



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

**LIPOPROTEÍNA LIPASA, APOLIPOPROTEÍNAS CII Y CIII EN
NIÑOS Y NIÑAS ESCOLARES SONORENSES: VARIACIONES
ASOCIADAS A SUS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS**

Por:

María Paulina Galindo Romero

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACION DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

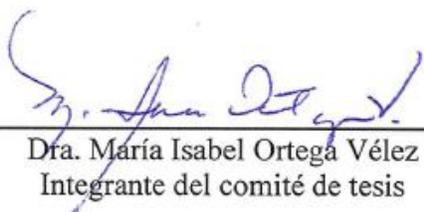
Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de María Paulina Galindo Romero, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestra en Ciencias.



Dra. Martha Nydia Ballesteros Vásquez
Directora de Tesis



M.C. María Isabel Grijalva Haro
Integrante del comité de tesis



Dra. María Isabel Ortega Vélez
Integrante del comité de tesis



Dra. Graciela Cáire Juvera
Integrante del comité de tesis

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis “Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteínas CII y CIII en Niños y Niñas Escolares Sonorenses: Variaciones Asociadas a sus Niveles de Triglicéridos” 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 de la autora María Paulina Galindo Romero, 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 de quien ocupe la titularidad de la Dirección 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 director(a) de tesis.



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.**
Coordinación de Programas Académicos

Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo financiero brindado durante el posgrado.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, AC. (CIAD), por permitirme realizar mis estudios de posgrado, por el apoyo y la formación que me brindaron.

A mi directora de tesis Dra. Martha Nydia Ballesteros, por ser mi guía y apoyo durante todo este proceso y por ser parte importante de mi formación como profesionista.

A mi comité de tesis por las recomendaciones y apoyo con el fin de guiar, presentar y realizar lo mejor posible esta investigación.

A la Q.B. Elizabeth Artalejo, por su gran dedicación y apoyo en el trabajo de laboratorio en este difícil periodo de contingencia.

Nuevamente a la M.C. María Isabel Grijalva por permitirnos trabajar con el proyecto de evaluación al Programa Desayunos Escolares. A José Ponce por su disposición y apoyo a lo largo del trabajo de campo.

A los niños que formaron parte de este estudio y a sus padres de familia, por su apoyo y disposición en formar parte de esta investigación.

A mis compañeros de laboratorio por su apoyo incondicional en todo el proceso de esta investigación, por su paciencia, tolerancia, amistad y compañía en todo momento.

A mis padres Clarisa y Rafael Galindo por brindarme todo el apoyo necesario para poder realizar de la manera más tranquila este proyecto y disfrutarlo.

DEDICATORIA

A mis padres, María Clarisa Romero Gallego y Rafael Galindo Jaime, por haberme apoyado incondicionalmente durante este proceso. El trabajo y sacrificio realizado por siempre apoyarme, otorgándome apoyo incondicional. Muchas Gracias.

CONTENIDO

APROBACIÓN	1
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	5
CONTENIDO	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE CUADROS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ANTECEDENTES	14
2.1. Aterosclerosis	14
2.2. Características Generales de los Triglicéridos.....	15
2.1.2. Transporte y Metabolismo de los Triglicéridos.....	15
2.1.3. Enzima Lipoproteína Lipasa y Apolipoproteínas CII y CIII	16
2.1.4. Hipertrigliceridemia.....	17
2.3. Hipertrigliceridemia y Enfermedad Cardiovascular.....	19
2.4. Estudios Poblacionales de Asociación entre Hipertrigliceridemia y Enfermedad Cardiovascular	20
2.5. Lipoproteína Lipasa e Hipertrigliceridemia	22
2.6. Apolipoproteínas Moduladoras de la LPL.....	23
2.6.1. Apolipoproteína C-II e Hipertrigliceridemia	23
2.6.2. Apolipoproteína C-III e Hipertrigliceridemia.....	26
2.7. Situación Regional.....	29
3. HIPÓTESIS	31
4. OBJETIVOS	32
4.1. Objetivo General.....	32
4.2. Objetivos Particulares.....	32
5. SUJETOS y MÉTODOS	33
5.1. Métodos del Estudio	33
5.2. Descripción del Estudio Base	33
5.2.2. Tamaño de Muestra y Reclutamiento de los Sujetos del Estudio Base	34
5.2.3. Evaluaciones Realizadas.....	34
5.3. Diseño del Presente Estudio	35
5.3.1. Tamaño de Muestra	35
5.4. Participantes	36

CONTENIDO (continuación)

5.4.1. Criterios de Inclusión.....	36
5.4.2. Criterios de Exclusión.....	36
5.5. Evaluaciones Realizadas	36
5.5.1. Antropometría y Composición Corporal	37
5.5.2. Evaluación Clínica.....	39
5.5.3. Evaluaciones Bioquímicas	39
5.6. Análisis Estadístico	42
6. RESULTADOS.....	43
6.1. Características Físicas, Antropométricas, Clínicas y de Composición Corporal según Sexos.....	43
6.2. Evaluación Bioquímica del Perfil de Lípidos en Ayuno según Sexos	46
6.3. Características Físicas, Antropométricas, Clínicas y de Composición Corporal según los Niveles de Triglicéridos.....	47
6.4. Evaluación Bioquímica del Perfil de Lípidos según los Niveles de Triglicéridos	50
6.5. Análisis de los niveles de Triglicéridos y su asociación con las concentraciones de Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteína CII y Apolipoproteína CIII	51
7. DISCUSIÓN.....	54
7.1. Evaluación General de la población infantil estudiada	54
7.2. Perfil Metabólico	56
7.3. Enzima Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteínas CII y CIII.....	56
7.4. Normo e Hipertrigliceridemia	57
7.5. Indicadores Clínicos y Bioquímicos en los Niños con Normo e Hipertrigliceridemia	59
7.6. Análisis de Asociación entre Hipertrigliceridemia y Lipoproteína Lipasa, Apo CII y Apo CIII.....	61
8. CONCLUSIONES.....	65
9. RECOMENDACIONES.....	66
10. BIBLIOGRAFÍA.....	67

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Proporción de niños y niñas con emaciación, peso normal, sobrepeso (SO), obesidad (OB) y SO+OB de acuerdo al puntaje Z de índice de masa corporal para la edad (z-IMC/E).	45
2	Proporción de niños y niñas con porcentaje de masa grasa corporal (%MGC) normal, moderado y elevado, de acuerdo a la clasificación de Freedman et al. (2009).	46
3	Presencia de hipertrigliceridemia (HTG) y normotrigliceridemia (NTG) de acuerdo a los criterios diagnóstico descrito por el NCEP (2001) y Daniels y Greer (2008) para niños.....	48

LISTA DE CUADROS

Cuadros	Página
1 Características físicas, antropométricas, clínicas y de composición corporal de la población de estudio según el sexo.....	44
2 Perfil de lípidos y análisis bioquímicos de la población de estudio según el sexo.	46
3 Características físicas, antropométricas, clínicas y de composición corporal de la población de estudio según los niveles de Triglicéridos.....	49
4 Perfil de lípidos y análisis bioquímicos según los niveles de Triglicéridos.....	51
5 Niveles de Triglicéridos y su relación con variables antropométricas, clínicas y bioquímicas.....	52
6 Asociación entre los niveles de Triglicéridos con las concentraciones de Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteína CII y Apolipoproteína CIII y sus variables confusoras.....	54
7 Asociación de la concentración de Triglicéridos con las concentraciones de Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteína CII y Apolipoproteína CIII.....	55

RESUMEN

Introducción: La presencia de sobrepeso y obesidad a edad temprana predispone al desarrollo de enfermedades cardiovasculares las cuales constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial. Una condición clínica asociada con los problemas de sobrepeso, es la hipertrigliceridemia (HTG), en la que sucede una alteración en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) y un deterioro de su catabolismo. Las alteraciones pueden deberse a una actividad disminuida de la lipoproteína lipasa (LPL), encargada de la hidrólisis de las LPRTG, o a cambios en las apolipoproteínas CII y CIII (Apo CII y Apo CIII) unidas a las LPRTG que activan o inhiben la acción de la LPL. **Objetivo:** Determinar y evaluar diferencias en las concentraciones plasmáticas de la enzima LPL y apolipoproteínas Apo CII y Apo CIII en niños con normo e HTG. **Materiales y Métodos:** Participaron 363 escolares de ambos sexos (188 niñas y 175 niños) con edades entre 6 a 9 años. Se realizaron mediciones de peso corporal, talla, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal, glucosa, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica. También insulina y perfil de lípidos como colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja densidad (LDL-C), triglicéridos (TG) por colorimetría enzimática, y de los metabolitos de interés: LPL, Apo CII y Apo CIII por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés). **Resultados:** Los niños del estudio tuvieron una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad con alteraciones clínicas en el perfil metabólico de lípidos y glucosa. Las concentraciones promedio de LPL, Apo CII y Apo CIII fueron de 16.49 ng/dL \pm 9.76, de la Apo CII 11.95 mg/dL \pm 10.02 y Apo CIII de 2.80 mg/dL \pm 3.92 respectivamente. Del total de niños evaluados el 42 % presentó HTG, siendo más frecuente en los niños con obesidad. La enzima LPL resultó ser el indicador que mejor explica la variabilidad de los triglicéridos. **Conclusiones:** El 42% de los niños en edad escolar (6-9 años) evaluados tiene problemas de hipertrigliceridemia y de éstos, 40.41% tiene sobrepeso u obesidad. No se encontraron diferencias entre las concentraciones plasmáticas de la enzima LPL y las apolipoproteínas Apo CII y Apo CIII en niños con normo y HTG. Existe una relación negativa entre los niveles de TG y la Apo CII en los niños con sobrepeso u obesidad. La enzima LPL resultó ser el indicador que mejor explica la variabilidad de los triglicéridos.

