,00	$1,00 \pm 0,58$	$4,67 \pm 1,86$

**Tabla 5.** Continuación

Número de factores de riesgo de SM	n (%)	MN (%)	Bro (%)	BN (%)
3 Factores de riesgo	66 (34,4%)	0,41 ± 0,11	1,97 ± 0,22	7,71 ± 0,52
PA - TG - HDL-c	42 (21,9%)	0,29 ± 0,09	2,24 ± 0,25	8,00 ± 0,64
PA - TG - P.Ar	10 (5,2%)	0,50 ± 0,22	2,10 ± 0,77	8,70 ± 1,58
PA - HDL-c - P.Ar	8 (4,2%)	0,87 ± 0,74	0,88 ± 0,40	6,50 ± 1,20
Otros	6 (3,1%)	0,50 ± 0,34	1,33 ± 0,88	5,67 ± 2,03
4 Factores de riesgo	24 (12,5%)	0,33 ± 0,14	1,96 ± 0,37	6,38 ± 0,58
PA - TG - HDL-c - P.Ar	14 (7,3%)	0,29 ± 0,13	1,64 ± 0,39	5,00 ± 0,55
PA - TG - HDL-c - GL	6 (3,1%)	0,00	3,33 ± 1,02	9,33 ± 1,05
Otros	4 (2,1%)	0,00	1,00 ± 0,41	6,75 ± 1,25
5 Factores de riesgo	3 (1,6%)	0,33 ± 0,33	2,33 ± 1,86	5,67 ± 3,18

Los resultados son expresados como Media ± Error estándar. MN=Micronúcleos, BR= Brotes Nucleares, BN= Binucleadas, PIC= Picnóticas, CC= cromatina condensada, CR= Cariorréticas, CL= Cariolíticas. ‰= Número de formaciones metanucleadas/1000 células. p≤0,05.

a= Diferencia entre las medias de 0 y 3

b= Diferencia entre las medias de 0 y 4

c= Diferencia entre las medias de 1 y 2

d= Diferencia entre las medias de 1 y 3

e= Diferencia entre las medias de 1 y 4

f= Diferencia entre las medias de 2 y 3

g= Diferencia entre las medias de 2 y 4

### **8.3 Correlación del incremento de los biomarcadores del ensayo citómico de micronúcleos con los factores de riesgo del SM.**

En la tabla 5, se observa una correlación positiva entre la frecuencia de MN, brotes nucleares y células binucleadas con el perímetro abdominal y los triglicéridos. Los triglicéridos muestran una correlación semejante con las células con cromatina condensada. Los resultados también evidenciaron una correlación positiva entre el aumento de la frecuencia de brotes nucleares y ambas presiones, sistólica y diastólica, al igual que se evidencia este tipo de correlación entre la glucosa y la frecuencia de MN y células binucleadas. Finalmente, se observó que los brotes nucleares y las células con cromatina condensada presentaron una correlación negativa con el HDL-c.

**Tabla 6.** Correlación del incremento de los biomarcadores del BMCyt con los factores de riesgo del SM.

Biomarcadores	Factores de riesgo del SM													
	IMC		P.Ab		TG		HDL-c		PA.s		PA.d		GL	
	r	p-Valor	r	p-Valor	r	p-Valor	r	p-Valor	r	p-Valor	r	p-Valor	r	p-Valor
Micronúcleos	0,163	0,024	0,142	0,05	0,158	0,03	-0,023	0,75	0,101	0,16	0,140	0,053	0,157	0,03
Brotos Nucleares	0,210	0,003	0,254	0,00	0,337	0,00	-0,171	0,02	0,154	0,05	0,142	0,05	0,095	0,19
Células Binucleadas	0,181	0,012	0,230	0,001	0,173	0,02	-0,030	0,68	0,066	0,36	0,090	0,22	0,144	0,05
Células Picnóticas	-0,098	0,18	-0,081	0,27	0,016	0,83	0,034	0,64	0,033	0,65	0,010	0,89	-0,026	0,72
Células Cromatina Condensada	0,098	0,18	0,107	0,14	0,142	0,05	-0,162	0,03	0,059	0,42	0,036	0,62	0,040	0,58
Células Cariorréticas	0,056	0,44	0,055	0,45	0,120	0,10	-0,113	0,12	0,087	0,23	0,026	0,72	0,094	0,20
Células Cariolíticas	0,079	0,27	0,054	0,45	-0,001	0,98	-0,079	0,28	-0,022	0,76	-0,009	0,90	0,020	0,79

Los resultados son expresados mediante el coeficiente de Spearman (r), P. Ab= Perímetro abdominal, TG= Triglicéridos, HDL= Colesterol HDL, PA.s= Presión Arterial Sistólica, PA.d= Presión Arterial Diastólica, GL= Glicemia

## 9. DISCUSIÓN

El SM representa un grupo de anomalías metabólicas asociadas con la obesidad que aumentan el riesgo a desarrollar ECVs, DMT2 y cáncer, sin embargo, los mecanismos que describen la asociación entre SM y cáncer aún no han sido claramente dilucidados [4, 35], por lo que es importante emplear técnicas fáciles y sensibles de bio-monitoreo con el objetivo principal de comprender cómo los diferentes factores de riesgo que caracterizan al SM incrementan la probabilidad a desarrollar tal enfermedad. El presente estudio contribuyó a esclarecer el vínculo entre SM y cáncer mediante la evaluación del efecto genotóxico y citotóxico del SM en una población laboralmente activa de la ciudad de Popayán a través del BMCyt.

Nuestra población con SM fue identificada según los criterios estipulados por la IDF. No hubo diferencia entre el grupo con SM y control en cuanto a la edad, género y etnia (Tabla 1). El estado marital actual evidenció una diferencia significativa entre ambos grupos, en el cual se registró una mayor frecuencia de personas con pareja en el grupo con SM en comparación con el grupo control; nuestros resultados no concuerdan con la bibliografía, ya que varias líneas de estudio sugieren que vivir en pareja está asociado con una mejor salud tanto en hombres como en mujeres, incluyendo una morbilidad y mortalidad cardiovascular disminuida [102-104]. Aún hay inconsistencias en los estudios en cuanto al estado marital y el riesgo a desarrollar SM [105], pero se piensa que los mayores beneficios en la salud de las personas con pareja esta mediado por un mejor estilo de vida [103], por lo que deberían hacerse estudios epidemiológicos adicionales teniendo en cuenta esta variable.

Por otra parte, el nivel educativo ha sido motivo de extenso estudio debido a su relación con importantes y múltiples desenlaces en salud. Alcanzar menor número de logros académicos ha sido asociado de forma clara con el desarrollo de mortalidad, obesidad, enfermedad cardiovascular, diabetes, entre otros múltiples procesos patológicos [106-108], pues la influencia del bajo nivel educativo en un individuo se relaciona con la decisión de adoptar estilos de vida poco saludables, menor capacidad para identificar síntomas de enfermedades, menor conocimiento sobre la enfermedad que ya padecen y menor importancia del cuidado de la propia salud [109-111]. En nuestro estudio, es evidente que el grupo control presenta un nivel educativo significativamente mayor que el grupo con SM, resultados que concuerdan con lo encontrado por Raúl Coniglio y colaboradores en el año 2009, donde concluyen que un nivel educativo bajo es un fuerte factor predictivo de SM en comparación con las personas que tienen un nivel educativo más alto [112]. Por lo tanto, es importante que los estudios enfocados a determinar la importancia de los distintos factores de riesgo asociados al SM caractericen la población de estudio en cuanto al nivel educativo y analizar su contribución en el riesgo a desarrollar SM y su interacción con los factores de riesgo conocidos [106].

Nuestros resultados no presentaron diferencia significativa en el consumo de alcohol, pues en ambos grupos la mayoría de los participantes consumen bebidas alcohólicas ocasionalmente; estos resultados no muestran información relevante, ya que el presente estudio no tenía como finalidad analizar la relación entre el SM y el consumo de tales bebidas, pero sería interesante plantear futuros estudios en los que se relacionen las diversas marcas de bebidas alcohólicas con el SM, debido a que epidemiológicamente se ha comprobado que el consumo excesivo de alcohol está asociado a un mayor riesgo a desarrollar SM y otros desórdenes metabólicos [106-109].

