# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

## FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

### DEPARTAMENTO DE FARMACIA

**TESIS**

# “Papel de la Resistencia a la Insulina y de Glutatión Peroxidasa en el Síndrome Metabólico"

**Que para obtener el Título de:**
**Químico Farmacobiólogo**

**PRESENTA:**

**p. Q.F.B. Karina Luna de Jesús**

**Director de tesis:**
**D.C. Blanca Guadalupe Baez Duarte.**

**Asesor Interno:**
**M.C. María del Rocío Pérez Rodríguez.**

**Julio, 2014**

## AGRADECIMIENTOS

A dios por todas las bendiciones que me ha brindado, por darme fortaleza para vencer todos los obstáculos a lo largo de mi vida, por iluminar mi camino y guiarme en todo momento.

Gracias a mi madre Teresa por el esfuerzo y sacrificio que haces por nosotros tus hijos, por tu apoyo incondicional y siempre creer en mí, por tu admirable fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos, por tu amor infinito hacia nosotros.

A mis hermanas (Fabiola, Julia) y Hermanos (Placido, Sergio, Víctor) por todo su apoyo y lo vivido juntos como familia, porque sé que cuento con ustedes incondicionalmente, por lo que cada uno de ustedes me ha enseñado para ser una mejor persona y por todo su cariño.

A mi pequeña sobrina Valeria por llegar a nuestras vidas y darles otro sentido, por recibirme siempre con una hermosa sonrisa.

A mi directora de tesis la D.C. Blanca G. Baez Duarte, por dejarme ser parte de este proyecto y transmitirme todos sus conocimientos, por su paciencia, dedicación, compresión, disposición y apoyo para que yo realizara esta tesis, por ser un ejemplo como profesionista, pero sobre todo como persona, por ser una mujer admirable, por el tiempo que me ha dedicado GRACIAS.

Así también agradecer a mi asesora interna la M.C. María del Rocío Pérez Rodríguez y a los miembros del comité revisor de tesis: D.C. Irma del Carmen Zamora Ginez, M.C. José Ausencio Moran Domínguez, M.C. Víctor Miguel Olmedo Atenco. Por estar siempre en la mejor disposición para revisar esta tesis, además de cada una de sus sugerencias tan valiosas.

A ustedes mis amigos que han llegado en diferentes etapas de mi vida, por tantos momentos inolvidables, y sé que aún nos falta por vivir mejores, por tantas horas y horas de “estudio”.

## Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a las personas más importantes en mi vida: mi madre, mis hermano(a)s y sobrina, que me ayudaron a que este gran esfuerzo se hiciera realidad, porque sin ustedes yo no habría podido formarme como profesionista. Con amor y cariño.

## TABLA DE CONTENIDO


Agradecimientos 2

Dedicatoria 3

Abreviaturas 6

Resumen 8

1. Introducción 10
   - 1.1. Síndrome metabólico 11
   - 1.2. Estrés oxidativo 11
   - 1.3. Sistema de Defensa Antioxidante 14
   - 1.4. Glutatión peroxidasa 14
   - 1.5. Glutatión peroxidasa 3 17
   - 1.6. Resistencia a la insulina 18
2. Justificación 19
3. Planteamiento del problema 21
4. Hipótesis 23
5. Objetivos 25
   - 5.1. Objetivo general 26
   - 5.2. Objetivos específicos 26
6. Materiales y métodos 27
   - 6.1. Diseño y tipo de estudio 28
   - 6.2. Ubicación espacio-tiempo 28
   - 6.3. Marco muestral 28
   - 6.4. Tamaño de muestra 28

6.5. Criterios de selección para los sujetos de estudio 29

6.6. Diagnóstico operacional de los grupos de estudio 29

6.7. Estrategia de trabajo 30

7. Resultados 33

8. Discusión 37

9. Conclusiones 41

10. Perspectivas 43

11. Bibliografía 45

12. Anexos 52

12.1. Consentimiento informado 53

12.2. Historia clínica 55

## Abreviaturas

ADN _ Acido desoxirribonucleico

CAT _ Catalasa

CC _ Circunferencia cintura

DE _ Desviación estándar

CT _ Colesterol total

DT2 _ Diabetes tipo 2

ECV _ Enfermedad cerebro vascular

EGIR _ Grupo Europeo para la Resistencia a la Insulina

EO _ Estrés oxidativo

ERO _ Especie reactiva de oxigeno

GA _ Glucosa de ayuno

GPx _ Glutation peroxidasa

GPx3 _ Glutation peroxidasa 3

GPx3 A _ Glutation peroxidasa 3 actividad

GPx3 C _ Glutation peroxidasa 3 concentración

GSH _ Glutation reducido

GSSG _ Glutation oxidado

IMC _ Indice de masa corporal

H _ Hombre

HDL-C _ Lipoproteína de alta densidad unida a colesterol

$H_2O_2$ _ Peróxido de hidrógeno

HO· _ Radical hidroxilo

HOMA-RI _ Índice del modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina

HOMA-β _ Índice del modelo homeostático de evaluación de la función de la célula β

IDF _ Federación Internacional Diabetes

INS _ Insulina

IMSS _ Instituto Mexicano del Seguro Social

M _ Mujer

NCEP ATP-III _ Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, 3er. Panel de Tratamiento para Adultos

NO _ Oxido Nitrico

L-OOH _Lipoperóxido

$O_2^{\bullet-}$ _ Anión superóxido

OMS _ Organización Mundial de la Salud

PA _ Presión arterial

PA D _ Presión arterial Diastólica

PA S _ Presión arterial sistólica

POTG _ Prueba oral de tolerancia a la glucosa

RI _Resistencia a la insulina

SNA _ Sistema nervioso autónomo

SM _Síndrome Metabólico

SOD _ Superóxido Dismutasa

UMF2 _ Unidad médico familiar 2

TAG _ Triacilglicéridos

## RESUMEN

**Antecedentes.** El incremento en la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, especialmente las de origen cardiovascular, las ubica como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Entre estas patologías se distingue el Síndrome Metabólico (SM), el cual ha sido definido como un conjunto de alteraciones metabólicas constituido por obesidad de distribución central, disminución de la concentración de lipoproteínas de alta densidad unidas a colesterol (HDL-C), elevación de la concentración de triacilglicéridos (TAG), aumento de la presión arterial e hiperglucemia.

Aún cuando la patogenia de la enfermedad no ha sido esclarecida, estudios previos sugieren que el SM podría resultar de la participación simultánea de diferentes mecanismos fisiopatológicos, de entre ellos destacan la resistencia a la insulina (RI) y el estrés oxidativo (EO); este último se caracteriza por un desequilibrio entre los agentes oxidantes y antioxidantes presentes en el organismo. En estudios recientes, se ha reportado que en comparación con sujetos sanos, en pacientes con SM se ha observado por un lado, un aumento en la concentración de sustancias oxidantes y mayor peroxidación lipídica, y por otro lado, una disminución en la actividad o concentración de antioxidantes no enzimáticos y enzimáticos, de entre los que destaca la Glutatión peroxidasa 3 (GPx3). Esta enzima, dependiente de selenio es la principal encargada de remover lipo e hidroperóxidos del compartimiento extracelular y plasma en el organismo.

**Objetivo.** El objetivo del presente trabajo fue determinar el papel de la RI y de la enzima antioxidante GPx3 en el Síndrome Metabólico.

**Materiales y Métodos.** La población de estudio se conformó por pacientes con SM y sujetos controles “sanos” que cumplieron con los criterios de selección y que fueron derechohabientes de la Unidad Medico Familiar No. 2 (UMF2) de la Ciudad de Puebla, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se llevó a cabo evaluación clínica, bioquímica, antropométrica, así como la determinación de la actividad y concentración de la enzima antioxidante GPx3.

**Resultados.** Se realizó invitación para participar en el estudio a aproximadamente 250 sujetos derechohabientes del IMSS. Ciento un sujetos participaron, de ellos solo 59 cumplieron con los criterios de selección. Se formaron 2 grupos de estudio: 1) grupo Control (n=13), sujetos que se encontraron en equilibrio metabólico y sin sobrepeso u obesidad; y 2) grupo SM (n=46), sujetos diagnosticados con SM de acuerdo a los criterios establecidos por el NCEP ATP-III adaptado a la población mexicana.