Palabras claves: Enfermedad Cardiovascular, triglicéridos, hipertrigliceridemia, normotrigliceridemia, lipoproteína lipasa, apolipoproteína CII, apolipoproteína CIII.

ABSTRACT

Introduction: The presence of obesity and overweight at an early age predisposes the development of cardiovascular diseases (CVD). The presence of CVDs is one of the principal causes of mortality worldwide. A clinical characteristic among the obesity problems is the presence of hypertriglyceridemia (HTG), which might result from an imbalance of the lipoproteins rich in triglycerides (LPRTG) and their poor catabolism. These abnormalities can be caused by a low activity or low concentration of lipoprotein lipase (LPL), which hydrolyses the LPRTG, or by changes on the apolipoprotein CII (Apo CII) or apolipoprotein CIII (Apo CIII) that are bonded to the LPRTG and activate or inhibit the LPL action. **Objective:** Determine LPL, Apo CII and Apo CIII concentrations in frozen stored plasma samples from a previous clinical study, to evaluate its differences and associations on children with and without hypertriglyceridemia. **Methods:** A sample of 363 children aged between 6 and 9 years old (188 female and 175 male) went through anthropometric measurements, these being weight, height, body mass index (BMI), body fat percentage, glucose, insulin, waist circumference, diastolic and systolic pressure. Lipid profile including total cholesterol, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), and triglycerides (TG) were analyzed using colorimetric enzymatic methods, while LPL, Apo CII and Apo CIII were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** There is a high prevalence of overweight and obesity among the children between 6 and 9 years old in the North, Center and South of Sonora, Mexico. A high amount of children showed an atherogenic lipid profile and 41.88% had hypertriglyceridemia. The concentrations of LPL, Apo CII and Apo CIII found among children were $16.49 \text{ ng/dL} \pm 9.76$ for LPL, $11.95 \text{ mg/dL} \pm 10.02$ for Apo CII and $2.80 \text{ mg/dL} \pm 3.92$ for Apo CIII respectively. **Conclusions:** 42% of the children in this study presented HTG, from which 40.41% had overweight or obesity (40.41%). There were no differences found in LPL, Apo CII and Apo CIII concentrations between children with normal plasma triglycerides levels and HTG. There's an inverse relationship between plasma triglycerides and Apo CII in overweight and obese kids. The LPL enzyme turned out to be the indicator that best explains the variability of TG.

Key words: Cardiovascular disease, triglycerides, hypertrygliceridemia normotriglyceridemia, lipoprotein lipase, apolipoprotein CII, apolipoprotein CIII.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte tanto en México como en el estado de Sonora y su desarrollo tiene inicio desde edad temprana (INEGI, 2013; Daniels y Greer, 2008). La presencia de concentraciones elevadas de triglicéridos (TG) se considera como un predictor significativo e independiente de enfermedad cardiovascular (Cullen, 2000). La Hipertrigliceridemia (HTG) es el resultado de un desequilibrio en la deslipidación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG), siendo una de las formas más comunes de dislipidemias. Se relaciona significativamente con niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (pro aterogénicas), junto a niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), especialmente la variante HDL2 que es un factor protector para prevenir el desarrollo de ECV (Quesada, 2007).

Estudios realizados en el laboratorio de metabolismo de lípidos del CIAD, A.C., indican que las concentraciones de C-HDL son bajas en población sonorenses de edad escolar, así como también la presencia de dislipidemias (Valenzuela, 2010; Amaya Díaz, 2011; Ramírez, 2015). La dieta, inactividad física así como el sobrepeso y la obesidad presentes en esta población, se relacionan con estas variaciones, sin embargo no la explican totalmente. Las alteraciones en el metabolismo de lípidos pueden deberse a una actividad disminuida de la lipoproteína lipasa (LPL), encargada de la hidrólisis de las LPRTG, o a cambios en las apolipoproteínas CII y CIII (Apo CII y Apo CIII) unidas a las LPRTG que activan o inhiben la acción de la LPL.

Actualmente, no existen en Sonora estudios que hayan analizado la relación entre los niveles de TG y las apolipoproteínas CII y CIII. Sin embargo, la literatura en otros países reporta que en sujetos sanos entre 18 y 40 años de edad, los niveles de LPL se correlacionan con menores niveles de TG y HDL (Kobayashi J *et al.*, 2015). Esto coincide con otro estudio que incluyó a distintas poblaciones (caucásicos, asiáticos, hispanos y afroamericanos) (Machida *et al.*, 2015). Asimismo, en población adolescente, un estudio realizado en León, Guanajuato, México, reportó mayores concentraciones de TG y LPL en los que presentaban obesidad en comparación con jóvenes con peso normal (Rodríguez-Mortera *et al.*, 2020). En el caso de la Apo CII, diversos estudios clínicos

han implementado terapias farmacológicas para el manejo de la HTG ocasionada por deficiencia de Apo CII debido a mutaciones genéticas en su gen, mostrando resultados positivos para el control de HTG (Wolska A. *et al.*, 2017; Komatsu *et al.*, 2019; Wolska A, *et al.*, 2020). En la Apo CIII, por el contrario, distintas investigaciones mostraron una reducción en los niveles de TG plasmáticos al estudiar distintos fármacos que actúan disminuyendo las concentraciones de la Apo CIII (Graham MJ, 2013; Gaudet *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2016; Khetarpal *et al.*, 2017). Esto coincide con una investigación realizada por Baroni *et al.*, (1997) en población infantil, la cual reportó una correlación positiva con los niveles de TG y las concentraciones de la Apo CIII en 120 niños sanos (60 niños y 60 niñas) entre 2 a 10 años.

Es por ello que, debido a la presencia elevada de sobrepeso y obesidad infantil en Sonora, así como también de HTG y la evidencia reportada en la literatura sobre la enzima LPL y las apolipoproteínas CII y CIII, nos planteamos que, en los niños escolares sonorenses con HTG, los niveles plasmáticos de la LPL y Apo CII se encuentran bajos o normales, mientras que los de la Apo CIII están elevados.

2. ANTECEDENTES

2.1. Ateroesclerosis

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial, en México, así como en el estado de Sonora. Su desarrollo inicia desde una edad temprana (INEGI, 2013; Daniels y Greer, 2008). La ateroesclerosis es la parte inicial y constituye a una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica y progresiva que se caracteriza por una acumulación de grasa, específicamente, lipoproteínas en zonas de la arteria que presenta disfunción endotelial. Las lipoproteínas acumuladas como las LDL son oxidadas por especies reactivas de oxígeno (ROS), promoviendo ser fagocitadas por monocitos y leucocitos, formando células espumosas, precursoras de la formación de la placa. Esto provoca una cascada de reacciones que continúan exacerbando la inflamación. Estas células secretan más citosinas inflamatorias y radicales libres, donde los macrófagos acumulados pueden pasar a apoptosis, formando una placa arterial más gruesa. La continua respuesta inmune aumenta el riesgo de que la placa formada se debilite y se liberen fragmentos al torrente sanguíneo (coágulos), resultando en una obstrucción en la circulación y finalmente ocasionar un paro cardiaco (Cullen, 2000).

Las concentraciones elevadas de triglicéridos (TG) se consideran un predictor aterogénico directo a la enfermedad cardiovascular, ya que representa la presencia de distintas lipoproteínas aterogénicas en el torrente sanguíneo. En la aterosclerosis las LPRTG remanentes son capaces de introducirse a la placa arterial, exacerbando la oxidación de las células endoteliales promoviendo su apoptosis, contribuyendo a la respuesta inflamatoria y promoviendo la formación de placa. Sin embargo, su papel en el desarrollo de la aterosclerosis requiere de mayor evidencia (Sandesara *et al.*, 2019). Esto se observa en sujetos con DM o síndrome metabólico que manejan niveles de LDL dentro de los rangos normales pero presentan HTG, donde el riesgo de ECV se mantiene elevado (Talayero *et al.*, 2011).

2.2. Características Generales de los Triglicéridos

La estructura química de los TG está constituida por tres moléculas de ácidos grasos (AG) y una de glicerol, que se mantienen unidos por enlaces tipo éster. Los AG de los TG pueden ser saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, o cualquier combinación de los tres. La mayor parte de la grasa presente en los alimentos se encuentra en forma de TG. En el cuerpo humano se encuentran principalmente almacenados en las células adiposas (Smith *et al.*, 2012).

A través de la dieta se consume en promedio 100 g de lípidos diarios, compuestos en un 90% por TG, acompañados por fosfolípidos, colesterol (300-400 mg) y esteroides vegetales. En el tracto digestivo, los TG dietarios son hidrolizados por enzimas secretadas por el páncreas (lipasa pancreática, y colesterol esterasa) a AG para luego ser absorbidos e incorporados al metabolismo lipídico en donde constituyen una fuente de energía metabólica por conducto de la oxidación. Una vez abastecidas las necesidades energéticas son almacenados en forma de TG en las células adiposas constituyendo el tejido adiposo (Smith *et al.*, 2012).

2.1.2. Transporte y Metabolismo de los Triglicéridos

Debido a su naturaleza insoluble, los TG tanto los de origen dietario como de origen endógeno son transportados por el torrente sanguíneo a través de lipoproteínas como los quilomicrones (QM) y VLDL conocidas como lipoproteínas ricas en triglicéridos (LPRTG) así como también la lipoproteína HDL. Enzimas como la lipoproteína lipasa (LPL) localizada en el endotelio de los vasos capilares y apolipoproteínas como la Apo CII y la Apo CIII provenientes de HDL maduras (HDL2) hidrolizan los TG a AG libres, mismo que con ayuda de la proteína albúmina alcanzan los tejidos musculares y adiposos ya sea para su oxidación y consecuente obtención de energía o para su almacenamiento. También la apoproteína E proveniente de HDL interviene en el metabolismo de TG como receptor para la captación de remanentes de QM y VLDL a nivel hepático (Vaziri, 2009).