En nuestro estudio, la población control fue físicamente más activa que la población con SM. Estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre inactividad física y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos tales como hipertensión arterial, resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad, los cuales están relacionados con el SM [113, 114]. La obesidad, factor de riesgo clave en el SM, explica en gran parte la asociación entre el SM y la inactividad física [114], y se ha sugerido que la mayoría de los casos de obesidad están más relacionados al bajo gasto de energía que a la alta ingestión calórica, donde la inactividad física de la vida moderna parece ser el factor etiológico principal del aumento de la obesidad en sociedades industrializadas [113, 115-117].

El sueño ha sido motivo de amplia investigación debido a sus múltiples efectos en el sistema endocrino y en la función metabólica. Un sueño insuficiente podría contribuir al desarrollo del SM, alterando el equilibrio energético de forma directa, mediante cambios hormonales que redundarían en un aumento de la ingesta calórica, y de forma indirecta, mediante una disminución del gasto energético por una reducción de la cantidad de actividad física, debida a la fatiga y a la somnolencia diurna excesiva [118]. Según los resultados del presente estudio, la mayoría de los participantes del grupo con SM (57%) y del grupo control (77,8%) reportaron tener un sueño constante, sin embargo, en la población con SM, el 43% de los pacientes presenta sueño intermitente, el cual es sinónimo de una mala calidad de sueño, y viene acompañado generalmente de una corta duración debido a las constantes vigiliias a lo largo de la noche, lo cual se ha comprobado que viene acompañado con un aumento del apetito debido a la disminución de leptina y aumento de ghrelina [119, 120]. Asimismo, el sueño de corta duración también se asocia con la generación aumentada de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6 y TNF-  $\alpha$ ) al igual que con la alteración negativa del metabolismo de la glucosa [120, 121], e incluso se ha llegado a relacionar con la disminución de la sensibilidad a la insulina, cuando la privación parcial crónica del sueño es moderada y voluntaria [118]. Además de la calidad de sueño, el grupo con SM reportó un mayor número de horas de sueño que el grupo referente. Según la literatura, el riesgo a desarrollar SM incrementa hasta en un 45% en personas que tienen sueños cortos (<7 horas) y largos (>8 horas), en comparación con aquellas que duermen de 7 a 8 horas por noche [122].

El estrés está implicado en la patofisiología de la enfermedad cardiovascular, tal y como se demuestra claramente en experimentos con animales, pero la investigación humana

en esta área es compleja, es difícil extrapolar el ambiente del laboratorio a la vida cotidiana, para cuantificar y categorizar el estrés a lo largo del tiempo en un individuo, y para determinar con precisión el papel del estrés en ECV multifactoriales [123]. Sin embargo, en el 2002 Brunner y colaboradores concluyen que el estrés psicosocial y la activación neuroendocrina contribuyen causalmente al desarrollo del SM [124]. Estudios mecanísticos muestran que el estrés, con activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo simpático, propician una elevación crónica de cortisol y catecolaminas, con depósito de grasa visceral, lo cual lleva al SM [37, 56]. Otro estudio encontró que el hilo común en el estrés agudo y crónico y el SM es el aumento de la secreción de ACTH y secundariamente del cortisol, los cuales causa inhibición de otras hormonas (GnRH, GH, TRH y TSH), que pueden finalmente contribuir al desarrollo de obesidad visceral con sus comorbilidades cardiovasculares y metabólicas [57, 125]. El presente estudio mostro que el grupo referente, a pesar de incluir personas laboralmente activas al igual que la población con SM, presentaron niveles de estrés más bajos, lo cual es explicado según los estudios previamente mencionados.

El IMC y el PA son medidas validadas para estimar la grasa corporal [126-128]; en esta investigación, ambas medidas fueron utilizadas unificadamente, ya que mientras el IMC estima la grasa total y principalmente subcutánea, el PA estima la grasa intra-abdominal [129]. Además, un IMC alto es considerado un importante factor de riesgo de enfermedades no transmisibles como ECVs, DMT2 y algunos tipos de cáncer [126], condiciones relacionadas con el SM, por lo que se podría pensar que en el presente estudio los pacientes con SM presentan una mayor probabilidad de padecer este tipo de enfermedades en comparación con los participantes del grupo referente.

Por otro lado, la presente investigación observó que la población de personas con SM presentó un mayor daño genético en el epitelio bucal, lo que es evidenciado en los biomarcadores de daño al ADN, como MN, brotes y células binucleadas (**Tabla 3**). Estos datos son de especial importancia, ya que muy pocos estudios han asociado un mayor daño al ADN en personas con SM [54, 130] y se sigue estudiando la hipótesis de que la inestabilidad genética es provocada por la producción de ROS y se debe en parte al estado de inflamación crónica causada por el tejido adiposo visceral en personas con SM [55]. Adicionalmente, los altos niveles circulantes de lípidos pueden resultar en un excesivo suministro de sustratos de energía a las vías metabólicas en las células adiposas y no adiposas, que consecuentemente conducen a una elevada disfunción mitocondrial y a una sobreproducción de ROS. Las ROS son derivados del metabolismo del oxígeno de corta vida y altamente reactivos que son producidas en todos los sistemas biológicos. Estas especies, que incluyen al radical super-óxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxilo ( $OH\cdot$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), junto con las especies reactivas de nitrógeno, tales como el óxido nítrico (NO) y el radical peroxinitrito (ONOO), son derivados del oxígeno que juegan papeles importantes en la biología vascular [131]. Adicionalmente, los bajos niveles de ROS son indispensables en varios procesos bioquímicos, incluyendo la señalización intracelular, la diferenciación celular, la detención del crecimiento,

apoptosis, inmunidad y la defensa contra microorganismos, sin embargo, una alta cantidad de estas conduce a una desregulación celular [131]. Cuando los sistemas celulares antioxidantes no inactivan las ROS, estas pueden reaccionar con macromoléculas e intensificar el proceso de peroxidación lipídica, inducir a modificaciones en proteínas o ácidos nucleicos y/o, principalmente, causar daño al DNA [55, 132-134]. Los productos nitrados u oxidados por el ataque de las ROS generalmente conducen a una desregulación metabólica y a alteraciones en la señalización celular y en otras funciones celulares, que podrían estar implicadas en la patogénesis de varios estados de la enfermedad, incluyendo aterosclerosis e inflamación [131]. En cuanto al SM, estudios confirman que el estrés oxidativo, la inflamación crónica y la angiogénesis juegan un papel importante en su patogénesis [131, 135-137].

Era de esperarse que el IMC, PA, triglicéridos y glicemia estuvieran correlacionados positivamente con los biomarcadores de daño genético, y tales resultados pudieron ser evidenciados en la **Tabla 6**. Estudios han mostrado de manera consistente una relación directa entre PA, triglicéridos e IMC (obesidad) [55]. Esta relación se basa principalmente en que el perímetro abdominal aumentado es el principal factor de riesgo para el diagnóstico de SM caracterizado por la acumulación de tejido adiposo abdominal. Esta acumulación de grasa va acompañada con un aumento de triglicéridos intracelulares y con una ganancia en el peso corporal, lo que, en otras palabras, aumenta el valor del IMC, indicador del estado de obesidad de un paciente. En los últimos años, ha quedado demostrado que la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas a la obesidad y sobrepeso pueden causar hipoxia, y la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplasmático y la inflamación [131]. Asimismo, la hiperglucemia y niveles altos de ácidos grasos, circunstancias asociadas a dietas hipercalóricas entre las causas que pueden generar estrés oxidativo [26].

De manera consistente, nuestros resultados muestran que el IMC y los factores de riesgo PA y triglicéridos son las condiciones principales que influyen significativamente en el aumento de la frecuencia de biomarcadores de daño genético en comparación a la presión arterial, HDL-c y glicemia (**Tabla 5, 6**). Un alto contenido de triglicéridos citosólicos está acompañado por elevadas concentraciones de ésteres citosólicos Acil-CoA de larga cadena, que son la forma metabólicamente activa de los ácidos grasos. Los ésteres inhiben los translocadores mitocondriales de adenina nucleótido, resultando en una deficiencia de ADP intra-mitocondrial que al mismo tiempo elevan la producción de O<sub>2</sub>- dentro de la cadena de transporte de electrones y el gradiente de protones a través de la reacción de ATP sintasa la cual requiere adenosin difosfato como sustrato. Como resultado, los electrones se acumulan dentro de la cadena de transporte de electrones, que puede posteriormente reducir O<sub>2</sub> hasta la forma O<sub>2</sub><sup>-</sup>. En otras palabras, la deficiencia de ADP es un potente estimulador de la producción de radicales libres de oxígeno mitocondriales *in vitro*, lo cual también se podría asumir *in vivo*. Igualmente se propone que el aumento en la producción de radicales libres de oxígeno en células endoteliales,

o en células musculares lisas vasculares, conduce al incremento de la oxidación sub-endotelial de LDL y aterosclerosis, así como a la disfunción endotelial, que desencadena finalmente en una hipertensión [138]. Nuestros resultados están acorde a lo anterior, ya que mostraron una correlación positiva entre hipertensión y la frecuencia de células con brotes nucleares, un biomarcador de daño genético (PA.s  $r= 0,154$ ,  $p= 0,05$ ; PA.d  $r= 0,142$ ,  $p= 0,05$ ) (**Tabla 6**).

