



**Centro de Investigación en Alimentación  
y Desarrollo, A.C.**

**NIVEL DE OXIDACIÓN DE LDL Y SU ASOCIACIÓN CON  
LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA PARAOXONASA 1 EN  
SONORENSES CON SNPS DEL GEN *ABCA 1***

---

Por:

**Mildren Guadalupe Porchas Quijada**

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

**MAESTRÍA EN CIENCIAS**

## APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Mildren Guadalupe Porchas Quijada, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



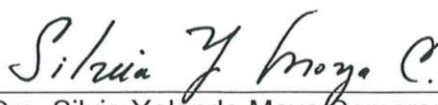
Dra. Martha Nydia Ballesteros Vázquez  
Director de Tesis



Dra. Ana Isabel Valenzuela Quintanar  
Asesor



Dra. Gabriela Ramos Clamont Montfort  
Asesor



Dra. Silvia Yolanda Moya Camarena  
Asesor

## DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.



---

Dr. Pablo Wong González  
Director General

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo financiero otorgado durante el posgrado.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD) por permitirme realizar mis estudios de posgrado así como el apoyo financiero otorgado.

A Dios por prestarme vida y poner todos los medios para poder llegar hasta aquí, los tiempos de Dios son perfectos.

A mi asesora Dra. Martha Nydia Ballesteros por aceptarme en su equipo de trabajo, por aguantar mi estrés constante y por interesarse en nosotros no solo como estudiantes sino como personas. Gracias por enseñarme el valor de un trabajo hecho con ética y por su espíritu revolucionario que espero nunca pierda.

A la M. en C. Elizabeth Artalejo por el apoyo técnico en el trabajo de laboratorio y especialmente por las terapias, risas y consejos brindados durante todo el proceso, muchas gracias Eli por apoyarnos en todo aspecto que te es posible.

A mi comité de tesis las Dras. Silvia Moya, Ana Valenzuela y Gabriela Ramos gracias por el interés, tiempo y apoyo brindado para la realización del trabajo.

Gracias a la M. en C. Alma Robles "Maxi", la M. S. P. Socorro Saucedo y el M. en C. José Antonio Ponce por el apoyo brindando en la estandarización de técnicas y realización de trabajo de campo. A la Dra. Graciela Caire por el apoyo en el análisis estadístico, gracias por su paciencia y por compartir su conocimiento.

Un agradecimiento a mis hermanos de laboratorio, a Amanda Ayala por mantener bonito nuestro lugar de trabajo y por hacer amenos los días de trabajo y estrés. Al M. en C. Fabrizio Valenzuela por ser mi cómplice y ayudarme en la travesía que fue la maestría desde antes del primer día, sin tu amistad y apoyo todo hubiera sido más difícil, gracias Maury.

A mi roomie la M. en C. Kazandra Zazueta la que me cuidó, alimentó pero sobre todo que se convirtió en una valiosa amistad, fue un placer haber compartido etapas tan importantes de nuestra vida, te quiero Chandra.

A mis compañeras y amigas de maestría Ámbar, Ana, Lorena, Maribel, Teté, Lore B, gracias por cada plática, consejo, risa y estudio fueron parte importante de este proceso.

A mis padres quienes son mi mayor orgullo y ejemplo de esfuerzo y superación, gracias por sus sacrificios, todo lo que he logrado y lograré es por y para ustedes. A mi hermano por ser mi compañero de vida y siempre alentarme y brindarme tu apoyo. Mejor familia no pude pedir, los amo mucho.

Al Dr. Marcel Martínez por tantos consejos brindados, tanto profesionales como personales, todos fueron de gran ayuda.

A mi familia que siempre me ha apoyado en cada etapa y camino que decido recorrer, en especial a la “Porchada” quienes siempre han mostrado gran entusiasmo por mi formación académica.

A mi otra familia, la que Dios me dio la oportunidad de escoger mis tíos Betty, Memo y Ana Luisa ustedes han sido mi apoyo y calma en este proyecto y en todo lo que decido emprender, los quiero mil.

A mis amigas que aún en la distancia me hacen sentir su apoyo y cariño Nadia, Ana Lucia y Alejandra.

A Alejandro Ruiz quien siempre tuvo la palabra correcta de aliento y apoyo en los momentos malos y compartió mis momentos de alegría, gracias amor por todo tu cariño, te amo.

¡Muchas gracias!, todos fueron parte importante en esta etapa.

## DEDICATORIA

A mis abuelos:

*Miguel Porchas Jiménez†*

*María Enriqueta Cornejo Trujillo†*

*Ernesto Quijada Ruiz†*

*Guadalupe Aguayo Arvallo*



## CONTENIDO

	<b>Página</b>
Lista de Figuras	x
Lista de Cuadros	xi
Resumen	xiii
Abstract	xv
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES</b>	<b>3</b>
II.1. Estrés Oxidativo	3
II.1.1. Implicaciones en Procesos Metabólicos	4
II.1.2. Peroxidación de Lípidos	4
II.2. Enfermedad Cardiovascular	5
II.2.1. Dislipidemias	6
II.2.2. Aterosclerosis	7
II.2.3. Lipoproteínas de Baja Densidad Oxidadas (LDLOx)	8
II.3. HDL y Capacidad Ateroprotectora	9
II.3.1. Transporte Reverso del Colesterol	10
II.3.2. Eflujo del Colesterol	10
II.3.3. Proteína ABCA1	11
II.4. Enzima Paraoxonasa1	13
II.4.1. Factores que Afectan la Actividad y Concentración de la PON1	14
II.4.2. Genotipo	14
II.4.3. Edad	15
II.4.4. Fármacos	15
II.4.5. Factores dietarios	15
II.4.6. Alcohol	17
II.4.7. Tabaquismo	17
II.5. PON1 y Enfermedad Cardiovascular	17
<b>III. HIPÓTESIS</b>	<b>20</b>

## CONTENIDO (continuación)

<b>IV. OBJETIVOS</b>	21
IV.1. General	21
IV.2. Particulares	21
<b>V. SUJETOS Y MÉTODOS</b>	22
V.1. Sujetos y Diseño del Estudio	22
V.1.1. Tamaño de Muestra	22
V.1.2. Criterios de Inclusión	23
V.1.3. Criterios de Exclusión	23
V.1.4. Captación de los Sujetos de Estudio	24
V.2. Evaluaciones Realizadas	24
V.2.1. Composición Corporal y Antropometría	24
V.2.1.1. Porcentaje de grasa	24
V.2.1.2. Peso corporal	25
V.2.1.3. Talla	25
V.2.1.4. Índice de masa corporal	25
V.2.1.5. Circunferencia de cintura	26
V.2.2. Evaluaciones Clínicas y de Estilo de Vida	26
V.2.2.1. Presión arterial	26
V.2.2.2. Evaluación dietaria	26
V.2.2.3. Evaluación de actividad física	27
V.2.2.4. Análisis bioquímico	27
V.2.2.4. Glucosa	28
V.2.2.6. Insulina	28
V.2.2.7. Resistencia a la insulina	28
V.2.2.8. Perfil de lípidos	29
V.2.2.9. LDL Oxidadas	29
V.2.2.10. Actividad de PON1	30
V.2.2.11. Concentración de PON1	30



## CONTENIDO (continuación)

V.3. Análisis Estadístico	31
<b>VI. RESULTADOS</b>	32
VI.1 Análisis de Diferencias en las Características Antropométricas, de Composición Corporal, Clínicas y Bioquímicas Según la Presencia o Ausencia de Polimorfismos (R230C y R1587K) del Gen ABCA1	34
VI.2. Nivel de Oxidación de LDL en Portadores y no Portadores de los SNPs R230C y R1587K del Gen ABCA1 y su Asociación con la Concentración y Actividad de PON1	39
VI.3. Modelos de Predicción que Podrían Explicar la Variabilidad en los Niveles de Anticuerpos anti LDLOx, así Como de la Actividad y Concentración de PON1	41
VI.4. Análisis de Variables Bioquímicas en Función de la Estratificación de los Valores de Concentración y Actividad de la Enzima PON1 en Personas con y sin la Presencia de los SNPs R230C y R1587K del Gen ABCA1	44
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	50
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	63
<b>IX. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO</b>	65
<b>X. REFERENCIAS</b>	66
<b>XI. ANEXOS</b>	81
Anexo1. Características metabólicas y de estilo de vida de los participantes por sexo	81
Anexo2. Características bioquímicas de los participantes por sexo	82
Anexo3. Consumo promedio de macronutrientes de los participantes por sexo	83

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
1	Selección de la muestra.	33

## LISTA DE CUADROS

Cuadro		Página
1	Evaluación de las características antropométricas y de estilo de vida de los participantes entre portadores y no portadores de los polimorfismos (SNPs) R230C y R1587K.	35
2	Evaluación de diferencias en los marcadores bioquímicos de los participantes del estudio entre portadores y no portadores de los polimorfismos (SNPs) R230C y R1587K.	36
3	Análisis de la presencia de alteraciones en parámetros clínicos de riesgo cardiovascular (CV) por presencia o ausencia de SNPs (R230C y R1587K).	37
4	Distribución del consumo de la energía dietaria proveniente de los principales macronutrientes de la dieta de los sujetos de estudio según la presencia o no de SNPs.	38
5	Evaluación de diferencias en la concentración de anticuerpos anti-LDL <sub>ox</sub> y concentración y actividad de la enzima paraoxonasa 1 entre portadores y no portadores de los polimorfismos (SNPs) R230C y R1587K.	39
6	Asociación de anticuerpos anti-LDL <sub>ox</sub> con la concentración y actividad de la enzima paraoxonasa 1 en el total de la población y estratificado por presencia de polimorfismos (R230C y R1587K) del gen <i>ABCA1</i> .	40
7	Modelo predictor de la variabilidad en la concentración de anticuerpos anti-LDL <sub>ox</sub> en función de variables dietarias y bioquímicas en personas con y sin polimorfismos.	41
8	Modelo predictor de la variabilidad en la concentración de la enzima paraoxonasa 1 en función de variables dietarias y bioquímicas en personas con y sin polimorfismos.	42

## LISTA DE CUADROS (Continuación)

Cuadro		Página
9	Modelo predictor de la variabilidad en la actividad de la enzima paraoxonasa 1 en función de variables dietarias y bioquímicas en personas con y sin polimorfismos.	43
10	Evaluación de marcadores bioquímicos en personas con la presencia de SNPs del gen <i>ABCA1</i> (R230C y R1587K) en relación a la concentración de PON1.	45
11	Evaluación de marcadores bioquímicos en personas sin la presencia de SNPs del gen <i>ABCA1</i> (R230C y R1587K) en relación a la concentración de PON1.	46
12	Evaluación de marcadores bioquímicos en personas con la presencia de SNPs del gen <i>ABCA1</i> (R230C y R1587K) en relación a la actividad de PON1.	47
13	Evaluación de marcadores bioquímicos en personas sin la presencia de SNPs del gen <i>ABCA1</i> (R230C y R1587K) en relación a la actividad de PON1.	48

## RESUMEN

Uno de los factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares son las bajas concentraciones de colesterol HDL (HDL-C) ya que éste evita la oxidación del colesterol LDL mediante su enzima paraoxonasa 1. Un estudio previo en sonorenses asoció los polimorfismos (SNPs) R230C y el R1587K del gen *ABCA1* con las bajas concentraciones de HDL-C. **Objetivo:** Evaluar el nivel de oxidación de LDL y su asociación con la concentración y la actividad de la enzima PON1 en sujetos adultos sonorenses con y sin los SNPs R230C y R1587K del gen *ABCA1*. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal con 57 adultos sonorenses previamente identificados con la presencia o ausencia de los SNPs R230C y R1587K del gen *ABCA1*. Se evaluó antropometría, composición corporal, presión arterial, dieta y actividad física. De marcadores bioquímicos se analizó el perfil de lípidos sanguíneos y glucosa por métodos enzimáticos colorimétricos. Las LDLOx se determinaron a través de la medición de anticuerpos anti LDLOx (Anti-LDLOx), la concentración de la enzima PON1 e insulina a través de métodos de ELISA y la actividad de la enzima PON1 por ensayo enzimático. **Resultados:** La concentración promedio de HDL-C en los sujetos de estudio clasificó como muy baja ( $39.44 \pm 7.35$  mg/dL). A su vez, las concentraciones de anticuerpos anti LDLOx se encontraron muy elevadas ( $540.37 \pm 424$  mU/mL), no encontrándose diferencias significativas entre portadores de SNPs ( $535.84 \pm 478.43$  mU/mL) y no portadores ( $543.25 \pm 397.37$  mU/mL). Así mismo, tanto la concentración ( $21.64 \pm 12.42$  ng/mL) como la actividad ( $53.33 \pm 11.87$  kU/L) de la enzima PON1 obtenidas se encontraron en niveles muy bajos y ninguna de éstas presentó asociación con la concentración de anticuerpos anti LDLOx ( $p > 0.05$ ). Se observó una tendencia a tener un mejor perfil bioquímico metabólico cuando la concentración de PON1 es mayor a 22 ng/mL y la actividad de PON1 es mayor a 53 kU/L. **Conclusión:** El alto nivel de oxidación de LDL en la población estudiada, no se asoció con la baja concentración y baja actividad de la enzima PON1 y esto a su vez, fue independiente de la presencia de los polimorfismos del gen *ABCA1*.

**Palabras clave:** enfermedad cardiovascular, colesterol HDL, gen *ABCA1*, SNPs R230C R1587K, paraoxonasa 1, oxidación de LDL.

## ABSTRACT

One of the risk factors to develop cardiovascular disease (CVD) are low HDL cholesterol concentrations (HDL-C) since it prevents the oxidation of cholesterol by the enzyme paraoxonase 1 (PON1). A previous study with people of Sonora showed that the R230C and R1587K polymorphisms (SNPs) of the *ABCA1* gene were associated with low levels of HDL-C. **Objective:** Evaluate the association between the LDL oxidation (OxLDL) level and the concentration and activity of the PON1 enzyme in adults from Sonora that were carriers of the R230C or R1587K SNPs of the *ABCA1* gene. **Materials and methods:** A cross-sectional study with 57 people from Sonora that were previously identified with the presence or absence of the R230C or R1587K SNPs of the *ABCA1* gene was performed. In which it was conducted an anthropometric, body composition, blood pressure, dietary and physical activity assessment. About biochemical biomarkers, it was analyzed the lipid profile and fasting glucose by colorimetric enzymatic methods. The OxLDL were determined by the anti-OxLDL antibodies (anti-OxLDL) concentrations assessment, the PON1 enzyme concentration and insulin through ELISA assays and the PON1 enzyme activity by an enzymatic assay. **Results:** The study subject's average HDL-C concentration ( $39.44 \pm 7.35$  mg/dL) classified as very low. Meanwhile, the anti-OxLDL concentrations were found very high ( $540.37 \pm 424$  mU/mL), not being significant differences ( $p > 0.05$ ) between carriers ( $535.84 \pm 478.43$  mU/mL) and not carriers ( $543.25 \pm 397.37$  mU/mL). Regarding the obtained PON1 concentration ( $21.64 \pm 12.42$  ng/mL) and activity ( $53.33 \pm 11.87$  kU/L), both were at very low levels and none of these showed an association with the anti-OxLDL antibodies ( $p > 0.05$ ). In addition, a tendency of having a better biochemical metabolic profile when the PON1 concentration is higher than 22 ng/mL and the PON1 activity is higher than 53 kU/L was showed. **Conclusion:** The high LDL oxidation level at the studied population wasn't associated with the low concentration and the low activity of the PON1 enzyme and at the same time, this was independently of the *ABCA1* gen polymorphisms presence.

**Keywords:** cardiovascular disease, cholesterol HDL, *ABCA1* gene, R230C R1587K SNPs, paraoxonase 1, LDL oxidation.



## I. INTRODUCCIÓN

Según la OMS las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en el mundo (OMS, 2011). Diversos estudios han mostrado una relación inversa entre los niveles de colesterol HDL (HDL-C) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (Curb et al., 2004; Barter et al., 2007; Navab et al., 2011). Lo anterior se debe a que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) juegan un papel clave en dos de los mecanismos importantes para la prevención de lesiones ateroscleróticas. Estos son, el transporte reverso del colesterol (TRC) y su capacidad para prevenir la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Cho, 2009).

La formación de HDL requiere de un paso importante dentro del TRC que involucra a la proteína transportadora de casete unida a ATP-A1 (ABCA1), proteína situada en la membrana plasmática y encargada del eflujo del colesterol desde las células de tejidos periféricos hacia las HDL nacientes. Recientemente se han reportado distintos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) en el gen que codifica para ABCA1; mismos que se relacionan con niveles disminuidos de HDL-C. En México, el estudio realizado por Aguilar-Salinas et al. (2011) reveló la presencia del polimorfismo R230C en el 20% de la población amerindia. Dicha variante se relacionó en un 12.2% con las bajas concentraciones de HDL-C.

Por otra parte, un estudio reciente realizado en 76 sonorenses de tercera generación, reveló que tanto el SNP R230C como el R1587K (frecuente en población europea) se encuentran presentes en esta población; hallándose en mayor medida el R1587K confirmando así, la ancestría europea de los sonorenses reportada por Acuña-Alonzo et al., 2010 y Silva-Zolezzi et al., 2009.

El estudio en población sonoreense determinó que ambos polimorfismos tienen una relación con las bajas concentraciones de HDL-C mostrando una disminución de los niveles de HDL-C de 5.1 mg/dL para R230C y de 3.8 mg/dL para R1587K (Román-Pellegrini, 2014).

Además del TRC la lipoproteína HDL presenta otras funciones antioxidantes y antiinflamatorias, las cuales están dadas en mayor medida por la enzima paraoxonasa 1 (PON1) (Navab et al., 2005); ya que su actividad le confiere una capacidad ateroprotectora al hidrolizar peróxidos de lípidos en las LDL oxidadas (Mackness et al., 1991). Las cuales son las desencadenantes de la lesión aterosclerótica y posteriores eventos cardíacos. Aunado a esto, diversos estudios realizados en población sonoreense muestran una alta prevalencia de niveles bajos de HDL-C (Ballesteros et al., 2001; Ballesteros et al., 2005; Galáz-Sánchez et al., 2008); estas bajas concentraciones pueden estar asociadas tanto a factores genéticos como de estilo de vida. Así mismo, la deficiencia de HDL-C se asocia con niveles bajos de PON1, ya que esta enzima se encuentra físicamente unida a la región proteínica de la HDL. En este sentido, la actividad de dicha enzima se ha relacionado con las concentraciones de HDL-C y con el nivel de oxidación de LDL en plasma (Mackness y Mackness, 2010; Getz y Reardon, 2004).

De acuerdo a la información proveniente de los estudios realizados en población sonoreense; los cuales muestran por un lado, que existen bajas concentraciones de HDL-C y por otro la presencia de dos SNPs (R230C y R1587K) del gen *ABCA1* asociados a estas bajas concentraciones. Es por lo anterior, que este estudio se plantea determinar si existe asociación entre el nivel de estrés oxidativo de LDL y la concentración y actividad de la enzima PON1 en sonorenses que presenten o no los SNPs R230C y R1587K del gen *ABCA1*

## II. ANTECEDENTES

### II.1. Estrés Oxidativo

Los radicales libres son moléculas inestables que para lograr su equilibrio oxidan moléculas sustrayéndoles un electrón. Esta oxidación altera la estructura de la molécula y la convierte en otro radical libre iniciando una reacción en cadena (Chen et al., 2012). Así mismo, hay derivados de oxígeno que no contienen electrones desapareados (no radicales). Se utiliza el término especies reactivas de oxígeno (ERO) para describir tanto a los radicales libres como los no radicales (Pérez de la Cruz et al., 2008).

La producción excesiva de ERO puede causar daño oxidativo a macromoléculas biológicas como el ADN, lípidos, carbohidratos y proteínas (Del Rio et al., 2002). La célula cuenta con un sistema de defensa contra el daño ocasionado por las ERO llamado sistema antioxidante (AOX). Un desequilibrio entre la producción de ERO y su neutralización por los sistemas AOX del organismo da origen a lo que se conoce como estrés oxidativo (EO) (Halliwell, 2006; Pérez de la Cruz et al., 2008).

### **II.1.1. Implicaciones en Procesos Metabólicos**

El metabolismo aerobio implica la producción de ERO incluso en condiciones basales. Éstas pueden escapar de la mitocondria y producir daño sobre todo tipo de moléculas biológicas, como lesiones oxidativas en el ADN, pérdida de la integridad de la membrana debido a la peroxidación de lípidos, cambios en la estructura de proteínas y carbohidratos funcionales (Pérez de la Cruz et al., 2008). Todos estos cambios tienen consecuencias clínicas directas, llevando a la aceleración del proceso de envejecimiento general y algunos fenómenos patológicos (Ilie y Margină, 2012). Entre estos fenómenos resaltan los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular; ya que éstos conllevan a un aumento en la concentración de las especies reactivas de oxígeno en la pared vascular (Förstermann, 2008).