El grupo Control presentó valores de circunferencia de cintura, presión arterial, niveles de glucosa e insulina en ayuno menores a los sujetos del grupo SM ($p < 0.05$). Por otro lado, el grupo SM presentó un perfil lípido alterado, que le confiere un mayor riesgo cardiovascular. En estos sujetos también se observó una diminución de la actividad de GPx3 y de manera contrastante un aumento en su concentración.

De manera general la actividad de GPx3 correlacionó significativamente con glucosa de ayuno, TAG y RI. Por su parte, la concentración de GPx3 correlacionó significativamente con circunferencia de cintura y con la presión arterial diastólica. La RI correlacionó significativamente con la circunferencia de cintura y TAG, entre otros.

**Conclusión.** La RI, actividad y concentración de GPx3 correlacionaron con diferentes componentes del SM, y se muestra por primera vez que los sujetos con SM presentan una menor actividad de GPx3 a pesar de poseer una mayor concentración en comparación con sujetos sano. Estos resultados nos sugieren, que el incremento en la concentración de GPx3, podría relacionarse con su papel de protección contra el daño asociado al EO reportado en pacientes con SM.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Síndrome Metabólico

El Síndrome Metabólico (SM) es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales (López y col., 2007). Existen varias definiciones del SM propuestas por diferentes organizaciones de salud como son: EGIR (Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina), NCEP ATP-III (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, 3er. Panel del Tratamiento de Adultos), OMS (Organización Mundial de la Salud), IDF (Federación Internacional de Diabetes), de estas definiciones en el presente estudio, se utilizará la propuesta por NCEP ATP-III, debido a que es ampliamente utilizada y aceptada en la mayoría de los trabajos de investigación, por su sencillez y efectividad mostrada (González Chávez y col., 2011; Cuadro 1). Esta definición se adaptará a la población mexicana, los cambios se muestran en la sección de materiales y métodos.

Cuadro 1. Definición de Síndrome Metabólico de acuerdo al NCEP ATP-III

| **Criterios de diagnóstico** | **Valores de referencia** |
|---|---|
| Para ser diagnosticado con SM, el sujeto debe presentar tres o más de los siguientes parámetros: | |
| Perímetro cintura: | >102 cm en hombre, ≥88 cm en mujeres |
| Triacilglicéridos: | ≥150 mg/dL o en tratamiento farmacológicos |
| HDL-C: | <40 mg/dL en hombre, <50 mg/dL en Mujeres, o en tratamiento farmacológico |
| Presión Arterial: | ≥130/85mmHg o en tratamiento farmacológico |
| Glucemia en ayunas: | ≥110 mg/dL o en tratamiento farmacológico |

HDL-C, lipoproteína de alta densidad unida a colesterol. Diagnóstico de SM basado NCEP ATP-III, (2002)

El SM es considerado un problema de salud pública a nivel mundial, se puede afirmar que en países latinoamericanos una de cada tres o cuatro personas mayores de 20 años cumple con los criterios diagnósticos de SM (Rosas Guzmán y col., 2010) y México no es la excepción, alcanzando una prevalencia de 39.7% (Gutiérrez y col., 2012; Córdova-Villalobos y col., 2008). Sus principales complicaciones son diabetes tipo 2 (DT2), enfermedades isquémicas del corazón y cerebro-vasculares por arteriosclerosis (García-García y col., 2008, Zimmet y col., 2005), dichas enfermedades se encuentran dentro de las principales causas de muerte en población en edad productiva de nuestro país (Programa Nacional de Salud, 2007-2012).

El incremento en la prevalencia del SM, nos indica que existe la necesidad de realizar estudios que permitan ampliar el conocimiento existente hasta el momento, sobre su inicio, desarrollo y progresión hacia sus complicaciones, lo cual permitirá establecer estrategias de prevención, diagnóstico temprano, y tratamiento oportuno. Los mecanismos fisiopatológicos explicativos del SM, no están totalmente esclarecidos; sin embargo, en estudios recientes (González-Chávez y col., 2006) se ha propuesto al estrés oxidativo (EO) y a la resistencia a la insulina (RI) como unos de los mecanismos que contribuyen en su desarrollo, de entre otros.

## 1.2. Estrés Oxidativo

Durante el metabolismo aerobio se generan pequeñas cantidades de especies reactivas de oxígeno (ERO), incluyendo radicales hidroxilo ($HO^{\cdot}$), aniones superóxido ($O_2^{\cdot}$), y peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$), como respuesta a estímulos externos e internos. Estas mínimas concentraciones de ERO pueden ser indispensables en muchos procesos, como el sistema de señales intracelulares (que está relacionado con otros procesos como la proliferación celular y la apoptosis), la inmunidad, y la defensa contra microorganismos (Halliwell, 1994; Evans y col., 2002).

La mayoría de los ERO se producen en un nivel bajo en condiciones normales de metabolismo aeróbico y el daño que causan a las células es reparado

constantemente (Fina, 2009). Sin embargo, altas dosis o una eliminación inadecuada de las ERO dan lugar a EO, que puede causar graves disfunciones metabólicas y daño a macromoléculas biológicas (Halliwell, 1994; Evans y col., 2002) como lípidos, proteínas, carbohidratos y el ADN en el interior de las células, lo que pueden desencadenar daños irreversibles y muerte (Rodríguez-Carrasco y col., 2003). Por tanto, el EO es causado por un desequilibrio entre la producción de ERO y la defensa antioxidante. En términos químicos, el EO es un gran aumento en la reducción del potencial celular o una gran disminución en la capacidad reductora de los pares redoxcelulares como el glutatión (Fina, 2009). Las ERO pueden inactivar rápidamente al óxido nítrico (NO) vascular, un vasodilatador importante e inhibidor de la función plaquetaria, y con ello aumentar el riesgo para la aterosclerosis y el ictus (accidente cerebro vascular) (Yun y col., 2008). El EO se ha relacionado con diversos procesos fisiopatológicos que ocurren en el SM, tanto en su génesis como en el camino del proceso aterogénico (González-Sotolongo y col., 2009).

Desde hace algunos años, una gran cantidad de evidencias experimentales (Pérez-Guerra, 2006), se han acumulado atribuyendo al EO, especialmente, a la peroxidación lipídica, un papel preponderante en la patogénesis de la aterosclerosis, debido a las modificaciones estructurales que experimentan las lipoproteínas de baja densidad ligadas a colesterol (LDL-C), tras la acción oxidante de los radicales libres, incrementando marcadamente sus características aterogénicas.

Además, el EO afecta la secreción de insulina por las células β del páncreas, así como el transporte de glucosa en el músculo y el tejido adiposo (Maddux y col., 2001, Kahn y col., 2001; Newsholme y col., 2010). Se ha postulado que el EO produce RI a través de la afectación de la fosforilación inducida por la insulina sobre fosfatidilinositol-3-cinasa, reduciendo la expresión del GLUT-4 y su actividad (González-Sotolongo y col., 2009).

## 1.3. Sistema de Defensa Antioxidante

A los mecanismos de defensa que neutralizan a los radicales libres en el organismo, se le denomina sistema antioxidante. Un antioxidante es cualquier sustancia que en concentraciones normales posee una afinidad mayor que cualquier otra molécula por un radical libre. El antioxidante al colisionar con el radical libre, le cede un electrón oxidándose y transformándose en un radical libre débil no tóxico. Los antioxidantes pueden ser enzimáticos o no. Estos se clasifican en endógenos, se encuentran en el organismos y son sintetizados por las células; y exógenos, ingresan a través de la dieta (Cuadro 2; Rodríguez-Carrasco y col., 2003).

Estos antioxidantes se coordinan cooperativamente y protegen al organismo de los riesgos que conlleva el EO, entre ellos destacan las enzimas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT); así como los antioxidantes no enzimáticos como glutatión (GSH), ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), beta-caroteno, vitamina A, flavonoides y ácidos fenólicos (Halliwell, 1994).

## 1.4 Glutatión peroxidasa (GPx)

La glutatión peroxidasa es una seleno-proteína que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) y de lipoperóxidos (L-OOH), utilizando como agente reductor el glutatión reducido (GSH), que es transformado en glutation oxidado (GSSG) (Figura 1), protegiendo a las células contra el daño oxidativo (Revisado en Cisneros Prego y col., 1997).