Así como el estrés oxidativo generado principalmente por un alto contenido de triglicéridos citosólicos desencadena la hipertensión, se tiene claro que también el estrés oxidativo afecta las lipoproteínas de alta densidad (HDL), aquellas que contrarrestan las LDL y disminuye el riesgo de aterosclerosis. Sin embargo, no hay evidencia disponible de mayor estrés oxidativo en pacientes con HDL plasmática más baja [139]. De manera importante este estudio proporciona evidencia suficiente que permite concluir que los niveles de HDL-c están correlacionados negativamente ( $r= -0,171$ ,  $p= 0,02$ ) con la frecuencia de brotes nucleares de forma significativa (**Tabla 6**).

Otra fuente hipotética de un estrés oxidativo incrementado puede ser la secreción de citoquinas inflamatorias, incluyendo TNF- $\alpha$ , interleuquina (IL) 1-B, y IL-6 liberadas por los adipocitos y pre-adipocitos. Los estímulos capaces de inducir la liberación de citoquinas de los adipocitos incluyen lipo-polisacáridos, triglicéridos intracelulares y catecolaminas. Las citoquinas son un potente estímulo para la producción de ROS/RNS por macrófagos y monocitos. Específicamente, las citoquinas sobre-regulan la actividad de enzimas generadoras oxidantes, incluyendo NAD(P)H-oxidasa, NOS inducible y mieloperoxidasa [140].

Así como los triglicéridos citosólicos en exceso son tóxicos, la glicemia crónica causa efectos negativos sobre la estructura y función de órganos, incluyendo los islotes pancreáticos. Se han sugerido múltiples vías bioquímicas y mecanismos de acción de la toxicidad de la glucosa. Estos incluyen auto-oxidación de la glucosa, activación de la proteína quinasa C, formación metilglioxal y glicación, metabolismo de hexosaminas, formación de sorbitol, y fosforilación oxidativa. Hay mecanismos potenciales por los cuales el exceso de metabolitos de la glucosa viaja a lo largo de dichas vías causando daño en las células beta. Sin embargo, todas aquellas vías tienen en común la formación de ROS que, en exceso y con el tiempo, causan estrés oxidativo crónico, que posteriormente causa una deficiencia en la expresión del gen de la insulina, una deficiencia en la secreción de insulina y, principalmente, genera daño al DNA [141]. Esta relación entre daño genético y glicemia es evidenciada en la **tabla 6**, donde este factor se correlaciona positivamente con la frecuencia de MN ( $r= 0,157$ ,  $p= 0,03$ ) y células binucleadas ( $r= 0,144$ ,  $p= 0,05$ ). Es importante tener en cuenta que la hiperinsulinemia crónica en individuos afectados puede promover el cáncer, ya que la insulina puede ejercer su potencial oncogénico mediante la estimulación anormal de múltiples cascadas de señalización celular, aumentando la proliferación celular dependiente del factor de crecimiento y/o afectando directamente al metabolismo celular [142].



Los biomarcadores de muerte celular son el resultado del proceso normal de muerte celular programada o apoptosis en el tejido epitelial para la renovación y exfoliación constante del tejido. Tal sistema es importante ya que permite la renovación normal del tejido epitelial bucal y al mismo tiempo la eliminación de células con sobrecarga de daños al ADN producido por agentes internos o externos, los cuales no han sido reparados eficazmente, lo que hace posible su destrucción para evitar la acumulación de células mutadas y el desarrollo de enfermedades tales como el cáncer [143]. Se observó que no hubo diferencia entre la cinética de proliferación celular entre casos y controles, por lo tanto, se presentó una mayor acumulación de daño al ADN en los casos, lo cual podría ser más deletéreo, pues las células afectadas sobreviven y continúan dividiéndose iniciando como consecuencia un proceso carcinogénico. El tejido epitelial bucal asemeja la estructura celular epitelial de los órganos blanco de las ROS generadas por la acumulación de tejido adiposo tóxicos del tejido adiposo, por lo que podría ser considerado como un tejido centinela que refleja lo que podría estar sucediendo en dichos órganos.

Nuestro estudio por lo tanto concluye que las diferentes condiciones del estilo de vida y exposición no influyen significativamente la frecuencia de los biomarcadores de daño genético ni de daño citómico, sino que es la presencia del SM lo que realmente causa el incremento de la frecuencia de los diferentes biomarcadores. Además, todos los factores de riesgo del SM están asociados positivamente con un mayor daño genético, siendo el PA, triglicéridos y IMC los más influyentes.

## 10. CONCLUSIONES

- La presencia del SM provocó daño al ADN, aumentando significativamente la frecuencia de MN, brotes celulares y células binucleadas en células exfoliadas del epitelio bucal.
- Aunque todos los factores de riesgo del SM están relacionados positivamente con un mayor daño al DNA, el perímetro abdominal, el IMC y la alteración en los niveles de triglicéridos en plasma son los más importantes.
- Las características sociodemográficas y del estilo de vida de los participantes incluidos en el estudio no modularon la frecuencia de biomarcadores de genotoxicidad y citotoxicidad; lo que afectó verdaderamente tales frecuencias fue la presencia del SM.

- Las células exfoliadas del epitelio bucal demostraron ser un tejido sensible para identificar los daños a nivel celular producidos por la presencia del SM.
- El presente estudio demuestra la necesidad de evitar el sedentarismo y realizar una mejor actividad física, acompañada con una buena alimentación y una calidad de sueño adecuada. Asimismo, realizar pausas activas durante las horas laborales con el objetivo de mantenerse activo y evitar estrés.

## **11.RECOMENDACIONES**

- Se deben hacer estudios adicionales con cada uno de los factores de riesgo del SM, con el objetivo final de confirmar cuál de estos genera mayor daño genético.
- Se recomienda el uso de diferentes métodos diagnósticos para la evaluación de la distribución del tejido adiposo en el organismo.
- Evaluar la susceptibilidad genética de la población laboralmente activa respecto a genes del metabolismo y reparación relacionados con el riesgo a padecer cada uno de los factores que caracterizan al SM.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Samson, S.L. and A.J. Garber, *Metabolic syndrome*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2014. **43**(1): p. 1-23.
2. López de Blanco, M. and A. Carmona, *La transición alimentaria y nutricional: Un reto en el siglo XXI*. Anales Venezolanos de Nutrición, 2005. **18**(1): p. 90-104.
3. Bohórquez, L.F., et al., *Prevalencia de Síndrome Metabólico y grado de concordancia diagnóstica por OMS, ATP III, IDF, AACE, en pacientes diabéticos de programas de atención primaria en Bogotá, Colombia*. Revista Médica Sanitas 2013. **16**(2): p. 8-15.
4. Mohan, V. and D. Mohan, *El síndrome Metabólico en los países en desarrollo*. Diabetes Voice, 2006. **51**: p. 15-17.
5. OMS, *Estrategia mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles*. 1999, Organización Mundial de la Salud.
6. Florez, H., et al., *Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2005. **69**(1): p. 63-77.
7. Misra, A. and L. Khurana, *Obesity and the metabolic syndrome in developing countries*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(11): p. s9-s30.
8. Aschner Montoya, P., *Síndrome metabólico en una población rural y una población urbana de la región andina colombiana*. Revista Med, 2007. **15**(2): p. 154-162.
9. Lizarazu Díazgranados, I., et al., *Síndrome metabólico en trabajadores de la Universidad Libre Seccional Barranquilla*. Revista Científica Salud Uninorte, 2010. **26**(1): p. 41-53.
10. Manzur, F., C. Alvear, and A. Alayón, *Caracterización fenotípica y metabólica del síndrome metabólico en Cartagena de Indias*. Revista Colombiana de Cardiología, 2008. **15**(3).
11. Mendivil, C.O., I.D. Sierra, and C.E. Pérez, *Valoración del riesgo cardiovascular global y prevalencia de dislipemias según los criterios del NCEP-ATP III en una población adulta de Bogotá, Colombia*. Clínica e investigación en arteriosclerosis, 2004. **16**(3): p. 99-107.
12. Villegas, A., et al., *Prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Colombia*. Iatreia, 2003. **16**(4): p. 291-297.
13. Kolovou, G.D., et al., *The prevalence of metabolic syndrome in various populations*. The American Journal of the Medical Sciences, 2007. **333**(6): p. 362-371.
14. Vega, G., *Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease*. American Heart Journal, 2001. **142**(6): p. 1108-1116.
15. Eckel, R., S. Grundy, and P. Zimmet, *The metabolic syndrome*. The Lancet, 2005. **365**: p. 1415-1428.
16. Zimmet, P., G. Alberti, and J. Shaw, *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature, 2001. **414**: p. 782-787.

17. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care, 2012. **35**(11): p. 2402-2411.
18. ONU, *La situación demográfica en el mundo*. 2014, Departamento de Asuntos Económicos y Sociales: Nueva York.
19. OMS. *Las 10 causas principales de defunción en el mundo 2014*; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index4.html>.
20. MinSalud. *Principales causas de mortalidad en Colombia*. 2010; Available from: [www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Enfermedades-cardiovasculares.aspx](http://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/Enfermedades-cardiovasculares.aspx).
21. DANE, *Proyecciones Nacionales y Departamentales de Población 2005-2020*. Estudios Postcensales, 2009. **7**.
22. INS, *Informe 3. Mortalidad Evitable en Colombia para 1998-2011*. 2014, Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud, Ministerio de Salud: Imprenta Nacional de Colombia, Bogotá.
23. Ramirez, C. and C. Jaramillo, *Síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con un primer evento coronario*. Acta Médica Colombiana, 2003. **28**(1): p. 15-22.
24. Aguilar Salinas, C.A., *Adiposidad abdominal como factor de riesgo para enfermedades crónicas*. Salud Pública de México, 2007. **49**: p. 311-316.
25. Escobedo de la Peña, J., et al., *Diabetes en México. Estudio CARMELA*. Cirugía y Cirujanos, 2011. **79**(5): p. 424-431.
26. Ros Pérez, M. and G. Medina Gómez, *Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina*. Endocrinología y Nutrición, 2011. **58**(7): p. 360-369.
27. Thomas, P., et al., *Buccal micronucleus cytome assay*. Nature Protocols, 2009. **4**(6): p. 825-837.
28. Bolognesi, C., et al., *The HUMNxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay—An update and expanded photogallery*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2013. **753**(2): p. 100-113.
29. Cairns, J., *Mutation selection and the natural history of cancer*. Nature, 1975. **255**: p. 197-200.
30. Holland, N., et al., *The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2008. **659**: p. 93-108.
31. Rosin, M., *The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 1992. **267**(2): p. 265-276.
32. Zimmet, P., G. Alberti, and M. Serrano Ríos, *Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados*. Revista Española de Cardiología, 2005. **58**(12): p. 1371-1376.
33. Rao, D., H. Orpana, and D. Krewski, *Physical activity and non-movement behaviours: their independent and combined associations with metabolic syndrome*. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 2016. **13**(26).

34. Whiting, D., et al., *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2011. **94**(3): p. 311-321.
35. ACF, *Guía Síndrome Metabólico*. 2009, Asociación Colombiana de Farmacología.
36. Alberti, G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation*. Diabetic Medicine, 2006. **23**: p. 469-480.
37. Trejo Gutiérrez, J., *Epidemiología del síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2: ¿El diluvio que viene?* Archivos de Cardiología de México, 2004. **74**(2): p. 267-270.
38. MinSalud, *Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia*. 2010, Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.
39. Uzunlulu, M., O. Telci Caklili, and A. Oguz, *Association between Metabolic Syndrome and Cancer*. Annals of Nutrition and Metabolism, 2016. **68**(3): p. 173-179.
40. Chen, Y., et al., *Case-control study of metabolic syndrome and ovarian cancer in Chinese population*. Nutrition & Metabolism, 2017. **14**(1): p. 21.
41. Gacci, M., et al., *Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer*. Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2017. **20**(2): p. 146-155.
42. Jinjuvadia, R., S. Patel, and S. Liangpunsakul, *The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2014. **48**(2).
43. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis*. 2014, Springer.
44. Esposito, K., et al., *Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis*. 2013, Springer.
45. Esposito, K., et al., *Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis*. Journal of Endocrinological Investigation, 2013. **36**(2): p. 132-139.
46. Bhandari, R., et al., *Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: a systematic review with meta-analysis*. International journal of breast cancer, 2014. **2014**.
47. ONS, *Mortalidad 1998-2011 y situación de salud en los municipios de frontera terrestre en Colombia*. 2013, Instituto Nacional de Salud. Observatorio Nacional de Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.
48. Elías-Calles, L., et al., *Epidemiología y prevención del síndrome metabólico*. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología, 2011. **50**(2): p. 250-256.
49. de Oca García, E., J.L. Castellanos, and R. Chavarría Islas, *Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico en personal médico de un servicio de urgencias*. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias, 2008. **7**(3): p. 1260-1272.
50. Villalobos Sánchez, C.J., J.P. Mosquera Chacón, and H. Tovar Cortés, *Prevalencia del Síndrome Metabólico en Consulta de Medicina Interna*. Repertorio de Medicina y Cirugía, 2011. **20**(2): p. 93-102.

51. Donmez-Altuntas, H., et al., *Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects*. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2014. **771**: p. 30-36.
52. Gandhi, G. and G. Kaur, *Assessment of DNA damage in obese individuals*. Research Journal of Biology, 2012. **2**(2): p. 37-44.
53. Scarpato, R., et al., *Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the  $\gamma$ -H2AX focus assay and micronucleus test*. The FASEB Journal, 2011. **25**.
54. Demirbag, R., et al., *DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements*. International Journal of Clinical Practice, 2006. **60**(10): p. 1187-1193.
55. Karaman, A., et al., *DNA damage is increased in lymphocytes of patients with metabolic syndrome*. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2015. **782**: p. 30-35.
56. Rosmond, R., *Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome*. Psychoneuroendocrinology, 2005. **30**: p. 1-10.
57. Douyon, L. and D. Schteingart, *Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion*. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2002. **31**: p. 173-189.
58. Murray, C. and A. Lopez, *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study*. The Lancet, 1997. **349**: p. 1498-1504.
59. Andreassi, M.G., et al., *The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease*. Mutagenesis, 2011. **26**(1): p. 77-83.
60. Azzam, E., et al., *Oxidative metabolism modulates signal transduction and micronucleus formation in bystander cells from  $\alpha$ -Particle-irradiated normal human fibroblast cultures*. Cancer Research, 2002. **62**(19): p. 5436-5442.
61. Fenster, C., et al., *Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress*. Obesity Research, 2002. **10**(9): p. 964-968.
62. Serrano Ríos, M. and J.J. Lopez, *La pandemia de obesidad y sus consecuencias metabólicas. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endocrina de la célula adiposa, inflamación y resistencia a la insulina*.
63. Satoh, M., et al., *Association between oxidative DNA damage and telomere shortening in circulating endothelial progenitor cells obtained from metabolic syndrome patients with coronary artery disease*. Atherosclerosis, 2008. **198**(2): p. 347-353.
64. Nair, U., H. Bartsch, and J. Nair, *Lipid peroxidation-induced DNA damage in cancer-prone inflammatory diseases: A review of published adduct types and levels in humans*. Free Radical Biology and Medicine, 2007. **43**(8): p. 1109-1120.
65. Autrup, H., et al., *Metabolism of benzo [a] pyrene by cultured rat and human buccal mucosa cells*. Carcinogenesis, 1985. **6**(12): p. 1761-1765.
66. Liu, Y., et al., *Metabolism and macromolecular interaction of the tobacco-specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in cultured explants and epithelial cells of human buccal mucosa*. Carcinogenesis, 1993. **14**(11): p. 2383-2388.