Para contrarrestar la acción dañina de las ERO sobre los tejidos, los organismos vivos poseen un sistema antioxidante muy eficiente (Halliwell, 2006). Éste se compone de sustancias que en cantidades relativamente bajas, son capaces de competir con otros sustratos oxidables y así, inhibir o retardar significativamente la oxidación de dichos sustratos. Esta defensa tiene diferentes niveles de acción en los que participan enzimas, moléculas secuestradoras de electrones y nutrientes. Los AOX enzimáticos (enzimas antioxidantes) previenen la formación de nuevas ERO a través de la conversión de los radicales libres existentes en moléculas menos reactivas, previniendo así su reacción en cadena (Pérez de la Cruz et al., 2008; Blasco, 2009; Rahman, 2007).

### **II.1.2. Peroxidación de Lípidos**

En la actualidad, la peroxidación lipídica es el principal mecanismo molecular involucrado en el daño oxidativo de las estructuras celulares y el proceso tóxico que llevan a la muerte celular. La peroxidación es un proceso complejo que implica: la formación y propagación de radicales lipídicos, el consumo de

oxígeno, el reordenamiento de los dobles enlaces en los lípidos insaturados y la posterior destrucción de la membrana lipídica (Céspedes y Castillo, 2008; Repetto et al., 2012).

La peroxidación lipídica inicia cuando un radical libre ataca el carbono en la cadena alifática de un ácido graso formando una especie radical. En la etapa de propagación la especie radical formada en la primera fase reacciona con el oxígeno formando un radical peroxilo lipídico (ROO•). Estos radicales pueden reaccionar con otros ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's) adyacentes, sustrayéndoles un hidrógeno y así sucesivamente, comenzando una reacción en cadena (Ilie y Margină, 2012). La fase de terminación ocurre cuando los hidroperóxidos formados se descomponen en etano, pentano, aldehídos reactivos y cetonas. Dichos productos pueden reaccionar con moléculas biológicas, lo que determina efectos citotóxicos, genotóxicos y mutagénicos, así como un papel patogénico en varias enfermedades como lo son las cardiovasculares (Céspedes y Castillo, 2008; Repetto et al., 2012).

## II.2. Enfermedad Cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares se definen como el conjunto de patologías que afectan el corazón y los vasos sanguíneos (OMS, 2011). Dentro de éstas se encuentran la hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática, cardiopatía congénita, miocardiopatías y aterosclerosis. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (2011), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Se calcula que en el 2008 murieron 17,3 millones de personas por ECV, lo que representa el 30% de las muertes registradas en el mundo.

En México, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el 2012 las ECV se encontraron dentro de las diez primeras causas de defunciones.

Particularmente en el estado de Sonora según esta misma institución, la principal causa de muerte en el 2012 fueron las enfermedades del corazón (INEGI, 2012). El origen de las ECV es multifactorial y dentro de los factores de riesgo que la predisponen se encuentran la edad, el sexo, hipertensión arterial, dislipidemias, diabetes, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dieta aterogénica (alta en grasas saturadas, azúcares simples y baja en fibra), entre otros. (Smith et al., 2004). Estos mismos factores se encuentran en gran prevalencia en México (Velázquez et al., 2005).

### **II.2.1. Dislipidemias**

Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y/o colesterol HDL. Su potencial aterogenicidad es debida a dos mecanismos: en primer lugar, a la acumulación en plasma de LDL ya que éstas tienen la capacidad de alterar la función del endotelio y depositarse en las placas de ateroma. Por otra parte se encuentra la concentración baja de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (hipo $\alpha$ -lipoproteinemia); ya que las HDL protegen contra el desarrollo de la aterosclerosis (Aguilar et al., 2004). Estas dislipidemias representan uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

La hipo $\alpha$ -lipoproteinemia es la dislipidemia más frecuente en la población mexicana, presente en alrededor del 50% de la población adulta. Esta dislipidemia es un factor de riesgo importante para desarrollar aterosclerosis y cardiopatía isquémica, las cuales están entre las primeras causas de mortalidad en México. En cambio, el factor independiente más poderoso de protección para la cardiopatía isquémica es presentar niveles plasmáticos altos de HDL (Aguilar et al., 2004).

En cuanto a la prevalencia de niveles plasmáticos de HDL-C en la población Sonorense, se han realizado algunos estudios que han mostrado una alta incidencia de niveles bajos de este biomarcador. Estos resultados se observaron tanto en niños como en hombres y mujeres en etapas adultas; en estos últimos, la presencia de hipoc $\alpha$ -lipoproteinemia se asoció de manera inversa al consumo elevado de ácidos grasos trans (Ballesteros et al., 2001; Ballesteros et al., 2005; Valenzuela, 2010). Del mismo modo, en un estudio llevado a cabo con jóvenes sonorenses (n=100), se encontró una alta prevalencia de niveles bajos de HDL-C (Galaz-Sánchez y Olivas-Peñuñuri, 2008).

Debido a los resultados mostrados por este tipo de estudios, se puede hipotetizar que en Sonora, la población presenta un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Esto se debe a que los sonorenses tienen niveles muy bajos de HDL-C, uno de los factores antiaterogénicos independientes más importantes. Así mismo, se ha demostrado que factores como la obesidad, tabaquismo, diabetes, insuficiencia renal, actividad física, consumo excesivo de alcohol así como variantes en el genoma afectan los niveles de HDL-C (Feliciano y Sierra, 2008). Por lo que se vuelve importante el estudio de las posibles interacciones entre las variantes del genoma y los factores ambientales que afectan las concentraciones de HDL-C.

### **II.2.2. Aterosclerosis**

El proceso histopatológico que precede a la ECV es la aterosclerosis. Ésta es una enfermedad crónica inflamatoria que ocurre cuando se acumulan grasa, colesterol y otras sustancias en las paredes de las arterias formando estructuras duras llamadas placas ateromatosas. El daño físico de este tipo de placas permite el contacto entre los factores de coagulación sanguínea circulantes y el núcleo de la placa. Esto desencadena la formación de un trombo, que puede traer consecuencias fatales. La actividad inflamatoria sostenida en la propia placa es la responsable de la debilitación de la capa

fibrosa que la protege y, finalmente, de su ruptura (Laguna, 2002). Uno de los factores iniciadores más reconocidos es la hipercolesterolemia, debido a que está asociada a una mayor susceptibilidad de oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (Çakatay et al., 2008).

### **II.2.3. Lipoproteínas de Baja Densidad Oxidadas (LDLOx)**

La oxidación de LDL es un proceso mediado por radicales libres que induce a la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) contenidos en las membranas de las LDL; lo que implica modificaciones estructurales en éstas. Este proceso sigue los mismos pasos de iniciación, propagación y terminación de la peroxidación lipídica, lo que conlleva a la formación de una reacción en cadena (Ilie y Margină, 2012; Calmarza, 2008).

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad está asociada con la enfermedad de las arterias coronarias (EAC). Esto debido a que las LDL oxidadas son promotoras de pasos claves en el comienzo y la evolución de la aterosclerosis, como lo es el desarrollo de la placa ateromatosa (Mascarenhas-Melo et al., 2013). Esto sucede porque las LDLOx inducen a las células endoteliales a producir sustancias para la adhesión de moléculas y segregación de factores estimulantes de colonias de monocitos. De esta forma, algunos monocitos del torrente circulatorio pasan al interior de la pared arterial y forman parte del fluido inflamatorio reactivo de la lesión. Los monocitos se activan y se convierten en macrófagos, los cuales expresan receptores basurero (scavenger) para lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDLOx (Laguna, 2002; Canales y Sánchez-Muniz, 2003).

Los receptores basurero reconocen las LDL modificadas por oxidación, acetilación o peroxidación, y no presentan contrarregulación. De esta forma, los macrófagos fagocitan las LDLOx, hidrolizan y reesterifican el colesterol, almacenándolo en gotas lipídicas, transformándose así en las llamadas células espumosas (Canales y Sánchez-Muniz, 2003). Estas células continúan



acumulando lípidos hasta que se lisan, lo que se traduce en una liberación de su contenido al espacio extracelular formando la estría grasa; misma que representa el sello característico de la aterosclerosis. Es por esto que las LDL<sub>ox</sub> son un nexo de unión entre la formación del depósito lipídico ateromatoso y la inducción de la lesión inflamatoria que facilita el desarrollo de la placa (Calmarza, 2008; Céspedes y Castillo, 2008).

Se ha reportado, tanto en modelos animales como en personas, que las lipoproteínas modificadas, particularmente distintas formas de LDL<sub>ox</sub>, provocan una respuesta inmune humoral y producen autoanticuerpos anti LDL<sub>ox</sub> (OLAB) (Lopes-Virella y Virella, 1994). Estos autoanticuerpos pueden ser usados como un parámetro que refleja consistentemente el proceso de oxidación llevado a cabo *in vivo*, ya que la medición directa de las LDL<sub>ox</sub> en suero no es del todo factible. Lo anterior, debido a la protección que tienen sobre la LDL<sub>ox</sub> distintos agentes antioxidantes presentes en la circulación. Algunas líneas de investigación sugieren que los OLAB pueden por si solos estar involucrados en el proceso ateroesclerótico; ya que el complejo inmune formado por OLAB y LDL<sub>ox</sub> estimula la acumulación de ésteres de colesterol en macrófagos (progenitores de células espumosas) en un grado mucho mayor que las LDL nativas (Orem et al., 1999).

### II.3. HDL y Capacidad Ateroprotectora

A diferencia de las LDL<sub>ox</sub> proaterogénicas, las lipoproteínas de alta densidad tienen un papel protector frente al desarrollo de la aterosclerosis y la aparición de los eventos clínicos producidos por esta patología. Esta capacidad antiaterogénica puede explicarse en gran medida porque estas partículas facilitan el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado (TRC). Además, se han descrito nuevos mecanismos antiaterogénicos de las HDL que pueden tener tanta relevancia como el TRC. Estos mecanismos son principalmente dos,

la capacidad de las HDL para prevenir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su actividad antiinflamatoria; ambos estrechamente relacionados (Cho, 2009; Gómez-Coronado, 2010).

### **II.3.1. Transporte Reverso del Colesterol**

El nivel de colesterol en plasma es un factor importante en el desarrollo de la aterosclerosis ya que este conforma la mayor parte de la placa ateromatosa. La acumulación del colesterol se da cuando la entrada de éste en la pared arterial es mayor que su salida. Para evitar este problema es necesaria una regulación del colesterol, proceso complicado que incluye la absorción, biosíntesis, transporte, metabolismo y secreción del colesterol. El TRC es una vía que transporta el colesterol de macrófagos u otras células y tejidos hacia el hígado e intestino para ser excretado, evitando así su acumulación (Sánchez de Medina, 2000).

### **II.3.2. Eflujo del Colesterol**

El TRC inicia con la adquisición del colesterol celular excedente por las HDL o bien por la apolipoproteína A-I (apo A-I) en el líquido intersticial o la íntima arterial. Uno de los mecanismos implicados en este proceso es el eflujo del colesterol. Este mecanismo está mediado por la proteína transmembranal ABCA1 (por sus siglas en inglés ATP-Binding Cassette Transporter A1) la cual interacciona con la apo A-I de las HDL transfiriéndole el colesterol intracelular de los macrófagos u otras células formando así, las HDL nacientes (pre- $\beta$ -HDL) (Ohashi et al., 2005). Después del eflujo de colesterol se da la esterificación del colesterol por acción de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) formándose las HDL maduras ( $\alpha$ -HDL), las cuales constituyen la mayoría de las HDL circulantes (Gómez-Coronado, 2010).

En los humanos prácticamente todos los ésteres de colesterol de las HDL llegan al hígado tras su transferencia a las lipoproteínas de muy baja (VLDL-C) y baja densidad (LDL-C). Sin embargo, las HDL pueden entregar directamente el colesterol libre al hígado mediante el receptor basurero BI (SR-BI), debido a la acción de la lipasa hepática. Estas últimas interacciones ocasionan la liberación de HDL pequeñas y apo A-I, las cuales adquirirán nuevamente colesterol de los tejidos periféricos (Gómez-Coronado, 2010). Es por esta razón que el TRC, además de ser esencial para la homeostasis del colesterol, se considera clave para impedir la acumulación de este lípido en los macrófagos de la íntima arterial, evitando así la formación de células espumosas.

### **II.3.3. Proteína ABCA1**

ABCA1 es una proteína codificada por el gen que lleva el mismo nombre, la función principal de esta proteína es promover el eflujo del colesterol y fosfolípidos a través de las membranas celulares, así como también la formación de HDL nacientes. Ambos pasos son fundamentales para evitar la formación de las células espumosas y el depósito de colesterol en las arterias. De esta forma ABCA1 previene el desarrollo de patologías como la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica (Schmitz y Schambeck, 2006; Omer et al., 2006). ABCA1 es un gen con una gran cantidad de polimorfismos de un solo nucleótido en humanos. Diversos estudios realizados en distintas poblaciones han buscado la asociación entre SNPs de este gen con los niveles de HDL-C obteniendo resultados inconsistentes (Shioji et al., 2004; Tregouet et al., 2004; Benton et al., 2007).

La variante R230C del gen *ABCA1* es de particular interés en América ya que es exclusiva de los Nativos Americanos así como de su descendencia. Según informes de Aguilar-Salinas et al. (2011) la frecuencia de este polimorfismo en población mestiza mexicana es del 10%. El alelo 230C tiene un efecto funcional al disminuir, *in vitro*, aproximadamente un 30 % el eflujo del colesterol y muestra

evidencia de una selección positiva en los Nativos Americanos (Acuña-Alonzo et al., 2010). Esta variante ha sido constantemente asociada con bajas concentraciones de HDL-C (Villareal-Molina., 2007; Flores-Dorante., 2010; Aguilar-Salinas., 2011), y la sola presencia del alelo de riesgo 230C explica casi el 4 % de la variación de HDL-C plasmático (Romero-Hidalgo et al., 2012).

Así mismo en el estudio de Aguilar-Salinas et al. (2011) se reportó que el efecto atribuible a la variante R230C para la presencia de concentraciones disminuidas de HDL-C fue del 12.2%. Lo cual es elevado, esto al compararlo con otras variantes comunes en el gen *ABCA1*. Además, este polimorfismo ha sido asociado con factores de riesgo cardiovascular tales como un incremento en el índice de masa corporal, obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 (Villareal-Molina et al., 2008).

Por otro lado, en un estudio realizado con 76 sonorenses de tercera generación residentes de la ciudad de Hermosillo, se encontró la presencia de los SNPs R230C y R1587K (característico de la población europea), siendo el R1587K más frecuente que el R230C confirmando así, la ancestría europea de los sonorenses (Acuña-Alonzo et al., 2010; Silva-Zolezzi et al., 2009). El estudio determinó que ambos polimorfismos tienen una relación con las bajas concentraciones de HDL-C mostrando una disminución de 5.1 mg/dL para R230C y de 3.8 mg/dL para R1587K (Román-Pellegrini, 2014). Además, estos tipos de variantes genéticas podrían ocasionar una disminución en los mecanismos y enzimas asociados al HDL-C, los cuales contribuyen en su capacidad ateroprotectora.

#### II.4. Enzima Paraoxonasa

La enzima sérica paraoxonasa 1 (PON1) es una glicoproteína conformada por 354 aminoácidos y con una masa molecular de 43 kDa. Se sintetiza en el hígado de los mamíferos para después ser secretada en la sangre donde circula unida a las apo A-I y apo J de las HDL. La asociación entre PON1 y HDL fue demostrada

por Mackness et al. (1985) tanto en ovejas como en humanos. Esta enzima es miembro de una familia de 3 genes: PON1, PON2 y PON3 localizados en el cromosoma humano 7. Además las proteínas paraoxonasas son hidrolasas dependientes de calcio y tienen el 60% de su secuencia idéntica entre sí (Mackness et al., 1985; Primo-Parmo et al., 1996).

La PON1 fue la primera proteína identificada de esta familia y es también la más estudiada (Hassett et al., 1991), presenta actividades antioxidantes paraoxonasa y arilesterasa. La actividad de enzimática determinada utilizando paraoxón (el metabolito activo del insecticida paratión) como sustrato, se denomina actividad paraoxonasa (PON). Mientras que la actividad determinada usando como sustrato fenilacetato se llama actividad arilesterasa. Adicionalmente a estas actividades, la PON1 actúa como lactonasa y es capaz de hidrolizar gran variedad de lactonas, incluyendo ciertas drogas, compuestos endógenos, y N-acetil-homoserina lactonas (Ferré et al., 2004).

La paraoxonasa puede hidrolizar un gran número de compuestos *in vitro* como lo son compuestos organofosforados, ésteres alifáticos insaturados, ésteres carboxílicos aromáticos y carbamatos. Sin embargo, no se conoce la especificidad de la PON1 contra sustratos endógenos en suero y tejidos, por lo que su función fisiológica no está completamente aclarada. En muchos casos se utiliza la medición de la actividad arilesterasa para conocer el nivel de PON1 en muestras biológicas. Basado en los parámetros cinéticos de la paraoxonasa a través de distintos sustratos, se asume que las lactonas y otros sustratos que participan en las lesiones ateroscleróticas son el sustrato fisiológico más probable (Khersonsky y Tawfik, 2005). Lo anterior podría suponer que uno de los papeles fisiológicos de estas enzimas consiste en proteger al organismo del desarrollo de lesiones provocadas por la aterosclerosis.

Debido a que PON1 se encuentra físicamente unida a la región proteínica apo A-I y apo J de las HDL, la enzima se constituye como la principal responsable de las actividades antioxidantes y antiinflamatorias de esta lipoproteína (Mackness

et al., 1985). Esto sucede debido a que la actividad sérica de PON1 se asocia inversamente al estrés oxidativo, por su capacidad de hidrolizar peróxidos de lípidos así como ésteres de colesterol y fosfolípidos oxidados; mismos compuestos que se relacionan con la formación de la lesión arteriosclerótica (Aviram et al., 1998; Mackness y Mackness, 2010).

#### **II.4.1. Factores que Afectan la Actividad y Concentración de la PON1**

En la actualidad diversos estudios han encontrado que tanto factores internos como externos modulan la actividad y concentración de PON1. Aunque hay discrepancias en cuanto a los resultados de estos estudios, la evidencia respecto al tema sigue creciendo. Es por esto, que tomar en cuenta estos factores moduladores puede ser un elemento importante para reducir el margen de error al medir tanto la actividad como la concentración de esta enzima.

II.4.1.1. Genotipo. Se ha documentado que el genotipo es partícipe en la modulación de la actividad de la enzima PON1 ya que se conocen cuatro polimorfismos en el gen que codifica para PON1. Estos polimorfismos son: PON1C-108T (rs705379), PON1G-162A (rs705381), PON1M55L (rs854560), y PON1Q192R (rs662) (Suehiro et al., 2000). De éstos, según lo reportado por Leviev y James (2000), PON1C-108T tiene un mayor efecto en la actividad arilesterasa de la PON1; representado aproximadamente el 15% de la variabilidad en la actividad de la enzima. Por otro lado, en un estudio realizado por Kim et al. (2012), se encontró que el polimorfismo PON1Q192R es el determinante de aproximadamente el 65% de la actividad paraoxonasa de la PON1.

II.4.1.2 Edad. La edad representa uno de los factores que más afecta la actividad de PON1, pues se sabe que esta actividad en recién nacidos es la mitad que en los adultos; alcanzando el nivel del adulto después del año de vida y éste va disminuyendo con la edad (Costa et al., 2005). Esto se puede deber a la relación que existe entre el envejecimiento y el estrés oxidativo. En la ciudad de

Monterrey, México, Huen et al. (2010) llevaron a cabo un estudio de comparación longitudinal donde participaron madres México-Americanas y sus hijos. Se midió la actividad de la PON1 en las madres durante el embarazo y siete años después, y a los infantes en el nacimiento y 7 años después. Los resultados mostraron que la actividad PON1 fue mayor en las madres durante la gestación y el parto comparadas con la de 7 años después. El promedio de la actividad PON1 en los niños a la edad de 7 años seguía siendo menor que la de las madres.

II.4.1.3. Fármacos. Otro de los factores que juega un papel importante en la modulación de la actividad de PON1 son los fármacos hipolemiantes, los cuales bloquean la síntesis del colesterol. En humanos tratados con simvastatin o atorvastatin (fármacos hipolemiantes) se ha visto que hay un aumento en la actividad de la PON1 sérica (Kassai et al., 2007; Mirdamadi et al., 2008; Harangi et al., 2009). Aunque en el estudio realizado por Dullaart et al. (2009), no se encontraron tales resultados. Esto se podría deber a que el estudio se realizó en personas diabéticas en las cuales el estado de estrés oxidativo es mayor, debido a su alteración en el metabolismo de carbohidratos, y por lo tanto la actividad de la PON1 disminuye. Por otra parte en modelos *in vitro* y en animales se observó que la actividad de PON1 disminuía en lugar de aumentar (Gouédard et al., 2003; Beltowski et al., 2004).

II.4.1.4 Factores dietarios. Hay numerosos estudios respecto a los efectos de las vitaminas antioxidantes E y C en la actividad de la PON1. Uno de estos estudios es el de Jarvik et al. (2002), realizado en hombres veteranos con enfermedad de la arteria carótida. En este estudio se realizó una medición del consumo de vitamina C y E por medio de un cuestionario de frecuencia alimentaria. Los resultados mostraron que el consumo de estas vitaminas se asocia a un incremento en la actividad de la PON1. (Jarvik et al., 2002). Posteriormente, esto fue corroborado por el estudio de Gursu et al. (2004), donde se observó que el consumo de vitamina C revertía la disminución de la actividad PON1 inducida por el estrés térmico. Este efecto sucedía particularmente, cuando se asociaban la vitamina C y ácido fólico. Por otro lado, hay estudios que muestran resultados

contradictorios (Kleemola et al., 2002), como el realizado por Sarandöl et al. (2010), donde no se observaron cambios en la actividad de PON1 en pacientes en hemodiálisis suplementados con vitamina E. Estos resultados se pueden relacionar a la patología que presentaban estas personas.