Tanto en el período postprandial, como durante los períodos de ayuno, la VLDL bajo hidrólisis se convierte en IDL y ésta a su vez en LDL (Ros y Laguna, 2006; Chung *et al.*, 2011). En el período postprandial el 44% de los TG de las VLDL son sintetizados por los AG libres que están en el plasma, 10% provienen de la dieta, 15% de partículas remanentes y un 8% de síntesis de novo (Barrows y Parks, 2006). Durante el período de ayuno la tasa de síntesis hepática de las VLDL para generar energía depende de la cantidad de AG que contenga el hígado, que pueden ser provenientes del tejido adiposo (lipólisis) o sintetizados de manera endógena (lipogénesis) (Smith *et al.*, 2012). En este estado el 77% de los TG provienen del plasma y solo un 4% de síntesis de novo (Barrows y Parks, 2006).

Otra lipoproteína involucrada en el metabolismo de lípidos, y por tanto de los TG, es la HDL. Esta lipoproteína se encuentra bajo un continuo ciclo de captación de colesterol y TG, siendo la partícula HDL 2b rica en TG sujeta a ser hidrolizada por la lipasa hepática, lo que la hace formar parte del proceso de deslipidación de las LPRTG (Rothblat y Philips, 2010; Yazdanyar *et al.*, 2011; Young y Zechner, 2013).

2.1.3. Enzima Lipoproteína Lipasa y Apolipoproteínas CII y CIII

La enzima LPL es sintetizada de manera inactiva en el retículo endoplásmico de las células parénquimas del tejido adiposo, corazón y músculo esquelético (Merkel *et al.*, 2002; Mead *et al.*, 2002). Su función principal es hidrolizar a los TG de las LPRTG (VLDL y QM) para que los AG resultantes puedan entrar a las células de los tejidos del cuerpo (Young *et al.*, 2019). Un mal funcionamiento de la LPL contribuye a la presencia de HTG y a bajos niveles de HDL. Ambas relacionadas con dislipidemias, obesidad, diabetes mellitus (DM) y resistencia a insulina (RI), siendo estos reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis (Mead *et al.*, 2002). La LPL se encuentra modulada por distintas apolipoproteínas; la apolipoproteína CII (Apo CII) y apolipoproteína CIII (Apo CIII). La función de la Apo CII es activar a la LPL, y por el contrario, la de la Apo CIII es inhibirla (Valaiyapathi *et al.*, 2017). Ambas forman parte de la misma familia y son sintetizadas en el hígado (Trenchevska *et al.*, 2015). Por ello se vuelve importante determinar

si su alteración aumenta la predisposición a la HTG y esto a su vez a un mayor riesgo cardiovascular.

La unión de la Apo CII a las lipoproteínas, se debe a su estructura conformada por 3 hélices, ya que cada una tiene una configuración carga positiva o negativa que la vuelve a fin a la superficie lipídica de la lipoproteína (Segrest *et al.*, 1992). Estos sitios se cree que tienen como objetivo liderar la activación de la LPL, ayudando a guiar a los sustratos de TG hacia el sitio activo de la LPL (Shen *et al.*, 2002; Zdunek *et al.*, 2003). El gen encargado de la síntesis de la Apo CII, es el gen APOC2, que es influenciado por factores de transcripción y hormonas nucleares enviadas por señales metabólicas (Wolska *et al.*, 2017). Hace algunos años, se vio por primera vez que deficiencias en este gen ocasionaba HTG (Breckenridge *et al.*, 1978). Afecciones como la quilomicronemia o HTG severa son el resultado de la alteración del gen (Yamamoto *et al.*, 2014; Brahm *et al.*, 2015; Chyzhyk *et al.*, 2020).

La Apolipoproteína C III (Apo CIII) se encarga de inhibir a la LPL, evitando la hidrólisis de los TG de las LPRTG, desplazándola de estas mismas (Zheng *et al.*, 2010; Larsson *et al.*, 2013). Se encuentra unida tanto a las partículas de HDL como de LDL (Mendoza *et al.*, 2017). Su efecto inhibitor aumenta cuando la LPL está unida a la proteína chaperona GPHIBP1, logrando mantener su actividad catalítica y evitando que se despliegue de su punto de acción (Mysling *et al.*, 2016b; Larson *et al.*, 2017). Asimismo, estimula la secreción de VLDL y afecta la captación de remanentes de VLDL por el hígado (Kohan *et al.*, 2015) Sin embargo, debido a este cambio en la absorción de remanentes de VLDL por el hígado, el aclaramiento de las LPRTG que contienen a la Apo CIII es más lento en comparación con las que no la tienen, y no necesariamente por su función inhibitoria (Zheng, 2010).

2.1.4. Hipertrigliceridemia

La HTG es el resultado de un desequilibrio en la deslipidación de las LPRTG y hace referencia a niveles elevados de TG en sangre, siendo una de las formas más comunes de dislipidemias. Se

relaciona significativamente con niveles elevados de LDL pequeñas y densas (pro aterogénicas), junto a niveles reducidos de HDL, especialmente la variante HDL2 que es un factor protector para prevenir el desarrollo de ECV (Quesada, 2007). El aumento de sobrepeso y obesidad en la población, sobre todo en la infancia, han llevado a la implementación de guías como El Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP, 2001), para clasificar los valores de TG en plasma en niños entre 0 y 9 años de edad para la prevención del desarrollo de ECV en la vida adulta, señalando como valores generales aceptables <75 mg/dL, un valor límite de 75-99 mg/dL y anormal cuando los niveles se encuentran por encima de 100 mg/dL. En la población adulta los valores por encima de 150 mg/dL indican la presencia de HTG (NCEP, 2001).

Existen distintos tipos de HTG, cuando existe una mutación genética que resulta en la alteración de los lípidos plasmáticos de los TG, se conocen como HTG primarias. Por otro lado, cuando la HTG es consecuencia a factores ambientales (como la dieta, estilo de vida, exposición a químicos o fármacos) o a una enfermedad previa, se denominan HTG secundarias. Esta representa el tipo de HTG más común y su tratamiento consiste en regular los niveles de TG tratándola desde su causa (Pintó Sala, 2008).

1.3.2. Mecanismos de la Modulación de Lípidos Plasmáticos por Ácidos Grasos Dietarios

Uno de los mecanismos que modulan las concentraciones de lípidos plasmáticos son los AG de la dieta, tales como los AG trans, saturados, monoinsaturados y polinsaturados (PUFAs). Dentro de estos últimos se encuentran los AG omega 3 y omega 6 a los cuales se les han atribuido características protectoras de la salud cardiovascular. Los AG omega 3, incluyen al ácido alfa linoleico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Los AG omega 6 incluyen al ácido linoleico (LA) y ácido araquidónico (AA). Ambos influyen en las concentraciones de TG plasmáticos. Tal como lo muestra una revisión realizada por Von Schacky *et al.* (2006), en la cual concluyeron que un mayor consumo de omega 3 proveniente de pescado o suplementos, provocan una disminución en los niveles de TG en plasma. También, mayores concentraciones sanguíneas de omega 6 (proveniente de la dieta) redujeron en un 48% el riesgo de

ECV en 3,602 sujetos seguidos durante 16 años (Zuliani *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2019).

Los AG saturados elevan las concentraciones de LDL en sangre, un biomarcador relacionado con el aumento de riesgo cardiovascular (Mensink, 2003). Además de aumentar los niveles de LDL en un 13.9%, también disminuyen las concentraciones de HDL en un 12% según lo reportado por Afonso *et al.*, (2016). Por su parte Brouwer (2016) en una revisión sistemática, concluye que al reemplazar el consumo de AG trans por PUFAs o MUFAs disminuyen significativamente los niveles de colesterol LDL en sangre, reduciendo el riesgo de ECV. Otro estudio mostró resultados similares, al ver que el consumo excesivo de AG trans proveniente de la dieta aumentaba el CT, LDL y disminuía las HDL (Oteng *et al.*, 2019).

Existen también mecanismos internos atribuidos a diferentes enzimas. Tal como lo muestra un estudio reciente realizado por Klingel *et al.*, (2019), donde la suplementación con DHA a sujetos jóvenes con concentraciones normales de lípidos séricos, resultaron en una reducción de los TG asociado a una mayor actividad de la enzima LPL. Este efecto no se cumplió cuando se suplementó con el AG de EPA, explicando posiblemente un comportamiento en conjunto entre el aumento de la actividad de LPL y la lipogénesis. Es posible concluir que la presencia de diferentes proporciones de AG en circulación puede aumentar o disminuir los niveles de distintos biomarcadores lipídicos aumentando así el riesgo de ECV.

2.3. Hipertrigliceridemia y Enfermedad Cardiovascular

Cuando la deslipidación de las LPRTG es eficiente, se mantienen niveles normales de TG y de HDL en la circulación, así como también una composición adecuada de LDL para lograr ser captadas por sus receptores específicos. Sin embargo, cuando hay un aumento del tejido adiposo debido al exceso de calorías provenientes generalmente de carbohidratos simples, grasa saturada, alcohol en la dieta o por una excesiva captación de AG por el hígado, la síntesis y secreción de las VLDL aumenta, y puede ocasionar HTG, característica que predomina en sujetos con sobrepeso, obesidad y DM (Ros y Laguna, 2006).

Comúnmente el aumento de TG suele venir acompañado con niveles disminuidos de HDL y niveles elevados de moléculas densas y pequeñas de LDL, lo que se conoce como la triada aterogénica, la cual normalmente se presenta en personas con DM, RI, sobrepeso y obesidad (Fruchart *et al.*, 2008; Carmena *et al.*, 2004). En México, el 35.6% la población infantil presenta sobrepeso y obesidad, siendo la dieta de sus principales factores de riesgo. Su presencia en la infancia aumenta las probabilidades de desarrollar dichas enfermedades no transmisibles (ENSANUT, 2018).