67. Spivack, S., et al., *Gene-environment interaction signatures by quantitative mRNA profiling in exfoliated buccal mucosal cells*. *Cancer Research*, 2004. **64**(18): p. 6805-6813.
68. Vondracek, M., et al., *Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa*. *Carcinogenesis*, 2001. **22**(3): p. 481-488.
69. Bolognesi, C., et al., *Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: A systematic review and metanalysis*. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2015. **766**: p. 20-31.
70. Decordier, I. and M. Kirsch-Volders, *The in vitro micronucleus test: From past to future*. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2006. **607**(1): p. 2-4.
71. Ceppi, M., et al., *Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues*. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2010. **705**(1): p. 11-19.
72. Bonassi, S., et al., *The HUman MicroNucleus project on eXfoLIated buccal cells (HUMN XL): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol*. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2011. **728**(3): p. 88-97.
73. Fenech, M., *Cytokinesis-block micronucleus cytochrome assay*. *Nature Protocols*, 2007. **2**(5): p. 1084-1104.
74. Flores Huerta, S., *Obesidad abdominal y síndrome metabólico*. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 2008. **65**(2): p. 83-85.
75. Davoodi, S., et al., *Obesity as an important risk factor for certain types of cancer*. *Iranian Journal of Cancer Prevention*, 2013. **6**(4): p. 186-194.
76. Khandekar, M., P. Cohen, and B. Spiegelman, *Molecular mechanisms of cancer development in obesity*. *Nature Reviews Cancer*, 2011. **11**(12): p. 886-895.
77. Kwok, K., K. Lam, and A. Xu, *Heterogeneity of white adipose tissue: Molecular basis and clinical implications*. *Experimental and Molecular Medicine*, 2016. **48**(3).
78. Pollak, F., A. Arteaga, and V. Serrano, *Dislipidemia y Diabetes Mellitus tipo 2*. *Obtenido de Asociación Latinoamericana de Diabetes*, 2007. **15**(1): p. 17-23.
79. Fenech, M., et al., *Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells*. *Mutagenesis*, 2011. **26**(1): p. 125-132.
80. Müller, W.-U. and C. Streffer, *Micronucleus assays*, in *Advances in Mutagenesis Research*. 1994, Springer. p. 1-134.
81. IDF, *Atlas de la Diabetes de la IDF*. 2013, Federación Internacional de la Diabetes.
82. Tolbert, P., C. Shy, and J. Allen, *Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development*. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 1992. **271**(1): p. 69-77.
83. Wyllie, A., *Cell death: a new classification separating apoptosis from necrosis*, in *Cell Death in Biology and Pathology*. 1981, Springer. p. 9-34.
84. Kashyap, B. and P. Reddy, *Micronuclei assay of exfoliated oral buccal cells: Means to assess the nuclear abnormalities in different diseases*. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2012. **8**(2).
85. Kliesch, U., N. Danford, and I. Adler, *Micronucleus test and bone-marrow chromosome analysis. A comparison of 2 methods in vivo for evaluating chemically*

- induced chromosomal alterations*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 1981. **80**(2): p. 321-332.
86. Nersesyan, A., et al., *Use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay in occupational biomonitoring of genome damage caused by in vivo exposure to chemical genotoxins: Past, present and future*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2016.
  87. Roy, P., A. Mukherjee, and S. Giri, *Evaluation of genetic damage in tobacco and arsenic exposed population of Southern Assam, India using buccal cytome assay and comet assay*. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2016. **124**: p. 169-176.
  88. Benedetti, D., et al., *Genetic damage in soybean workers exposed to pesticides: Evaluation with the comet and buccal micronucleus cytome assays*. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2013. **752**(1): p. 28-33.
  89. Bolognesi, C. and N. Holland, *The use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for monitoring pesticide-exposed populations*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2016. **770**: p. 183-203.
  90. Cerqueira, E., et al., *Genetic damage in exfoliated cells from oral mucosa of individuals exposed to X-rays during panoramic dental radiographies*. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2004. **562**(1): p. 111-117.
  91. Batistuzzo, S., et al., *PAH exposure and relationship between buccal micronucleus cytome assay and urinary 1-hydroxypyrene levels among cashew nut roasting workers*. Toxicology Letters, 2016(258): p. S223-S224.
  92. Yesilada, E., et al., *Increased micronucleus frequencies in peripheral blood lymphocytes in women with polycystic ovary syndrome*. European Journal of Endocrinology, 2006. **154**(4): p. 563-568.
  93. Moran, L., et al., *Genome instability is increased in lymphocytes of women with polycystic ovary syndrome and is correlated with insulin resistance*. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2008. **639**(1-2): p. 55-63.
  94. Hamurcu, Z., et al., *Micronucleus frequency in lymphocytes and 8-hydroxydeoxyguanosine level in plasma of women with polycystic ovary syndrome*. Gynecological Endocrinology, 2010. **26**(8): p. 590-595.
  95. Migliore, L., et al., *Chromosome and oxidative damage biomarkers in lymphocytes of Parkinson's disease patients*. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2001. **204**(1): p. 61-66.
  96. Migliore, L., et al., *Oxidative damage and cytogenetic analysis in leukocytes of Parkinson's disease patients*. Neurology, 2002. **58**(12): p. 1809-1815.
  97. Bukhari, S., et al., *Plasma homocysteine and DNA damage profiles in normal and obese subjects in the Pakistani population*. Molecular Biology Reports, 2010. **37**(1): p. 289-295.
  98. Renehan, A., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. **371**(9612): p. 569-578.
  99. AHA. *Riesgo de Síndrome Metabólico por Cigarrillo*. 2005; Available from: <http://www.eltiempo.com/archivo/documento/MAM-1956534>.




100. Torres, C.H., et al., *Evaluación del daño en el ADN y vigilancia biológica de la exposición laboral a solventes orgánicos*. *Biomédica*, 2008. **28**(1): p. 126-138.
101. Wei, Y., et al., *Chronic exposure to air pollution particles increases the risk of obesity and metabolic syndrome: findings from a natural experiment in Beijing*. *The FASEB Journal*, 2016. **30**(6): p. 2115-2122.
102. Bhanushali, C., et al., *Association between lifestyle factors and metabolic syndrome among African Americans in the United States*. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013. **2013**.
103. Chung, T.-H., et al., *The Association between Marital Status and Metabolic Syndrome in Korean Men*. *Korean Journal of Family Medicine*, 2010. **31**(3): p. 208-214.
104. Troxel, W., et al., *Marital quality and occurrence of the metabolic syndrome in women*. *Archives of Internal Medicine*, 2005. **165**(9): p. 1022-1027.
105. Hosseinpour-Niazi, S., et al., *Association of marital status and marital transition with metabolic syndrome: Tehran lipid and glucose study*. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2014. **12**(4).
106. Muñetón López, G.A. and G. Quintana, *El nivel educativo y su papel en enfermedades reumáticas*. *Revista Colombiana de Reumatología*, 2014. **21**(4): p. 165-168.
107. Landman, G., et al., *Educational disparities in mortality among patients with type 2 diabetes in The Netherlands (ZODIAC-23)*. *Netherlands Journal of Medicine*, 2013. **71**(2): p. 76-80.
108. Laaksonen, M., et al., *Health behaviours as explanations for educational level differences in cardiovascular and all-cause mortality: a follow-up of 60 000 men and women over 23 years*. *The European Journal of Public Health*, 2008. **18**(1): p. 38-43.
109. Thanavaro, J.L., S. Thanavaro, and T. Delicath, *Health promotion behaviors in women with chest pain*. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 2010. **39**(5): p. 394-403.
110. Swanoski, M., et al., *Knowledge of heart attack and stroke symptomology: a cross-sectional comparison of rural and non-rural US adults*. *BMC Public Health*, 2012. **12**(1).
111. Lutfiyya, M.N., et al., *Awareness of heart attack and stroke symptoms among Hispanic male adults living in the United States*. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 2010. **12**(5): p. 761-768.
112. Coniglio, R., et al., *Síndrome Metabólico en empleados en la Argentina*. *Medicina*, 2009. **69**(2): p. 246-252.
113. Lakka, T. and D. Laaksonen, *Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome*. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2007. **32**: p. 76-88.
114. Ciolac, E. and G. Guimarães, *Physical exercise and metabolic syndrome*. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 2004. **10**(4).
115. Eriksson, J., S. Taimela, and V. Koivisto, *Exercise and the metabolic syndrome*. *Diabetologia*, 1997. **40**(2): p. 125-135.