En cuanto a los lípidos de la dieta, Kim et al. (2013), realizaron el estudio de cohorte más grande de la relación entre los lípidos dietarios y la actividad enzimática de PON1. En el estudio participaron 1,548 personas a las cuales se les midió su actividad PON y se les aplicó el cuestionario de frecuencia alimentaria estandarizado de Harvard. Con esto se determinó la ingestión diaria de nutrientes de las personas durante el año anterior, midiendo así los ácidos grasos dietarios. Los resultados mostraron que el ácido mirístico y el gadoleico, ácidos grasos saturados y monoinsaturados, respectivamente, tenían una asociación positiva con la actividad de PON1. De los ácidos grasos poliinsaturados probados (araquidónico y eicosapentaenóico), ambos tuvieron una asociación negativa a la actividad de PON1. Respecto a los ácidos grasos poliinsaturados diversos estudios encontraron esta misma relación negativa con la actividad de PON1 (Nguyen y Sok, 2003; Nguyen y Sok, 2004). Esto a pesar de que los ácidos grasos omega-3 y 6 generalmente son considerados cardioprotectores.

Por otra parte, estudios realizados con ratones transgénicos susceptibles a padecer aterosclerosis (deficientes del receptor de LDL) muestran que una dieta proaterogénica y alta en ácidos grasos insaturados trans, causa una disminución en la actividad de PON1 (Forte et al., 2002; Hedrick et al., 2000). Esta reducción en la acción enzimática de PON1 se puede deber a que estas dietas proaterogénicas se relacionan con una disminución en los niveles de HDL-C.



II.4.1.5. Alcohol. Estudios *in vitro* muestran que el etanol inhibe la actividad de la PON1 (Parkash et al., 2007). También se han registrado estudios donde el consumo moderado de alcohol (<40 g/d por 3 semanas) causa un pequeño incremento en la actividad enzimática de la PON1 (Costa et al., 2005; Sierksma et al., 2002). Por el contrario, un estudio similar donde el consumo de alcohol fue mayor a 26 g/d por 3 semanas, no alteró la actividad de la PON1 e incluso disminuyó de manera leve la actividad arilesterasa de la enzima (Sarandöl et al., 2003).

II.4.1.6. Tabaquismo. En 1997 Nishio y Watanabe, encontraron que el extracto del humo de cigarrillo inhibe la actividad de la PON1 en plasma; mientras que antioxidantes como las vitaminas C y E, superóxido dismutasa y catalasa no tuvieron el efecto de revertir esta inhibición. Los compuestos que se sugieren son responsables de esta inhibición, son varios aldehídos reactivos así como hidrocarburos aromáticos. Estudios posteriores en humanos comprueban lo entonces descubierto, mostrando una disminución de la actividad de PON1 de un 15% en promedio (Ferrè et al., 2003; James et al., 2000; Senti et al., 2003).

## **II.5. PON1 y Enfermedad Cardiovascular**

Las enfermedades cardiovasculares están regularmente acompañadas por concentraciones disminuidas de HDL o por defectos estructurales en PON1. Por ejemplo, un defecto en PON1 disminuiría la capacidad antioxidante y antiinflamatoria de la HDL, aumentando el riesgo cardiovascular. Mackness et al. (1993), documentaron que al desnaturalizar térmicamente PON1 la HDL disminuía su capacidad de hidrolizar peróxidos. Otros estudios han demostrado que bajos niveles de HDL, o niveles normales HDL y LDL oxidadas representan un riesgo cardiovascular elevado (Kresanov et al., 2013). Se podría suponer que este riesgo cardiovascular aumenta ya que la PON1 se encuentra unida a la HDL y a menor concentración de HDL, menor presencia de esta enzima antioxidante.

La hipótesis del papel protector de la PON1 contra la peroxidación lipídica tomó importancia con el estudio de Shih et al. (1988), quienes trabajaron con ratones *knock out* para el gen *PON1*. Los autores observaron que las HDL de los ratones que no expresan PON1 eran más propensas a la oxidación y menos eficientes en la protección de las LDL contra la oxidación, en comparación con el grupo control. Además presentaban aterosclerosis más rápida e intensa que los ratones no modificados.

Diversos estudios han demostrado que la actividad deficiente de la PON1 representa un mejor marcador de ECV en humanos que su genotipo; ya que bajos niveles de la actividad de PON1 se observan de manera recurrente en personas que padecen estas patologías (Jarvik et al., 2000; Mackness et al., 2001; Jarvik et al., 2003). Por ejemplo, en el estudio de Tang et al. (2012), se monitoreó la actividad arilesterasa y PON sérica de 3668 personas con cardiopatías. Los autores concluyeron que bajos niveles de la actividad arilesterasa y PON se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiacos adversos graves (infarto de miocardio, cirugía cardiaca de urgencia o muerte). Es por esto que se ha considerado a la PON1 como un nuevo marcador de riesgo de contraer ECV. No obstante, no se debe descartar la posibilidad de que existan otros marcadores moleculares con similar o mejor eficiencia que los antes mencionados; aunque aparentemente PON1 representa uno muy confiable.

En el 2012 se publicaron dos meta-análisis de 90 estudios en total, donde se hizo una comparación de personas que presentan enfermedad coronaria (EC) con personas sanas. Los resultados de estos estudios mostraron una clara diferencia en cuanto a la actividad enzimática de PON1, siendo mayor en las personas sanas (Wang et al., 2012; Zhao et al., 2012). Un ejemplo de éstos es el estudio de Rozek et al. (2005), quienes compararon la actividad de la PON1 en personas con cardiopatías y personas sanas. Los autores observaron que en personas sanas la actividad de PON1 era mayor y se correlacionaba con concentraciones adecuadas de HDL. Por otro lado, en las personas con EC la actividad de PON1 era menor y se encontraba correlacionada a concentraciones elevadas de LDL y

VLDL. Esto indica que la actividad de la PON1 varía dependiendo del estado de la enfermedad.

De acuerdo a la información generada por diversos estudios, se observó que la actividad y concentración de PON1 están relacionados a los niveles de HDL-C y de LDLOx en plasma. Así como la presencia de SNPs del gen *ABCA1* asociados a concentraciones disminuidas de HDL-C en población sonoreense. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo determinar si existe una asociación entre el nivel de estrés oxidativo de LDL y la concentración y actividad de la enzima PON1 en sonorenses que presenten o no los SNPs R230C y R1587K del gen *ABCA1*.

### III. HIPÓTESIS

El nivel de oxidación de LDL en personas con SNPs del gen *ABCA1* es mayor que el de personas sin el polimorfismo y está inversamente asociado a la concentración y actividad antioxidante de la enzima paraoxonasa 1.

## IV. OBJETIVOS

### IV.1. General

Determinar si existe asociación entre el nivel de estrés oxidativo de LDL y la concentración y actividad de la enzima PON1 en sujetos adultos sonorenses, que presentan el polimorfismo R230C o R1587K del gen *ABCA1*.

### IV.2. Particulares

1. Realizar la evaluación clínica de los sujetos de estudio a través de la determinación de la composición corporal, antropometría y estilo de vida.
2. Evaluar biomarcadores clínicos de enfermedad cardiovascular como la concentración de lípidos en plasma (colesterol HDL, colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos).
3. Cuantificar la concentración y actividad de la enzima PON1 y medir el nivel de estrés oxidativo de LDL.
4. Evaluar la asociación entre LDLOx y la concentración y actividad de la enzima PON1.
5. Buscar un modelo de predicción que explique la variabilidad de los niveles de anticuerpos anti-LDLOx así como de la concentración y actividad de la enzima PON1.

## V. SUJETOS Y MÉTODOS

Cada uno de los métodos descritos a continuación fueron aprobados por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (Oficio no. CE/014/14).

### V.1. Sujetos y Diseño del Estudio

Este trabajo de investigación es una continuación del estudio “Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *ABCA1* relacionados con colesterol-HDL en población sonoreense” realizado por Román-Pellegrini, 2014.

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal, sobre una población adulta sonoreense de tercera generación, de ambos sexos, residentes de la ciudad de Hermosillo, Sonora, México. Se formaron dos grupos de estudio, uno integrado por personas identificadas con la presencia de los polimorfismos R230C o R1587K del gen *ABCA1*, así como un grupo que no presentaba estos polimorfismos.

#### V.1.1. Tamaño de Muestra

El tamaño de muestra calculado para el estudio fue de 68 sujetos, formando dos grupos con 34 participantes cada uno. Para el cálculo se empleó la fórmula de comparación de medias para dos muestras independientes, utilizando un poder del estudio del 80 % y un nivel de confianza del 95 % (alfa= 0.05).

También se tomaron en cuenta las medias y desviaciones estándar de la actividad de la enzima paraoxonasa1. Para esto, se consideraron los datos publicados por Gamboa et al. (2008), utilizando los valores de  $175.1 \pm 88.6$  nmol/min/mL para actividad de la enzima en enfermos coronarios y  $258.2 \pm 148.4$  nmol/min/mL para los controles.

### **V.1.2. Criterios de Inclusión**

Para participar en el estudio los sujetos tuvieron que cumplir con los criterios de inclusión establecidos. Debieron ser personas adultas de cualquier sexo, que hubieran participado en el estudio previo “Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen *ABCA1* relacionados con colesterol-HDL en población sonoreense”. Cuyos resultados determinaron la presencia de dos polimorfismos R230C y R1587K del gen *ABCA1*, así como también los que no los presentaron. Otro de los criterios empleados fue que los sujetos debían ser sonorenses de tercera generación filial (F<sub>3</sub>), de acuerdo al Principio de Segregación (Primera Ley de Mendel), sin parentesco consanguíneo, aparentemente sanos y residentes de la ciudad de Hermosillo.

### **V.1.3. Criterios de Exclusión**

Se excluyeron del estudio a los sujetos que al momento de la evaluación estuvieran tomando medicamentos hipolipemiantes o tuvieran alguna enfermedad que pudiera alterar los lípidos sanguíneos como hígado o hipotiroidismo. Tampoco pudieron ser parte del estudio los sujetos que presentaron enfermedad renal, hepática y diabetes mellitus. En el caso de las mujeres, encontrarse en embarazo o lactancia. También, se excluyeron a quienes no completaron sus evaluaciones, o decidieran salir del estudio.

#### **V.1.4. Reclutamiento de los Sujetos de Estudio**

El reclutamiento de los sujetos de estudio se realizó de manera intencional no probabilística. Se contactó de nueva cuenta a los participantes del estudio de Román-Pellegrini (2014); los cuales son residentes de diversas colonias de la ciudad de Hermosillo, Sonora, así como de una zona suburbana de la ciudad (Ejido la Victoria). Al contactarlos se les extendió una invitación para participar en la nueva investigación y se les explicó detalladamente en qué consistía. Una vez que aceptaron participar, se les aplicó una breve encuesta clínica para obtener información que nos permitiera saber si en el momento cumplían con los criterios de inclusión preestablecidos para esta nueva investigación.

El cuestionario clínico consistió en recolectar información básica del sujeto así como información acerca del uso de medicamentos y la presencia de patologías como hipertensión, diabetes mellitus, hipotiroidismo y esteatosis hepática. En caso de que cumplieran con los requisitos se les dio a leer cuidadosamente la hoja de consentimiento informado, donde se indicaba en qué consistía el estudio y cuáles eran los procedimientos que se seguirían. Los que así lo decidieron y firmaron, les fue entregada una copia de dicho documento.

### **V.2. Evaluaciones Realizadas**

#### **V.2.1. Composición Corporal y Antropometría**

Se les realizaron mediciones de composición corporal y antropometrías a los participantes para identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

V.2.1.1. Porcentaje de grasa corporal. Para la medición de masa libre de grasa, masa grasa y porcentaje de grasa se utilizó un equipo de bioimpedancia eléctrica (BIA-101A, RJL Systems, Inc., MI. USA.), con una frecuencia simple de 50 kHz y



exactitud electrónica de  $\pm 0.5$  %. Se les pidió a los voluntarios que se acostaran en posición supina (con las manos a su costado, con las palmas hacia abajo y con sus piernas separadas). Posteriormente se limpió la superficie de la piel con etanol y se coloraron 4 electrodos, 2 se colocaron en dorso del pie derecho y 2 en la mano derecha con una distancia de 5 centímetros entre estos. Todas la mediciones se realizaron según la técnica de Lukasaki et al. (1985).

Para la obtención del porcentaje de grasa, se utilizó la formula adaptada para adultos mexicanos propuesta por Macias et al. (2007), y para la clasificación de exceso de grasa estos se tomó en cuenta lo propuesto por Bray et al. (1998) de  $>25$  % en hombres y  $>30$  % en mujeres.

V.2.1.2. Peso corporal. La medición del peso corporal se llevó a cabo por medio de una balanza electrónica digital (AND FU-150 KA1. A&D Co. Ltd. Japan) con capacidad de  $150 \pm 0.5$  kg. Se le pidió al sujeto que se colocara de pie sobre la balanza, descalzo y con la menor cantidad de ropa posible según el procedimiento propuesto por Jellife y Jellife (1989).

V.2.1.3. Talla. Para la medición de talla se utilizó un estadiómetro portátil (242 Digital Stadiometer, Seca, Alemania) con un alcance de  $2.11 \text{ m} \pm 1 \text{ mm}$ . Se le pidió al sujeto que se colocara de pie, descalzo en posición firme con las puntas de los pies ligeramente separadas y los talones unidos tocando la superficie vertical del estadiómetro. Así mismo, la cabeza y glúteos tocando la superficie vertical y la cabeza orientada en el plano de Frankfort. Posterior a esto se le solicitó al sujeto que realizara una inspiración profunda y al término de la exhalación se tomó la medición (Jellife y Jellife, 1989).

V.2.1.4. Índice de Masa Corporal (IMC). Una vez obtenidos los datos de peso y talla, se llevó a cabo el cálculo para la obtención del índice de masa corporal mediante la ecuación: peso (en kilogramos) dividido entre la talla (en metros) elevado al cuadrado ( $\text{kg}/\text{talla m}^2$ ). Posterior a esto, para la clasificación del IMC se utilizaron los puntos de corte establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2000).

V.2.1.5. Circunferencia de cintura. Para la medición de la circunferencia de cintura se utilizó una cinta métrica flexible e inelástica (Lafayette Instruments, USA). Durante la medición se le pidió al voluntario sentarse para colocar la cinta debajo de su espalda y después que se acostara para tomar la medición al nivel umbilical. Las lecturas se realizaron en el milímetro más próximo, estas mediciones se llevaron a cabo en el cuarto de composición corporal de CIAD (Ohrvall et al., 2000). Para la clasificación de los valores obtenidos se siguió lo estipulado por la OMS (2008).

## **V.2.2. Evaluaciones Clínicas y de Estilo de Vida**

De la misma manera, para la identificación de factores de riesgo cardiovascular, se realizó la evaluación clínica y de estilo de vida de los participantes en donde todas las mediciones bioquímicas se realizaron por duplicado y utilizando controles certificados.

V.2.2.1. Presión arterial. Se llevó a cabo la medición de la presión arterial con la ayuda de un monitor de presión arterial automático (HEM-7220, OMRON, USA). Se le pidió al sujeto que se sentara y se relajara por 15 minutos, se colocó el brazalete en el brazo derecho a la altura del corazón y se realizó la lectura. Tras 2 minutos de espera se repitió el procedimiento para obtener un promedio de las lecturas. La clasificación de los valores obtenidos se realizó de acuerdo a los lineamientos que marca el Programa Nacional de Educación sobre la Presión Arterial de Estados Unidos (NHLBI, 2003).

V.2.2.2. Evaluación dietaria. El contenido nutrimental de la dieta se determinó a través del método de cuestionarios de recordatorio de 24 horas. Se aplicaron dos cuestionarios no consecutivos (uno entre semana y otro en fin de semana). En estos recordatorios se les pidió a los entrevistados que señalaran el tipo y cantidad de alimentos que consumió durante las 24 horas previas a la entrevista (Linnuson et al., 1974; Lechting et al., 1976). Esto con la ayuda de modelos de

plástico y cartón, así como utensilios de cocina para identificar el peso y volumen de los alimentos consumidos. El tiempo de aplicación entre un recordatorio y otro fue de 1 – 2 semanas.

Una vez obtenidos los datos se obtuvo el peso en gramos y código de cada alimento para ser analizados individualmente en el software ESHA Food Processor II versión 10.3, 2008; este programa contiene la composición nutricional de los alimentos de Estados Unidos de América, así como también alimentos regionales que han sido analizados en el laboratorio de alimentos de la Coordinación de Nutrición del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. (CIAD) e incluidos en dicho programa (Grijalva et al., 1995; Martínez, 2010).

V.2.2.3. Evaluación de actividad física. La evaluación de la actividad física se llevó a cabo mediante diarios de actividad física donde se le pidió al sujeto que registrara la actividad realizada durante 3 días usando el método de registro de 3 días (Haggarty et al., 1997). Éstos consistieron en registrar cada 15 minutos la actividad física realizada hasta completar las 24 horas, incluyendo las horas que el sujeto duerme. Una vez obtenido el registro se clasificó dentro del rango de categorías de múltiplos del metabolismo basal (mMB) establecido por la FAO/OMS/UNU (2001), de acuerdo al sexo, edad y peso corporal de cada sujeto.

V.2.2.4. Análisis bioquímico clínico. Se tomaron dos muestras de sangre de la vena antecubital (5 mL cada una), después de un ayuno de 12 a 14 horas. A los pacientes se les pidió que antes de la toma de muestra no fumaran, ni realizaran ejercicio, asimismo, se les pidió que el día anterior su cena fuera baja en grasa y lácteos. Las muestras se colectaron en tubos Vacutainer® con anticoagulante EDTA para la obtención de plasma, se centrifugaron a 2400 rpm por 20 minutos a 4 °C (CS-6R Centrifuge, Beckman Coulter Inc., CA, USA). Para la obtención del suero se emplearon tubos Vacutainer® con separador de suero y se centrifugaron a 3000 rpm por 20 minutos a 4 °C. Posterior a la centrifugación el suero y el plasma se guardaron en tubos independientes y se almacenaron en

un ultra congelador (So-Low, Environmental Equipment, Ohio, USA) a  $-70^{\circ}$  C hasta su análisis.

V.2.2.5. Glucosa. Para la medición de la glucosa en ayuno se utilizó el método colorimétrico de glucosa oxidasa GOD-PAP con un juego de reactivos comercial (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). El cual se basa en la técnica de Trinder (1969). En cuanto a la clasificación de los valores obtenidos, se consideró la glucosa elevada en ayuno con un valor mayor o igual a 100 mg/dL, de acuerdo a lo estipulado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2015).

V.2.2.6. Insulina. La determinación de la insulina se llevó a cabo a través de un inmunoensayo enzimático (ELISA) de fase sólida de dos puntos mediante el kit comercial *Insulin ELISA* (Grupo Mexlab, Jalisco, México). Éste se basó en la técnica de sándwich directa en la que dos anticuerpos monoclonales son dirigidos contra determinantes antigénicas separadas de la molécula de insulina. Durante la incubación, la insulina de la muestra reaccionó con los anticuerpos anti-insulina conjugados a la enzima peroxidasa de rábano picante (HRP) y con los anticuerpos anti-insulina ligados con los pocillos de microtitración. Mediante un paso de lavado de la muestra se elimina el anticuerpo no unido con la enzima HRP y el que sí se unió se detectó por una reacción con el sustrato 3, 3', 5, 5'-tetrametilbencidina (TMB). La reacción se detuvo añadiendo ácido para dar un punto final colorimétrico que se leyó después de 15 minutos a través de un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm. Las concentraciones obtenidas se consideraron normales cuando resultaron  $< 16.7 \mu\text{U/ml}$  según lo establecido por Ascaso et al. (2001) para población no diabética.

V.2.2.7. Resistencia a la insulina. A partir de las concentraciones de glucosa e insulina se calculó la resistencia a la insulina mediante la ecuación de HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).  $\text{HOMA-IR} = \text{Insulina en ayuno } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa en ayuno (mmol/L)} / 22.5$  (Matthews et al., 1985). Se definió como insulinoresistencia a los valores de HOMA-IR  $> 3.8$  de acuerdo al punto de corte reportado por Ascaso et al. (2001) para población no diabética.