El intercambio de compuestos entre las LPRTG que se encuentran circulando en plasma tiene como objetivo transportar y distribuir los TG a su destino manteniendo un metabolismo de lípidos equilibrado. Sin embargo, cuando las LPRTG permanecen por un largo tiempo en circulación, representa un retraso en el aclaramiento de las mismas. Esto puede llevar a distintos escenarios, propiciando un ambiente aterogénico, ya que cuando existe una sobreproducción de partículas de VLDL (resultando en HTG), al ir perdiendo sus TG pasan a convertirse a IDL y estas a LDL, hasta formar LDL densas y pequeñas, mismas que son susceptibles a oxidarse y ser captadas por los macrófagos y penetrar fácilmente la pared arterial. Esta sobreproducción provoca una cascada de reacciones que normalmente resulta en bajos niveles de HDL debido al intercambio de esteres de colesterol por TG de las VLDL, produciendo HDL con mayor proporción de TG y pobres en esteres de colesterol, siendo más rápidamente catabolizadas por el hígado, resultando en una disminución de sus concentraciones. Asimismo, las VLDL ricas en ésteres de colesterol resultantes de dicho intercambio no logran ser captadas correctamente por los receptores hepáticos pero sí por los macrófagos de la pared arterial, favoreciendo un ambiente pro aterogénico. Es así como la suma de estas tres alteraciones nos demuestra la aterogenicidad de la HTG (Kwiterovich, 2000; Ros y Laguna, 2006).

2.4. Estudios Poblacionales de Asociación entre Hipertrigliceridemia y Enfermedad Cardiovascular

Estudios de corte epidemiológico realizados entre los años 80 y 90's del siglo pasado determinaron que había una asociación entre los TG y el riesgo de ECV, sin embargo observaron que ésta

asociación se debilitaba cuando se ajustaba por otras variables especialmente por HDL-C (Hulley *et al.*, 1980). Hokanson *et al.*, (1996) en un metaanálisis de 17 estudios concluyó que por cada aumento de 1 mmol/L de TG, el riesgo relativo (RR) para el desarrollo de ECV era de 1.32 veces mayor en hombres y 1.76 para mujeres. Al ajustar por variables confusoras como las concentraciones de HDL, el RR disminuyó a 1.14 y 1.37 respectivamente, permaneciendo estadísticamente significativo.

El Estudio Baltimore (1998), de cohorte retrospectiva de 350 pacientes diagnosticados con o sin ECV y que tuvieron seguimiento durante 18 años, observaron que aún después de ajustar por edad, sexo y uso de betabloqueadores, los pacientes con TG por encima de 100 mg/dL tenían 3 veces más riesgo de desarrollar ECV en comparación a los pacientes con valores menores. Otra cohorte prospectiva importante fue el estudio Copenhague, el cual siguió por 8 años a 2906 varones sin ECV, observando que los pacientes con niveles elevados de TG y también bajas concentraciones de HDL-C, tenían un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad isquémica del corazón (Jeppesen *et al.*, 1998). Más recientemente se ha sugerido que niveles elevados de TG pudieran estar más relacionados con la ECV que los niveles bajos o elevados de HDL-C (Carey *et al.*, 2010). Sin embargo, los hallazgos al respecto han sido controversiales. Lind *et al.*, (2018) en un seguimiento de 1790 sujetos aparentemente sanos de 50 años determinaron que el cociente TG/HDL podía ser un posible predictor de ECV. Sus resultados observaron que en los sujetos que tuvieron el ratio más elevado de TG/HDL desarrollaron ECV en los siguientes 40 años comparado con los que no alcanzaban ese mismo nivel.

Estos estudios han dado pie a la creación de rangos recomendados para la prevención de ECV, tal como señala la Guía de la Asociación Nacional de Lípidos de Estados Unidos del 2014, los niveles de TG mayores de 500 mg/dL en adultos están relacionados con un mayor riesgo de ECV y fuertemente relacionados con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda (Jacobson *et al.*, 2014; Klmepfner *et al.*, 2016).

2.5. Lipoproteína Lipasa e Hipertrigliceridemia

Algunos estudios han mostrado que las alteraciones en la expresión de LPL llevan a la aparición de HTG severa. A partir de estos hallazgos, estudios experimentales han utilizado promotores de síntesis de la LPL en pacientes con deficiencia con el objetivo terapéutico de reducir los TG plasmáticos, obteniendo resultados prometedores, con una reducción de más del 40% en los niveles de TG sin haber presentado ningún efecto secundario ($p < 0.0007$) (Stroes *et al.*, 2008; Gaudet *et al.*, 2013).

Un estudio de casos y controles de ECV observó que los pacientes tenían concentraciones significativamente menores que los controles (61 ng/ml vs 66 ng/ml respectivamente) ($p < 0.00001$) (Rip Jaap *et al.*, 2006). Además, los niveles de LPL fueron menores en los sujetos que presentaban HTG junto con bajos niveles de HDL (40 ± 13) ($p < 0.01$) (Hirano *et al.*, 2004). De igual forma un estudio en sujetos sanos entre 18 y 40 años de edad mostró que los niveles de LPL correlacionaron como protector contra la aterosclerosis con menores niveles de TG y HDL (Kobayashi J *et al.*, 2015). La evidencia parece indicar que hay concentraciones similares entre distintas poblaciones (caucásicos, asiáticos, hispanos y afroamericanos) con valores promedio de 50.3 ng/ml de LPL (con un rango de 50-77 ng/ml), inversamente correlacionados con los niveles de TG ($p < 0.0003$) y positivamente con la HDL (< 0.0001) (Machida *et al.*, 2015). Valores similares de LPL (53 ± 20 ng/ml) se observaron en 100 sujetos aparentemente sanos con edades entre 35-70 y un IMC entre 21-27 (Nakajima K *et al.*, 2018).

Los estudios en población infantil son escasos y predominan los reportes de casos con niños que presentan alguna enfermedad genética con mutaciones en la expresión de LPL como deficiencia familiar de LPL o hipertrigliceridemia familiar (Hodge *et al.*, 2001; Nampoothiri *et al.*, 2011; Akesson *et al.*, 2016; Idrissi Slitine *et al.*, 2017; Patni *et al.*, 2018; Guillaume *et al.*, 2019; Kuthiroy *et al.*, 2021).

Las concentraciones reportadas para niños no son muy distintas a la población adulta e igualmente muestran una relación significativa entre LPL y TG. Yoshikawa *et al.*, (2010) en un estudio en

neonatos sanos, observaron diferencias significativas en que las concentraciones de LPL al nacer y al mes de nacidos del sexo masculino fueron de 57.5 ± 22.1 ng/ml y al mes de 100.8 ng/ml ± 29.7 . En el sexo femenino de 51.9 ± 23.2 ng/ml al nacer y de 91.1 ± 30 ng/ml al mes de nacidos, con diferencias entre las concentraciones al nacer y al mes de nacidos entre los mismos sexos ($p < 0.0001$). Asimismo, la LPL se correlacionó inversamente con los niveles de TG ($r = -0.692$, $p < 0.0001$) tanto al nacer como al mes de nacidos ($r = -0.429$, $p < 0.0052$). Adicionalmente reportaron a las concentraciones de la LPL como un importante determinante para la acumulación de tejido adiposo subcutáneo.

En niños entre 7 a 15 años aparentemente sanos, sin obesidad, con niveles normales de lípidos sanguíneos se presentaron concentraciones promedio de 51.1 ± 13.4 ng/mL (Asayama *et al.*, 1984). En León, Guanajuato, México, un estudio en adolescentes entre 15 y 19 años de edad, reportó en jóvenes con peso normal la presencia de niveles de TG menores en comparación con los que presentaban obesidad (64.0 mg/dL (53-93) y 131 mg/dL (98-154) respectivamente) ($p < 0.001$) y mayores concentraciones de LPL en comparación con el grupo con obesidad (18.9 ± 4.7 ng/ml vs 13.1 ± 5.1 ng/ml, $p < 0.001$). El grupo con obesidad presentó 33% menos concentraciones de LPL en comparación con el grupo de peso normal (Rodríguez-Mortera *et al.*, 2020).

2.6. Apolipoproteínas Moduladoras de la LPL

2.6.1. Apolipoproteína C-II e Hipertrigliceridemia

Debido a la función de la Apo CII como co-activador de la LPL, su presencia o ausencia se ha estudiado como posible factor de riesgo para el desarrollo de ECV como consecuencia de la HTG (Hermans *et al.*, 2017; Ooi *et al.*, 2008). Los primeros estudios que encontraron una relación evidente fueron los realizados en sujetos con enfermedades genéticas. Ishibashi *et al.*, (1986) en un estudio que incluyó adultos y población infantil con algún tipo de hiperlipoproteínemias, observó que las concentraciones de Apo CII eran más elevadas (10.8 ± 4 md/dL, 8.0 ± 4 mg/dL,

33 ± 14 mg/dL a mayor grado de enfermedad) en comparación con el grupo control (3.6 ± 1.0 mg/dL) (p<0.01). A partir de éste estudio las concentraciones de la Apo CII se comenzaron a utilizar con mayor frecuencia para investigar su relación con la HTG y/o ECV.

Existen informes que identifican concentraciones promedio en sujetos aparentemente sanos sin ningún marcador de riesgo cardiovascular. Breckenridge *et al.*, (1982) reportó concentraciones aproximadas de 2.9 ± 0.9 mg/dL para ambos sexos. Datos similares fueron reportados por Ishibashi *et al.*, (1986) obteniendo valores de 3.5 ± 1.2 mg/dL en mujeres y de 3.3 ± 1.2 mg/dL en hombres sin mostrar diferencias significativas (p>0.05). Por su parte, Sakurabayashi *et al.*, 2001 en un estudio en población adulta japonesa si observó diferencias significativas en las concentraciones promedio entre hombres y mujeres (3.2 ± 1.4 mg/dL vs 2.7 ± 1.2 mg/dL, respectivamente; p<0.05). Estudios más recientes muestran valores de aproximadamente 4 mg/dL y otros de 4.5 mg/dL (Kei *et al.*, 2012; Hortin *et al.*, 2008). Estos valores se ha observado que pueden ser influenciados por distintos factores como: medicamentos, desórdenes metabólicos, sexo, edad y la dieta (Daniel Z. *et al.*, 2016; Kei *et al.*, 2012).