116. Rennie, K., et al., *Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity*. International Journal of Epidemiology, 2003. **32**(4): p. 600-606.
117. Gustat, J., et al., *Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study*. Journal of Clinical Epidemiology, 2002. **55**(10): p. 997-1006.
118. Vela Bueno, A., S. Olavarrieta Bernardino, and J. Fernández Mendoza, *Sueño y estrés: relación con la obesidad y el síndrome metabólico*. Revista Española de Obesidad, 2007. **5**(2): p. 77-90.
119. Taheri, S., et al., *Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index*. PLoS Medicine, 2004. **1**(3).
120. Spiegel, K., et al., *Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite*. Annals of Internal Medicine, 2004. **141**(11): p. 846-850.
121. Spiegel, K., R. Leproult, and E. Van Cauter, *Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function*. The Lancet, 1999. **354**: p. 1435-1439.
122. Choi, K., et al., *Relationship between sleep duration and the metabolic syndrome: Korean National Health and Nutrition Survey 2001*. International Journal of Obesity, 2008. **32**(7): p. 1091-1097.
123. Hjemdahl, P., *Stress and the Metabolic Syndrome: An Interesting but Enigmatic Association*. Circulation, 2003. **8**.
124. Brunner, E., et al., *Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome*. Circulation, 2002. **106**(21): p. 2659-2665.
125. Uribe Londoño, F., et al., *Ejes neuroendocrinos del estrés, síndrome metabólico y alteraciones psiquiátricas del síndrome de Cushing*. Iatreia, 2005. **18**(4): p. 431-445.
126. Janssen, I., P. Katzmarzyk, and R. Ross, *Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2004. **79**: p. 379-384.
127. Yap, S., et al., *Waist circumference, not body mass index, is associated with blood pressure in a sample of young Chinese adults*. Journal of Human Hypertension, 2006. **20**(11): p. 904-906.
128. Lee, S., F. Bacha, and S. Arslanian, *Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome*. The Journal of Pediatrics, 2006. **149**(6): p. 809-816.
129. Benfield, L., et al., *Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children*. International Journal of Obesity, 2008. **32**(1): p. 91-99.
130. Vassalle, C., et al., *Age-related oxidative stress modulation by smoking habit and obesity*. Clinical Biochemistry, 2009. **42**(7): p. 739-741.
131. Roberts, C.K. and K.K. Sindhu, *Oxidative stress and metabolic syndrome*. Life Sciences, 2009. **84**: p. 705-712.
132. Konat, G., *H2O2-induced higher order chromatin degradation: a novel mechanism of oxidative genotoxicity*. Journal of Biosciences, 2003. **28**(1).
133. Corbi, S., et al., *Elevated micronucleus frequency in patients with type 2 diabetes, dyslipidemia and periodontitis*. Mutagenesis, 2014. **29**(6): p. 433-439.

134. Andreassi, M.G., *Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2003. **543**(1): p. 67-86.
135. Mahjoub, S. and J. Masrou-Roudsari, *Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome*. Caspian Journal of Internal Medicine, 2012. **3**(1).
136. Paolisso, G., et al., *Advancing age and insulin resistance: new facts about an ancient history*. European Journal of Clinical Investigation, 1999. **29**: p. 758-769.
137. Mitjavila, M.T., et al., *The Mediterranean diet improves the systemic lipid and DNA oxidative damage in metabolic syndrome individuals. A randomized, controlled, trial*. Clinical Nutrition, 2013. **32**(2): p. 172-178.
138. Bakker, S.J., et al., *Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and  $\beta$ -cell failure?* Atherosclerosis, 2000. **148**(1): p. 17-21.
139. Gonzales, A., *Estrés oxidativo, oxidación de lipoproteínas y aterosclerosis*. 2013.
140. Coppack, S.W., *Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue*. Proceedings of the Nutrition Society, 2001. **60**(03): p. 349-356.
141. Robertson, P., *Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes*. Journal of Biological Chemistry, 2004. **279**(41): p. 42351-42354.
142. Arcidiacono, B., et al., *Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms*. Experimental Diabetes Research, 2012.
143. Klug, W., M. Cummings, and C. Spencer, *Conceptos de Genética*. 8 ed. 2006: Pearson.

## 13. ANEXOS

### 13.1 Anexo 1: Consentimiento informado

 Universidad del Cauca	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD DEL CAUCA CONSENTIMIENTO INFORMADO</p> <p style="text-align: center;">Proyecto: Identificación de daño al ADN y muerte celular en el epitelio bucal de pacientes con síndrome metabólico</p>
---	---

LUGAR	FECHA	DD	MM	AA	CÓDIGO	ENCUESTADOR

Entiendo que se me han pedido que participe como sujeto en un proyecto de investigación, llamado: "Identificación de daño al ADN y muerte celular en el epitelio bucal de pacientes con síndrome metabólico", bajo la dirección de la Ph. D. Nohelia Cajas Salazar, docente Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación de la Universidad del Cauca- Popayán.

**PROPÓSITO:** Este estudio pretende identificar si la frecuencia de biomarcadores citogenéticos en células del epitelio bucal está asociado al Síndrome Metabólico, y a su vez modulado por factores sociodemográficos y del estilo de vida.

**PROCEDIMIENTOS:** Si decido participar en el estudio una vez haya firmado el consentimiento informado, entiendo que completare un pre-encuesta sobre información personal, estilo de vida, antecedentes personales y familiares, a su vez permitiré voluntariamente que una persona capacitada tome algunas de mis medidas corporales (peso, talla, perímetro abdominal), mida mi presión arterial y tome muestras del epitelio bucal y sangre periférica.

**NUMERO DE PARTICIPANTES:** El número de participantes será: n= 200.


**BENEFICIOS AL SUJETO:** Entiendo que recibiremos beneficio directo por la participación voluntaria en este estudio. Los datos obtenidos serán confidenciales y los que corresponden a mi participación me podrán ser revelados en caso de ser solicitados.

**BENEFICIOS A LA SOCIEDAD:** Aportará información sobre la identificación de los factores de riesgo cardiovascular y biomarcadores citogenéticos presentes en individuos con síndrome metabólico en una población del Departamento del Cauca.

**RIESGOS POR PARTICIPACIÓN:** Entiendo que mi participación en él estudio no presenta ningún tipo de riesgo potencial. Sin embargo cualquier eventualidad que pueda presentarse será atendida por el personal médico vinculado al proyecto.

**CONFIDENCIALIDAD:** Entiendo que los datos personales y/o clínicos que suministre, serán identificados con un código para proteger mi nombre y datos personales y que estos no podrán ser utilizados para ningún tipo de discriminación. Esta información será mantenida bajo estricta confidencialidad por parte de la directora del proyecto Ph. D. Nohelia Cajas Salazar y por todos los grupos participantes en el estudio, conforme a la ley.

**ASPECTOS ETICOS LEGALES:** Como lo estipula la Resolución 008430 de 1993, por lo cual se establecen normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, los resultados no serán utilizados

 <p>Universidad del Cauca</p>	<p style="text-align: center;"><b>UNIVERSIDAD DEL CAUCA</b> <b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b></p> <p style="text-align: center;">Proyecto: Identificación de daño al ADN y muerte celular en el epitelio bucal de pacientes con síndrome metabólico</p>
--	---

para ningún tipo de discriminación racial, política, laboral, poblacional, económica, religiosa, ni de ninguna índole. Además, la muestra solo será tomada para el propósito de este estudio y no podrá ser utilizada para otras investigaciones científicas ni de ninguna índole.

**CLAUSULAS ESTANDAR:**

- Entiendo que el consentimiento voluntario es requerido para todas las personas participantes del proyecto, y que este debe ser firmado por cada uno de ellos o por su representante legal.
- Los procedimientos principales, han sido expuestos y me los han explicado en un lenguaje que yo pueda entender.
- Me han explicado los beneficios de este estudio.
- Me han ofrecido responder a todas las preguntas que yo pueda tener acerca de los procedimientos que se me realizaran durante el tiempo de participación del estudio.
- Se me ha explicado que se respetara mi derecho a la privacidad y confidencialidad tanto de la información personal suministrada como de la obtenida mediante la valoración antropométricas, clínica y paraclínica durante el tiempo del estudio
- Los datos tomados solo serán utilizadas para los propósitos de esta investigación y de ninguna otra.
- Me han explicado que me podré retirar en cualquier momento del estudio sin que ello me acarree perjuicio alguno
- La información obtenida de este estudio que pueda identificarme será sólo conocida por la directora del proyecto Ph. D. Nohelia Cajas Salazar, quien podrá tener acceso a mi Registro Clínica Personal si es necesario. Los resultados de este estudio pueden ser divulgados en eventos nacionales y/o internacionales ó ser publicados en revistas científicas sin identificar mi nombre. Además tendré derecho a conocer los resultados. Si tengo una pregunta durante o después del procedimiento puedo contactar a la Ph. D. Nohelia Cajas Salazar al teléfono 8209800 Ext. 2614, 2643 en el Laboratorio de Toxicología Genética y Citogenética ubicado en el primer piso del Museo de Historia Natural de la Universidad del Cauca.