V.2.2.8. Perfil de lípidos. El colesterol total se midió por el método enzimático colorimétrico CHOD/PAP (Roche Diagnostics, Manheim, Alemania), con la técnica descrita por Allain et al. (1974) y utilizando sueros comerciales certificados. Los triglicéridos se analizaron por el método enzimático GPO-PAP (Roche Diagnostics, Manheim, Alemania). Por su parte, el HDL-C se determinó enzimáticamente por medio de un juego de reactivos comerciales (Roche Diagnostics, Manheim, Alemania). Ésta fracción del colesterol se midió en el sobrenadante después de la precipitación de las lipoproteínas conteniendo Apo-B mediante la técnica descrita por Warnick et al (1982). Además, las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se determinaron a través del cálculo matemático de Friedewald et al. (1972):

$$C_{LDL} = C_{\text{plasma}} - C_{\text{HDL}} - TG/5$$

Para cada análisis se utilizaron curvas estándar y sueros control certificados (Sigma Diagnostics, Missouri, USA), así como un multicalibrador (C.E.F.A.S.) (Roche Diagnostics, Manheim, Alemania), además, todas las pruebas se realizaron por duplicado. Por último, para la clasificación del perfil de lípidos se emplearon los puntos de corte establecidos por el programa Nacional de Colesterol en Estados Unidos (NCEP, ATP III) (NCEP, 2002).

V.2.2.9. LDL Oxidadas. Para la detección y cuantificación de las LDLOx se utilizó un ELISA indirecto. Este ensayo determinó directamente los autoanticuerpos humanos hacia la forma oxidada de LDL en suero (Anti-LDLOx). El procedimiento involucró una microplaca recubierta con LDL oxidada-Cu<sup>2+</sup> como antígeno, en la cual, al agregar el suero de los sujetos de estudio, si se encontraban presentes los autoanticuerpos, estos quedaban ligados a la LDL oxidada-Cu<sup>2+</sup>. Posterior a lavado, se agregó un anticuerpo específico anti-IgG de humano conjugado con peroxidasa para detectar la presencia de autoanticuerpos ligados. Los conjugados que no se encontraban ligados fueron retirados a través de un lavado, posteriormente se agregó TMB a los pocillos como un sustrato cromogénico. La cuantificación de las IgG específicas en la muestra se realizó por un cambio de

color catalizado por la enzima, detectable en un lector de ELISA a 450 nm. La intensidad del color obtenida fue directamente proporcional a la concentración de autoanticuerpos en la muestra. La concentración de IgG en la muestra fue cuantificada en mili unidades por mililitro (mU/mL) usando una curva estándar. Todos los reactivos y materiales fueron suministrados por el kit oLAB (ALPCO, Salem, NH, USA).

V.2.2.10. Actividad de PON1. Se determinó la actividad de la enzima PON1 mediante un juego de reactivos comerciales arilesterasa/paraoxonasa (ZeptoMetrix Corpotarion, NY, USA). Este ensayo enzimático consistió en la degradación del compuesto fenilo acetato a fenol. El rango de formación de fenol fue monitoreado por el incremento en la absorbancia a 270 nm con un espectrofotómetro UV-visible (Genesys 10uv, Wisconsin, USA) a 25 °C. El reactivo de trabajo consistió en 20 mM de búfer Tris/HCl, pH de 8.0, 1 mM de CaCl<sub>2</sub> y como sustrato 4 mM de fenilacetato. Se agregaron las muestras diluidas en el búfer al 1:3 y se registró el cambio en la absorbancia después de un tiempo lag de 20 segundos. Una unidad de actividad arilesterasa fue igual a 1 μM de fenol formado por minuto. La actividad de se expresó en kU/L, basada en el coeficiente de extinción del fenol de 1310 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> a 270 nm, 8.0 de pH y 25 °C. Las pruebas blancos que contenían agua fueron utilizadas para corregir la hidrólisis no enzimática. Se incluyó un estándar de PON 1 purificada contenido en el juego de reactivos y las pruebas se realizaron por duplicado.

V.2.2.11. Concentración de PON1. La concentración de la paraoxonasa 1 se cuantificó a través de un ELISA tipo sándwich usando el kit *Human Serum Paraoxonase 1 (PON1) ELISA Kit* (Aviscera Bioscience, Inc., CA, USA). El kit contenía una microplaca pre cubierta con un anticuerpo específico para PON1 de humanos. El anticuerpo de captura se pudo unir a la PON1 de humanos tanto en la solución estándar como en las muestras.

El procedimiento fue el siguiente, después de lavar la microplaca de cualquier sustancia que no estuviera unida, se añadió un anticuerpo anti PON1 humana a los pocillos. Posterior a esto, se realizó otro lavado de la microplaca y se añadió anti igG de conejo conjugado con la enzima HRP. Después de un último lavado para remover cualquier enzima que no estuviera ligada, se añadió sustrato TMB a cada pocillo y se mostró un cambio de color directamente proporcional a la cantidad de PON1 unida a las soluciones estándar y muestras. La reacción enzima-sustrato fue detenida tras añadir una solución de ácido clorhídrico y el cambio en el color fue medido a través de un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm después de 15 minutos.

### V.3. Análisis Estadístico

Primero se verificó la normalidad de los datos, se realizó estadística descriptiva para evaluar las características generales de la población de los cuales se calcularon los promedios  $\pm$  la desviación estándar para datos normales. Para los datos no normales se calcularon las medianas o intercuartiles. Para la comparación entre los grupos de estudio se utilizó la prueba de T de Student para dos muestras independientes. En el caso de las variables no normales se utilizó la prueba de U de Mann Whitney.

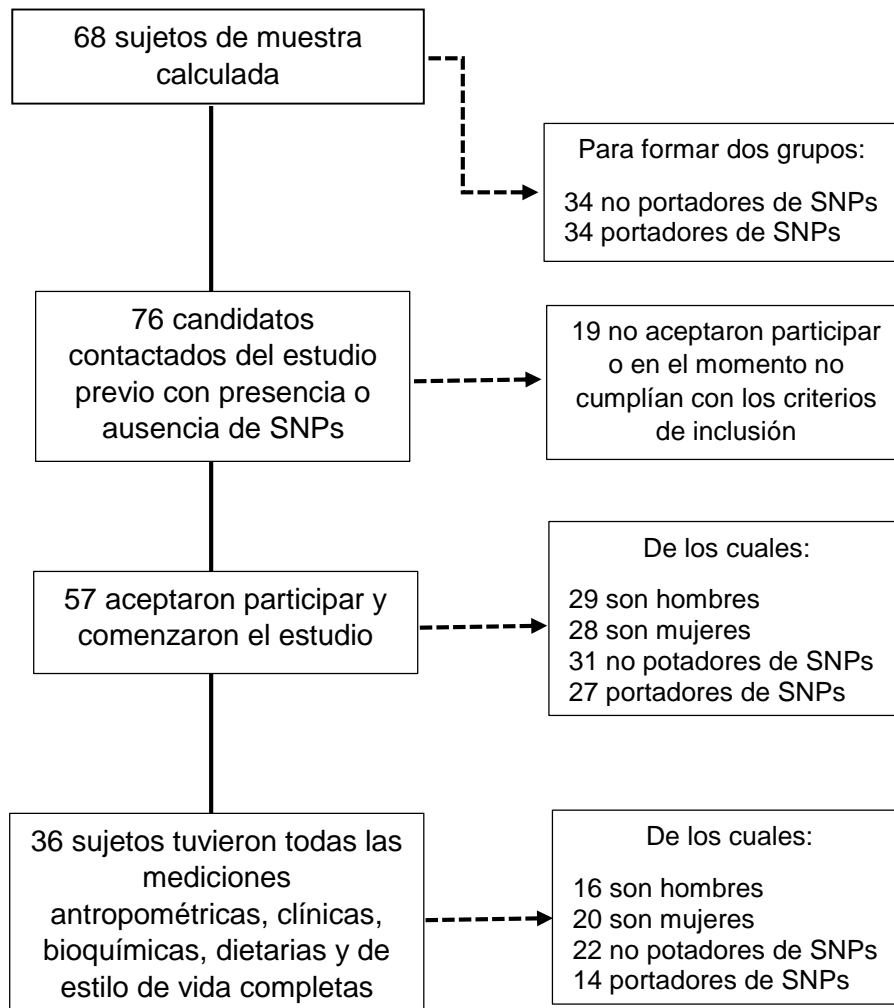
Para determinar la asociación entre la oxidación de LDL y la concentración y actividad de la enzima paraoxonasa 1 se realizó una regresión lineal múltiple donde se consideró la oxidación de LDL como variable dependiente, la actividad y concentración de PON1 como variable independiente. Dentro del modelo se incluyeron la edad, sexo, IMC, presión arterial, actividad física, componentes de la dieta y tabaquismo como variables de ajuste. Los datos fueron analizados en el software estadístico NCSS versión 2007 (Number Cruncher Statistical System for Windows, Kaysville, Utah); considerando significancia estadística con una  $p < 0.05$ .

## VI. RESULTADOS

La presente investigación se basó en la búsqueda de 76 sujetos de estudio que participaron en una investigación previa a ésta, en la cual se determinó si los sujetos tenían presencia o no de los polimorfismos R230C y R1587K del gen *ABCA1*. El tamaño de muestra calculado para la presente investigación fue de 68 sujetos, con los cuales se formarían dos grupos de estudio, cada uno con 34 participantes (un grupo formado por personas portadoras de cualquiera de los dos SNPs R230C y R1587K y el otro con no portadoras de estos SNPs). Sin embargo, al momento de contactarlos no todos cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos, o no aceptaron participar, por lo que la presente investigación contó con la participación de 57 voluntarios (29 hombres y 28 mujeres) de los cuales, 26 presentaban alguno de los dos SNPs y 31 no eran portadores (Figura 1).

De los 57 participantes se obtuvo el total de muestras sanguíneas, sin embargo los kits de reactivos empleados para los biomarcadores de interés (LDL<sub>ox</sub>, concentración y actividad de PON1) no lograron detectar su presencia en 18 participantes debido a la presencia de muestras lipémicas o hemolizadas que interfirieron con la lectura. Además de esto, 3 personas no cumplieron con las entrevistas dietarias y de actividad física. Así, del total de sujetos planteados inicialmente, logramos obtener todas las mediciones en 36 personas, número que finalmente conformó nuestro tamaño de muestra. La Figura 1 esquematiza con detalle la disminución del tamaño de muestra planteado originalmente.





**Figura 1.** Selección de la muestra

## VI.1. Análisis de Diferencias en las Características Antropométricas, de Composición Corporal, Clínicas, Dietarias y Bioquímicas Según la Presencia o Ausencia de Polimorfismos (R230C y R1587K) del Gen *ABCA1*

Del total de personas previamente genotipificadas para los polimorfismos de interés que aceptaron participar en el estudio ( $n = 57$ ), el 45.6 % presentaron alguno de los dos SNPs del gen *ABCA1*; 8.8% tuvieron el polimorfismo R230C y 38.6% el polimorfismo R1587. En el Cuadro 1 se muestra el análisis de las variables antropométricas, clínicas y de estilo de vida según su genotipo. Los resultados muestran que los portadores de polimorfismo tuvieron mayor circunferencia de cintura y masa libre de grasa que los no portadores ( $p < 0.05$ ).

En el Cuadro 2 se muestran los resultados obtenidos del análisis de las variables bioquímicas. Como se puede observar, no se detectaron diferencias significativas entre portadores y no portadores de polimorfismos en ninguno de los biomarcadores estudiados ( $p > 0.05$ ). A pesar de que los portadores de polimorfismos presentaron valores ligeramente superiores en glucosa, insulina, HOMA, CT y LDL-C, estadísticamente no hubo diferencia significativa ( $p > 0.05$ ). De igual forma, se observó una tendencia de los portadores de SNPs a tener mayor concentración de triglicéridos y VLDL-C sanguíneos ( $p > 0.05$ ).

La presencia de dislipidemias en esta población también fue analizada en función de la presencia o ausencia de los polimorfismos (Cuadro 3). Los hallazgos determinaron que las dislipidemias más frecuentes en el total de los sujetos ( $n = 57$ ) fueron los niveles bajos de HDL-C en un 67 %, así como también concentraciones elevadas de triglicéridos y VLDL-C en un 26 %. Además, no se observaron diferencias ( $p > 0.05$ ) en estos parámetros entre portadores y no portadores de polimorfismos.

**Cuadro 1.** Evaluación de las características antropométricas y de estilo de vida de los participantes entre portadores y no portadores de los polimorfismos (SNPs) R230C y R1587K.

Parámetro	Total (n= 57)	No portadores (n= 31)	Portadores de SNPs (n= 26)	p
<b>Edad</b> (años)	38.70 ± 10.82 (21 – 61)	38.93 ± 11.24 (21 – 60)	38.42 ± 10.51 (24 – 61)	0.8
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	28.16 ± 4.76 (20.26 – 43.42)	27.22 ± .80 (20.26 – 33.69)	29.27 ± 5.57 (21.5 – 43.42)	0.1
<b>Circunferencia de cintura</b> (cm)	91* [84.25 – 98.55]	89* [82 – 96]	94.6* [87.5 – 104.07]	0.05**
<b>Masa libre de grasa</b> (kg)	53.32 ± 13.10 (31.61 – 90.12)	50.23 ± 12.85 (31.61– 76.26)	57.02 ± 12.64 (38.15 – 90.12)	0.05
<b>Masa grasa</b> (kg)	25.54* [20.62 – 30.28]	24.24* [20.21 – 28.26]	26.36* [21.18 – 33.44]	0.2**
<b>Grasa</b> (%)	33.17 ± 8.83 (13.08 – 50.23)	33.44 ± 8.35 (19.15 – 50.23)	32.85 ± 9.53 (13.08 – 48.25)	0.8
<b>PAS</b> (mmHg)	114.31 ± 15.66 (81.5 – 151.5)	112.20 ± 16.54 (81.5 – 151.5)	116.82 ± 14.46 (98 – 147)	0.2
<b>PAD</b> (mmHg)	76.5* [70.75 – 84]	76.5* [70.5 – 82]	79.5* [71.5 – 85.37]	0.2**
<b>AF</b> (mMB)	1.65* [1.54 – 1.77]	1.65* [1.54 – 1.73]	1.65* [1.52 – 1.80]	0.7**
<b>Tabaquismo</b> (cigarros/día)	0.46 ± 1.54 (0 – 10)	0.18 ± 0.58 (0 – 2.5)	0.80 ± 2.17 (0 – 10)	0.1**
<b>Alcohol</b> (mL/día)	66.66* [0 – 253.56]	41.41* [0 – 152.14]	71* [5 – 304.28]	0.3**

Media ± desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante prueba de T-Student para muestras independientes y \*\*U de Mann-Whitney para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; AF, actividad física.

**Cuadro 2.** Evaluación de diferencias en los marcadores bioquímicos de los participantes del estudio entre portadores y no portadores de los polimorfismos (SNPs) R230C y R1587K.

Parámetro	Total (n= 57)	No portadores (n= 31)	Portadores de SNPs (n= 26)	<i>p</i>
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	89.78 ± 10.74 (72.22 – 116.43)	88.15 ± 10.38 (72.22 – 113.71)	91.71 ± 11.05 (73.04 – 116.43)	0.2
<b>Insulina</b> (µUI/mL)	4.80* [3.95 – 5.91]	4.77* [3.76 – 5.74]	5.02* [4.23 – 6.10]	0.3**
<b>HOMA-IR</b>	1.11* [0.84 – 1.37]	1.00* [0.82 – 1.37]	1.14* [0.93 – 1.40]	0.3**
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	178.23 ± 32.78 (91.1 – 254.80)	174.68 ± 29.54 (125.02 – 236.02)	182.45 ± 36.41 (91.1 – 254.80)	0.3
<b>LDL-C</b> (mg/dL)	105.34 ± 27.28 (51.53 – 167.66)	104.11 ± 28.57 (51.53 – 161.62)	106.82 ± 26.14 (56.81 – 167.66)	0.7
<b>HDL-C</b> (mg/dL)	39.44 ± 7.35 (25.01 – 61.49)	39.49 ± 7.07 (25.01 – 59.48)	39.37 ± 7.82 (26.01 – 61.49)	0.9
<b>VLDL-C</b> (mg/dL)	27.95* [21.54 – 40.51]	25.2* [20.46 – 38.85]	33.6* [23.93 – 41.85]	0.08**
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	139.77* [107.7 – 202.57]	126* [102.3 – 194.25]	168* [119.66 – 209.25]	0.08**

Media ± desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante prueba de T-Student para muestras independientes y \*\*U de Mann-Whitney para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina; VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

**Cuadro 3.** Análisis de la presencia de alteraciones en parámetros clínicos de riesgo cardiovascular (CV) por presencia o ausencia de SNPs (R230C y R1587K).

Parámetro	Riesgo CV	Total n (%)	No portadores de SNPs n (%)	Portadores de SNPs n (%)	p
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	≥ 200	12 (21)	6 (19)	6 (23)	0.73
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	≥ 200	15 (26)	6 (19)	9 (35)	0.19
<b>VLDL-C (mg/dL)</b>	≥ 40	15 (26)	6 (19)	9 (35)	0.19
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	≤ 50, ≤ 40	38 (67)	20 (65)	18 (69)	0.70
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	≥ 130	10 (18)	5 (16)	5 (19)	0.75
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	≥ 100	9 (16)	5 (16)	4 (15)	0.93
<b>HOMA-IR</b>	≥ 3.8	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0.35

Diferencias entre proporciones para dos muestras independientes ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad. HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina.

En la evaluación dietaria participaron solo 54 sujetos de estudio ya que 3 de ellos no pudieron continuar por cambio de residencia. En el análisis efectuado para este caso, no se encontró diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) en función de la presencia o no de los polimorfismos (Cuadro 4). Además, en los resultados obtenidos, observamos que del total de kcal consumidas el 16.77 % provino de proteína, 49.32 % de carbohidratos y 33.23 % de grasas. En general, la mayor parte de la grasa consumida proviene de las grasas saturadas (11.45%), seguida en orden por las monoinsaturadas (9.53 %) y polinsaturadas (3.55 %). Es importante mencionar la presencia en la dieta de los ácidos grasos trans (1.43 % del total de la energía consumida), los cuales se encontraron por encima de la recomendación de <1 % establecida por la OMS (2000).

**Cuadro 4.** Distribución del consumo de la energía dietaria proveniente de los principales macronutrientes de la dieta de los sujetos de estudio según la presencia o no de SNPs

Nutriente	Total n = 54	No portadores n = 30	Portadores de SNPs n = 24	p
Energía (Kcal)	2048* [1630.9 - 2756.75]	2020* [1480.9 - 2707.60]	2068.45* [1705.50 - 2897.10]	0.3**
Proteínas (%)	16.77 ± 4.22 (10.02 - 24.71)	17.24 ± 4.45 (10.02 - 24.08)	16.18 ± 3.93 (10.03 - 24.71)	0.3
Carbohidratos (%)	49.32 ± 8.06 (29.69 - 65.79)	49.17 ± 9.01 (29.69 - 65.79)	49.52 ± 6.88 (35.49 - 61.69)	0.8
Fibra	22.54 ± 8.24 (6.79 - 45.61)	20.84* [14.59 - 25.24]	23.6* [17.63 - 28.58]	0.5**
Soluble	3.09* [2.45 - 5.50]	3.09* [2.64 - 5.25]	3.33* [2.40 - 6.15]	0.8**
Insoluble	9.52 ± 4.49 (1.52 - 24.12)	8.91* [6.34 - 11.67]	9.19* [5.41 - 13.81]	0.9**
Grasas (%)	33.23 ± 5.57 (21.86 - 48.23)	32.51 ± 6.12 (21.86 - 47.41)	34.13 ± 5.10 (25.56 - 48.23)	0.2
Saturadas (%)	11.45* [9.68 - 13.76]	11.31* [9.35 - 14.00]	11.54* [9.75 - 13.64]	0.7**
Mono-insaturadas (%)	9.53 ± 2.87 (1.91 - 16.81)	9.09 ± 2.67 (3.68 - 16.81)	10.08 ± 3.06 (1.91 - 15.81)	0.2
Poli-insaturadas (%)	3.55* [2.85 - 4.65]	3.57 ± 1.18 (1.47 - 7.19)	4.10 ± 1.61 (0.99 - 7.55)	0.1
Omega 3 (%)	0.41* [0.31 - 0.71]	0.39* [0.27 - 0.67]	0.49* [0.34 - 0.78]	0.3**
Omega 6 (%)	2.61* [1.92 - 3.26]	2.47* [1.64 - 3.22]	3.04* [2.37 - 3.50]	0.06**
Ácidos grasos trans (%)	1.43* [0.71 - 2.06]	1.45* [0.97 - 1.91]	1.24* [0.55 - 2.73]	0.7**
Ác. eláídico (%)	0.16* [0 - 0.30]	0.17* [0 - 0.35]	0.11* [0 - 0.21]	0.4**
Ác. linoeláídico (%)	0.38* [0.10 - 0.63]	0.49* [0.28 - 0.63]	0.32* [0 - 0.79]	0.1**
Ác. vaccénico (%)	0* [0 - 0.34]	0* [0 - 0.41]	0* [0 - 6.46]	0.5**
Colesterol (mg)	309.77* [164.17 - 439.11]	258.85* [153.25 - 422.88]	329.07* [216.58 - 463.06]	0.3**

Media ± desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante prueba de T-Student para muestras independientes y \*\*U de Mann-Whitney para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* Ác. eláídico, ácido eláídico; Ác. linoeláídico, ácido linoeláídico; Ác. Vaccénico, ácido vaccénico.