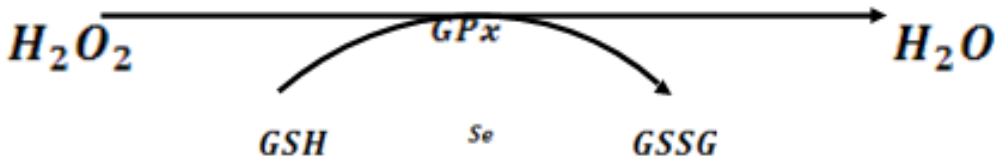


Figura 1. Reducción de peróxido de hidrógeno por la GPx.

Cuadro 2. Clasificación de los antioxidantes

| | | |
|---|---|---|
| **Exógenos** | Vitamina E<br>Vitamina C<br>β-caroteno<br>Licopeno<br>Luteina<br>Flavonoides | |
| **Endógenos** | No enzimáticos | Glutatión<br>Coenzima Q<br>Ácido tiótico<br>Ácido úrico<br>Ácido dihidro-lipoico<br>Metalotioneína<br>Melatonina |
| | Enzimáticos. | Superóxidodismutasa (SOD)<br>Catalasa (CAT)<br>Glutatiónperoxidasa (GPx)<br>Glutatión S-transferasas<br>Tioredoxina-reductasas<br>Sulfoxi-metionina-reductasas<br>Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (GSHpx) |

La GPx metaboliza moléculas orgánicas peroxidadas, así como $H_2O_2$, recicla algunas de las moléculas atacados por $H_2O_2$ con una afinidad relativamente alta, y cataliza estas moléculas, incluso a las concentraciones fisiológicas normales (Yun y col., 2008).

Esta enzima se localiza en el citosol de las células eucaríoticas, en las mitocondrias (Martínez-Cayuela, 2005), así como en el espacio extracelular (Jin y col., 2011), que es donde se produce daño a diferentes tejidos, como es el endotelial.

La alteración de la actividad de GPx provoca un aumento de los niveles de $H_2O_2$ y de lipoperóxidos, lo que puede ser fatal para la célula y el organismo en general, razón por la cual esta alteración se encuentra implicada en un gran

número de enfermedades y procesos fisiopatológicos (Cisneros-Prego y col., 1997).

La familia de glutatión peroxidasas está conformada por diferentes enzimas que difieren en su estructura primaria y localización (Takebe y col., 2002; Kavanagh y col., 2005), esta información se muestra a continuación:

- *Glutatión peroxidasa 1 (GPx1).* Tiene como función proteger la hemoglobina de los eritrocitos de una rotura oxidativa. Se constituye como un homotetrámero y su localización celular es el citoplasma.
- *Glutatión peroxidasa 2 (GPx2).* Tiene como función proteger a los mamíferos de la toxicidad de los hidroperóxidos orgánicos ingeridos. Se constituye como un homotetrámero y su localización celular es el citoplasma. Se expresa sobre todo en el hígado y tracto gastrointestinal.
- *Glutatión peroxidasa 3 (GPx3).* Tiene como función proteger a las células y enzimas del daño oxidativo catalizando la reducción del $H_2O_2$ y de lipoperóxidos, mediante la oxidanción del GSH. Se constituye como un homotetrámero que es secretado en el fluído extracelular y plasma. De las isoformas conocidas de GPx, GPx3 es la única que se encuentra en el espacio extracelular, por esta razón en el presente estudio se determinó la actividad y concentración de esta isoforma.
- *Glutatión peroxidasa 4 (GPx4).* En contraste con las otras GPx que son tetramerica, GPx4 es activa como un monómero. Se localiza en el espacio intracelular.
- *Glutatión peroxidasa 5 (GPx5).* Constituye un sistema de protección contra el daño de los peróxidos en los lípidos de las membranas del esperma. Esta enzima es secretada en el epidídimo. En este tejido también se encuentra presente GPx3.
- *Glutatión peroxidasa 6 (GPx6).* Es una proteína secretada y se expresa en el epitelio olfativo. Hasta este momento se encuentra poco estudiada.
- *Glutatión peroxidasa 7 (GPx7).* Es una proteína monomerica secretada, se conoce poco de ella; sin embargo, se le ha relacionado con la disminución del EO en el cáncer de mama.
- *Glutatión peroxidasa 8 (GPx8).* Es una proteína de membrana, fue recientemente descubierta.

El ciclo rédox del GSH es la mayor fuente de protección contra el EO. En células animales, y especialmente en eritrocitos humanos, la principal enzima antioxidante para la destoxificación de $H_2O_2$ es la GPx, ya que la CAT presenta una menor afinidad por el $H_2O_2$ (Bjornsted y col., 1994).

## 1.5 Glutatión peroxidasa 3 (GPx3)

GPx3 es la única isoforma extracelular entre los miembros de la familia GPx. Es un tetrámero de subunidades glicosiladas de 23 kDa (Figura 2), que cataliza la reducción de $H_2O_2$ y lipoperóxidos a expensas de GSH; es un importante eliminador de ERO producidos durante el metabolismo normal o después de la agresión oxidativa ocasionada por agentes externos o debida a diferentes patologías (Bierl y col., 2004). Diferentes tejidos sintetizan a GPx3, su principal fuente es el riñón, en el túbulo contorneado proximal (Olson y col., 2009); se encuentra abundantemente expresada en pulmón y tejido adiposo (Kobayashi y col., 2009; Lee y col., 2008). El gen de GPx3 contiene cinco exones y cuatro intrones que abarcan 10 kb en la región q32 del cromosoma 5 (Bierl y col., 2004).

La deficiencia de GPx3 se ha asociado con enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular (Bierl y col., 2004). En algunos estudios se ha observado que la sobreexpresión de GPx3 en los adipocitos reduce la acumulación de ERO, disminuye la expresión de genes proinflamatorios, y mejora la RI inducida por la hiperglucemia (Lee y col., 2008). Por tal motivo, se ha propuesto el uso de GPx3 como un objetivo potencial para la intervención en la RI (Lee y col., 2008).

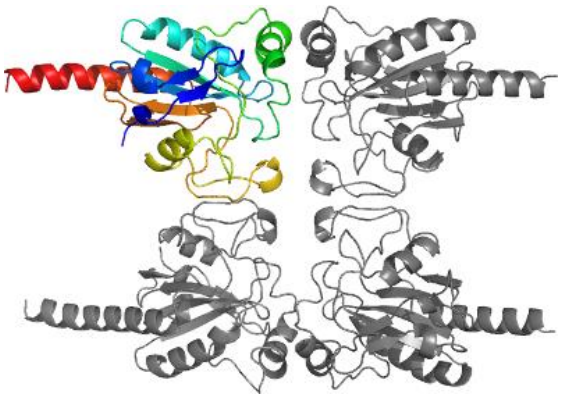

Figura 2. Estructura de listones de GPx3.

## 1.6 Resistencia a la insulina

El término "resistencia a la insulina" por lo general denota la resistencia a los efectos de la insulina sobre la captación, el metabolismo y el almacenamiento de la glucosa (Khan y col., 2000). Es un estado patológico en el que las células que ordinariamente responden a la insulina dejan de hacerlo (Olivares-Reyes y col., 2008).

La insulina es una hormona peptídica de 5.8 KDa, secretada por las células β en los islotes pancreáticos de Langerhans en respuesta a niveles de glucosa en la sangre, teniendo como función mantener su concentración en un rango normal (70 a 99 mg/dL), favoreciendo la entrada y almacenamiento de este nutriente en músculo y tejido adiposo; en hígado se favorece su almacenamiento y se inhibe su producción (Olivares-Reyes y col., 2008).

La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos de la RI incluye, un defecto no totalmente esclarecido en la acción de dicha hormona. El comienzo de la RI es antecedido de hiperinsulinemia postprandial, seguido de hiperinsulinemia en el ayuno y por ultimo hiperglucemia (Bernasconi y col., 2012). La RI se manifiesta por una disminución en el transporte de glucosa inducido por la insulina en adipocitos y músculo esquelético, un aumento de la producción de glucosa hepática y alteraciones en el metabolismo de lípidos en tejido adiposo y hepático (Olivares-Reyes y col., 2008).

Los ácidos grasos libres disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa. El incremento en la glucosa circulante hace que aumente la secreción de insulina por el páncreas y con ello surge la hiperinsulinemia; esta última estimula la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) produciendo hipertensión arterial. La RI se acompaña de otras alteraciones metabólicas, ampliamente relacionadas con el Síndrome Metabólico (Bernasconi y col., 2012).