Acepto voluntariamente mi participación como sujeto de investigación en el proyecto antes mencionado. Entiendo que se me dará una copia de este consentimiento.

\_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
Nombre del participante

\_\_\_\_\_ C.C. \_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ C.C. \_\_\_\_\_  
Nombre Testigo

Usando un lenguaje apropiado y comprensible he discutido este proyecto y los puntos anteriores con el representante autorizado del sujeto.

\_\_\_\_\_  
Firma Director del Proyecto.

## 13.2 Anexo 2: Encuesta sociodemográfica y de salud para controles

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

Proyecto: Estudio de biomarcadores de susceptibilidad genética, daño al ADN y muerte celular, como herramienta de evaluación temprana de riesgo en la prevención y manejo de pacientes con Síndrome Metabólico.

Código \_\_\_\_\_

Fecha: dd/mm/aaaa [ ][ ][ ][ ]

### SECCIÓN A. INFORMACIÓN PERSONAL

- A1. NOMBRE: \_\_\_\_\_  
A2. DOCUMENTO DE IDENTIDAD \_\_\_\_\_  
A3. DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_  
A4. TELEFONO CELULAR: \_\_\_\_\_  
A5. FECHA DE NACIMIENTO: dd/mm/aaaa [ ][ ][ ][ ]  
A6. EDAD: [ ]  
A7. GÉNERO:  
1. Masculino  2. Femenino   
A8. ETNIA:  
1. Afrodescendiente   
2. Indígena   
3. Blanco   
4. Mulato   
5. Mestizo

### A10. ESTADO CIVIL ACTUAL (INDISTINTAMENTE DEL ESTADO LEGAL):

1. Soltero (a)   
2. Casado (a)   
3. Separado (a)   
4. Viudo (a)

### A11. EN CUANTO ESTIMARÍA USTED SUS INGRESOS MENSUALES?

1. < 1 SMLV   
2. 1-3 SMLV   
3. > 3 SMLV

### A12. LUGAR DE PROCEDENCIA:

1. Urbano  2. Rural

Barrio: \_\_\_\_\_

### SECCIÓN B. EDUCACIÓN, OFICIO Y EXPOSICIÓN

#### B1. CUAL ES SU NIVEL EDUCATIVO?

1. Ninguno [ ] 4. Técnico [ ]  
2. Primaria [ ] 5. Universitario [ ]  
3. Secundaria [ ] 6. Postgrado [ ]

#### B3 EXPOSICIÓN.

##### B3.1 Compuestos de su conocimiento a los que usted este expuesto:

Químicos  Hidrocarburos

Fibras

Otro  ¿Cuál? \_\_\_\_\_

##### B3.1.1 Usa Elementos de Protección Personal (diario):

Siempre  (todo el tiempo) Casi siempre (1-2 veces)

Nunca

##### B3.1.2 Años en los cuales ha desempeñado el trabajo: \_\_\_\_\_

##### B3.1.3 Horas de permanencia en el trabajo: \_\_\_\_\_

### SECCIÓN C. ESTILO DE VIDA

#### C1. CONSUMO DE ALCOHOL

1. Nunca [ ]  
2. Ex bebedor (5 años atrás) [ ]  
3. Bebedor Ocasional [ ]  
4. Bebedor habitual [ ]

#### C1.1 Cantidad y Marca comercial

Cerveza: [ ] [ ]

Aguardiente: [ ] [ ]

Ron: [ ] [ ]

Tequila: [ ] [ ]

Whisky: [ ] [ ]

Vino Tinto: [ ] [ ]

Vino Blanco: [ ] [ ]

Vino Rojo: [ ] [ ]

Otro: [ ] [ ]

Litro: 750ml; Media: 375ml; Copa pequeña: 5ml; Cerveza: 330ml

#### D2. ACTIVIDAD FÍSICA

D2.1 ¿Su trabajo le exige realizar un tipo de actividad física intensa o moderada\*? No  Si

D2.1.1 ¿Su trabajo le exige realizar un tipo de actividad física intensa? No  Si  Cuantas horas al día: \_\_\_\_ Días a la semana: \_\_\_\_

D2.1.2 ¿Su trabajo le exige realizar un tipo de actividad física Moderada\*? No  Si  Cuantas horas al día: \_\_\_\_ Días a la semana: \_\_\_\_

\*Actividad física intensa: Cargar cosas pesadas de un lugar a otro, al menos 10 minutos consecutivos; \*Actividad física Moderada: Cargar cosas livianas de un lugar a otro, al menos 10 minutos consecutivos

D2.2 Para desplazarse a su lugar de trabajo, supermercado, ir de compras u otro, usted lo hace generalmente en:

Bicicleta (al menos 10min consecutivos)  Caminar (al menos 10min consecutivos)

En una semana típica cuantos días: \_\_\_\_\_ En un día típico cuantas horas:minutos \_\_\_\_:\_\_\_\_

D2.3 Practica algún tipo de actividad física en sus ratos libres:

No  Si  En una semana típica cuantos días: \_\_\_\_\_ En un día típico cuantas horas:minutos \_\_\_\_:\_\_\_\_

D2.4 En un día típico cuantas horas permanece sentado (incluyendo las horas en el trabajo y cuando llega a casa): \_\_\_\_\_ Número de horas \_\_\_\_\_

### D3 HORAS DE SUEÑO (Últimos 7 días)

D3.1 Cuantas horas duerme los días de semana (Domingo, lunes, martes, miércoles, jueves): \_\_\_\_\_

D3.2 Cuantas horas duerme los días de semana (viernes y sábado): \_\_\_\_\_

D3.3 El sueño es: Constante  Intermitente

### SECCIÓN E. VALORACIÓN ANTROPOMETRICA Y CLINICA

E1. MEDIDA DEL INDICE DE MASA CORPORAL: PESO: \_\_\_\_\_ kg TALLA: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_

E2. MEDIDA DEL PERIMETRO ABDOMINAL: \_\_\_\_\_ cm E4. VALOR PRESIÓN ARTERIAL \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ mmHg

### SECCIÓN F. DATOS PARACLINICOS

F1. VALOR DE GLICEMIA: \_\_\_\_\_ mg/dl F2. VALOR TRIGLICERIDOS: \_\_\_\_\_ mg/dl

F3. VALOR HDL: \_\_\_\_\_ mg/dl F4. VALOR COLESTEROL TOTAL: \_\_\_\_\_ mg/dl

### SECCION G. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

#### G1. ANTECEDENTES PERSONALES

Ha sido diagnosticado con algún tipo enfermedad No  Si  ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

#### G2. ANTECEDENTES FAMILIARES

Enfermedad	Si	No	Enfermedad	Si	No
Infarto Agudo de Miocardio			Diabetes Mellitus tipo 1		
Dislipidemia			Diabetes Mellitus tipo 2		
Hipertensión arterial			Diabetes Gestacional		
Obesidad					

#### G3. ACTUALMENTE TOMA MEDICAMENTOS:

No  Si  Nombre del medicamento: \_\_\_\_\_

Hace cuánto: \_\_\_\_\_ (meses)

### SECCIÓN H. HÁBITOS DIETARIOS

ALIMENTO		NUNCA	DIARIO	1-2 VECES/SEM	1-2 VECES/MES	1-6 VECES/AÑO	Porción
Proteínas							
Pescado							
Cereales							
Carbohidratos							
Verduras y vegetales							
Frutas							
Grasas							
BEBIDAS	Con Azúcar o edulcorantes						
	Sin Azúcar						
Jugos							
Té							
Gaseosas							
Otras bebidas							

Porción: Plato entero, Medio plato, 1/4 del plato; Vaso= 200ml

H2. Temperatura (aprox.) a la que consume sus alimentos:

Muy Calientes  Tibios

H3. ¿Cuántas comidas consume al día? \_\_\_\_\_

Se "salta" comidas No  Si  ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Encuestador (a): \_\_\_\_\_

### 13.3 Anexo 3: Encuesta sociodemográfica y de salud realizada por SIMETIC a pacientes con SM

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACION  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

SimeTIC: Una estrategia para la caracterización y autocuidado de pacientes con Síndrome Metabólico soportada en Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC)

Código \_\_\_\_\_

Fecha: dd/mm/aaaa [ ][ ][ ][ ]

#### SECCIÓN A. INFORMACIÓN PERSONAL

A1. NOMBRE: \_\_\_\_\_

A2. DOCUMENTO DE IDENTIDAD \_\_\_\_\_

A3. DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_

A4. TELEFONO FIJO: \_\_\_\_\_

A5. TELEFONO CELULAR: \_\_\_\_\_

A6. FECHA DE NACIMIENTO: dd/mm/aaaa [ ][ ][ ][ ]

A7. EDAD: [ ][ ]

A8. SEXO:

1. Masculino       2. Femenino

A9. ETNIA:

1. Mestizo

2. Negro

3. Mulato

4. Indígena

A10. ESTADO CIVIL ACTUAL (INDISTINTAMENTE DEL ESTADO LEGAL):

1. Soltero (a)

2. Casado (a)

3. Separado (a)

4. Viudo (a)

A11. EN CUANTO ESTIMARÍA USTED SUS INGRESOS MENSUALES?