VI.2. Nivel de Oxidación de LDL en Portadores y no Portadores de los SNPs R230C y R1587K del Gen *ABCA1* y su Asociación con la Concentración y Actividad de PON1

La hipótesis de esta investigación plantea que las personas que presentan los polimorfismos R230C y R1587K del gen *ABCA1* tienen una mayor concentración de anticuerpos anti-LDLOx respecto a las personas que no los presentan. Los resultados que se presentan en el Cuadro 5, muestran que la hipótesis planteada se rechazó al no existir diferencias entre los niveles de anticuerpos anti-LDLOx, así como tampoco en la concentración y actividad de la paraoxonasa 1 ( $p > 0.05$ ).

Otro aspecto incluido en la hipótesis de la presente investigación fue que la concentración y la actividad de la enzima PON1 mostraba una asociación inversa con la oxidación de LDL; asociación que tampoco se encontró ( $p > 0.05$ ) como se muestra en el Cuadro 6.

**Cuadro 5.** Evaluación de diferencias en la concentración de anticuerpos anti-LDLOx y concentración y actividad de la enzima paraoxonasa 1 entre portadores y no portadores de los polimorfismos (SNPs) R230C y R1587K

Parámetro	Total (n= 36)	No portadores (n= 22)	Portadores de SNPs (n= 14)	<i>p</i>
<b>Anti-LDLOx</b> (mU/mL)	540.37 ± 424 (54.43 – 1528.85)	543.25 ± 397.37 (54.43 – 1402.15)	535.84 ± 478.43 (61.86 – 1528.85)	0.5
<b>Concentración PON1</b> (ng/mL)	21.64 ± 12.42 (0.52 – 52.42)	22.38 ± 12.73 (2.26 – 49.54)	20.49 ± 12.30 (0.52 – 52.42)	0.7
<b>Actividad PON1</b> (kU/L)	53.33 ± 11.87 (22 – 69)	51.90 ± 12.93 (22 – 68)	55.57 ± 10.03 (41 – 69)	0.2

Media ± desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). Diferencia entre grupos mediante prueba de T-Student para muestras independientes ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* Anti-LDLOx, anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Concentración PON1, Concentración de paraoxonasa 1; Actividad PON1, Actividad de paraoxonasa 1.

**Cuadro 6.** Asociación de anticuerpos anti-LDLOx con la concentración y actividad de la enzima paraoxonasa 1 en el total de la población y estratificado por presencia de polimorfismos (R230C y R1587K) del gen *ABCA1*.

<b>Población estudiada</b>	<b>Coefficiente de regresión crudo (<math>\beta</math>)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Coefficiente de regresión ajustado (<math>\beta</math>)*</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Coefficiente de regresión ajustado (<math>\beta</math>**</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Total</b>						
Concentración PON1	0.007	0.589	0.003	0.793	0.004	0.779
Actividad PON1	0.009	0.475	0.009	0.471	0.016	0.284
<b>Personas con polimorfismos</b>						
Concentración PON1	0.020	0.403	0.025	0.381	0.040	0.447
Actividad PON1	0.0005	0.987	0.0007	0.982	0.027	0.658
<b>Personas sin polimorfismos</b>						
Concentración PON1	-0.002	0.893	-0.004	0.779	-0.009	0.640
Actividad PON1	0.015	0.302	0.013	0.334	0.015	0.407

Análisis de regresión lineal simple y múltiple. \*Ajustado por edad. \*\*Ajustado por edad, consumo de: vitamina C, vitamina E, grasa saturada, grasa monoinsaturada y energía.



### VI.3. Modelos de Predicción que Podrían Explicar la Variabilidad en los Niveles de Anticuerpos Anti-LDLOx, así Como de la Actividad y Concentración de PON1

Para explicar si alguna de las variables estudiadas explica la variabilidad en los niveles de anticuerpos anti-LDLOx así como de la actividad y concentración de la enzima PON1, se realizaron análisis de regresión lineal múltiple en donde se incluyeron todas las variables estudiadas. Lo anterior se realizó estratificando por la presencia o ausencia de SNPs. En los Cuadros 7, 8 y 9 se muestran los resultados obtenidos y las variables incluidas en el mejor modelo de predicción encontrado.

En el Cuadro 7 se puede observar el modelo de predicción obtenido para los niveles de anticuerpos anti LDLOx, tanto en portadores como en no portadores de SNPs, el cual no resultó ser significativo ( $p > 0.05$ ). Es decir, las variables que más se acercaron a explicar el comportamiento de los anticuerpos anti LDLOx no logran que el modelo sea significativo.

**Cuadro 7.** Modelo predictor de la variabilidad en la concentración de anticuerpos anti-LDLOx en función de variables dietarias y bioquímicas en personas con y sin polimorfismos.

<u>Personas con polimorfismos</u>			<u>Personas sin polimorfismos</u>		
<b>Variables predictoras en el modelo</b>	<b>Coefficiente de regresión (<math>\beta</math>)</b>	<b><math>p</math></b>	<b>Variables predictoras en el modelo</b>	<b>Coefficiente de regresión (<math>\beta</math>)</b>	<b><math>p</math></b>
Glucosa (mg/dL)	-0.69	0.73	Energía (Kcal)	-0.67	0.12
Insulina ( $\mu$ UI/mL)	0.62	0.90	HDL-C (mg/dL)	-0.03	0.13
PAS (mmHg)	-0.02	0.04	Vitamina C (mg/día)	-0.09	0.04
			Vitamina E (mg/día)	-0.71	0.05
<b>R<sup>2</sup>= 0.15</b>	<b>p= 0.63</b>		<b>R<sup>2</sup>= 0.39</b>	<b>p= 0.06</b>	

Análisis de regresión lineal múltiple. Abreviaturas: PAS, presión arterial sistólica.

Para la concentración de PON1 en personas portadoras de SNPs se obtuvo un modelo en el que la energía de la dieta, los anticuerpos anti LDLOx, la vitamina C y la vitamina E parecen explicar en un 76% de la variabilidad en la concentración de esta enzima ( $R^2= 0.76$ ,  $p= <0.01$ ). Además, estas mismas variables en conjunto con el ácido linoelaídico y el colesterol de la dieta explican un 71 % de la variabilidad en la concentración de PON1 en no portadores ( $R^2= 0.71$ ,  $p= <0.01$ ). En el Cuadro 8 se presentan los mejores modelos encontrados para cada caso.

**Cuadro 8.** Modelo predictor de la variabilidad en la concentración de la enzima paraoxonasa 1 en función de variables dietarias y bioquímicas en personas con y sin polimorfismos.

<u>Personas con polimorfismos</u>			<u>Personas sin polimorfismos</u>		
<b>Variables predictoras en el modelo</b>	<b>Coefficiente de regresión (<math>\beta</math>)</b>	<b><math>p</math></b>	<b>Variables predictoras en el modelo</b>	<b>Coefficiente de regresión (<math>\beta</math>)</b>	<b><math>p</math></b>
Energía( Kcal)	-18.99	0.08	Energía (Kcal)	7.77	0.30
Anti-LDLOx (mU/mL)	5.02	0.03	Colesterol (mg)	8.16	0.05
Vitamina C (mg/día)	2.5	<0.01	Vitamina C (mg/día)	1.37	0.02
Vitamina E (mg/día)	-7.99	0.06	Vitamina E (mg/día)	-8.51	0.06
			Anti-LDLOx (mU/mL)	2.83	0.30
			Ácido linoelaídico (g)	-21.21	<0.01
<b><math>R^2= 0.76</math></b>	<b><math>p= &lt;0.01</math></b>		<b><math>R^2= 0.71</math></b>	<b><math>p= &lt;0.01</math></b>	

Análisis de regresión lineal múltiple. *Abreviaturas:* Anti-LDLOx, anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

En cuanto a la actividad de PON1 en personas portadoras de SNPs se obtuvo un modelo en el que factores dietarios (energía, fibra, grasa mono-insaturada, vitamina E) y factores bioquímicos (colesterol total y HDL) explican un 77% de su actividad ( $R^2= 0.77$ ,  $p= 0.04$ ). Mientras que en las personas no portadoras el modelo obtenido nos indicó que la energía consumida, la grasa saturada, los anticuerpos anti LDLOx y el sexo explican un 48 % la actividad de PON1 ( $R^2= 0.48$ ,  $p= <0.01$ ) (Cuadro 9).

**Cuadro 9.** Modelo predictor de la variabilidad en la actividad de la enzima paraoxonasa 1 en función de variables dietarias y bioquímicas en personas con y sin polimorfismos.

<u>Personas con polimorfismos</u>			<u>Personas sin polimorfismos</u>		
<b>Variables predictoras en el modelo</b>	<b>Coeficiente de regresión (<math>\beta</math>)</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Variables predictoras en el modelo</b>	<b>Coeficiente de regresión (<math>\beta</math>)</b>	<b><i>p</i></b>
Energía( Kcal)	-48.33	0.02	Energía (Kcal)	27.28	0.14
Fibra (g)	29.01	0.05	Grasa saturada (g)	-25.11	<0.01
Grasa mono-insaturada (g)	53.02	0.01	Anti-LDLOx (mU/mL)	2.24	0.44
Vitamina E (mg/día)	-21.01	0.04	Sexo	3.31	0.71
Colesterol total (mg/dL)	0.30	0.02			
HDL-C (mg/dL)	-0.97	0.06			
<b><math>R^2= 0.77</math></b>	<b><math>p= 0.04</math></b>		<b><math>R^2= 0.48</math></b>	<b><math>p= 0.01</math></b>	

Análisis de regresión lineal múltiple. *Abreviaturas:* Anti-LDLOx, anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad oxidadas.

#### VI.4. Análisis de Variables Bioquímicas en Función de la Estratificación de los Valores de Concentración y Actividad de la Enzima PON1 en Personas con y sin la Presencia de los Polimorfismo R230C y R1587K del Gen *ABCA1*.

Por último y de manera adicional, se decidió realizar un análisis para determinar cómo se comportaban las variables bioquímicas y clínicas en función de la concentración y actividad de PON1 en personas con y sin la presencia de los SNPs R230C y R1587K del gen *ABCA1* (Cuadros 10, 11, 12 y 13). La estratificación de los niveles de concentración y actividad de PON1 se realizó tomando en cuenta el valor promedio obtenido en cada caso y luego considerando valores por debajo o por arriba de esta cifra promedio.

En personas con presencia de SNPs no se encontraron diferencias ( $p > 0.05$ ) en ninguno de los parámetros evaluados conforme a la concentración de PON1. Sin embargo pudimos observar una tendencia a tener mayores niveles de triglicéridos y VLDL-C cuando la concentración de PON1 es baja (Cuadro 10). Por otro lado, en las personas que no presentaban alguno de los SNPs tampoco se observaron diferencias entre los niveles de concentración de PON1 ( $p > 0.05$ ) (Cuadro 11).

De acuerdo a la estratificación de los niveles de la actividad de PON1 no se observaron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) entre los parámetros evaluados tanto en personas con SNPs como las que no los presentaban (Cuadros 12 y 13). Sin embargo, en ambos casos se observó una tendencia en un aumento de la presión sistólica cuando la actividad de PON1 era alta. Además, en las personas sin SNPs los niveles de triglicéridos tendieron a ser mayores cuando la actividad era alta.

**Cuadro 10.** Evaluación de marcadores bioquímicos en personas con la presencia de SNPs del gen *ABCA1* (R230C y R1587K) en relación a la concentración de PON1.

Parámetro	Grupos por niveles de concentración de PON1 (ng/mL)		p
	Baja ( $\leq 22$ ) n= 9	Alta ( $>22$ ) n= 5	
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	89.05 $\pm$ 7.50 (73.40 – 97.16)	91.86 $\pm$ 12.81 (73.99 – 106.38)	0.60
<b>Insulina</b> ( $\mu$ UI/mL)	5.18 $\pm$ 1.53 (3.64 – 8.24)	7.51 $\pm$ 3.48 (3.42 – 12.02)	0.10
<b>HOMA-IR</b>	1.14 $\pm$ 0.35 (0.75 – 1.83)	1.74 $\pm$ 0.90 (0.62 – 2.89)	0.21
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	179.61 $\pm$ 32.78 (125.50 – 239.74)	194.27 $\pm$ 19.92 (161.18 – 209)	0.38
<b>LDL-C</b> (mg/dL)	103.33 $\pm$ 31.91 (56.81 – 167.66)	120.07 $\pm$ 16.68 (101.14 – 136.21)	0.30
<b>HDL-C</b> (mg/dL)	39.88* [35.57 – 45.41]	42.98* [39.32 – 43.97]	0.46**
<b>VLDL-C</b> (mg/dL)	35.26 $\pm$ 10.54 (12.81 – 46.60)	25.45 $\pm$ 7.09 (15.27 – 32.91)	0.08
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	176.32 $\pm$ 52.72 (64.05 – 233)	127. $\pm$ 35.45 (76.35 – 164.58)	0.08
<b>Anti-LDLOx</b> (mU/mL)	402.84 $\pm$ 376.93 (61.86 – 1187.84)	775.26 $\pm$ 590.17 (196.13 – 1528.85)	0.17
<b>Actividad PON1</b> (kU/L)	54.44 $\pm$ 9.69 (41 – 67)	57.6 $\pm$ 11.45 (42 – 69)	0.59
<b>PAS</b> (mmHg)	116.05 $\pm$ 10.16 (105.5 – 138)	121.8 $\pm$ 17.31 (99 – 141.5)	0.44
<b>PAD</b> (mmHg)	80.55 $\pm$ 4.36 (73 – 85)	83.4 $\pm$ 16.39 (64.5 – 106)	0.72

Media  $\pm$  desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante ANOVA de una vía y \*\*Kruskal-Wallis para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina; VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Anti-LDLOx, anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Actividad PON1, actividad de paraoxonasa1; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

**Cuadro 11.** Evaluación de marcadores bioquímicos en personas sin la presencia de SNPs del gen *ABCA1* (R230C y R1587K) en relación a la concentración de PON1.

Parámetro	Grupos por niveles de concentración de PON1 (ng/mL)		p
	Baja ( $\leq 22$ ) n= 9	Alta ( $>22$ ) n= 13	
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	91.50 $\pm$ 11.64 (78.48 – 113.71)	85.35 $\pm$ 8.35 (72.22 – 100.35)	0.16
<b>Insulina</b> ( $\mu$ UI/mL)	5.74* [3.69 – 8.33]	4.77* [3.84 – 6.20]	0.34**
<b>HOMA-IR</b>	1.33* [0.85 – 1.98]	1.00* [0.78 – 1.29]	0.31**
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	182.28 $\pm$ 35.29 (142.06 – 236.02)	168.93 $\pm$ 28.35 (125.02 – 221.66)	0.33
<b>LDL-C</b> (mg/dL)	113.11 $\pm$ 29.82 (68.41 – 161.62)	99.47 $\pm$ 26.38 (51.53 – 138.72)	0.27
<b>HDL-C</b> (mg/dL)	38.76 $\pm$ 4.16 (31.22 – 46.32)	40.75 $\pm$ 8.72 (28.34 – 59.48)	0.53
<b>VLDL-C</b> (mg/dL)	27.39* [21.24 – 39.88]	24.93* [22.23 – 32.30]	0.46**
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	136.95* [106.2 – 199.41]	124.65* [111.17 – 161.52]	0.46**
<b>Anti-LDLOx</b> (mU/mL)	522.26* [308.59 – 956.97]	392.88* [208.72 – 528.49]	0.28**
<b>Actividad PON1</b> (kU/L)	48.55 $\pm$ 11.87 (24 – 65)	54.23 $\pm$ 13.57 (22 – 68)	0.32
<b>PAS</b> (mmHg)	107.16 $\pm$ 13.43 (81.5 – 129)	110.88 $\pm$ 19.01 (83.5 – 151.5)	0.61
<b>PAD</b> (mmHg)	75.77 $\pm$ 8.54 (61.5 – 91.5)	73.26 $\pm$ 11.09 (54 – 94)	0.57

Media  $\pm$  desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante ANOVA de una vía y \*\*Kruskal-Wallis para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina; VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Anti-LDLOx, anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Actividad PON1, actividad de paraoxonasa1; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

**Cuadro 12.** Evaluación de marcadores bioquímicos en personas con la presencia de SNPs del gen *ABCA1* (R230C y R1587K) en relación a la actividad de PON1.

Parámetro	Grupos por niveles de actividad de PON1 (kU/L)		p
	Baja ( $\leq 53$ ) n= 6	Alta ( $>53$ ) n= 8	
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	89.30 $\pm$ 11.50 (73.40 – 106.38)	90.63 $\pm$ 8.14 (73.99 – 97.75)	0.80
<b>Insulina</b> ( $\mu$ UI/mL)	5.10 $\pm$ 1.96 (3.64 – 8.68)	6.69 $\pm$ 2.84 (3.42 – 12.02)	0.26
<b>HOMA-IR</b>	0.98* [0.76 – 1.39]	1.41* [1.00 – 1.82]	0.22**
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	182.77 $\pm$ 33.45 (125.50 – 210.50)	186.40 $\pm$ 27.34 (157.20 – 239.74)	0.82
<b>LDL-C</b> (mg/dL)	104.88 $\pm$ 27.22 (56.81 – 136.21)	112.63 $\pm$ 29.89 (75.18 – 167.66)	0.62
<b>HDL-C</b> (mg/dL)	42.61 $\pm$ 5.71 (35.73 – 50.37)	39.11 $\pm$ 3.63 (35.03 – 44.77)	0.18
<b>VLDL-C</b> (mg/dL)	34.66 $\pm$ 7.65 (25.98 – 44.28)	29.58 $\pm$ 12.06 (12.81 – 46.60)	0.38
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	173.33 $\pm$ 38.25 (129.90 – 221.40)	147.90 $\pm$ 60.30 (64.05 – 233)	0.38
<b>Anti-LDLOx</b> (mU/mL)	700.18* [109.12 – 1195.15]	258.77* [131.19 – 536.62]	0.40**
<b>Concentración PON1</b> (ng/mL)	20.73 $\pm$ 7.99 (6.63 – 30.94)	20.30 $\pm$ 15.34 (0.52 – 52.42)	0.95
<b>PAS</b> (mmHg)	112.16 $\pm$ 10.25 (99 – 129)	122.56 $\pm$ 13.29 (105.5 – 141.5)	0.13
<b>PAD</b> (mmHg)	79.91 $\pm$ 7.5 (69.5 – 89.5)	82.81 $\pm$ 11.85 (64.5 – 106)	0.61

Media  $\pm$  desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante ANOVA de una vía y \*\*Kruskal-Wallis para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina; VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Anti-LDLOx, anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Concentración PON1, concentración de paraoxonasa1; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.

**Cuadro 13.** Evaluación de marcadores bioquímicos en personas sin la presencia de SNPs del gen *ABCA1* (R230C y R1587K) en relación a la actividad de PON1.

Parámetro	Grupos por niveles de actividad de PON1 (kU/L)		p
	Baja ( $\leq 53$ ) n= 11	Alta ( $>53$ ) n= 11	
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	88.74 $\pm$ 12.39 (72.22 – 113.71)	86.98 $\pm$ 7.51 (78.95 – 99.88)	0.69
<b>Insulina</b> ( $\mu$ UI/mL)	4.45* [3.61 – 7.39]	5.64* [4.42 – 6.77]	0.26**
<b>HOMA-IR</b>	0.89* [0.74 – 1.52]	1.14* [0.91 – 1.42]	0.26**
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	168.79 $\pm$ 28.71 (133.06 – 236.02)	180 $\pm$ 34.09 (125.02 – 229.36)	0.41
<b>LDL-C</b> (mg/dL)	103.65 $\pm$ 24.14 (64.39 – 145.59)	106.46 $\pm$ 32.53 (51.53 – 161.62)	0.82
<b>HDL-C</b> (mg/dL)	38.63* [34.64 – 40.90]	40.58* [37.09 – 43.37]	0.47**
<b>VLDL-C</b> (mg/dL)	24.57 $\pm$ 6.52 (16.41 – 40.64)	32.59 $\pm$ 13.21 (15.18 – 62.58)	0.08
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	122.87 $\pm$ 32.62 (82.05 – 203.22)	162.95 $\pm$ 66.09 (75.9 – 312.9)	0.08
<b>Anti-LDLOx</b> (mU/mL)	392.88* [183.28 – 573.16]	483.68* [369.43 – 1130.92]	0.18**
<b>Concentración PON1</b> (kU/L)	21.61 $\pm$ 13.77 (6.24 – 49.54)	23.14 $\pm$ 12.23 (2.26 – 42.03)	0.78
<b>PAS</b> (mmHg)	103.18 $\pm$ 19.06 (81.5 – 151.5)	115.54 $\pm$ 11.74 (99.5 – 141)	0.08
<b>PAD</b> (mmHg)	70.81 $\pm$ 11.11 (54 – 94)	77.77 $\pm$ 7.71 (67 – 91.5)	0.10

Media  $\pm$  desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante ANOVA de una vía y \*\*Kruskal-Wallis para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina; VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; Anti-LDLOx, anticuerpos anti lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Actividad PON1, actividad de paraoxonasa1; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.



Además, comparando el perfil metabólico de las personas que presentan SNPs en función de la concentración de PON1  $\leq 22$  ng/mL vs  $>22$  ng/mL. Se observó que el mejor perfil metabólico lo presentan las personas que tienen una concentración de la enzima mayor a 22 ng/mL. El mismo resultado se observó en las personas sin el polimorfismo, siendo incluso mejor que en las personas que presentan SNPs.