# 2. JUSTIFICACIÓN

El SM es considerado un problema de salud pública de relevante importancia en el mundo, presentando una prevalencia de 39.7%, en nuestro país. Diferentes estudios han propuesto a la RI y al EO como posibles mecanismo explicativos del desarrollo del SM; sin embargo la información es controversial. Dentro de la defensa antioxidante se encuentra la enzima GPx3 cuya función es reducir lipo e hidroperóxidos en el compartimiento extracelular y en el plasma. Su deficiencia se ha relacionado con la presencia de RI y aumento de $H_2O_2$ en plasma de sujetos con diferentes enfermedades como Diabetes y ECV.

Considerando el alto impacto del SM sobre la calidad de vida de los pacientes que lo padecen, el número importante de sujetos que presentan los datos clínico-metabólicos y que no han sido diagnosticados, así como el impacto económico que genera para las instituciones de salud, la presente investigación se propone profundizar en el estudio del SM y su relación con la RI y la enzima antioxidante GPx3, a través del empleo de técnicas moleculares que permitirán participar en la comprensión de los eventos fisiopatogénicos específicos,asociados al desarrollo y progresión de este síndrome.

Lo anterior, permitirá reconocer el papel de los antioxidantes y la RI en el desarrollo de la enfermedad, aportando información pertinente para el diseño posterior de estrategias específicas de prevención temprana en sujetos en riesgo y de tratamiento oportuno y específico para limitar la progresión hacia sus complicaciones.

# 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios previos demuestran de manera aislada, que existe una relación entre el EO y la RI con diferentes alteraciones metabólicos que se presentan en el SM; sin embargo, esta relación no ha sido esclarecida por completo. Se ha reportado una asociación entre el EO y el desarrollo de RI, hipertensión arterial, DT2, hipertrigliceridemia, disfunción endotelial, procesos inflamatorios, ateroesclerosis y enfermedad cerebro vascular.

Evidencias recientes sugieren que, pacientes con SM que presentan alta producción de oxidantes y aumento en la peroxidación lipídica, podrían presentar una alteración en la concentración y/o actividad de las enzimas antioxidantes, entre las que se encuentra GPx3. Sin embargo, hasta el momento no existen estudios realizados en población mexicana con SM en donde se estudie la relación entre el SM, la RI y la enzima antioxidante GPx3.

En estudios previos se observó que el incremento en la expresión de GPx3 es el principal mecanismo de defensa antioxidante en las células de musculo esquelético, en ese mismo estudio también se observó un papel importante de GPx3 en la RI, ya que un aumento en la expresión de esta enzima alivio parcialmente la RI, lo que sugiere que un bajo nivel de GPx3 se podría asociar con ECV y DT2.

Tomando en consideración la información antes mencionada, este trabajo de investigación aborda la pregunta:

**¿Existe relación entre la RI, la concentración y actividad de GPx3 con el Síndrome Metabólico?**

# 4. HIPOTESIS CIENTÍFICA

La RI, la concentración y actividad de GPx3 están relacionados con el SM.

# 5. OBJETIVO

## 5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el papel de la RI y de la enzima antioxidante GPx3 en el Síndrome Metabólico.

## 5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Caracterizar clínica, antropométrica y bioquímicamente a los sujetos participantes en el estudio.

2.- Identificar y conformar los grupos de estudio: 1) grupo-SM: sujetos con SM y 2) grupo Control: sujetos aparentemente sanos.

3.- Determinar la presencia de RI en los sujetos de estudio.

4.- Determinar la actividad y concentración de GPx3 en los sujetos de estudio.

5.- Determinar la relación entre la RI, la actividad y concentración de GPx3 con el SM.

# 6. MATERIALES Y MÉTODOS

## 6.1. Diseño y tipo de estudio

Se diseñó un estudio observacional y transversal comparativo. Este estudio forma parte del proyecto de investigación titulado: Papel del Estrés Oxidativo y de la Sensibilidad a la Insulina en sujetos con Síndrome Metabólico, financiado por PROMEP con el folio: PTC-342, No. de convenio 103.5/13/6823.

## 6.2 Ubicación espacio-tiempo

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigación de Fisiopatología de Enfermedades Crónicas del Centro de Investigación Biomédica de Oriente (LIFEC-CIBIOR), en la Unidad Médico Familiar No. 2 (UMF2) de la ciudad de Puebla, pertenecientes al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y en las instalaciones de la Licenciatura de Nutrición Clínica de la Facultad de Medicina de la BUAP, en el periodo comprendido de Septiembre de 2013 a Julio de 2014.

## 6.3 Marco muestral

En el estudio participaron sujetos derechohabientes, usuarios activos de la UMF2 del IMSS de la Ciudad de Puebla, que cumplieron con los criterios de selección para pertener al grupo SM y al grupo Control. El muestreo fue no probabilístico.

## 6.4 Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra fue conveniente en temporalidad y en recursos destinados para este proyecto.

## 6.5 Criterios de selección para los sujetos de estudio

### 6.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ambos géneros
- Edad de 18 a 65 años
- Pacientes con SM (grupo-SM) que cumplan con el diagnóstico operacional
- Sujetos “sanos” que cumplan con el diagnóstico operacional para conformar el grupo Control
- Que acepten participar en el estudio

### 6.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Sujetos que al ser analizada la historia clínica presentaron los siguientes criterio de exclusión: Enfermedades Pro-inflamatorias crónicas (artritis, rinitis, traumatismos); Enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hipotiroidismo) y Enfermedades Crónicas (excepto hipertensión e hiperlipidemia).
- Ingerir suplementos vitamínicos y minerales, o algún tipo de medicamento.

### 6.5.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Sujetos de estudio que una vez firmado el consentimiento informado no concluyan la historia clínica o la toma de muestras.
- Sujetos que una vez realizado el análisis bioquímico, no cumplan con el diagnóstico operacional de sujetos sanos o de paciente con SM

## 6.6 Diagnóstico operacional de los grupos de estudio

En el Cuadro 3 se muestran los criterios utilizados para el diagnóstico operacional de SM. Los criterios utilizados para conformar el grupo Control sujetos sin enfermedad física aparente que no cumplan con ningún criterio diagnostico operacional para paciente con SM

Cuadro 3. Diagnóstico operacional grupo SM

| **Para que un sujeto sea diagnosticado con SM, deberá presentar tres o más de los siguientes criterios:** | |
|---|---|
| **Variable** | **Valor de Referencia** |
| **CC** | M ≥ 85 cm, H ≥ 90 cm |
| **TAG** | ≥ 150 mg/dL |
| **HDL-C** | M <50 mg/dL, H< 40 mg/dL |
| **GA** | ≥ 100 mg/dL |
| **Presión Arterial** | ≥ 130/85 mmHg |

CC, circunferencia de cintura; TAG, triacilgliceroles; HDL-C, colesterol unido a lipoproteína de alta densidad; GA, glucosa de ayuno. Valores de CC y GA ajustados a la población mexicana *(NOM-037-SSA2-2012, NOM-030-SSA2-2009 y NOM-015-SSA2-2010, respectivamente);* Criterios utilizados para el diagnóstico de SM basado en el N*CEP-ATP III, (2002).*

## 6.7 ESTRATEGIA DE TRABAJO.

El proyecto de investigación se dividió en cuatro etapas de trabajo.

***Etapa 1: Identificación, invitación, información y firma de consentimiento informado.***

a) La Identificación e invitación de los sujetos se realizó mediante invitación en consulta externa y en pasillo, tanto pacientes como de los familiares que acudieron a la UMF2.

b) Información y firma del consentimiento informado: A todos los candidatos que acudieron a la cita, se les explicó ampliamente en qué consiste el proyecto y cuál es su participación. Aquellos que aceptaron participar, leyeron y firmaron la Carta de Consentimiento Informado (Anexo 1).