1. < 1 SMLV

2. 1-3 SMLV

3. > 3 SMLV

A12. LUGAR DE PROCEDENCIA:

1. Urbano       2. Rural

Barrio: \_\_\_\_\_

A12. PERTENECE A LA COMUNA:

1. Comuna 1       6. Comuna 6

2. Comuna 2       7. Comuna 7

3. Comuna 3       8. Comuna 8

4. Comuna 4       9. Comuna 9

5. Comuna 5

#### SECCIÓN B. EDUCACIÓN Y OFICIO

B1. CUAL ES SU NIVEL EDUCATIVO?

1. Ninguno [ ][ ]      4. Técnico [ ][ ]  
2. Primaria [ ][ ]      5. Universitario [ ][ ]  
3. Secundaria [ ][ ]      6. Postgrado [ ][ ]

B2. OCUPACIÓN

\_\_\_\_\_

#### SECCIÓN C. ESTILOS DE VIDA

C1. CONSUME ALCOHOL

1. Nunca [ ][ ]  
2. Ex Bebedor (5 años atrás) [ ][ ]  
3. Bebedor Ocasional (Al menos una vez al vez mes) [ ][ ]  
4. Bebedor habitual [ ][ ]

C1.2 Cantidad y tipo de alcohol

Cerveza: [ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ]

Aguardiente: [ ][ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ][ ]

Ron: [ ][ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ][ ]

Whiskey: [ ][ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ][ ]

Tequila: [ ][ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ][ ]

Vino tinto: [ ][ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ][ ]

Vino Blanco: [ ][ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ][ ]

Otros: [ ][ ][ ][ ] ; [ ][ ][ ][ ]

Copa: 5mL; Media: 375mL; Litro: 750mL



**C2. Consumo de cigarrillo**

**C2.2** Años que fumó/lleva fumando [\_\_\_\_]

- 1. Nunca
- 2. ExFumador
- 3. Fumador

**C2.1** Numero de cigarrillos al día [\_\_\_\_]

**SECCIÓN D. VALORACIÓN ANTROPOMETRICA Y CLINICA**

**D1. MEDIDA DEL INDICE DE MASA CORPORAL:** PESO: \_\_\_\_\_ kg TALLA: \_\_\_\_\_ cm

**D2. MEDIDA DEL PERIMETRO ABDOMINAL:** \_\_\_\_\_ cm

**D3. MEDIDA CIRCUNFERENCIA DE CADERA:** \_\_\_\_\_ cm

**D4. VALOR PRESIÓN ARTERIAL** \_\_\_\_\_ mmHg

**SECCION E. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES**

**E1. ANTECEDENTES PERSONALES**

Enfermedad	Si	No		Enfermedad	Si	No
Infarto Agudo de Miocardio				Cirugía bariátrica		
Dislipidemia				Lipoescultura		
Hipertensión arterial				Lipectomía		
Obesidad				Enfermedad de Chagas		
Diabetes Mellitus tipo 1				Fiebre Reumática		
Diabetes Mellitus tipo 2				Enfermedad cerebrovascular		
Diabetes gestacional				Vasculopatía periférica		

**E2. ANTECEDENTES FAMILIARES**

Enfermedad	Si	No
Infarto Agudo de Miocardio		
Dislipidemia		
Hipertensión arterial		
Obesidad		
Diabetes Mellitus tipo 1		
Diabetes Mellitus tipo 2		

---

**SECCION F. CONSUMO DE MEDICAMENTOS**

**ACTUALMENTE CONSUME MEDICAMENTOS**

Si [\_\_\_\_] No [\_\_\_\_]

QuÉ medicamentos? [\_\_\_\_\_]

Hace cuanto? [\_\_\_\_\_] meses

Encuestador (a): \_\_\_\_\_

## 13.4 Anexo 4: Encuesta PSS version 2.0 para evaluacion de estres



UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
 FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y DE LA EDUCACIÓN  
 PROYECTO: identificación de daño al ADN y muerte celular en el epitelio bucal de pacientes con síndrome metabólico

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_

Nº Cédula: \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_

Versión española (2,0) de la *Perceived Stress Scale (PSS)* de Cohen, S., Kamarck, T., Mermelstein, R. (1983) adaptada por el Dr. Eduardo Remor

Escala de estrés percibido - *Perceived Stress Scale (PSS)* – versión completa 14 ítems.


Las preguntas en esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el **último mes**.

⊕ En cada caso, por favor indique con una “X” como usted se ha sentido o ha pensado en cada situación.

	Nunca	Casi Nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
1. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que le ha ocurrido inesperadamente?	0	1	2	3	4
2. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?	0	1	2	3	4
3. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?	0	1	2	3	4
4. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha manejado con éxito los pequeños problemas en su vida?	0	1	2	3	4
5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que ha afrontado efectivamente los cambios importantes que han estado ocurriendo en su vida?	0	1	2	3	4
6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?	0	1	2	3	4
7. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?	0	1	2	3	4
8. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	0	1	2	3	4
9. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?	0	1	2	3	4
10. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que tenía todo bajo control?	0	1	2	3	4
11. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?	0	1	2	3	4
12. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha pensado sobre las cosas que le quedan por hacer?	0	1	2	3	4
13. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar la forma de pasar el tiempo?	0	1	2	3	4
14. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	0	1	2	3	4

Versión 2.0

**13.5 Anexo 5: Formato de registro de resultados de perfil lipídico del laboratorio clínico de la Universidad del Cauca**

 Universidad del Cauca		Universidad del Cauca Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación <b>Registro de toma de muestras proyecto: Identificación de daño al ADN y muerte celular en el epitelio bucal de pacientes con síndrome metabólico ID-4364</b>						
Código:		Versión: 1			Fecha de actualización: 13-06-2016			
No Muestra	No Código	Nombre del paciente	Cédula	CoI-T	Trig	HDLc	Glucosa	Observaciones

Funcionario Responsable: \_\_\_\_\_

### 13.6 Anexo 6: Formato de entrega de resultados de perfil lipídico a participantes del proyecto

 Universidad del Cauca	<b>UNIVERSIDAD DEL CAUCA</b> Servicios de Laboratorios Laboratorio Clínico
--	--

No. REGISTRO		FECHA	
NOMBRE		EDAD	
N. IDENTIDAD		GENERO	
ENTIDAD			

EXAMEN SOLICITADO	PERFIL LIPIDICO – HEMOGLOBINA GLICOSILADA
TIPO DE MUESTRA	SANGRE
METODO	

RESULTADOS		
<b>ESTUDIO</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>VALOR DE REFERENCIA</b>
COLESTEROL TOTAL		Hasta 200 mg/dl
TRIGLICERIDOS		Hasta 150 mg/dl
COLESTEROL HDL		35 – 55 mg/Dl
GLICOSILADA HEMOGLOBINA		VALORES DE REFERENCIA EN PACIENTES NO DIABETICOS: Nivel no diabético: menor o igual 5.6% Nivel Prediabético (Riesgo alto): 5.7% - 6.4% Nivel diabético: Mayor o igual a 6.5%

	RESPONSABLE	FECHA DE REPORTE
FIRMA	Nombre LINA MA MUÑOZ C. Cargo BACTERIÓLOGA No. Registro 196	25/07/2017