De la misma forma, se analizó el perfil metabólico en cuanto a la actividad de la enzima PON1, determinándose que en ambos casos con o sin presencia de polimorfismos, el mejor perfil metabólico se da cuando la actividad de PON1 se encuentra por debajo de 53 (kU/L).

## VII. DISCUSIÓN

En el análisis realizado tomando en cuenta la presencia o ausencia de los SNPs R230C y R1587K del gen *ABCA1* se determinó que el tamaño corporal en términos del IMC es igual en ambos grupos. Si tomamos en consideración los puntos de corte establecidos por la OMS (2000) para el IMC, del total de sujetos estudiados ( $n = 57$ ), el 29.8 % tuvo obesidad y 45.6 % sobrepeso. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012) para población sonoreense se señala una tasa de sobrepeso más obesidad del 73 %, valor similar al obtenido en nuestros sujetos de estudio (75%). Los porcentajes individuales de sobrepeso y obesidad con respecto a la mencionada encuesta no coinciden, pero esto es debido a que nuestra muestra no fue aleatorizada, más bien fue por conveniencia, buscando personas con y sin SNPs ya evaluados anteriormente. Además, los promedios de porcentaje de grasa para ambos grupos (33.4 % en no portadores y 32.85 % en portadores) los ubicaron en un exceso de grasa (>30 %) (Bray et al., 1998).

Por otra parte, la masa libre de grasa (MLG) y la circunferencia de cintura (CC) fueron mayores ( $p < 0.05$ ) en los portadores de SNPs que en los no portadores. La presencia de mayor MLG se puede explicar debido a que en el grupo de portadores de SNPs ( $n = 26$ ) el 61.5 % estuvo conformado por hombres, los cuales por naturaleza tienen mayor masa muscular que las mujeres. En cambio, en el grupo de los no portadores ( $n = 31$ ) solo había un 42 % de hombres.

En cuanto a los valores de CC encontrados en los portadores de SNPs (91 cm) vs los no portadores (94.6 cm), resultan ser cifras similares a las reportadas por Villareal-Monila et al. (2007). Éste autor evaluó a mexicanos adultos portadores del SNP R230C (n= 86) en los que observó una CC de 93.1 cm y de 90.1 cm en los no portadores (n= 343) observando diferencias significativas entre estos. De igual forma, el valor promedios de IMC reportado por estos mismos autores fue de 27.22 kg/m<sup>2</sup> para los que no presentaban el SNP y 29.27 kg/m<sup>2</sup> para portadores del SNP R230C, coincidiendo con los datos obtenidos en nuestra investigación para ambos grupos (27.1 kg/m<sup>2</sup> para los que no presentaban SNPs y 29.3 kg/m<sup>2</sup> para portadores de SNPs).

Villareal-Molina et al. (2007) también encontraron una asociación positiva entre un aumento en el IMC y la presencia del SNP R230C, dicha asociación fue más fuerte que la encontrada respecto a la disminución de HDL-C; de acuerdo a lo mencionado por los autores, esto podría sugerir que el SNP R230C del gen *ABCA1*, además de tener un papel regulador en el HDL-C, tiene también un papel independiente en la fisiopatología de la obesidad. En el estudio de Román-Pellegrini (2014) se observó esta misma tendencia en el aumento del IMC según la presencia del SNP R230C, sin alcanzar significancia estadística, probablemente por el menor número de muestra obtenida; misma falta de asociación encontrada en la presente investigación.

Adicionalmente, Villareal-Molina et al. (2007) encontraron una asociación de R230C con la presencia de síndrome metabólico. En el presente estudio no se encontró tal asociación; Sin embargo, se pudo observar una tendencia a un aumento en los niveles de presión arterial, triglicéridos, glucosa y circunferencia de cintura en las personas con SNPs, sin presentar significancia estadística. La falta de significancia estadística, pudiera deberse en parte, al tamaño de muestra logrado. Además, en este estudio el SNP R1587K es el que con mayor frecuencia se presenta, por lo que no podríamos asegurar lo mismo respecto a su papel en la obesidad.

En cuanto a los aspectos clínicos, la presión arterial de la mayoría de los participantes resultó ser normal. Sin embargo, el 13.2 % de ellos presentaron hipertensión arterial ya sea sistólica o diastólica, además, cabe mencionar que algunos participantes tomaban medicamentos antihipertensivos. Por otra parte, en lo referente al estilo de vida, se pudo ver que la mayoría de los participantes fueron sedentarios o ligeramente activos (1.65 mMB), sin existir diferencia entre portadores y no portadores de SNPs.

Lo anterior se podría deber a que la mayoría de los participantes tienen trabajos de oficina, los cuales no requieren mucho esfuerzo físico. Aunado a esto, la mayoría no realizaba algún tipo de actividad física fuera del horario de trabajo o si lo hacían era de bajo esfuerzo o el tiempo dedicado era muy corto. En este sentido, nuestros resultados (1.65 mMB) coinciden con los reportados en un estudio previo en adultos sonorenses por Valenzuela (2010). Por lo que el sedentarismo parece ser habitual en nuestra población.

Uno de los principales beneficios de la actividad física es ayudarnos a mantener el equilibrio energético entre las calorías consumidas y las que gastamos durante el ejercicio; lo que evitará la acumulación de grasa y desarrollo de la obesidad. Además, se sabe que el ejercicio se encuentra directamente asociado con los niveles de HDL-C factor que protege contra el desarrollo de ECV (O'Donnell y Elosua, 2008). Las otras variables medidas de estilo de vida indicaron que el 35 % de los participantes consumían alcohol y el 12.3 % cigarro.

Al analizar los marcadores bioquímicos tampoco se observaron diferencias significativas entre portadores y no portadores de SNPs. Contrario a lo esperado, no se encontró diferencia en las concentraciones de HDL-C; esta misma falta de significancia estadística se ha observado en otros estudios (Pasdar et al., 2007; Marvaki et al., 2014). Sin embargo, los valores promedios muestran que ambos grupos se encuentran por debajo de la recomendación general de  $\geq 40$  mg/dL. Además, tanto en portadores de SNPs como en los no portadores existen concentraciones en extremos bajas de HDL-C ( $< 35$  mg/dL), esto sitúa a la

población de estudio con problemas de hipoalfalipoproteinemia, lo que representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de ECV.

Estas mismas concentraciones en extremo bajas de HDL-C se encontraron en el estudio previo de Román-Pellegrini (2014) tanto en portadores como en no portadores de SNPs; donde se llegó a la conclusión de que a pesar de que los SNPs se relacionan con una disminución en las concentraciones de HDL-C, el genotipo per se, no es el determinante total de estos niveles. Lo anterior, se puede deber a que en la regulación de la HDL puede haber otros genes implicados, tal como el de la proteína de transferencia de colesterol esterificado o el de la enzima lipasa hepática (Villareal-Molina et al., 2007); así como factores externos tales como la dieta y la actividad física (O'Donnell y Elosua, 2008).

El análisis más a fondo de los datos bioquímicos determinó que, del total de la muestra (n= 57), el 67 % presentó alteraciones en los niveles de colesterol HDL ( $\leq 40$  mg/dL en hombres y  $\leq 50$  mg/dL en mujeres) y el 26 % en los niveles de triglicéridos ( $\geq 200$  mg/dL). De este último porcentaje un 21 % presentó niveles limítrofes altos (200 – 399 mg/dL) y un 5 % niveles altos (400 – 1000 mg/dL) o que caen dentro de la categoría de hipertrigliceridemia. A pesar de que no existieron diferencias entre personas con y sin SNPs, se observó una tendencia en los portadores de SNPs a tener mayores concentraciones de triglicéridos y VLDL-C que los no portadores.

Los sujetos de estudio portadores de SNPs tuvieron significativamente mayor CC lo que podría estar explicando la tendencia a tener mayores concentraciones de triglicéridos y VLDL-C (Fox et al., 2007; Grundy et al., 2013). Además, estas concentraciones elevadas de triglicéridos están usualmente relacionados a las bajas concentraciones de HDL-C y esto a su vez, tiene una relación directa con las enfermedades CV (Phillips et al., 1981; Schaefer et al., 1988).

En cuanto a la dieta de los sujetos de estudio, ésta resultó ser hipercalórica (2287.6 Kcal), que en conjunto con la actividad física sedentaria, se puede

traducir en un equilibrio energético negativo. Lo que podría en parte explicar la prevalencia de sobrepeso y obesidad de los participantes del presente estudio.

En el análisis de la distribución de la energía consumida proveniente de macronutrientes, no se encontraron diferencias significativas entre portadores y no portadores de SNPs. En general, los carbohidratos se encontraron ligeramente por debajo de las recomendaciones dietarias para una buena salud cardiovascular (NCEP, ATP III, 2002) (50-60 % carbohidratos, 25-35 % grasa y 15-25 % proteína). La ingesta baja de carbohidratos, podría estar relacionada con el bajo consumo de vegetales, así como también con la intención manifestada por los participantes de reducir el consumo de alimentos altos en azúcar, según lo referido por ellos en las entrevistas realizadas.

Por otra parte, se sabe que para el desarrollo de ECV es más importante el tipo de ácidos grasos consumidos que el porcentaje total de estos en la dieta. En el presente estudio las grasas saturadas representaron el mayor aporte calórico proveniente de grasas con un 11.45 % de la dieta total; sobrepasando así la recomendación de la NCEP (2002), de ser <10 % de la dieta total.

Por otro lado, el consumo de grasas poliinsaturadas representaron el 3.55 % del aporte calórico con un 0.41 % los ácidos grasos omega 3 y un 2.61 % los omega 6. Estos porcentajes se encuentra por debajo de las recomendaciones de la NCEP (2002) (1 – 2 % omega 3 y 5 – 8 % omega 6), ya que su presencia en la dieta es considerada protectora frente a ECV. Los hallazgos de la baja presencia de las grasas poliinsaturadas en la dieta de las personas de este estudio, coinciden con lo encontrado por Valenzuela, (2010), Amaya, (2011) y Guillot, (2012) en población adulta e infantil sonoreense.

Los ácidos grasos trans (AGT) representaron el 1.43 % de las calorías totales, cifra que supera a recomendación de la OMS, (2003) del 1 %. Estas grasas están relacionadas con el aumento en el riesgo de padecer ECV debido al aumento que ocasionan en el nivel de LDL-C y triglicéridos además de la reducción del HDL-C

(Mozaffarian et al., 2006). Además, el consumo de AGT también promueve la inflamación sistémica al aumentar la actividad del factor de necrosis tumoral, los niveles de interleucina 6 y la proteína C reactiva (Mozaffarian et al., 2004; López-García et al., 2005). En este estudio se obtuvo que, por un lado se tiene alto consumo de AGT y grasas saturadas, y por otro, un consumo bajo consumo de poliinsaturadas, lo que podría ser un factor en la aparición de hipertrigliceridemia y bajas concentraciones HDL-C en los participantes.

Por otra parte, contrario a lo planteado en la hipótesis de esta investigación, de que los niveles de oxidación de LDL en nuestros sujetos de estudio, estaban asociados a la presencia de los polimorfismos del gen *ABCA1* y esto a su vez con una concentración menor de HDL-C, estos hallazgos muestran un panorama distinto; pues el análisis estadístico efectuado para determinar diferencias entre las concentraciones de LDLOx y concentración y actividad de la enzima PON1 entre sujetos con y sin SNPs no determinó diferencias significativas. Esto significa, por un lado que en la población estudiada, la presencia del polimorfismo no es determinante en la concentración de LDLOx. Y por otro lado, tampoco hay un factor de protección de la enzima paraoxonasa 1 asociada a la partícula HDL; quien se supone debiera tener un rol de protección para evitar la oxidación de la partícula LDL.

Los resultados de este estudio coinciden con los reportados por otros investigadores, quienes realizaron un estudio de casos y controles con personas con y sin patologías cardíacas, tampoco observaron una asociación entre la LDLOx con la enzima PON1 (Ferré et al., 2002; Malin et al., 2001; Cao et al., 1999).

En el presente estudio la determinación de los niveles de LDLOx se llevó a cabo de forma indirecta a través de la medición de la concentración de anticuerpos anti LDLOx (anti-LDLOx). Los resultados obtenidos mostraron que la concentración promedio en las personas no portadoras y portadoras de SNPs fue de  $543.25 \pm 397$  mU/mL y  $535.84 \pm 478$  mU/mL respectivamente. Este valor resulta similar

(499.99 ± 52.5 mU/mL) al reportado por Zima et al. (2001), en población checa en sujetos adultos sanos sin ECV. Cabe destacar que el rango de valores obtenido en nuestro estudio va desde 54.43 mU/mL hasta 1528.5 mU/mL, muy por debajo o por encima del valor encontrado por Zima et al. (2001).

El papel de estos anticuerpos anti LDL<sub>ox</sub> tanto en enfermedades CV como en personas sanas es aún controversial. Santos et al., (2009) condujeron un estudio en el que reclutaron personas que acudieron al hospital para prevención de enfermedades ateroscleróticas. Ellos formaron dos grupos de estudio: uno con personas estables que tenían solo hipertensión y otro grupo con personas con síndrome metabólico que recién habían sufrido un evento coronario agudo. Sus resultados mostraron que las personas que padecían hipertensión tenían concentraciones más elevadas de anticuerpos anti LDL<sub>ox</sub> que las personas que habían sufrido el evento coronario. Basados en sus resultados, los investigadores especularon que los sujetos con altas concentraciones de anticuerpos anti LDL<sub>ox</sub> podrían estar más protegidos contra ECV que los que tenían bajas concentraciones.

Por el contrario, en otro estudio recientemente conducido por Masztalewicz et al. (2014), en el que consideraron 40 pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular y 25 individuos sanos como control. Los autores encontraron que las concentraciones de anticuerpos anti LDL<sub>ox</sub> eran mayores en los sujetos que habían sufrido el evento cerebrovascular ( $\bar{x}$  = 275 mU/mL; *rango de valores*: 0 - 1400 mU/mL) que en los sujetos control ( $\bar{x}$  = 7.5 mU/mL; *rango de valores*: 0 - 25 mU/mL). Los autores relacionaron estas concentraciones de anticuerpos anti LDL<sub>ox</sub> como un intento del sistema inmune de limitar las consecuencias provocada por la aparición de las LDL<sub>ox</sub>. El rango de valores tan amplio obtenido en nuestro estudio parece coincidir con lo reportado por Masztalewicz et al. (2014) y nuestros valores promedio se asemejan más a los de las personas que sufrieron accidentes cerebrovasculares.



Nuestro trabajo de investigación pretendía dar respuesta en función de la presencia o no de los SNPs del gen *ABCA1*, sin embargo, nos damos cuenta que las concentraciones obtenidas se encuentran muy por encima de lo considerado normal para otras poblaciones. Es decir, que independientemente de la presencia o no de los SNPs, se tienen altas concentraciones de anticuerpos anti LDLOx, lo que puede significar una respuesta a concentraciones elevadas de LDLOx. En este punto, es importante recordar que la aterosclerosis, que es la fase inicial de las enfermedades cardiacas más peligrosas, es una enfermedad inflamatoria dado que las LDL al oxidarse activan al sistema inmune y es probable que aumente la producción de anticuerpos como mecanismo de defensa para contrarrestar el daño oxidativo. Por otro lado, las estadísticas de salud en Sonora, indican que una de las principales causas de muerte en la población sonorenses son las ECV, por lo que parece congruente encontrar concentraciones elevadas de anticuerpos anti LDLOx en esta población.

De acuerdo a Mueller et al., (1983) y Richter y Furlong, (1999) la concentración y actividad de la enzima PON1 varía ampliamente de un individuo a otro (hasta 40 veces), ya que estos niveles pueden verse modificados tanto por factores genéticos como factores externos como la dieta, estilo de vida y enfermedades. La mayoría de las publicaciones reportadas a la fecha muestran las concentraciones de PON1 en el orden de  $\mu\text{g/mL}$ , en contraste la concentración promedio de PON1 encontrada en el presente estudio fue en el orden de  $\text{ng/mL}$ . Siendo similar a los valores promedios de concentración de PON1 reportados por Patra et al. (2013) en población Hindú en el que se obtuvieron valores de  $58.43 \pm 8.3 \text{ ng/mL}$  en personas diabéticas, y de  $95.6 \pm 8.3 \text{ ng/mL}$  en personas sanas. Ambos promedios de concentración resultan ser mayores al obtenido en nuestra muestra tanto en portadores ( $20.49 \pm 12.30 \text{ ng/mL}$ ) como en no portadores de SNPs ( $22.38 \pm 12.73 \text{ ng/mL}$ ).

En este contexto, pudimos observar que las concentraciones de PON1 en nuestra población son menores al compararlas con el estudio de Sujareet et al.,

(2013), independientemente de la presencia o no de SNPs del gen *ABCA1* además de observar que había personas con concentraciones tan bajas como 0.5 ng/mL.

En cuanto a la actividad de la enzima PON1, Xu et al., (2005) en población china con personas adultas sanas señalaron que la actividad enzimática de PON1 se encontraba en un rango de 45.5 a 265.8 kU/L. Los resultados obtenidos en la presente investigación señalan una actividad promedio de  $53.33 \pm 11.87$  kU/L, el cual entra dentro del rango normal, pero pudiéndose considerar normal bajo o limítrofe bajo. Es importante mencionar que dentro del rango de valores obtenidos se encontraron cifras tan bajas como 22 kU/L.

En otro estudio realizado en Irán, Hashemi et al. (2011) analizaron la actividad de la enzima PON1 en personas sanas, reportando un valor promedio de  $65.69 \pm 31.10$  kU/L, también evaluaron personas con síndrome metabólico cuya actividad promedio fue de  $45.23 \pm 23.24$  kU/L; es decir, se encontró un valor más bajo en las personas enfermas. El valor promedio de actividad obtenido en nuestro estudio es similar a lo encontrado por Hashemi et al., (2011), en personas con síndrome metabólico. Cabe destacar que en el estudio antes mencionado, el promedio de la concentración de HDL-C fue de  $41.6 \pm 8$  mg/dL, cifra mayor que el promedio obtenido en nuestro estudio ( $39.4 \pm 7.3$  mg/dL).

En este contexto, según los datos obtenidos en nuestra investigación, a pesar de no encontrar diferencias significativas, por un lado se tiene una alta concentración de anticuerpos anti LDLOx, y por otro baja actividad y concentración de la enzima PON1. Por lo anterior, podríamos especular que las concentraciones sanguíneas de HDL-C en promedio son tan bajas, que lo mismo sucede con la concentración y actividad de su enzima asociada PON1, por consiguiente su papel de evitar la oxidación de las LDL se encuentra reducido; aumentando así la producción de los anticuerpos anti LDLOx para contrarrestar el daño ocasionado por la aparición

éstas. Además, lo anterior ocurre independientemente de la presencia o no de los SNPs R230C y R1587K del gen *ABCA1*.

Por otra parte, para intentar explicar la variabilidad en las concentraciones de anticuerpos anti LDLOx así como de la enzima PON1 se decidió explorar posibles modelos de predicción en el que se consideraron como variables de ajuste o predictoras tanto variables bioquímicas como clínicas y dietarias. De manera importante se tomó en cuenta variables que ya han sido reportadas en la literatura que tienen algún efecto sobre nuestras variables de interés. El análisis se realizó considerando la presencia o no de los SNPs (R230C y R1587K) de gen *ABCA1*.

En el caso de los anticuerpos anti LDLOx, no se encontró un modelo significativo para ambos grupos (portadores y no portadores de SNPs) que explicara la variabilidad en los niveles de anticuerpos anti LDLOx. Sin embargo, sí se pudo observar que las vitaminas C y E podrían estar influyendo en las concentraciones de Anti-LDLOx de las personas que no presentan polimorfismos. Se ha demostrado que los antioxidantes provenientes de la dieta tienden a reducir el riesgo de enfermedades CV, entre estos antioxidantes se encuentran la vitamina C y E; ya que minimizan el estrés oxidativo (Furhman y Aviram, 2001). De la misma manera, Koubaa et al. (2007) trabajando con pacientes diabéticos observó que a mayor consumo de vitamina C menor concentración de LDLOx.

Además, estudios *in vivo* han probado que los antioxidantes naturales como los compuestos fenólicos y la vitamina E del aceite de oliva virgen tienen esta misma capacidad antioxidante (Visioli et al., 1995; Fito et al., 2005). En nuestro estudio pareciera ser que dada la baja concentración y actividad de la enzima PON1 encontradas en esta población, éstas no están actuando como protectores de la LDL, o no son suficientes para realizar la protección de manera adecuada. En cambio, nutrientes provenientes de la dieta de los participantes sin polimorfismos como las vitaminas C y E, pareciera que están ayudando a evitar o disminuir el daño oxidativo.

Hasta ahora, existe evidencia considerable sobre la relación entre la actividad de la enzima PON1 y factores dietarios, pero poco se sabe de la relación que guardan estos con la concentración de la enzima. En la presente investigación los modelos de predicción obtenidos acerca de la concentración de la enzima PON1 (en personas con y sin SNPs) explican en más del 70 % su variabilidad.