***Etapa 2: Caracterización del estado clínico-antropométrico y bioquímico de la población de estudio.***

a) Caracterización clínica-antropométrica de los sujetos candidatos de los dos grupos. Se elaboró la historia clínica completa incluyendo toma de presión arterial (Anexo 2) y la caracterización antropométrica: peso corporal, estatura, grasa corporal y cálculo del IMC utilizando una balanza digital (Tanita Body

Composition Analyzer, model TBF-215; Tanita Corp., Tokyo, Japan), así como la medición de la circunferencia de cintura mediante el uso de cinta de fibra de vidrio (marca SECA) y siguiendo la técnica: se ubicó la cinta métrica rodeando la cintura en posición paralela al nivel del piso, en la intersección del punto medio entre el borde costal de la última costilla y la cresta iliaca con la línea media axilar tanto del lado derecho como del lado izquierdo, la medición se registró al final de la espiración ( González Chávez y col., 2011).

b) Toma de muestra: A la población se le realizó toma de muestra de sangre suficiente según los procedimientos establecidos por los laboratorios del IMSS.

c) Caracterización bioquímica de los sujetos candidatos: A todos los sujetos se les realizó pruebas de laboratorio que incluyen insulina de ayuno, glucosa sérica de ayuno, prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG), TAG, colesterol total (CT) y HDL-C, a través de técnicas rutinarias de laboratorio de la UMF2 del IMSS. Además, se calculó la RI mediante el índice HOMA-RI utilizando la fórmula: ([Glc0h(mmol/L)] × [Ins0h (μU/mL)])/22.517) (Baez-Duarte y col., 2010) y el funcionamiento de la célula β mediante el índice HOMA-β utilizando la fórmula: ([20 × Ins0h]/[Gluc0h (mmol/dL) − 3.5]) (Baez-Duarte y col., 2010).

d) Identificación de sujetos con SM y sujetos controles entre los candidatos y conformación de los grupos de estudio, de acuerdo a los criterios previamente establecidos.

***Etapa 3: Determinación de la actividad de GPx3.***

Una vez colectadas todas las muestras se realizó la determinación de la concentración (E9229Hu, Enzyme-linked Inmunosorbent Assay KitFor Glutathione Peroxidase 3, plasma (GPx3), Usncn, China) y actividad (Glutathione Perixidase Assay Kit, no. de catálogo: 703102, Cayman Chemical company., U.S.A) de GPx3, en los sujetos, de acuerdo a las especificaciones del proveedor y utilizando el equipo FilterMax™ F5 Multi-Mode Microplate Reader, 5008528 A., California, U.S.A.

***Etapa 4: Análisis estadístico y difusión de los resultados de investigación.***

Se buscó la relación entre la actividad de GPx3 y RI con el estado clínico-antropométrico y bioquímico, en los sujetos de ambos grupos de estudio, mediante análisis estadístico descriptivo, y comparativo de las variables, además de análisis de correlación. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa V.07.1.21 NCSS (2007).

# 7. RESULTADOS

Se realizó invitación para participar en el estudio a 250 sujetos derechohabientes del IMSS, de los cuales ciento un sujetos aceptaron participaron en el presente estudio de investigación, de ellos es importante mencionar que 42 sujetos, después de haber sido caracterizados clínica, bioquímica y antropométricamente, presentaron uno o dos criterios de diagnóstico de SM, por lo que fueron eliminados del estudio. Finalmente, 59 sujetos cumplieron con los criterios de selección, se formaron 2 grupos de estudio: 1) grupo Control (n=13), sujetos que se encontraron en equilibrio metabólico y sin sobrepeso u obesidad; y 2) grupo SM (n=46), sujetos diagnosticados con SM de acuerdo a los criterios antes mencionados.

Del total de pacientes (n = 59) el 96.61% presentaron historia familiar de DT2 y el 33.89% de obesidad, no siendo diferente entre grupos ($p > 0.05$); además los sujetos de estudio no se encontraban tomando medicamentos, ni suplementos vitamínicos o de minerales.

En el estudio participaron 36 mujeres y 23 hombres, no habiendo diferencias significativas entre grupos de estudio ($p > 0.05$), en cuanto a la participación de ambos géneros. Por otro lado, el grupo Control presentó una menor edad en comparación al grupo SM ($31.30 \pm 10.07$ vs. $41.77 \pm 11.63$ años, respectivamente; $p < 0.05$); así como valores de circunferencia de cintura menores a los del grupo SM ($77.4 \pm 7.2$ vs. $102.4 \pm 11.2$ cm, respectivamente; $p \leq 0.05$).

En el cuadro 4 se muestran las variables bioquímicas y los valores de RI de los sujetos de estudio. Los sujetos con SM presentaron valores mayores a los del grupo Control de glucosa e insulina de ayuno, así como un perfil lípido alterado. Es importante mencionar que no todos los sujetos con SM presentaron obesidad (4.35%) y que no todos presentaron RI (23.91%). En la figura 3 se muestra la prevalencia de los criterios de diagnóstico de SM y de RI en la población estudiada.

De los pacientes del grupo SM que presentaron RI, el 97.14% presentaron obesidad y el 80% presentaron alteraciones en las variables de TAG y HDL-C. Además, el 74.28% presentaron niveles de glucosa en ayuno alterados y el 34.28% niveles de presión arterial de riesgo (≥130/85 mmHg).

Por otro lado, la actividad y concentración de GPx3 fue diferente entre los grupos de estudio, mostrando el grupo SM una menor actividad de la enzima, pero mayor concentración (Cuadro 5). De manera general la actividad de GPx3 correlacionó significativamente con: glucosa de ayuno (rho = -0.24, p = 0.016), TAG (rho = -0.42, p = 0.00) y RI (rho = -0.20, p = 0.047). Por su parte, la concentración de GPx3 correlacionó significativamente con: circunferencia de cintura (rho = 0.29, p < 0.01) y con la presión arterial diastólica (rho = 0.26, p < 0.01).

La resistencia a la insulina correlacionó significativamente con: la circunferencia de cintura (rho = 0.52, p < 0.01), glucosa de ayuno (rho = 0.59, p < 0.01), insulina (rho = 0.97, p < 0.01), HOMA-β (rho = 0.50, p < 0.00), TAG (rho = 0.53, p < 0.01), presión arterial sistólica (rho = 0.39, p < 0.01) y GPx3 actividad (rho = -0.20, p < 0.05).

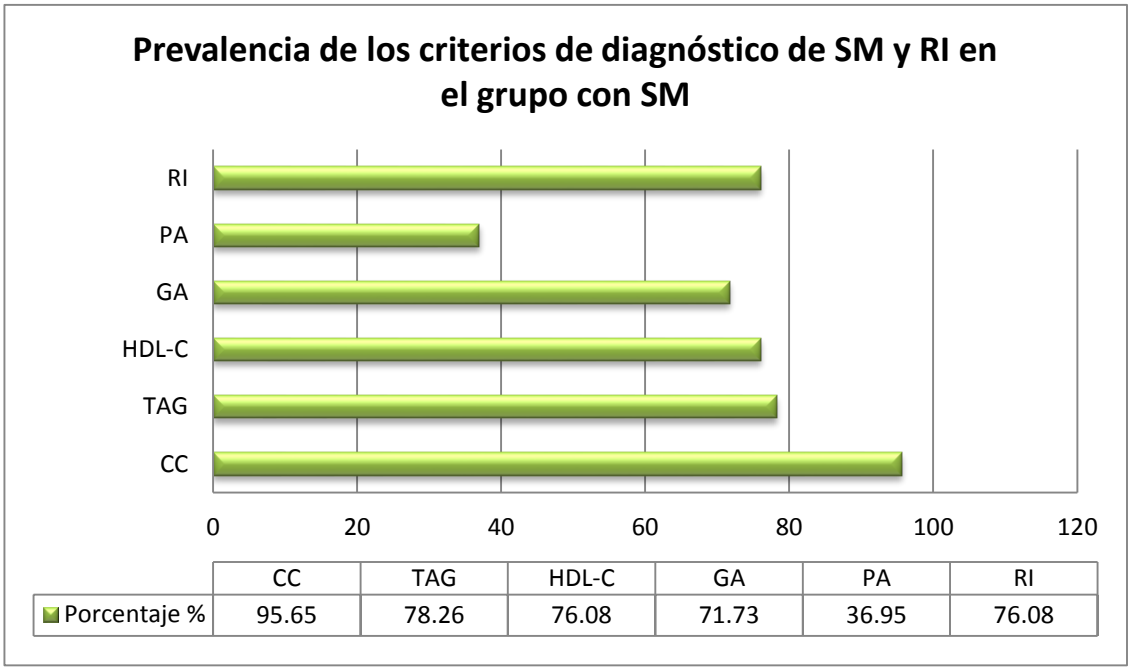


Figura 3. Prevalencia de los criterios de diagnóstico de SM y de RI en el grupo SM.