Estudios realizados en hombres y mujeres han mostrado que las concentraciones aumentan con la obesidad (3.9 ± 1.7 mg/dL vs 2.5 ± 1.0 mg/dL respectivamente, p<0.001) al igual que sus niveles de TG (104 ± 53.9 mg/dL vs 59.7 ± 27.5 mg/dL, p<0.001) (Ooi *et al.*, 2016; Otsuka *et al.*, 2018). Igualmente, en el caso de otras condiciones como la DM2, las concentraciones son mayores en comparación con las del grupo control (45.3 ± 18.7 mg/dL vs 32.6 ± 13.7 mg/dL, p<0.001), observando el mismo comportamiento en los niveles de TG (1.7 ± 1.2 mmol/l vs 1.2 ± 0.21 mmol/l, p<0.0001) (Beliard *et al.*, 2009). En las enfermedades cardiovasculares, la apo CII mostró ser una de las principales apolipoproteínas relacionadas con el riesgo de ECV en población adulta italiana (razón de momios de 1.40) y su inhibición, haciendo uso de un fármaco (volanersorsen), disminuyó significativamente los niveles de TG (p<0.05 vs el grupo placebo), disminuyendo así el riesgo cardiovascular (Pechlaner *et al.*, 2017).

Las primeras investigaciones en niños aparentemente sanos sin antecedentes familiares de DM, hiperlipidemias, enfermedad crónica o endócrina con edad promedio de 13 años los niveles encontrados de Apo CII son de 2.2 ± 0.9 mg/dL (Azzarito *et al.*, 1994). Seguido de esto, una

investigación realizada en población infantil israelita, los recién nacidos mostraron valores de 1.6 ± 0.25 mg/dL y los adolescentes (entre 13 -18 años) 2.67 ± 0.29 mg/dL (Gozlan *et al.*, 1994). Otro estudio en 120 niños sanos (60 niños y 60 niñas) entre 2 a 10 años de edad reportó un promedio de 4.1 ± 1.6 mg/dL y una correlación positiva con los niveles de TG ($p < 0.05$) (Baroni *et al.*, 1997). Estudios más recientes reportan en niños con edades entre 5 y 7 años (nacidos pre termino y termino) concentraciones de Apo CII de 1.1 mg/dL y 1.4 mg/dL respectivamente ($p < 0.004$) (Posod *et al.*, 2019).

Estas concentraciones se pueden ver afectadas en la ausencia o presencia de sobrepeso u obesidad. Tal como se muestra en niños coreanos con diferente composición corporal, donde observaron que en los que tenían obesidad, después de una intervención de ejercicio y dieta saludable, las concentraciones de Apo CII disminuyeron significativamente (3.4 ± 1.6 mg/dL vs 2.3 ± 1.2 mg/dL respectivamente, $p < 0.05$) (Park *et al.*, 2008). El desarrollo de la ECV comienza desde edades tempranas y las alteraciones en las concentraciones de la Apo CII elevan su riesgo. Esto lo muestra un estudio en niños con enfermedad crónica renal, donde se observó que las concentraciones de Apo CII aumentaban significativamente en diferentes etapas de la enfermedad; G1 y G2 (5.05 mg/dL vs 6.36 mg/dL respectivamente, $p < 0.05$), y esto se correlacionó positivamente con colesterol total, TG y LDL ($p < 0.05$), presentando un mayor riesgo cardiovascular (Chen *et al.*, 2021). Estas concentraciones no difieren en gran medida de la población adulta, específicamente en comparación con niños entre 5 a 7 años de edad (1.1 mg/dL vs 1.2 mg/dL, $p < 0.037$) (Posod *et al.*, 2019).

Debido a la evidencia, estudios clínicos se han enfocado en implementar terapias farmacológicas para el manejo de HTG causada mutaciones en el gen APOC2 (Wolska A. *et al.*, 2017). Algunos estudios experimentales recientes en modelos animales desarrollaron péptidos miméticos humanos de Apo CII para disminuir los TG plasmáticos, mostrando resultados positivos para posibles terapias innovadoras para el control de HTG en humanos (Komatsu *et al.*, 2019; Wolska A, *et al.*, 2020). Es posible concluir en base a la evidencia, que tanto la ausencia como el exceso en las concentraciones de la Apo CII se relacionan positivamente con los niveles de TG en sangre y el riesgo de ECV (Ishibashi *et al.*, 1986; Baroni *et al.*, 1997; Beliard *et al.*, 2009; Kei *et al.*, 2012; Ooi *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2021). Esto muestra como el comportamiento de las apolipoproteínas

sobre la LPL resulta de gran importancia para mantener el equilibrio del metabolismo lipídico, con niveles TG óptimos para la prevención de desarrollo de ECV en la vida adulta, e incluso su relevancia al estudiar su comportamiento en conjunto con otras apolipoproteínas. Así como Madeline *et al.*, (2020) lo mostró actualmente en niños entre 8-17 años de edad, que indicó que los niveles más altos del ratio de apolipoproteínas CIII: CII en niños y adolescentes se asocian con una mayor rigidez arterial, permaneciendo significativos al ajustar por porcentaje de grasa corporal. Recordando a la Apo CIII como un modulador esencial en la acción de la LPL.

2.6.2. Apolipoproteína C-III e Hipertrigliceridemia

Los primeros estudios acerca de la Apo CIII observaron que los bajos niveles de TG son causados por una mutación que provoca una falta de función del gen APOC3 y con esto un menor riesgo de ECV (Hegele *et al.*, 1997). Estos resultados se confirman con estudios más recientes que describen una relación causal entre bajas concentraciones de la Apo CIII con un menor riesgo de ECV en pacientes con dicha mutación (Jorgensen *et al.*, 2014; Crosby *et al.*, 2014; Natarajan *et al.*, 2015). Debido a que solo una baja proporción de la población presenta este tipo de afecciones genéticas, medir las concentraciones de la Apo CIII en sangre es un enfoque comúnmente utilizado para estudiar su asociación con los TG o/y con la ECV. Esto lo muestra Ooi *et al.*, (2016) en mujeres (IMC de 19-33 kg/m²), donde reportaron una correlación positiva entre las Apo CIII y los niveles de TG ($r=0.39$, $p<0.05$). Así como también con el aumento en el grado de obesidad abdominal, IMC, control glicémico y falta de tratamiento con insulina ($p<0.05$). Las concentraciones promedio de la Apo CIII reportadas en este estudio fueron de 3.12 ± 0.99 mg/dL.

En sujetos normales, las primeras investigaciones reportaron concentraciones aproximadamente de 8.2 ± 2 mg/dL (Breckenridge *et al.*, 1982). Estudios más recientes han observado diferencias significativas entre hombres y mujeres (7.9 ± 2.1 mg/dL vs 7.2 ± 1.8 mg/dL, respectivamente, $p<0.05$) con concentraciones promedio para ambos sexos de 7.5 ± 2.0 mg/dL (Sakurabayashi *et al.*, 2001).

La HDL está asociada a un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, estudios prospectivos reportan que en los sujetos que presentan niveles de Apo CIII asociadas a las HDL presentan un mayor riesgo de ECV en comparación con los que muestran niveles de HDL sin las Apo CIII unidas a ellas (Jensen *et al.*, 2012). Talayero *et al.*, (2014) observan el mismo comportamiento en sujetos con obesidad. Igualmente, otros estudios reportan que la presencia de la Apo CIII en otras lipoproteínas como las LDL y VLDL se relaciona altamente con el riesgo de ECV (Van *et al.*, 2018; Mendivil *et al.*, 2011). En sujetos con enfermedad coronaria las lipoproteínas asociadas a la Apo CIII son más elevadas en comparación con sujetos sanos, correlacionándose positivamente con los TG y negativamente con las HDL y LDL ($p < 0.001$). Estos resultados se obtuvieron aún después de ajustar por sexo, edad, IMC, tabaquismo, DM y fármacos hipertensivos o hipolipemiantes. Permitiendo otorgar a la Apo CIII, un papel predictor para el desarrollo de ECV (Van Capelleveen *et al.*, 2018).

La ECV además de ser una enfermedad donde se tiene una alteración de los lípidos en sangre, también promueve la inflamación (Moore *et al.*, 2011). La Apo CIII interviene en dicho proceso, ya sea porque se encuentra sola o unida a la VLDL o LDL estimulando la unión de glóbulos blancos a las células endoteliales (Kawakami *et al.*, 2006a; Kawakami *et al.*, 2006b). Esto tiene sentido, al observar niveles elevados de Apo CIII en sujetos con condiciones fisiológicas pro inflamatorias, como hiperlipidemias y DM (Jeffrey *et al.*, 2004).

En humanos con algún tipo de ECV, con edades entre 55-79 años, observaron que los que manejaban concentraciones de Apo CIII por encima de 10.6 mg/dL, tenían 2 veces más riesgo de presentar isquemia cerebral en un periodo de 10 años en comparación con los que presentaban valores por debajo de este valor (Olivieri *et al.*, 2019). En sujetos con sobrepeso y obesidad, sometidos a cirugía bariátrica, los resultados mostraron que la Apo CIII fue el predictor más fuerte en la reducción de TG (Maraninchi M *et al.*, 2017).