Ambos modelos incluyeron, la energía consumida, las vitaminas antioxidantes C y E además de los anticuerpos anti LDLOx como variables predictoras de la variabilidad de la concentración de PON1. Los anticuerpos anti LDLOx tuvieron una asociación positiva; por lo que podríamos hipotetizar que el aumento en los anti-LDLOx que se producen probablemente al estar presentes las LDLOx ocasionan un aumento en la producción de la enzima PON1 como mecanismo de defensa. Otro aspecto interesante observado fue, que en las personas no portadoras de SNPs se observó una asociación negativa con el ácido graso trans linoelaídico; misma asociación que observaron con anterioridad Hedrick et al. (2000) y Forte et al. (2002), trabajando con ratones, pero en relación a la actividad de la enzima PON1.

La actividad de la enzima PON 1 en las personas que no presentan SNPs se explicó en un 70 % por variables como el consumo de energía total, fibra dietaria total, grasa monoinsaturada, vitamina E y HDL-C. La asociación observada con la vitamina E fue negativa. Lo anterior resulta ser contradictorio a lo observado en la literatura donde el aumento en el consumo de la vitamina E, por sus propiedades antioxidantes, ayuda a aumentar la actividad enzimática (Jarvik et al., 2002; Tsakiris et al., 2007). Sin embargo, al igual que en nuestro caso, Kleemola et al. (2002) en un estudio en población finlandesa encontró que el consumo de vitamina E se asoció negativamente con la actividad de PON1; los autores manifestaron que el mecanismo por el cual sucedía esto no estaba elucidado, por lo que aunado a nuestros hallazgos esto sugiere que son necesarios más estudios que den evidencia de esta relación.

La asociación positiva entre la actividad de PON1 y las grasas mono-insaturadas encontrada en nuestro estudio, coincide con lo encontrado por Kim et al. (2013), en donde el consumo de ácidos grasos mono-insaturados se asoció fuertemente con un aumento en la actividad de PON1. Evidencia de estudios *in vitro* sugieren que las grasas mono-insaturadas se unen a un sitio específico y protector separado del sitio activo catalítico; previniendo así la inactivación de la PON1 causada por la oxidación (Nguyen y Sox, 2003; Nguyen et al., 2009). Aunado a lo anterior, una posible explicación de por qué la fibra podría estar influyendo en la actividad de PON1 es debido a su papel protector frente a las enfermedades CV (Ballesteros et al., 2001).

Por otra parte, en las personas sin polimorfismos, el modelo obtenido aunque fue significativo solo explica la variabilidad de la actividad de la enzima en un 48 % quedando incluidas dentro de las variables predictoras la energía consumida, grasa saturada, anticuerpos anti LDLOx y el sexo.

Adicionalmente, al estratificar los niveles de concentración y actividad de PON1 en relación a las variables bioquímicas evaluadas no se encontró una asociación significativa con ninguno de los parámetros analizados. Esta falta de asociación coincide con lo reportado por Hashemi et al. (2011) en donde solo se encontró asociación de PON1 con HDL-C en personas sanas. Otros estudios realizados por Bednarska-Makaruk et al. (2012) y Gamliel-Lazarovich et al. (2012) encontraron asociación con la presión arterial sistólica. Los hallazgos de estos investigadores sugieren que la enzima PON1 podría estar involucrada en la regulación de la presión arterial. Respecto a lo anterior, en nuestro caso se observó una tendencia que sin embargo no fue significativa tanto en personas con presencia de SNPs como en los que no los tenían. Tampoco se observó diferencia en los anticuerpos anti LDLOx coincidiendo con los reportes de Ferré et al. (2002), Malin et al. (2001) y Cao et al. (1999).

Una observación del presente estudio, proveniente del análisis efectuado estratificando los niveles de concentración y actividad de la enzima PON1 en

personas con y sin polimorfismos fue, que en ambos casos (Cuadros 10, 11, 12 y 13) a mayor concentración de la enzima ( $> 22$  ng/dL), las personas presentan una tendencia a tener un mejor perfil bioquímico (glucosa, insulina, CT, LDL-C, HDL-C y TG). Por el contrario, en la estratificación de la actividad de la enzima se observó una tendencia a que el mejor perfil metabólico o bioquímico se encuentra cuando la actividad es menor ( $< 53$  kU/L) independientemente de la presencia o no del polimorfismo del gen *ABCA1*.

## CONCLUSIONES

En esta población de estudio están presentes factores de riesgo de ECV tales como alteraciones en el IMC, circunferencia de cintura, porcentaje de grasa corporal, concentración de HDL-C y triglicéridos. Existe además, una dieta pro aterogénica (alta en grasas trans y saturadas y baja en grasas poliinsaturadas) y un nivel de actividad física sedentario.

La concentración de anticuerpos anti LDLOx, así como de la concentración y actividad de la enzima PON1 no fueron diferentes entre personas portadoras y no portadoras de los polimorfismos R230C y R1587K del gen *ABCA1*. Es decir, la presencia del polimorfismo no determina las concentraciones de LDLOx, lo que lleva a rechazar la hipótesis planteada en el presente estudio.

Frente a lo reportado en la literatura para distintas poblaciones en el mundo, e independientemente de si existe presencia o no de los SNPs, en la población del presente estudio existen concentraciones elevadas de anticuerpos anti LDLOx. Así como una baja concentración y actividad de la enzima PON1, que pudieran estar asociadas con las bajas concentraciones de HDL-C encontradas; traduciéndose en una baja protección anti oxidativa de las partículas LDL y por lo tanto mayor susceptibilidad de sufrir aterosclerosis.

Ninguno de los parámetros bioquímicos, clínicos, dietarios y de estilo de vida evaluados fueron diferentes entre los portadores de SNPs y los no portadores, mientras que en los parámetros antropométricos la circunferencia de cintura resultó ser mayor ( $p < 0.05$ ) en los portadores; lo que podría sugerir que la presencia de los SNPs R230C y R1587K del gen ABCA1, podrían tener un rol independiente en la fisiopatología de la obesidad central.

Se observó una tendencia a tener un mejor perfil bioquímico (glucosa, insulina, CT, LDL-C, HDL-C y TG) cuando la concentración de la enzima PON1 fue mayor a 22 ng/mL y la actividad de PON1 menor a 53 kU/L, ambos casos independientemente de la presencia o no de los polimorfismos.

No se encontró asociación entre la concentración y actividad de la enzima PON1 con los niveles de anticuerpos anti LDLOx.

La variabilidad en los niveles de la enzima PON1 se explicó por factores como las vitaminas C y E, ácidos grasos mono-insaturados, saturados y trans, así como los anticuerpos anti LDLOx. Explicando la variabilidad de la concentración de la enzima PON1 en más del 70 % ( $p < 0.01$ ) en personas con y sin polimorfismos y la variabilidad de la actividad de PON1 se explicó en un 77 % en las personas con polimorfismo y en un 48 % ( $p < 0.05$ ) en personas sin polimorfismos.



## LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones del estudio fue, que el tamaño de muestra calculado para obtener significancia estadística no se alcanzó a cubrir debido a que no todos los sujetos del estudio previo aceptaron participar.

La medición de LDLOx se realizó de forma indirecta ya que se midió la formación de anticuerpos anti LDLOx, lo cual podría ser una limitación pues es a partir de estos que se dedujo la variabilidad en la concentración de LDLOx.

Entre las fortalezas del estudio podemos decir que se incluyeron la mayor parte de las variables que se consideran tienen un efecto sobre el nivel de oxidación de LDL, así como también de la concentración y actividad de la enzima PON1. Tal es el caso de parámetros bioquímicos y clínicos, la dieta, el estilo de vida, mediciones antropométricas y composición corporal. De tal manera, que nos permitió obtener las variables que mejor pueden predecir su comportamiento.

## REFERENCIAS

- Acuña-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit J, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hünemeier T, et al. 2010. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*, 14:2877-2885.
- Aguilar C, Gómez F, Lerman I, Vázquez C, Pérez O, Posadas C. 2004. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12:7-41.
- Aguilar-Salinas C, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Rodríguez Guillén R, et al. 2011. The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: a population based nationwide study. *Atherosclerosis*, 216: 146–150.
- Allain C, Poo L, Chan C, Richmond W, Fu P. 1974. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical Chemistry*, 20:470-475.
- Amaya M. 2011. Evaluación del patrón de predominancia de las subfracciones de la lipoproteína HDL y su asociación con el riesgo cardiovascular en niños de edad escolar. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo AC. Hermosillo, Sonora.
- American Diabetes Association (ADA). 2015. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 38:S91-S93.
- Ascaso J, Romero P, Real J, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. 2001. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Medicina Clínica*, 117:530-533.
- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier C, Newton R, Primo-Paromo S, La Du B. 1998. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *Journal of Clinical Investigation*, 101:1581-1590.
- Ballesteros M, Cabrera R, Ortega M, Valencia M, Yepiz-Plascencia G, Saucedo M. 2001. Dietary fiber and lifestyle influence in free living adult men. *Journal of the American College of Nutrition*, 20:649-655.

- Ballesteros M, Cabrera R, Saucedo M, Aggarwal D, Shachter N, Fernandez M. 2005. High intake of saturated fat and early occurrence of specific biomarkers may explain the prevalence of chronic disease in Northern Mexico. *The Journal of Nutrition*, 135:70-73.
- Barter P, Gotto A, La Rosa J, Szarek M, Grundy S, Kastelein J, et al. 2007. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, 357:1301-1310.
- Bednarska-Makaruk M, Rodo M, Szirkowiec, Mossakowska M, Puzianowska-Kuźnicka, Skalska A, et al. 2012. Paraoxonase 1 activity and level of antibodies directed against oxidized low density lipoproteins in a group of an elderly population in Poland – PolSenior study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 60:153-161.
- Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz A. 2004. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) or tissue paraoxonase 1 and plasma platelet activating factor acetylhydrolase activities. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 43:121-127.
- Benton J, Ding J, Tsai M, Shea S, Rotter J, Burke G, et al. 2007. Associations between two common polymorphisms in the ABCA1 gene and subclinical atherosclerosis: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 193:352-360.
- Blasco R. 2009. Los suplementos antioxidantes en el rendimiento físico. Revisión de la evidencia. *Nutrición Clínica en Medicina*, 3:67-81.
- Bray G, Bouchard C, James W. 1998. Definitions and proposed current classifications of obesity. *Handbook of obesity*. New York. Marcel Dekker, p. 31-40.
- Çakatay U, Kayali R, Uzun H. 2008. Relation of plasma protein oxidation parameters and paraoxonase activity in the ageing population. *Clinical and Experimental Medicine*, 8:51-57.
- Calmarza P. 2008. Lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas. *Revista Electrónica de Biomedicina*, 3:52-60.
- Canales A y Sánchez-Muniz F. 2003. Paraoxonase something more than an enzyme? *Medicina Clínica*, 121:537-548.
- Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F y Moulin P. 1999. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q-R genetic polymorphism. *Journal of Lipid Research*, 40:133-139.

- Céspedes E y Castillo J. 2008. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso: Realidad o mito. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [revista en internet]. Recuperado el 14 de abril de 2014. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S086403002008000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002008000200003&lng=es)
- Chen A, Chen D, Daiber A, Faraci F, Li H, Rembold C et al. 2012. Free radical biology of the cardiovascular system. *Clinical Science Journal*, 123:73-91.
- Cho K. 2009. Biomedical implications of high-density lipoprotein: its composition, structure, functions and clinical implications. *Biochemistry and Molecular Biology Reports*, 42:393-400.
- Costa L, Vitalone A, Cole T, Furlong C. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. 2005. *Biochemical Pharmacology*, 69:541-50.
- Curb J, Abbott R, Rodriguez B, et al. 2004. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutations and the risk of coronary heart disease in the elderly. *Journal of Lipid Research*, 45:948-953.
- Del Rio D, Serafini M, Pellegrini N. 2002. Selected methodologies to assess oxidative/antioxidant status in vivo: a critical review. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 12:343-351.
- Dullaart R, de Vries R, Voorbij H, Sluiter W, Van Tol A. 2009. Serum paraoxonase-I activity is unaffected by short-term administration of simvastatin, bezafibrate, and their combination in type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, 39:200-203.
- FAO/OMS/UNU. 2001. Human energy requirements. Report of a joint FAO/OMS/UNU expert consultation. Rome, 17-24.
- ENSANUT. 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición: Resultados por entidad federativa. Instituto Nacional de Salud Pública, p. 112.
- Feliciano J y Sierra I. 2008. Elevando el colesterol: ¿Cuál es la mejor estrategia? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 54:369-376.
- Ferré N, Tous M, Camps J y Joven J. 2002. El título de anticuerpos anti-LDL oxidada no está relacionado con la actividad paraoxonasa en suero ni con sus polimorfismos genéticos en sujetos normales y en pacientes con infarto de miocardio. *Clínica e Investigación en Aterosclerosis*, 14:135-139.
- Ferrè N, Camps J, Fernández-Ballart J, Arija V, Murphy M, Ceruelo S, et al. 2003. Regulation of serum paraoxonase activity by genetic, nutritional and

- lifestyle factors in the general population. *Clinical Chemistry*, 49:1491-1497.
- Ferrè N, Camps J, Joven J. 2004. Paraoxonasas, acción atioxidante de las HDL y respuesta inflamatoria. *Cardiovascular Risk Factors*, 13:106-114.
- Fito M, Cladellas M, Dela Torre R, Marti J, Alcantara M, et al. 2005. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomized, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis*, 181:149–158.
- Flores-Dorantes T, Arellano-Campos O, Posadas-Sánchez R, Villarreal-Molina T, Medina-Urrutia A, et al. 2010. Association of R230C ABCA1 gene variant with low HDL-C levels and abnormal HDL subclass distribution in Mexican school-aged children. *Clinica Chimica Acta*, 411: 1214–1217.
- Förstermann U. 2008. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 5:338-349.
- Forte T, Subbanagounder, G, Berliner J, Blanche P, Clermont O, Jia Z, et al. 2002. Altered activities of anti-atherogenic enzymes LCAT, paraoxonase, and platelet-activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice. *Journal of Lipid Research*, 43:477-485.
- Fox C, Massaro J, Hoffmann U, Pou K, Maurovich-Horvat P, Liu C, et al. 2007. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 116:39-48.
- Friedewald W, Lavy R, Fredrickson D. 1972. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol. *Clinical Chemistry*, 18:499-502.
- Furhman B y Aviram M. Anti-atherogenicity of nutritional antioxidants. 2001. *Drugs*, 4:82–92.
- Galaz-Sánchez M y Olivas-Peñuñuri M. 2008. Factores de riesgo cardiovascular asociado a síndrome metabólico en estudiantes de la licenciatura en enfermería de la Universidad de Sonora. *Boletín Clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora*. 25:15-21.
- Gamboa R, Regalado J, Huesca-Gómez C, Posadas-Romero C, Verdejo J, Vargas G, et al. 2008. Actividad paraoxonasa y arilesterasa bajas en sujetos mexicanos con enfermedad arterial coronaria. *Archivos de Cardiología de México*, 78:360-368.

- Gamliel-Lazarovich A, Abassi Z, Khatib S, Tavori H, Vayac J, Avirama M, et al. 2012. Paraoxonase1 deficiency in mice is associated with hypotension and increased levels of 5,6-epoxyeicosatrienoic acid. *Atherosclerosis*, 222:92-98.
- Getz G y Reardon C. 2004. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. *Current Opinion in Lipidology*, 15:261-267.
- Gómez-Coronado D. 2010. Salida celular y transporte reverso de colesterol. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 22:12-16.
- Gouédard C, Koum-Besson N, Barouki R, Morel Y. 2003. Opposite regulation of the human paraoxonase-1 gene PON-1 by fenofibrate and statins. *Molecular Pharmacology*, 63:945-56.
- Grijalva M, Caire G, Sánchez A, Valencia M. 1995. Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en alimentos de consumo frecuentes en el noreste de México. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 45:145-150.
- Grundy S, Needland I, Turer A, Vega G. 2013. Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. *Journal of Obesity*, 2013:1-9.
- Guillot. 2012. Contenido de ácidos grasos trans en tejido adiposo subcutáneo y visceral como factor de riesgo cardiovascular y diabetes Mellitus. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo AC. Hermosillo, Sonora.
- Gursu, M, Onderci M, Gulcu F, Sahin K. 2004. Effects of vitamin C and folic acid supplementation on serum paraoxonase activity and metabolites induced by heat stress in vivo. *Nutrition Research*, 24:157-164.
- Haggarty P, Valencia M, McNeil G, Gónzales N, Moya S, Pinelli A, et al. 1997. Energy expenditure during heavy work and its interaction with body weight. *British Journal of Nutrition*, 77:359-373.
- Halliwel B. 2006. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*, 141:312-322.
- Harangi M, Mirdamadi H, Seres I, Sztanek F, Molnar M, Kassai A, et al. 2009. Atorvastatin effect on the distribution of high-density lipoprotein subfractions and human paraoxonase activity. *Translational Research*, 153:190-198.
- Hashemi M, Kordi-Tamandani D, Sharifi N, Moazeni-Roodi A, Kaykhaei M, Narouie B, et al. 2011. Serum paraoxonase and arylesterase activities in

metabolic syndrome in Zahedan, southeast Iran. *European Journal of Endocrinology*, 164:219-222.

- Hassett C, Richter R, Humbert R, Chapline C, Crabb W, Omiecinski C, et al. 1991. Characterization of cDNA clones encoding rabbit and human serum paraoxonase: the mature protein retains its signal sequence. *Biochemistry*, 30:10141-10149.
- Hedrick C, Hassan K, Hough G, Yoo J, Simzar S, Quinto C, et al. 2000. Short-term feeding of atherogenic diet to mice results in reduction of HDL and paraoxonase that may be mediated by an immune mechanism. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 20:1946-1952.
- Huen K, Barcellos L, Beckman K, Rose S, Eskenazi B, Holland N. 2010. Effects of PON polymorphisms and haplotypes on molecular phenotype in Mexican-American mothers and children. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 52:105–116.
- Ilie M y Margină D. 2012. Trends in the evaluation of lipid peroxidation processes, lipid peroxidation, InTech [revista en internet]. Recuperado el 16 de abril de 2014. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/lipid-peroxidation/trends-in-the-evaluation-of-lipid-peroxidation-processes>
- INEGI. 2012. Página del Instituto Nacional de Estadística y Geografía. "Mortalidad. Defunciones generales por entidad federativa de residencia habitual del fallecido y sexo, 2010, 2011 y 2012". Recuperado el 6 de mayo de 2014, de <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
- James R, Leviev I, Righetti A. 2000. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 101:2252-2257.
- Jarvik G, Hatsukami T, Carlson C, Richter R, Jampsa R, Brophy V, et al. 2003. Paraoxonase activity, but not haplotype utilizing the linkage disequilibrium structure, predicts vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 23:1465-1471.
- Jarvik G, Rozek L, Brophy V, Hatsukami T, Richter R, Schellenberg G, et al. 2000. Paraoxonase (PON1) phenotype is a better predictor of vascular disease than is PON1 (192) or PON1 (55) genotype. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 20:2441-2447.
- Jarvik G, Tsai N, McKinstry L, Wani R, Brophy V, Richter R, et al. 2002. Vitamin C and E Intake Is Associated With Increased Paraoxonase Activity. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 22:1329-1333.

- Jellife D y Jellife E. 1989. Community nutritional assessment. Oxford Medical Publications. New York pp 263.
- Kassai A, Illyés L, Mirdamadi H, Seres I, Kalmár T, Audikovszky M, et al. 2007. The effect of atorvastatin therapy on lecithin: cholesterol acyltransferase, cholesteryl ester transfer protein and the antioxidant paraoxonase. *Clinical Biochemistry*, 40:1-5.
- Khersonsky O y Tawfik D. 2005. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON1 suggest that its native activity is lactonase. *Biochemistry*, 44:6371-6382.
- Kim D, Burt A, Ranchalis J, Richter R, Marshall K, Eintracht J, et al. 2012. Additional Common Polymorphisms in the PONGene Cluster Predict PON1 Activity but Not Vascular Disease. *Journal of Lipids*, doi:10.1155/2012/476316.
- Kim D, Maden S, Burt A, Ranchalis J, Furlong C, Jarvik G. 2013. Dietary fatty acid intake is associated with paraoxonase 1 activity in a cohort-based analysis of 1,548 subjects. *Lipids in Health and Disease*, 12:183-191.
- Kleemola P, Freese R, Jauhiainen M, Pahlman R, Alfthan G, Mutanen M. 2002. Dietary determinants of serum paraoxonase activity in healthy humans. *Atherosclerosis*, 160:425-432.
- Koubaa N, Nakbi A, Smaoui M, Abid N, Chaaba R, Abid M, et al. 2007. Hyperhomocysteinemia and elevated ox-LDL in Tunisian type 2 diabetic patients: role of genetic and dietary factors. *Clinical Biochemistry*, 40:13-14.
- Kresanov P, Ahotupa M, Vasankari T, Kaikkonen J, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. 2013. The associations of oxidized high-density lipoprotein lipids with risk factors for atherosclerosis: the cardiovascular risk in young Finns study. *Free Radical Biology and Medicine*, 65:1284-1290.
- Laguna J. 2002. LDL oxidada, inflamación y aterosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 14:186.
- Lechting A, Yarbrough Ch, Marterell R, Delgado H, Klein E. 1976. The one day recall dietary survey: a reviews its usefulness to estimate protein and calories intake. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 24:243-271.
- Leviev I y James R. 2000. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and



concentrations. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 20:516–521.