Cuadro 4. Variables bioquímicas y valores de RI de los grupos de estudio.

| **Variable** | **Grupo Control n=13** | **Grupo SM n=46** |
|---|---|---|
| **GA (mg/dL)** [a] | 87.61 ± 8.11 | 106.5 ±19.35 * |
| **Ins (mu/ml)** [a] | 7.18 ± 2.81 | 16.02 ±10.29 * |
| **RI** [a] | 1.55 ± 0.66 | 4.28 ± 2.95 * |
| **HOMA-β** [c] | 124.70 ± 83.71 | 143.86 ±14.25 |
| **TAG (mg/dL)** [c] | 96.53 ± 27.94 | 220.52 ±107.33 * |
| **CHOL (mg/dL)** [b] | 178.46 ± 30.84 | 194.67 ± 44.06 |
| **HDL-C (mg/dL)** [b] | 52.07 ± 10.31 | 40.30 ± 7.60 * |
| **PA S (mmHg)** [a] | 100 ± 8.16 | 116.48 ±13.97 * |
| **PA D (mmHg)** [b] | 59.61 ± 8.77 | 70.77 ± 10.65 * |

Los resultados fueron expresados como las medias ± DE; [a]p ≤ 0.05, Mann-Whitney U; [b]p ≤ 0.05, T-Test de dos colas; [c]p ≤ 0.05, Kruskal-Wallis. GA=glucosa de ayuno, Ins= insulina, CHOL=colesterol, HDL-C=colesterol HDL, PA D=presión arterial diastólica, PA S= presión arterial, RI= resistencia a la insulina.

Cuadro 5. Valores de Actividad y Concentración de GPx3 en los grupos de estudio.

| **Variable** | **Grupo Control n=13** | **Grupo SM n=46** |
|---|---|---|
| **GPx3 A** [a] | 72.64 ± 11.83 | 67.17 ± 5.41 * |
| **Gpx3 C** [a] | 44.39 ± 20.51 | 62.50 ± 25.73 * |

Los resultados fueron expresados como las medias ± DE; [a]p ≤ 0.05, Mann-Whitney U; GPx3 A= GPx3 actividad, GPx3 C=GPx3 concentración.

# 8. DISCUSIÓN

En el presente estudio los sujetos del grupo con SM presentaron una edad mayor estadísticamente significativa en comparación al grupo Control, esto concuerda con otros estudios (González Chávez y col, 2008, Baez-Duarte y col., 2010) y sugiere que el SM se manifiesta en la cuarta década de vida.

Por otro lado, los resultados obtenidos en la evaluación antropométrica y bioquímica, permiten apreciar que los pacientes con SM se encuentran en un desequilibrio metabólico, caracterizado por RI, niveles de glucosa de ayuno alterados, así como un perfil lípido que les confiere a los pacientes un mayor riesgo cardiovascular en comparación al grupo Control (Prabhakarana y col., 2004).

Este estudio muestra por primera vez la relación entre el SM y la actividad y concentración de la enzima antioxidante GPx3; es sobresaliente la correlación que se encontró entre esta enzima y al menos 3 componentes del SM: glucosa de ayuno alterada, TAG, circunferencia de cintura y además con RI; a pesar de que esta última variable no forma parte de los criterios de diagnóstico del SM establecidos por el NCEP ATP-III, existen estudios que proponen a la RI como responsable de su desarrollo (González-Chávez y col., 2006).

Con respecto a la Actividad de GPx3 hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos, encontrándose en el grupo con SM una actividad disminuida con respecto al grupo Control. Esto se relaciona con diversos estudios en los que la actividad de la enzima también se encuentra disminuida en otras alteraciones metabólicas relacionadas con el SM y sus complicaciones como son la obesidad (Lee y col., 2008, Kobayashi y col., 2009), RI (Lee y col., 2008), ECV (Chung y col., 200), DT2 (Chung y col., 2008) y enfermedades de arteria coronaria (Voetsch y col., 2007). Además de lo anterior, es importante mencionar que se ha reportado que en adipocitos tratados con un inhibidor específico de la actividad de GPx, se produjo RI (Kobayashi y col., 2009), esto podría explicar la presencia de RI en los sujetos del grupo SM que presentaron una disminución en la actividad de GPx3.

Existe evidencia científica que propone a la enzima antioxidante GPx3 como un factor protector contra la oxidación producida por las altas concentraciones de

glucosa en sangre (Lee y col., 2008). En el presente estudio, la concentración de GPx3 se encontró aumentada de manera significativa en el grupo SM, con respecto al grupo control; estos resultados concuerdan con lo reportado por Baez-Duarte y col., en donde se encontró que sujetos con obesidad (2012) y con SM (2013) presentaron concentraciones mayores de GPx3 en comparación con sujetos sanos.

Es importante resaltar que la actividad de GPx3 se encuentra disminuida en el grupo con SM, a pesar de tener mayores concentraciones de esta enzima. Estos resultados sugieren que al haber una disminución en la actividad de GPx3, el organismo responde a este desequilibrio aumentando la síntesis de esta enzima para tratar de compensar la disminución en su actividad.

Existe un estudio realizado in vitro (Chung y col., 2009) en el que se reportó que en células de músculo esquelético incubadas en condiciones de una producción continua de $H_2O_2$ a partir de glucosa como sustrato de la enzima glucosa oxidasa, hubo una inhibición de la vía de acción de la insulina, así como un aumento en la concentración de los ERO intracelulares y activación de las vías de estrés como JNK, p38 y Erk1/2 (las cuales pueden fosforilar al receptor de la insulina en sitios serina/treonina y alterar la acción de la insulina). En este mismo estudio, los autores reportaron que una sobreexpresión de GPx3 a pesar de las condiciones de EO inhibe la actividad de JNK, p38, Erk1/2 y restituye la acción de la insulina.

Por otro lado, Lee y col., (2008) reportaron que la sobreexpresión de GPx3 en tejido adiposo mejora los niveles de glucosa, RI y atenúa la expresión de genes de inflamación. Ellos determinaron que el uso de la rosiglitazona (tiazolidinediona, medicamento para el tratamiento de DT2) aumenta la expresión de GPx3 en tejido adiposo de ratones obesos y diabéticos.

La disminución en la actividad de GPx3 puede deberse a la disminución en la concentración de GSH, ya que existen estudios (Livingstone y col., 2007) que mencionan que en presencia de EO, en donde hay una concentración elevada de radicales libres, el GSH es altamente utilizado y se acumula como GSSG con lo cual disminuye su biodisponibilidad. Existen estudios, que reportan que al

regenerar el GSH a partir del GSSG, la actividad de GPx3 se ve aumentada (Livingstone y col., 2007), esto sustenta lo antes mencionado.

Por otro lado, existe un estudio (Kobayashi y col., 2009) en el que se trataron adipocitos 3T3-L1 con $H_2O_2$ y con ácidos grasos libres de manera independiente, debido a que son sustancias que se encuentran circulando en altas cocentración en el orgnismo de sujetos con obesidad. Se observó que la actividad de GPx disminuía con cualquiera de estos tres tratamientos y por otro lado, aumentaba la concentración de GSH que no podía ser utilizado por esta enzima. Estas condiciones se sugiere pueden explicar el porque los sujetos con SM presentaron una menor actividad de GPx3 a pesar de tener una mayor concentración.

Resultados similares fueron encontrados por Amezcua (2009) al evaluar otra enzima antioxidante, la SOD en pacientes con SM, en este estudio encontraron la actividad de SOD disminuida y su expresión aumentada, en comparación con sujetos metabólicamente sanos.

# 9. CONCLUSIONES

La RI, actividad y concentración de GPx3 correlacionaron con diferentes componentes del SM, y se muestra por primera vez que los sujetos con SM presentan una menor actividad de GPx3 a pesar de poseer una mayor concentración en comparación con sujetos metabólicamente sanos. Estos resultados nos sugieren, que el incremento en la concentración de GPx3, podría relacionarse con su papel de protección contra el daño asociado al EO reportado en pacientes con SM.

# 10. PERSPECTIVAS

1. Incrementar el tamaño de la muestra estudiada, para establecer un mayor número de sujetos en cada grupo estudiado.
2. Realizar la medición de otros componentes que participan en la reacción de catalización de GPx3, como son: actividad de glutatión reductasa, concentración de GSH y de GSSG, concentración de selenio, esto para relacionar con la concentración y/o actividad de GPx3.
3. Descartar otros mecanismos que expliquen la actividad de GPx3 disminuida en los pacientes con SM, como puede ser una alteración en su estructura ocasionada por la oxidación.