El estudio Bruneck es un estudio prospectivo de Italia con una duración de 10 años en población adulta (50-89 años) donde midieron la asociación entre 13 diferentes apolipoproteínas, 135 especies de lípidos y otras 211 proteínas en relación con la ECV. Encontraron que la Apo CIII fue de las principales que se relacionó con el riesgo de ECV (razón de momios de 1.38) y su inhibición,

haciendo uso de un fármaco (volanersorsen), disminuyó significativamente los niveles de TG ($p < 0.05$ vs el grupo placebo) (Pechlaner *et al.*, 2017). Asimismo, otras investigaciones obtuvieron resultados similares al estudiar distintos fármacos que actúan disminuyendo las concentraciones de la Apo CIII, resultando en una reducción en los niveles de TG plasmáticos (Graham MJ, 2013; Gaudet *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2016; Khetarpal *et al.*, 2017). Dada la relevancia respecto a esta apolipoproteína, las terapias farmacológicas continúan proponiéndose como posibles estrategias para disminuir el riesgo de ECV, ya que también, las concentraciones de Apo CIII se han relacionado con IMC, colesterol, DM y síndrome metabólico en pacientes con ECV (Werner *et al.*, 2018).

En población infantil también se han reportado sus concentraciones promedio, y en las primeras investigaciones en niños aparentemente sanos sin antecedentes familiares de DM, hiperlipidemias, enfermedad crónica o endócrina, con edad promedio de 13 años reportan niveles de Apo CIII de 6.1 ± 1.9 mg/dL (Azzarito *et al.*, 1994). En recién nacidos israelitas, se reportaron valores de 5.05 ± 0.74 mg/dL y adolescentes (entre 13.18 años) de 9.12 ± 1.35 mg/dL (Gozlan *et al.*, 1994). Más adelante, Baroni *et al.*, (1997) relacionó las concentraciones de la Apo CIII con los niveles de TG en 120 niños sanos (60 niños y 60 niñas) entre 2 a 10 años de edad, con un promedio de 6.9 ± 2.2 mg/dL de Apo CIII, obteniendo una correlación positiva con los niveles de TG ($p < 0.05$).

Las concentraciones de Apo CIII pueden ser afectadas por factores, como la presencia o ausencia de enfermedades o la composición corporal, como el sobrepeso y la obesidad. Una investigación en niños coreanos con obesidad con edad promedio de 10 años, las concentraciones disminuyeron significativamente después de 6 semanas ejercicio y dieta saludable (6.4 ± 2.0 mg/dL vs 5.2 ± 1.9 mg/dL respectivamente, $p < 0.01$), al igual que sus niveles de TG (169 ± 17.2 vs 139 ± 13.0 respectivamente, $p < 0.05$) (Park *et al.*, 2008). Estas coinciden con los resultados en nacidos pretérmino y término con edades entre 5 y 7 años, donde las concentraciones de Apo CIII son de 5.1 mg/dL y 6.4 mg/dL respectivamente, $p < 0.0045$). Adicionalmente, un estudio reciente reportó que las concentraciones de Apo CIII son similares tanto en población infantil sana como en adultos sanos (5.1 mg/dL vs 5.8 mg/dL, $p < 0.37$) (Posod *et al.*, 2019).

En niños con algún tipo de padecimiento, las concentraciones de Apo CIII pueden aumentar el

riesgo cardiovascular. Tal como es el caso de la enfermedad crónica renal, que es una condición en la cual se tiene un mayor riesgo de desarrollar alguna ECV. Chen *et al.*, (2021) observaron que las concentraciones de Apo CIII aumentan significativamente en las diferentes etapas de la enfermedad; G1 y G2 (5.05 vs 6.36 respectivamente, $p < 0.05$), relacionándose así también cada etapa con los niveles de colesterol total, TG y LDL ($p < 0.05$). La evidencia indica que los niveles elevados de Apo CIII son un posible factor de riesgo para el desarrollo de ECV en la vida adulta. Es por ello que conocer sus concentraciones y su comportamiento desde edades tempranas, sobre todo en poblaciones de riesgo como en México, en donde se presenta alta incidencia de sobrepeso, obesidad en conjunto con niveles elevados de TG y otros biomarcadores lipídicos, podrían ser una herramienta de gran utilidad para la prevención o manejo oportuno de HTG y el desarrollo de ECV.

2.7. Situación Regional

En los últimos años, se ha observado la presencia de la HTG tanto en la población adulta como en la población infantil en el estado de Sonora. En población adulta, Guillot *et al.*, (2012) realizaron un estudio en mujeres sonorenses, y del total de mujeres evaluadas un 16.6% presentaron HTG (≥ 200 mg/dL). Otro estudio más reciente en sujetos de ambos sexos de población sonorense, reportaron que el 26% presentaba HTG (≥ 200 mg/dL) (Porchas *et al.*, 2016). En la población infantil las concentraciones elevadas de TG se han vuelto cada vez más presentes. En la ciudad de Hermosillo, Sonora, donde participaron 80 niños y niñas de 7 a 11 años, determinaron el perfil de lípidos sanguíneos, y observaron que el promedio de las concentraciones sanguíneas de TG (162.6 ± 108.48 mg/dL) fue superior a lo recomendado de acuerdo al Programa Nacional de Colesterol para niños y adolescentes en Estados Unidos (NCEP, 2001) y alrededor de la mitad de los participantes presentaron HTG (47.8%) (Valenzuela L. *et al.*, 2010). Otro estudio que incluyó a 150 niños de 6 a 9 años de edad y reportó que el 15.3% del total de su población mostró HTG (Vega *et al.*, 2016).

Investigaciones en niños de zonas rurales y urbanas del estado de Sonora, como el estudio de Ramírez Murillo *et al* (2012), reportaron que el 32.1% de los 268 escolares con edades entre 6 a 9

años, presentaban HTG. Otro estudio más reciente en 347 niños escolares también del mismo estado mostró la presencia del 27.6% de HTG (Ayala Mendívil, 2016). Este comportamiento logra observarse incluso en niños de edad preescolar en un estudio en el que se exploraron las alteraciones de los marcadores clínicos de riesgo cardiovascular y DM2 en preescolares con edad promedio de 5 años de Hermosillo, Sonora, observando que el 35% ya presentaba HTG (Ballesteros *et al.*, 2019). Estos estudios muestran la presencia de una alta prevalencia de HTG en la población infantil en el estado de Sonora. Siendo la HTG un demostrado factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECV en la vida adulta (Carey *et al.*, 2010).

La poca existencia de estudios que investigan la relación entre las concentraciones de la LPL y sus moduladores Apo CII y Apo CIII y la presencia de HTG en la población infantil realzan la importancia de realizar estudios encaminados a entender mejor si la alteración de estos metabolitos afecta a este grupo poblacional. La alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños sonorenses, aunado a un perfil lipídico alterado con HTG presente plantea la necesidad de ahondar más en las causas lo que podría ser una herramienta de gran utilidad para la prevención o manejo oportuno de HTG y el desarrollo de ECV.

3. HIPÓTESIS

Los niños escolares sonorenses con hipertrigliceridemia tienen concentraciones plasmáticas elevadas de Apo CIII y concentraciones bajas o normales de LPL y de Apo CII, en comparación con los niños normotrigliceridémicos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Determinar la concentración de LPL, Apo CII y CIII en muestras de plasma almacenado de un estudio clínico previo, para evaluar diferencias y asociaciones entre niños escolares sonorenses por normo e hipertriglicéridémicos.

4.2. Objetivos Particulares

1. Generar una nueva base de datos a partir de la original incluyendo solo aquellos niños de los que se contara con muestras congeladas (-70°) de plasma.
2. Realizar un diagnóstico clínico de los niños a partir de las mediciones antropométricas de composición corporal, presión arterial, indicadores del metabolismo de glucosa y biomarcadores de enfermedad cardiovascular como lípidos sanguíneos, considerando para todas las variables los puntos de referencia acordes para la edad.
3. Determinar las concentraciones plasmáticas de la LPL, Apo CII y Apo CIII en muestras de plasma almacenadas en ultracongelación.
4. Analizar diferencias y asociaciones de la LPL, Apo CII y Apo CIII por sexo y por normo e hipertriglicéridemia.

5. SUJETOS Y MÉTODOS

El estudio base de referencia y el estudio que se presenta a continuación fueron aprobados por el comité de ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

5.1. Métodos del Estudio

La presente investigación tiene dos componentes: El primero hace referencia al análisis de los datos obtenidos por un estudio clínico previo de corte transversal realizado en niños escolares del estado de Sonora, México al que en adelante denominaremos Estudio Base (EB). El desarrollo de dicho estudio tuvo lugar entre los meses de octubre del 2017 y febrero del 2018. El segundo componente de la presente investigación hace referencia al análisis clínico de biomarcadores objetivo planteado para este estudio en muestras de plasma sanguíneo de niños del EB y almacenadas a -70 C. Dado que la información de este estudio no ha sido publicada aun, haremos un breve relato de los métodos planteados en este.

5.2. Descripción del Estudio Base

5.2.1. Diseño y Sujetos del Estudio Base

El EB tuvo un diseño de corte transversal en donde participaron niños de 6 a 9 años de edad de ambos sexos y de diferente tamaño y composición corporal que asistían a las escuelas públicas de educación primaria en el estado de Sonora, México. La selección de las escuelas se realizó de manera aleatoria a partir de un listado que incluía el nombre y localidad de las escuelas públicas de educación primaria pertenecientes al patrón de beneficiarios del Programa de Desayunos

Escolares (PDE-Sonora). La información obtenida pertenece a 14 escuelas primarias localizadas en ocho diferentes municipios ubicados en la zona norte, centro y sur del estado de Sonora, México. La zona norte estuvo conformada por los municipios de Ures, Moctezuma, Caborca y Santa Ana, la zona centro comprendió el municipio de Hermosillo y la zona sur los municipios de Álamos, Etchojoa y Cajeme.