Linnuson E, Sanjur D, Frickson F. 1974. Validating the 24-hours recall method as a dietary survey tool. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 24:227-293.

Lopes-Virella M y Virella G. 1994. Atherosclerosis and autoimmunity. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 73:155-167

Lopez-Garcia E, Schulze M, Meigs J, Manson J, Rifai N, Stampfer M. 2005. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *Journal of Nutrition*. 135:562-566.

Lukaski H, Johnson P, Bolonchuk W, Lykken G. 1985. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *American Journal of Clinical Nutrition*. 41:810–817.

Macias N, Alemán-Mateo H, Esparza-Romero J, Valencia M. 2007. Body fat measurement by bioelectrical impedance and air displacement plethysmography: a cross-validation study to design bioelectrical impedance equations in Mexican adults. *Nutrition Journal*, 15:6-18.

Mackess M, Hallam, S, Peard T, Warner S, Walker C. 1985. The separation of sheep and human serum “A”-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 82:675-677.

Mackness B y Mackness M. 2010. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 660:143-151.

Mackness B, Gershan K, Turkie W, Lee E, Roberts D, Hill E, et al. 2001. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 21:1451-1457.

Mackness M, Arrol S, Abbott C, Durrington P. 1993. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*, 104:129-135.

Mackness M, Arrol S, Durrington P. 1991. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Letters*, 286:152-154.

- Malin R, Knuuti J, Janatuinen T, Laaksonen R, Vesalainen R, Nuutila P, et al. 2001. Paraoxonase gene polymorphisms and coronary reactivity in young healthy men. *Journal of Molecular Medicine*, 79:449-458.
- Martínez L. 2010. Análisis del contenido y tipo de ácidos grasos trans de los principales alimentos incluidos en la dieta sonorense. Tesis de Licenciatura, Ciencias químico-biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora.
- Marvaki A, Kolovou V, Boutsikou M, Kotanidou A, Orfanos S, et al. 2014. Impact of 3 Common ABCA1 Gene Polymorphisms on Optimal vs Non-Optimal Lipid Profile in Greek Young Nurses. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 8:83-87.
- Mascarenhas-Melo F, Sereno J, Teixeira-Lemos E, Ribeiro S, Rocha-Pereira P, Cotterill E, et al. 2013. Markers of increased cardiovascular risk in postmenopausal women: focus on oxidized-LDL and HDL subpopulations. *Disease Markers*, 35:85-96.
- Masztalewicz M, Nowacki P, Kotłęga D, Bajer-Czajkowska A y Drechsler H. 2014. Anti-oxLDL antibodies are clinically insignificant for stroke patients. *Neurological Research*, 36:86-91.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski S, Naylor B, Treacher D y Turner R. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28:412-419.
- Mirdamadi H, Sztanek F, Derdak Z, Seres I, Harangi M, Paragh G. 2008. The human paraoxonase-1 phenotype modifies the effect of statins on paraoxonase activity and lipid parameters. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 66:366-374.
- Mozaffarian D, Katan M, Ascherio A, Stampfer M, Willet W. 2006. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 354:1601–1613.
- Mozaffarian D, Rimm E, King I, Lawler R, McDonald G, Levy W. 2004. Trans fatty acids and systemic inflammation in heart failure. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80:1521-1525.
- Mueller R, Hornung S, Furlong C, Anderson J, Giblett E, Motulsky A. 1983. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family biochemical and linkage studies. *The American Journal of Human Genetics*, 35:393–408.

- Navab M, Anatharamaiah G, Fogelman A. 2005. The role of high density lipoprotein in inflammation. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 15:158-61.
- Navab M, Reddy S, Van Lenten B, Fogelman A. 2011. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nature Reviews Cardiology*, 8:222-232.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). 2002. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation*, 106:3143–3421.
- Nguyen S, Hung N, Cheon-Ho P, Ree K, Dai-Eun S. 2009. Oxidative inactivation of lactonase activity of purified human paraoxonase 1 (PON1). *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790:155–160.
- Nguyen S y Sok D. 2003. Beneficial effect of oleoylated lipids on paraoxonase 1: protection against oxidative inactivation and stabilization. *Biochemical Journal*, 375:275-285.
- Nguyen S y Sok D. 2004. Preferential inhibition of paraoxonase activity of human paraoxonase 1 by negatively charged lipids. *Journal of Lipid Research*, 45:2211-2220.
- NHLBI. 2003. National Heart, Lung and Blood Institute. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. NIH publication. No. 03-5233.
- Nishio E y Watanabe Y. 1997. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 236:289–293.
- O'Donnell C y Elosua R. 2008. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología*, 61:299-310.
- Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. 2005. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *The Quarterly Journal of Medicine*, 98:845-856.
- Ohrvall M, Berglund L, Vessby B. 2000. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 24:497-501.

- Omer S, Meredith D, Morris J, Christian H. 2006. Evidence for the role of adenosine 5'-triphosphate-binding cassette (ABC)-A1 in the externalization of annexin 1 from pituitary folliculostellate cells and ABCA1-transfected cell models. *Endocrinology*, 147:3219-3227.
- OMS. 2011. World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2010. Geneva.
- OMS. 2008. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11.
- OMS. 2000. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation of obesity (WHO technical report series 894). Geneva.
- Orem A, Cimsit G, Deger O, Vanizor B, Karahan S. 1999. Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behcet's disease. *Dermatology*, 198:243-246.
- Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, Whalley L, St Clair D, MacLeod M. 2007. The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. *BMC Medical Genetics*, 8:30-37.
- Patra S, Singh K, Singh R. 2013. Paraoxonase 1: A better atherosclerotic risk predictor than HDL in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 7:108-111.
- Phillips N, Havel R, Kane J. 1981. Levels and interrelationships of serum and lipoprotein cholesterol and triglycerides: association with adiposity and the consumption of ethanol, tobacco, and beverages containing caffeine. *Arteriosclerosis*, 1:13-24.
- Pérez de la Cruz A, Abilés J, Castaño J. 2008. Estrés oxidativo y su implicación en distintas patologías. *Nutrición Clínica en Medicina*, 2:45-64.
- Prakash M, Shetty JK, Tripathy S, Verma M. 2007. Serum paraoxonase in alcohol abusers associated with alcoholic liver disease. *Clinica Chimica Acta*, 378:232-234.
- Primo-Parmo S, Sorenson R, Teiber J, La Du B. 1996. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics*, 33:498-507.
- Rahman K. 2007. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, 2:219-236.

- Repetto M, Semprine J, Boveris A. 2012. Lipid Peroxidation: Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination, Lipid Peroxidation, InTech [revista en internet]. Recuperado el 16 de abril de 2014. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/lipid-peroxidation/lipid-peroxidation-chemical-mechanism-biological-implications-and-analytical-determination>
- Richter R y Furlong C. 1999. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics*, 9:745–753.
- Román-Pellegrini D. 2014. Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen ABCA1 relacionados con el colesterol-HDL en población sonorense. Tesis de Maestría en Ciencias, Coordinación de Nutrición, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C., Hermosillo, Sonora.
- Romero-Hidalgo S, Villareal-Molina T, González-Barríos J, Canizales-Quinteros S, Rodríguez-Arellano M, et al. 2012. Carbohydrate intake modulates the effect of the ABCA1-R230C variant on HDL cholesterol concentrations in premenopausal women. *Journal of Nutrition*, 142:278-2283.
- Rozek L, Hatsukami T, Richter R, Ranchalis J, Nakayama K, McKinstry L, et al. 2005. The correlation of paraoxonase (PON1) activity with lipid and lipoprotein levels differs with vascular disease status. *Journal of Lipid Research*, 46:1888-1895.
- Sánchez de Medina F. 2000. Patología molecular de las HDL. *Ars Pharmaceutica*, 41:59-65.
- Santos A, Fonseca F, Fischer S, Monteiro C, Brandão S, Póvoa R, et al. 2009. High circulating autoantibodies against human oxidized low-density lipoprotein are related to stable and lower titers to unstable clinical situation. *Clinica Chimica Acta*, 406:113-118.
- Sarandöl E, Dirican M, Ocak N, Serdar Z, Sonmezisik F, Dilek K. 2010. The effects of vitamin E-coated dialysis membranes on serum paraoxonase activity in hemodialysis patients. *Journal of Nephrology*, 23:431-437.
- Sarandöl E, Serdar Z, Dirican M, Safak O. 2003. Effects of red wine consumption on serum paraoxonase/arylesterase activities and on lipoprotein oxidizability in healthy-men. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14:507-512.
- Schaefer E, McNamara J, Genest J, Ordovas J. 1988. Clinical significance of hypertriglyceridemia. *Seminars Thrombosis Hemostasis*, 14:143-148.

- Schmitz G y Schambeck C. 2006. Molecular defects in the ABCA1 pathway affect platelet function. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 35:166-174.
- Senti M, Tomas M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas M, et al. 2003. Inter-relationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *European Journal of Internal Medicine*, 14:178-184.
- Shih D, Xia Y, Navab M, Li W, Hama S, Castellani L. 1998. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*, 364:284-287.
- Shioji K, Nishioka J, Naraba H, Kokubo Y, Mannami T, Inamoto N, et al. 2004. A promoter variant of the ATP-binding cassette transporter A1 gene alters the HDL cholesterol level in the general Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 49:141-7.
- Sierksma A, Van der Gaag M, Van Tol A, James R, Hendriks H. 2002. Kinetics of HDL cholesterol and paraoxonase activity in moderate alcohol consumers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26:1430-1435.
- Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez J, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. 2009. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106:8611-8616.
- Smith S, Jackson R, Pearson T, Fuster V, Yusuf S, Faergeman O, et al. 2004. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. A scientific statement from the world heart and stroke forum. *Circulation*, 109:3112-3121.
- Suehiro T, Nakamura T, Inoue M, Shiinoki T, Ikeda Y, Kumon Y, et al. 2000. A polymorphism upstream from the human paraoxonase (PON1) gene and its association with PON1 expression. *Atherosclerosis*, 150:295–298.
- Tang W, Hartiala J, Fan Y, Wu Y, Stewart A, Erdmann J, et al. 2012. Clinical and Genetic Association of Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities with Cardiovascular Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 32:2803-2812.
- Tregouet D, Ricard S, Nicaud V, Arnould I, Soubigou S, Rosier M, et al. 2004. In-depth haplotype analysis of ABCA1 gene polymorphisms in relation to plasma ApoA1 levels and myocardial infarction. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 24:775-781.

- Trinder P. 1969. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *Journal of Clinical Pathology*; 22:158-61.
- Tsakiris S, Karikas G, Parthimos T, Tsakiris T, Bakogiannis C, Schulpis K. 2007. Alpha-tocopherol supplementation prevents the exercise-induced reduction of serum paraoxonase 1/arylesterase activities in healthy individuals. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63: 215-221.
- Valenzuela L. 2010. Consumo de ácidos grasos trans y su asociación con las concentraciones de HDL-C en población sonorense: Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo AC. Hermosillo, Sonora.
- Velázquez Ó, Barinagarrementería F, Rubio A, Verdejo J, Méndez M, Violante R, et al. 2005. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. *Archivos de Cardiología de México*, 77:31-39.
- Villareal-Molina M, Flores-Dorantes M, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparán M, Rodríguez-Cruz M, et al. 2008. Association of the ABCA1 R230C Variant with Early-Onset Type 2 Diabetes in the Mexican Population. *Diabetes*, 57:509-513.
- Villarreal-Molina M, Aguilar-Salinas C, Rodríguez-Cruz M, Riano D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, et al. 2007. The ABCA1 R230C variant affects HDL-cholesterol levels and body mass index in the Mexican population: association with obesity and obesity-related comorbidities. *Diabetes*, 56:1881-1887.
- Visioli F, Bellomo G, Montedoro G, Galli C. 1995. Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis*, 117:25–32.
- Wang M, Lang X, Cui S, Zou L, Cao J, Wang S, et al. 2012. Quantitative assessment of the influence of paraoxonase 1 activity and coronary heart disease risk. *DNA and Cell Biology*, 31:975-982.
- Warnick G, Benderson J, Albers J. 1982. Dextran sulfate-Mg<sup>2+</sup> precipitation procedure for quantitation of High-density-lipoprotein cholesterol. *Clinical Chemistry*, 28:1379-1388.
- Xu G, Lv G, Chen Y, Hua Y, Zhu S, et al. 2005. Monitoring the level of serum paraoxonase 1 activity in liver transplantation patients. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 4:178-181.

- Zhao Y, Ma Y, Fang Y, Liu L, Wu S, Fu D, et al. 2012. Association between PON1 activity and coronary heart disease risk: a meta-analysis based on 43 studies. *Molecular Genetics and Metabolism*, 105:141-148.
- Zima T, Fialová L, Mestek O, Janebová M, Crkovská J, Malbohan I, et al. 2001. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. *Journal of Biomedical Science*, 8:59-70.



## XI. ANEXOS

**Anexo 1.** Características metabólicas y de estilo de vida de los participantes por sexo.

Parámetro	Total (n= 57)	Hombres (n= 29)	Mujeres (n= 28)	p
<b>Edad</b> (años)	38.70 ± 10.82 (21 – 61)	38.31 ± 11.64 (22 – 61)	39.10 ± 10.10 (21 – 58)	0.7
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	28.16 ± 4.76 (20.26 – 43.42)	26.68* [25.09 – 29.62]	28.87* [24.25 – 32.14]	0.1**
<b>Circunferencia de cintura</b> (cm)	91* [84.25 – 98.55]	91.2* [86.15 – 96.65]	89.15* [83.25 – 99.8]	0.8**
<b>Masa libre de grasa</b> (kg)	53.32 ± 13.10 (31.61 – 90.12)	63.15 ± 9.94 (47.27 – 90.12)	43.15 ± 6.50 (31.61 – 59.31)	<0.01
<b>Masa grasa</b> (kg)	25.54* [20.62 – 30.28]	22.14* [19.02 – 26.46]	27.87* [24.03 – 36.56]	<0.01**
<b>Grasa</b> (%)	33.17 ± 8.83 (13.08 – 50.23)	26* [23.30 – 29.57]	40.74* [36 – 43.46]	<0.01
<b>PAS</b> (mmHg)	114.31 ± 15.66 (81.5 – 151.5)	118.5* [111.25 – 132.25]	103.75* [100.25 – 113.37]	<0.01**
<b>PAD</b> (mmHg)	76.5* [70.75 – 84]	80.65 ± 12.20 (54 – 115.5)	75.48 ± 8.89 (56.5 – 94)	0.07
<b>AF</b> (mMB)	1.65* [1.54 – 1.77]	1.61* [1.54 – 1.78]	1.67* [1.57 – 1.76]	0.3**
<b>Tabaquismo</b> (cigarros/día)	0.46 ± 1.54 (0 – 10)	0.79 ± 2.08 (0 – 10)	0.13 ± 0.50 (0 – 2.5)	0.09**
<b>Alcohol</b> (mL/día)	66.66* [0 – 253.56]	118.33* [44.37 – 608.57]	12.58* [0 – 71]	<0.01**

Media ± desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante prueba de T-Student para datos normales y \*\*U de Mann-Whitney para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; AF, actividad física.

**Anexo 2.** Características bioquímicas de los participantes por sexo.

Parámetro	Total (n= 57)	Hombres (n= 29)	Mujeres (n= 28)	p
<b>Glucosa</b> (mg/dL)	89.78 ± 10.74 (72.22 – 116.43)	88.21 ± 9.69 (73.04 – 104.96)	91.40 ± 11.69 (72.22 – 116.43)	0.2
<b>Insulina</b> (μUI/mL)	4.80* [3.95 – 5.91]	4.73* [3.95 – 5.64]	5.11* [4.03 – 6.59]	0.3
<b>HOMA-IR</b>	1.11* [0.84 – 1.37]	1.02* [0.82 – 1.35]	1.17* [0.88 – 1.41]	0.3
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	178.23 ± 32.78 (91.1 – 254.80)	179.96 ± 35.48 (125.02 – 254.8)	176.43 ± 30.26 (91.1 – 229.36)	0.6
<b>LDL-C</b> (mg/dL)	105.34 ± 27.28 (51.53 – 167.66)	102.47 ± 30.24 (51.53 – 167.66)	108.32 ± 24.03 (64.39 – 161.62)	0.4
<b>HDL-C</b> (mg/dL)	39.44 ± 7.35 (25.01 – 61.49)	38.30 ± 7.92 (25.01 – 61.49)	40.62 ± 6.65 (30.02 – 59.48)	0.2
<b>VLDL-C</b> (mg/dL)	27.95* [21.54 – 40.51]	32.91* [22.47 – 47.46]	26.63* [20.12 – 36.65]	0.09
<b>Triglicéridos</b> (mg/dL)	139.77* [107.7 – 202.57]	164.58* [112.35 – 237.30]	133.17* [100.64 – 183.26]	0.09
<b>LDLOx</b> (mU/mL)	570.05 ± 431.79 (54.43 – 1528.85)	549.07 ± 498.35 (87.58 – 1528.85)	585.31 ± 387.97 (54.43 – 1402.15)	0.8
<b>Concentración PON1</b> (ng/mL)	21.16 ± 11.69 (0.52– 52.42)	22.40 ± 14.13 (0.52– 52.42)	20.06 ± 9.18 (2.26– 39.79)	0.4
<b>Actividad PON1</b> (KU/L)	54.49 ± 10.99 (22 – 74)	60* [46 – 65]	53.5* [46 – 63.5]	0.2**

Media ± desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante prueba de T-Student para datos normales y \*\*U de Mann-Whitney para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* HOMA-IR, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina; VLDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LDLOx, lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Concentración PON1, Concentración de paraoxonasa 1; Actividad PON1, Actividad de paraoxonasa 1.

**Anexo 3.** Consumo promedio de macronutrientes de los participantes por sexo.

Nutriente	Total n = 54	Hombres n = 28	Mujeres n = 26	P
Energía (Kcal)	2048* [1630.9 - 2756.75]	2703.50* [2091.30 - 3223.50]	1613.18* [1427.78 - 1962.62]	<0.01**
Proteínas (%)	16.77 ± 4.22 (10.02 - 24.71)	17.45 ± 4.45 (10.02 - 24.71)	16.04 ± 3.92 (10.15 - 23.02)	0.2
Carbohidratos (%)	49.32 ± 8.06 (29.69 - 65.79)	46.66 ± 8.19 (29.69 - 61.69)	52.20 ± 6.98 (37.78 - 65.79)	0.01
Fibra	22.54 ± 8.24 (6.79 - 45.61)	25.76* [20.72 - 32.86]	17.92* [13.55 - 21.02]	<0.01**
Soluble	3.09* [2.45 - 5.50]	4.79 ± 2.40 (1.58 - 11.63)	3.05 ± 1.66 (0.36 - 6.67)	<0.01
Insoluble	9.52 ± 4.49 (1.52 - 24.12)	11.04 ± 4.53 (4.22 - 24.12)	7.90 ± 3.90 (1.52 - 16.65)	<0.01
Grasas (%)	33.23 ± 5.57 (21.86 - 48.23)	33.83 ± 6.01 (24.71 - 48.23)	32.58 ± 5.10 (21.86 - 43.52)	0.4
Saturadas (%)	11.45* [9.68 - 13.76]	11.29* [9.75 - 13.68]	11.76* [9.31 - 14.08]	0.9
Monoinsaturadas (%)	9.53 ± 2.87 (1.91 - 16.81)	9.85 ± 3.19 (1.91 - 16.81)	9.19 ± 2.48 (3.68 - 13.77)	0.4
Poliinsaturadas (%)	3.55* [2.85 - 4.65]	3.98 ± 1.63 (0.99 - 7.55)	3.61 ± 1.10 (1.47 - 5.69)	0.3
Omega 3 (%)	0.41* [0.31 - 0.71]	0.37* [0.27 - 0.69]	0.44* [0.34 - 0.75]	0.4**
Omega 6 (%)	2.61* [1.92 - 3.26]	2.58* [1.84 - 3.24]	2.89* [2.00 - 3.28]	0.7**
Trans (%)	1.43* [0.71 - 2.06]	1.33* [0.70 - 2.02]	1.45* [0.77 - 2.32]	0.8**
Ác. elaídico (%)	0.16* [0 - 0.30]	0.13* [0 - 0.13]	0.17* [0 - 0.35]	0.5**
Ác. linolelaídico (%)	0.38* [0.10 - 0.63]	0.37* [0.10 - 0.37]	0.41* [0.15 - 0.95]	0.4**
Ác. vaccénico (%)	0* [0 - 0.34]	0* [0 - 0.46]	0* [0 - 0.29]	0.9**
Colesterol (mg)	309.77* [164.17 - 439.11]	424.02 ± 237.96 (89.63 - 1063.72)	252.29 ± 137.94 (31.25 - 595.33)	<0.01

Media ± desviación estándar (valor mínimo-valor máximo). \*Mediana (intervalo intercuartil [25-75]). Diferencia entre grupos mediante prueba de T-Student para datos normales y \*\*U de Mann-Whitney para datos no normales ( $p < 0.05$ ). *Abreviaturas:* Ác. elai, ácido elaidico; Ác. linolelaí, ácido linolelaídico; Ác. vaccé, ácido vaccénico.