# 11. BIBLIOGRAFÍA

Amezcua-Hernández L. Actividad y expresión genética de Superoxido Dismutasa de pacientes adolescentes con diferentes alteraciones de Síndrome Metabólico Tesis de Maestría. Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina. México, D.F. 2009.

Assaf R, Amir T, Ruth P, Rina H, Hannah K, Nava B. Prolonged Oxidative Stress Impairs Insulin-Induced GLUT4 Translocation in 3T3-L1 Adipocytes. 1998; 47: 1562-1569.

Baez-Duarte BG, Sánchez-Guillén MC, Pérez-Fuentes R, Zamora-Ginez I, Leon-Chavez BA, Revilla-Monsalve C, Islas-Andrade S. β-cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. 2010; 3: 301–309

Baez-Duarte BG, Zamora-Ginez Z, Mendoza-Carrera F, Ruiz-Vivanco G, Torres-Rasgado E, Gonzalez-Mejia ME, Garcia-Zapien G, Flores-Martinez SE, Perez-Fuentes R. Serum Levels of Glutathione Peroxidase 3 in Overweight and Obese Subjects from Central Mexico. Archives of Medical Research. 2012.; 43 (2012) 541-547.

Baez-Duarte BG, Mendoza-Carrera F, Garcia-Zapien G, Flores-Martinez SE, Sánchez-Corona J, Zamora-Ginez I, Torres-Rasgado E, León-Chávez BA, Perez-Fuentes R. Glutathione peroxidase 3 serum levels and *GPX3* gene polymorphisms in Mexican subjects with Metabolic Syndrome. Archives of Medical Research (aceptado, en vías de publicación: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glutathione%20peroxidase%203%20serum%20levels%20and%20GPX3%20gene%20polymorphisms%20in%20Mexican%20subjects%20with%20Metabolic%20Syndrome.%20Archives%20of%20Medical%20Research%20).

Bernasconi S, Antonio P. Síndrome metabólico y melatonina: estudio de dos modelos experimentales en ratas. 2012.

Bierl C, Voetsch B, Jin RC, Handy DE, Loscalzo J. Determinants of Human Plasma Glutathione Peroxidase (GPx-3) Expression, *J. Biol, Chem* 2004*:* 279(26), 26839-26840. doi:*10.1074/jbc.M401907200*

Bjornsted M, Xue J, Huang W, Akesson B, Holmgren A. The thioredoxin and glutaredoxin systems are efficient electron donors to human plasma glutathione peroxidase. J Biol Chem. 1994; 269(47):29382-29384.

Cisneros Prego E, Pupo Balboa J y Céspedes Miranda E. Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: III. Glutatión peroxidasa. *Revista Cubana Investigación Biomédica*. 1997; 16(1), 10-15.

Chung SS, Kim M, Youn BS, Lee NS, Park JW, Lee IK, Lee YS,Kim JB, Cho YM, Lee HK, Park KS. Glutathione Peroxidase 3 Mediates the Antioxidant Effect of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ in Human Skeletal Muscle Cells. Mol. Cell. Biol. 2009; 29(1):20-30.

Contreras Leal EA, Santiago García J. Obesidad. Síndrome metabólico, y su impacto en las enfermedades cardiovasculares*, Revista Biomédica*. 2011; 22, 105.

Cooper SA. Renin-angiotensin-aldosterone System and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293(4):H2009-23.

Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, Barquera S, Rosas-Peralta M, Hernández-Ávila M, De León-May ME, Aguilar-Salinas CA. Chronic non-communicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention. Salud Publica Mex 2008; 50:419-427.

Evans JL, Goldfine ID, Maddux B, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocrine Reviews. 2002; 23(5):599-622.

Fina B. Estrés Oxidativo. 2009; 1.

García-García E, De la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, Tusié-Luna MT, Calzada-León R, Vázquez-Velázquez V, Barquera-Cervera S, Caballero-Romo AJ. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. Salud Pública de Mx. 2008; 50(6):530-547.

González Chávez A, Amancio Chassin O, Islas Andrade S, Revilla Monsalve C, Hernández QM, Lara Esqueda A, Naranjo S, Rodríguez Moran M, Guerrero Romero F. Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad

abdominal en adultos aparentemente sanos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. , 2008; 46(3): 233-279.

González Chávez A, Malanco-Hernández LM, Sánchez-Zúñiga MJ, Elizondo-Argueta S, Navarro-Zarza JE, Rosillo-Rodríguez S. Inflamación y resistencia a la insulina: mecanismos para el desarrollo de la disfunción endotelial y aterosclerosis. Rev Mex Cardiol. 2006; 17(2):71-82.

González Chávez A, Ureña Lagunes J, Lavielle Saramago MD, Amancio Chassin-O, Elizondo Argueta S, Hernández y Hernández H. Comparación de índices antropométricos como predictores de riesgo cardiovascular y metabólico en población aparentemente sana. Rev Mex Cardiol. 2011; 22(2):59-67.

González Sotolongo O, Arpa Gámez A, González Menocal, Pérez Alejo JL. Valoración del estrés oxidativo en pacientes con síndrome metabólico. *Revista cubana de medicina militar.* 2009; *38 (4), 42-46.*

Gutierrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernandez S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martinez M, Hernandez-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutricion 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública (MX). 2012.

Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence The Lancet. 1994; 344(8924):721-724.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadística de mortalidad, 2011. Consulta interactiva de datos. México, INEGI, 2013.

Jin RC, Mahoney CE, Anderson L, Ottaviano F, Croce K, Leopold JA, Zhang Y, Tang S, Handy DE, Loscalzo J. Glutathione Peroxidase-3 Deficiency Promotes Platelet-Dependent Thrombosis In Vivo. *Journal American Heart Association*. 2011; 123. 1. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000034

Kahn BB and Flier JS. Obesity and insulin resistance. . 2000. doi: 10.1172/JCI10842

Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and islet β-cell function as explanations for metabolic diversity. J Nutr. 2001; 131:354S-360S.

Kavanagh KL, Johansson C, Smee C, Gileadi O, Von Delft F, Lee WH, Muller S, Marsden BD, Sundstrom M, Oppermann U. Human glutathione peroxidase. 2005. Recuperado de http://www.thesgc.org/search/site/GPx

Kobayashi H, MatsudaM, Fukuhara A, Komuro R, Shimomura L. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009; 296: E1326–E1334.

Lam KW, Wang L, Hong BS, Treble D. Purification of phospholipid hydroxiperoxide glutathione peroxidase from bovine retina. Curr Eye Res 1993;12(1):9-15.

Lee YS, Kim AY, Choi JW, Kim M, Yasue S, Son HJ, Masuzaki H, Park KS, Kim JB. Dysregulation of Adipose Glutathione Peroxidase 3 in Obesity Contributes to Local and Systemic Oxidative Stress. 2008; 22(9):2176–2189.

Livingstone C, Davis J. Review: Targeting therapeutics against glutathione depletion in diabetes and its complications. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007; 7 (6): 258-265.

López ME, Sosa MA, María Labrousse NP. Sindrome Metabolico. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.* 2007; *174*, 12.

Maddux BA, See W, Lawrence JC, Goldfine AL, Goldfine ID, and Evans JL. Protection Against Oxidative Stress–Induced Insulin Resistance in Rat L6 Muscle Cells by Micromolar Concentrations of α-Lipoic Acid 2001; 50: 404-410.

Martínez Cayuela M. Estrés oxidativo y mecanismos de defensa antioxidante, Tratado de nutrición. *Tratado de Nutrición.* 2005; 1(1), 642-651

Newsholme P, Homem de bittencourt Jr PI, O' Hagan C, de Vito G, Murphy C, Krause MS. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide. Clinical science. 2010; 118: 341-349.

Olivares Reyes JA y Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. 2008; *27*(1), 9

Olson GE, Whitin JC, Hill KE, Winfrey VP, Motley AK, Austin LM, Deal J, Cohen HJ,Burk RF. Extracellular glutathione peroxidase (Gpx3) binds specifically to

basement membranes of mouse renal cortex tubule cells. *American Journal of Physiology.* 2009; 298, *F1244–F1253*

Prabhakarana D, Ananda SS. The metabolic syndrome: an emerging risk state for cardiovascular disease. Vasc Med. 2004; (9): 55-68.

Pérez Guerra Y. Oxidación de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y su relación con la patogénesis de la aterosclerosis. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2007; *38 (1), 4-7.*

Programa Nacional de Salud 2007-2012, Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. 1(1), 28.