Para la realización del EB se contó con el apoyo del Programa para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF sonora) y del personal de trabajo del Laboratorio de Lípidos de CIAD, A.C. Este fue aprobado por el comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD, A.C) con el número de oficio: CE/018/2015.

5.2.2. Tamaño de Muestra y Reclutamiento de los Sujetos del Estudio Base

El tamaño de muestra del estudio base fue de 443 niños. El reclutamiento de los sujetos de estudio se realizó dentro de las instalaciones de las escuelas primarias participantes. Los criterios de inclusión fueron niños en edad escolar que asistieran a escuelas de educación primaria y que sus padres estuvieran de acuerdo con la evaluación por medio de un consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron diagnósticos previos de hepatitis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, e hiper o hipotiroidismo. También, se consideró el consumo de medicamentos que posiblemente pudieran alterar las enzimas hepáticas y/o los lípidos sanguíneos.

5.2.3. Evaluaciones Realizadas

En el EB se realizaron mediciones de peso corporal, talla, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal, glucosa, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, insulina y perfil de lípidos como colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidad (HDL-C), lipoproteína de baja calidad (LDL-C) y triglicéridos (TG). Los métodos empleados en el EB se describirán más adelante en esta sección para efectos de orden en el escrito.

5.3. Diseño del Presente Estudio

Primeramente se realizó un inventario de las muestras congeladas a -70°C previamente identificadas y pertenecientes a los niños del EB, mismas que se compararon con la base de datos original. Para nuestro estudio solo se incluyeron niños que tuvieran la información completa y que contaran con una cantidad suficiente de muestra de plasma para los análisis a realizar. En los casos en donde se contaba con toda la información y muestra suficiente, pero había datos clínicos atípicos se volvieron a realizar los análisis correspondientes. De igual manera se llevó a cabo una revisión de los datos originales para antropometría, composición corporal y presión arterial. Toda esta serie de pasos llevó a la formación de una nueva base de datos.

Con la nueva base de datos generada se formaron dos grupos de estudio. Un grupo de niños de ambos sexos con hipertrigliceridemia (valores superiores al percentil 95) y otro grupo con normotrigliceridemia (valores por debajo del percentil 95). Los criterios de diagnóstico empleados son los descritos por el NCEP (2001) y Daniels y Greer (2008) para niños.

5.3.1. Tamaño de Muestra

El tamaño obtenido de muestra fue de 383 niños y niñas. Para determinar el tamaño de muestra se tomaron en cuenta los valores promedio y desviaciones estándar (DE) reportados en la literatura para TG, Apo CII, Apo CIII y LPL (Ishibashi *et al.*, 1986; Kashyap *et al.*, 1980; Asayama *et al.*, 1984; y Posod *et al.*, 2019). Se utilizó la fórmula para comparación de medias y se tomó en cuenta un poder de 95% y un nivel de alfa de 0.05. El tamaño de muestra elegido fue el máximo valor obtenido de todas las variables evaluadas.

5.4. Participantes

Los participantes de la presente investigación fueron niños de ambos sexos entre 6-9 años de edad que formaron parte del EB realizado durante los años 2017-2018 en el estado de Sonora y también incluidos dentro del Programa de Desayunos Escolares del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF).

5.4.1. Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión planteados para la presente investigación fueron que los sujetos de estudio a evaluar fueran niños de ambos sexos en edades entre 6 y 9 años de edad del EB y de los cuales se contara con datos completos de evaluaciones antropométricas, de composición corporal, presión arterial sistólica y diastólica, análisis de perfil de lípidos sanguíneo y metabolitos del metabolismo de glucosa.

5.4.2. Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión fueron niños que no contaron con todos los datos de las evaluaciones antropométricas y de composición corporal o no contaron con muestra o cantidad de muestra suficiente para los análisis a realizar.

5.5. Evaluaciones Realizadas

A continuación, se describen las evaluaciones y métodos empleados: primeramente se refieren las

determinaciones realizadas en el EB, mismos que se pueden leer en letras *itálicas*, y en segundo lugar se describen los análisis y métodos empleados para dar respuesta al objetivo general de la presente investigación.

Se evaluaron los datos generales de los sujetos de estudio, mediciones antropométricas, composición corporal y evaluaciones clínicas. Se trabajó en el diagnóstico clínico de acuerdo a los valores de referencia para cada variable incluida. Asimismo, se incluyeron nuevas variables objetivo del estudio presente.

En el EB se realizó evaluación antropométrica: peso corporal, talla, IMC, circunferencia de cintura (CC), y se evaluó composición corporal a través de la medición del porcentaje de grasa corporal; las evaluaciones clínicas fueron presión arterial sistólica y diastólica, glucosa, insulina y perfil de lípidos (colesterol total, HDL-C, LDL-C y TG).

5.5.1. Antropometría y Composición Corporal

5.5.1.1. Peso Corporal. La medición de peso corporal se realizó por medio de una balanza electrónica digital (AND FV-150 KA1; A&D CO. Japón) con capacidad de 0 a 150 kg. Los niños se colocaron sobre la balanza descalzos, con la menor cantidad de ropa posible según el procedimiento propuesto por Jellife y Jellife (1989).

5.5.1.2. Talla. Se utilizó un estadiómetro portátil (Holtain Limited, Crynich, Difed, Britian Ltd. UK) con un alcance de $2.11 \text{ m} \pm 1 \text{ mm}$. Los niños se colocaron descalzos en posición firme con los talones unidos tocando la superficie vertical del estadiómetro, brazos a los costados, puntas de los pies ligeramente separados. Cabeza y glúteos tocando el estadiómetro y cabeza orientada en el plano de Frankfort. Para finalizar, se pidió una respiración profunda y al terminar la exhalación se tomó la medición (Jellife y Jellife, 1989).

5.5.1.3. IMC. Con lo obtenido de peso y talla, se sustituyó la ecuación: peso (en kg) dividido entre la talla (en metros) elevado al cuadrado para obtener IMC (kg/m^2). Se utilizó la clasificación del IMC para la edad con los criterios establecidos por la OMS (2000) por medio del programa Anthro Plus versión 2010 (WHO, 2007). También, se calcularon los puntajes Z para cada niño, usando los indicadores de talla para la edad (T/E) y peso para la edad (P/E).

5.5.1.4. Circunferencia de cintura. Se midió la circunferencia de cintura utilizando cinta métrica flexible de fibra de vidrio (Lafayette Instrument, USA). La medición se realizó con el niño de pie, con los brazos cruzados colocados en el pecho. Se tomó la medida en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca y para la clasificación de obesidad central se emplearon los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) según la edad y sexo para población México-Americana (IDF, 2007).

5.5.1.5. Porcentaje de grasa corporal. La masa corporal libre de grasa (MCLG), masa grasa (MG) y porcentaje de grasa se midieron con un equipo de bioimpedancia eléctrica (BIA) (IMP5TM Impedimed, Pty Ltd, Aust) con una frecuencia simple de 50 Khz y exactitud electrónica de $\pm 0.5\%$. Los voluntarios se colocaron en una posición supina (manos al costado, palmas hacia abajo y piernas separadas). Se limpió la superficie de la piel donde se colocaron los electrodos, 2 en el pie y 2 en mano derecha a 5 cm de diferencia entre cada electrodo. Para el cálculo de porcentaje de grasa se utilizó la fórmula de Ramírez-López et al (2005) generada para niños de población sonorenses:

$$\text{MCLG (kg)} = 3.03207 + (0.1053) \text{ Peso (kg)} + (0.6173) \text{ Talla}^2 \text{ (cm)}/\text{Resistencia}$$

Luego de obtener la MCLG, se restó el valor del peso corporal del niño, para obtener la masa grasa. Para clasificar el porcentaje de grasa se utilizaron los puntos de corte de Freedman et al (2009).

5.5.2. Evaluación Clínica

5.5.2.1. Presión Arterial Se midió por medio de un monitor de presión arterial automático (OMRON HEM-7220; USA). El niño se sentó y se le pidió que se relajara por 15 min, se colocó el brazalete en brazo derecho a la altura del corazón y se realizó la lectura. Después de 2 minutos de espera, se repitió el procedimiento para obtener un promedio de lecturas. La hipertensión se definió de acuerdo a los criterios de Programa de Educación sobre Presión Sanguínea en Niños y Adolescentes en Estados Unidos (NHBPEP, 2005).

5.5.3. Evaluaciones Bioquímicas

La muestra de sangre se tomó después de 12 horas de ayuno y se colectaron 11 mL de muestra de sangre de la vena antecubital. Se utilizaron tubos de 4 mL Vacutainer con anticoagulante EDTA para lípidos y un tubo Vacutainer de 2 mL con anticoagulante de fluoruro de sodio y EDTA para glucosa y un tubo de 5 mL con gel separador para la obtención de suero. Tanto plasma como suero se obtuvieron por centrifugación (CS-6R Centrífuga Beckman, Instruments Palo Alto, CA) a 1300g (2600 rpm) por 25 minutos a 10°C. Una vez separado el plasma y suero las muestras se congelaron a -70° C. Esto se llevó a cabo siguiendo el protocolo de manejo de muestras estandarizado por el laboratorio de lípidos de CIAD.

5.5.3.1. Glucosa. Se obtuvo por método colorimétrico de glucosa oxidasa GOD-PAD con un juego de reactivos comercial que se basa en la técnica de Trinder (1969). La clasificación se realizó en base a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y se consideró la glucosa elevada en ayuno con un valor mayor o igual a 100 mg/dL (IDF, 2007).

5.5.3.2. Insulina. Se midió con la técnica de ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a

enzimas) en fase sólida de dos puntos. Técnica sándwich en la que dos anticuerpos monoclonales a través de un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm. Las concentraciones de insulina sanguínea se clasificaron en normal, límite elevado y elevada, de acuerdo a los valores de referencia propuestos por Williams et al. (2002).