Rodríguez Carrasco BB, Alonso Cordero ME, Boyero Fernández E. Estrés Oxidativo y Sistema de defensa antioxidante. Revista *de Ciencias Médicas La Habana*. 2003; 9(2), 1.

Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cubana Med Milit. 2001;30(1):15-20.

Rosas Guzmán J, González Chávez A, Aschner P, Bastarrachea R. Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. 2010; 18 (1):25-44.

Takebe G, Yarimizu J, Saito Y, Hayashi T, Nakamura H, Yodoi J, Nagasawa S, Takahashi K. A Comparative Study on the Hydroperoxide and Thiol Specificity of the Glutathione Peroxidase Family and Selenoprotein P. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277(43): 41254-41258.

Taka-aki M, Yoshitaka K, Hirotaka W, Hideaki K, Michihiko K, Yutaka U,Yoshio F, Takenobu K, Ryuzo K, Yoshimitsu Y. Glycation-dependent, Reactive Oxygen Species–mediated Suppression of the Insulin Gene Promoter Activity in HIT Cells. 1997; 99(1): 144-150

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report, American Heart Association, 2002; 106:3143

Voetsch B, Jin RC, Bierl C, Deus-Silva L, Camargo ECS, Annichino-Bizacchi JM, Handy DE, Loscalzo J. Role of Promoter Polymorphisms in the Plasma

Glutathione Peroxidase (GPx-3) Gene as a Risk Factor for Cerebral Venous Thrombosis. American Heart Association. 2007.; 39:303-307.

Zachara BA. Mamalian selenoproteins. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1991;6(3):137-45.

Zimmet P, K. Alberti KGMM, Serrano-Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. Rev Esp Cardio. 2005; 58(12):1371-1276.

# 12. ANEXOS

**ANEXO 1.** FORMATO DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA PARA ADULTO.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**
**CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ORIENTE**
**LABORATORIO DE FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS**

**Nombre: _____ Clave: _____**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

Lugar y fecha_____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación **titulado "Papel del Estrés Oxidativo y de la Sensibilidad a la Insulina en sujetos con Síndrome Metabólico".** Registrado ante el Comité local de Investigación con el número_____. El objetivo de este estudio es **"Determinar el papel del estrés oxidativo y de la sensibilidad a la insulina en el SM".**

Se me ha explicado que mi participación implicará el **responder a una entrevista para establecer factores de riesgo para desarrollar SM y que, de aceptar continuar en el estudio, seré sometido a mediciones antropométricas, así como a la toma de muestra sanguínea para la identificación de alteraciones metabólicas.** Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: **el tiempo necesario para ser sometido a las mediciones antropométricas y para la toma de muestras biológicas.**

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

_____ _____

Nombre y firma del paciente Nombre y firma del investigador

_____ _____

Testigo Testigo

**ANEXO 2.** HISTORIA CLÍNICA

**Folio: PA_____**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE ORIENTE**

**LABORATORIO DE FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS**

# Encuesta de Caracterización Clínica

**Encuestador: _____ Fecha: _____**

## 1. DATOS GENERALES

Nombre: _____

No. afiliación: _____ UMF:_____ Consultorio/turno: _____

Género: (M) (F) Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____ Estado Civil: _____

Domicilio:_____

_____ Tel: _____ Cel: _____

## II. ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES

| Antecedente | DM2 | Hipertensión | IAM | EVC | Obesidad |
|---|---|---|---|---|---|
| Padre | | | | | |
| Madre | | | | | |
| Hijo (s) | | | | | |
| Hermano (s) | | | | | |
| Tío (s) | | | | | |
| Abuelo (s) | | | | | |

Observaciones: _____

## III. ESTILO DE VIDA

Escolaridad: _____ Ocupación:_____ Tipo de actividad laboral: _____

Tiempo parado o caminando:_____ Tiempo sentado (tv, PC, videojuegos, etc.): _____

Practica deporte: Si ( ), No ( ) ¿Cu_____ Hrs/Día:_____ Hrs/Sem: _____

Tabaquismo: Si ( ) No ( ); Pasado ( ), Actual ( ); Pasivo ( ), Activo ( ) No. de cig/día: _____

Alcoholismo: Pasado ( ), Actual ( ) Bebida: _____ Cantidad: _____ Frecuencia ____

Vitaminas o suplementos alimenticios: Si ( ), No ( ) ¿cuál? _____

Marca: _____ Dosis: _____ Tiempo de consumo _____

**IV. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS**

Menarca (edad en años): _____ Dismenorrea ( ) Tx: _____

Gestas: _____ Partos: _____ Abortos: _____ Productos ≤ 2.5 kg_____

Productos ≥ 4 Kg _____ Fecha de última regla: _____

Amenorrea: _____ Menopausia: Fisiológica _____ Quirúrgica _____ Edad_____

Dx de ovarios poliquísticos: Si ( ) No ( ), Edad de Dx: _____ Tx: _____

Sustitución hormonal Si ( ) No ( ) Especificar: _____ Dosis: _____

Acantosis ( ) Hirsutismo ( ) Acné ( ) Tx: _____

Antecedentes de diabetes gestacional Si ( ) No ( ) Tx: _____

V. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

| **Patología** | **HAS** | **IAM** | **EVC** | **Obesidad** |
|---|---|---|---|---|
| Edad al Dx | | | | |
| Años de evolución | | | | |
| Tx Farmacológico Marca/dosis | | | | |

Presión arterial (mmHg): Sistólica: _____ Diastólica: _____ Fr Cardiaca: _____

Observaciones: _____

**VI. FARMACOTERAPIA DEL PACIENTE CON SM**

Tiempo de Dx (años)_____ Edad al Dx _____ Detección: Cuadro clínico ( ) GA ( ) POTG ( ); Tipo de Tx: Dietético ( ) Farmacológico ( ) Combinado ( )

Tx farmacológico (fármaco, dosis y tiempo de medicación): _____

_____

_____

_____

Tx anti-inflamatorio o antioxidante: Si ( ) No ( ) (fármaco, dosis y tiempo de medicación):

_____

_____

_____

Suplemento alimenticio Si ( ) No ( ) Especificar marca, tipo, dosis y tiempo de consumo:

_____

_____

_____

Otros: _____

_____

_____

**VII. PERCEPCIÓN CORPORAL**

De la siguiente imagen, señale cual figura corresponde a su imagen corporal actual, según sea su género.

Género Femenino.

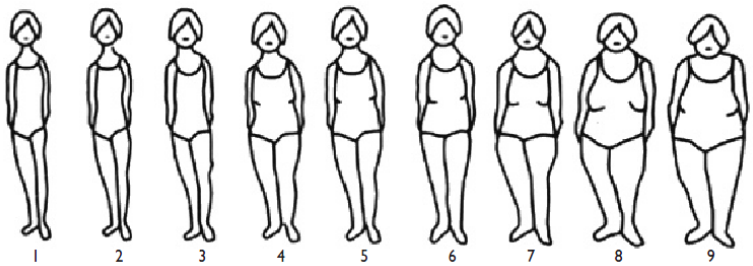


Figura elegida: _____

Género Masculino.

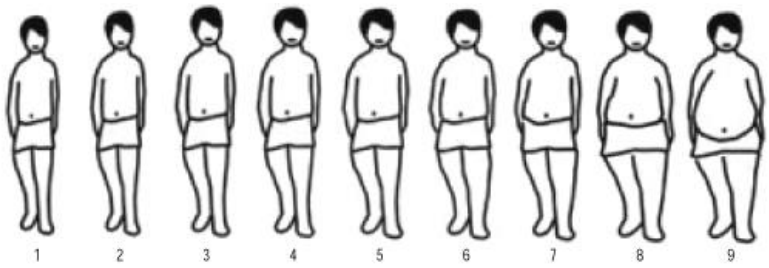


Figura elegida: _____

## VIII. CONDICIÓN DE SALUD

Recuerda a qué edad inició con el sobrepeso: _____ y a que edad inicio con obesidad:_____

De niño cursó en algún momento con sobrepeso o/y obesidad: _____

Ha sido intervenido quirúrgicamente en alguna ocasión_____, donde y porqué_____

Sufre de alguna enfermedad crónica:_____ _____

En este momento presenta alguna enfermedad o infección aguda: _____

Se encuentra tomando algún tipo de medicamento, suplemento vitamínico, remedio casero o medicamento homeopático: _____