5.5.3.3. Perfil de Lípidos. El colesterol total se midió por método enzimático colorimétrico CHOP/PAP (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), con técnica descrita por Charles et al. (1974). Los Triglicéridos (Wahlefield y Bergmeyer, 1974) se midieron por el método enzimático GPO-PAP (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Los niveles de HDL, de igual manera por método enzimático (Warnick, Benderson et al., 1982) (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Finalmente, los niveles de colesterol LDL se obtuvieron por medio del cálculo matemático de Friedewald et al. (1972).

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

Las concentraciones en plasma de colesterol total, triglicéridos (TG), HDL-C y LDL-C se clasificaron según sexo y edad de acuerdo a lo reportado en el Programa Nacional de Colesterol para niños y adolescentes en Estados Unidos (NCEP, 2001). Los puntos de corte se establecieron de acuerdo con lo descrito por Daniels y Greer (2008).

Para la presente investigación se empleó un método de análisis adicional de composición corporal para evaluar la adiposidad visceral.

5.5.3.4. Índice de Adiposidad Visceral (VAI por sus siglas en inglés). Se estimó por la ecuación propuesta por Amato et al., (2010) la cual utiliza a las variables TG (mmol/l), HDL-C (mmol/l), circunferencia de cintura (CC) e IMC según sexo.

$$\text{VAI Hombres} = \left(\frac{\text{CC}}{39.68 + (1.88 \times \text{IMC})} \right) \times \frac{(\text{TG})}{1.03} \times \frac{(1.31)}{\text{HDL}}$$

$$\text{VAI Mujeres} = \left(\frac{\text{CC}}{36.58 + (1.89 \times \text{IMC})} \right) \times \frac{(\text{TG})}{0.81} \times \frac{(1.52)}{\text{HDL}}$$

La ecuación predice la disfunción de adiposidad visceral (DTA por sus siglas en inglés) por medio del Índice de Adiposidad Visceral. Su aumento está asociado con el incremento del riesgo cardiovascular. La clasificación se realizó de acuerdo a lo sugerido por Amato *et al.*, (2014), que menciona valores ≤ 2.52 como ausencia de DTA, valores entre 2.53 a 2.58 como DTA leve, 2.59 a 2.73 como DTA moderada y valores > 2.73 como DTA severa.

Para el análisis de los metabolitos del presente estudio, se tomaron las muestras almacenadas a -70 grados centígrados para ser analizadas y determinar las concentraciones de la LPL, Apo CII y Apo CIII. Los métodos empleados se describen a continuación.

5.5.3.5. Apo CII. Se determinó en plasma a través de un ensayo inmunoturbidimétrico con un Kit de Reactivos Abcam (Abcam Lab) que contiene una solución buffer y un anticuerpo Anti Apo CII. Este método se basa en la reacción de una muestra con Apo CII humana y el anticuerpo para formar un complejo que puede medirse a 340 nm por vía turbidimétrica.

5.5.3.6. Apo CIII. Se determinó en plasma a través de un ensayo inmunoturbidimétrico con un juego de reactivos Abcam (Abcam Lab) que contiene una solución buffer y un anticuerpo Anti Apo CIII. Este método se basó en la reacción de una muestra que contiene Apo CIII humana y el antisuero específico para formar un complejo insoluble que puede medirse por vía turbidimétrica a 340 nm.

Para las mediciones de ambas apolipoproteínas, se utilizaron estándares y sueros controles certificados.

5.5.3.7. LPL. Se midió por el método ELISA tipo sándwich (My Bio Source Inc). Haciendo uso de dos anticuerpos diferentes; anticuerpo policlonal anti-LP y LPL-HRP, en la que los anticuerpos monoclonales a través de un lector de ELISA a una longitud de onda de 450 nm.

5.6. Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se verificó la normalidad de los datos, facilitando así su análisis posterior. Se realizó estadística descriptiva para presentar las características de la población de estudio, utilizando media y desviación estándar, o en su caso, la mediana y el intervalo intercuartilar. Para comparar las variables de interés por sexo y por normo o hipertriglicéridémicos, se utilizaron pruebas de t para dos muestras independientes y la prueba U de Mann Whitney para datos no normales.

Para analizar la correlación entre las variables de interés, se realizó un análisis de correlación de Pearson. En caso de las variables que no fueron normales, se utilizó la prueba no paramétrica de Spearman. Para evaluar la asociación entre las concentraciones de TG (variable dependiente) y las variables independientes (Apo CII, Apo CIII y LPL), se realizó un análisis de regresión lineal múltiple por pasos para determinar qué variable tiene mayor efecto en el contenido de TG en sangre. Se utilizaron las variables edad, IMC y sexo como variables de ajuste. Los datos se analizaron en el paquete estadístico STATA versión 2007 considerando las significancias estadísticas al ser la $p \leq 0.05$.

6. RESULTADOS

La presente investigación se llevó a cabo tomando como base la información generada por un estudio previo realizado entre los años 2017-2018 (estudio base), el cual incluyó niños escolares entre 6 a 9 años de edad de ocho diferentes municipios ubicados en la zona norte, centro y sur del estado de Sonora, México. La zona norte estuvo conformada por los municipios de Ures, Moctezuma, Caborca y Santa Ana; la zona centro comprendió el municipio de Hermosillo y la zona sur los municipios de Álamos, Etchojoa y Cajeme. Estos formaban parte del Programa de Desayunos Escolares del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF). A los niños se les realizaron evaluaciones antropométricas, de composición corporal, presión arterial, análisis de perfil de lípidos sanguíneos y metabolitos del metabolismo de glucosa.

Del total de niños reclutados por el estudio base (n=444) se eliminaron 80 por no tener completas las mediciones antropométricas y clínicas, así como también datos considerados muy alejados de los rangos normales, obteniendo una muestra total de 363 (188 niñas y 175 niños) para sus análisis.

6.1. Características Físicas, Antropométricas, Clínicas y de Composición Corporal según Sexos

En el cuadro 1 se muestran las características físicas, antropométricas y de composición corporal de los participantes divididos por sexo. Del total de la muestra evaluada el 52% fueron niñas, y el 48% fueron niños con una edad promedio de 7 años. En la composición corporal se observó que el porcentaje de grasa corporal fue mayor en las niñas que en los niños ($p < 0.05$) y ambos sexos se ubicaron en el límite recomendado según los puntos de corte de la Federación Internacional de Diabetes (2007) ($< 22\%$ en los niños y $< 27\%$ en las niñas). Las niñas también presentaron mayor índice de adiposidad visceral (VAI) ($p < 0.05$), y de acuerdo a la clasificación de Amato *et al.*, (2014) para este indicador, las niñas presentaron disfunción de tejido adiposo (TDA por sus siglas en inglés) severo (> 2.73) mientras que en el sexo masculino no se encontró TDA (< 2.52). En el resto de las variables (edad, talla, peso, z-T/E, z-P/E, z-IMC, CC, PAS y DAS) no hubo diferencias

significativas entre los sexos ($p>0.05$). La presión arterial diastólica y sistólica se encontró dentro de los rangos normales recomendados para las niñas y los niños, es decir, por debajo del percentil 95.

Cuadro 1. Características físicas, antropométricas, clínicas y de composición corporal de la población de estudio según el sexo.

Parámetros	Total (n=363)	Femenino (n=188)	Masculino (n=175)	p (p<0.05)
Edad (años)	7.57 (6.77 – 8.21)**	7.51 (6.89 – 8.17)**	7.56 (6.58 – 8.92)**	0.842
Talla (cm)	124.26 ± 7.34*	124.16 ± 7.45*	124.37 ± 7.23*	0.688
Peso (kg)	24.22 (21.43 – 30.07)**	24.54 (21.73 - 30.15)**	24 (21.05 - 29.86)**	0.483
z-T/E	0.02 ± 0.96*	0.05 ± 0.99*	-0.012 ± 0.93*	0.420
z-P/E	0.18 (-0.68 - 1.21)**	0.34 (-0.48-1.33)**	0.1 (-0.78-1.09)**	0.215
z-IMC	0.26 (-0.71 - 1.39)**	0.39 (-0.61 - 1.51)**	0.16 (-0.80-1.32)**	0.279
CC (cm)	55.35 (51.47 - 62.22)**	55.6 (51.5-62.20)**	54.8 (51.37-62.42)**	0.651
MCG (%)	25.30 (20.86-31.24)**	27.93 (23.38-33.14)**	22.95 (18.69-27.93)**	<0.000
VAI	2.8 (1.94-3.89)**	3.59 (2.73-2.88)**	2.06 (1.49-2.89)**	<0.000
PAS	91.93 ± 8.28*	91.66 ± 8.19*	92.22 ± 8.39*	0.745
PAD	58.5 (50.5- 62.5)**	58 (50.62-62.5)**	59 (50.5-62.5)**	0.907

*Media ± Desviación estándar. **Mediana (intervalo intercuartilar). Abreviaturas: z-P/E puntaje z de peso para la edad, z-T/E puntaje z de talla para la edad, z-IMC puntaje z de índice de masa corporal para la edad, CC circunferencia de cintura. MCG masa corporal grasa. ; VAI índice de adiposidad visceral, PAS presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica. Diferencias entre grupos con prueba t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales $p<0.05$.

De acuerdo al puntaje z-IMC/E (OMS, 2000) se clasificó a los niños con retraso en el crecimiento o emaciación, normopeso, sobrepeso y obesidad (figura 1). La prevalencia de sobrepeso y obesidad encontrada fue de 31%. El sobrepeso fue mayor en las niñas que en los niños (20.2% vs 11.4% respectivamente), y por el contrario se observó más presencia de obesidad en los niños en comparación con las niñas (17.1% vs 13.3%). Asimismo, se puede observar una distribución similar entre el sobrepeso y la obesidad (15.9% y 15.1%).

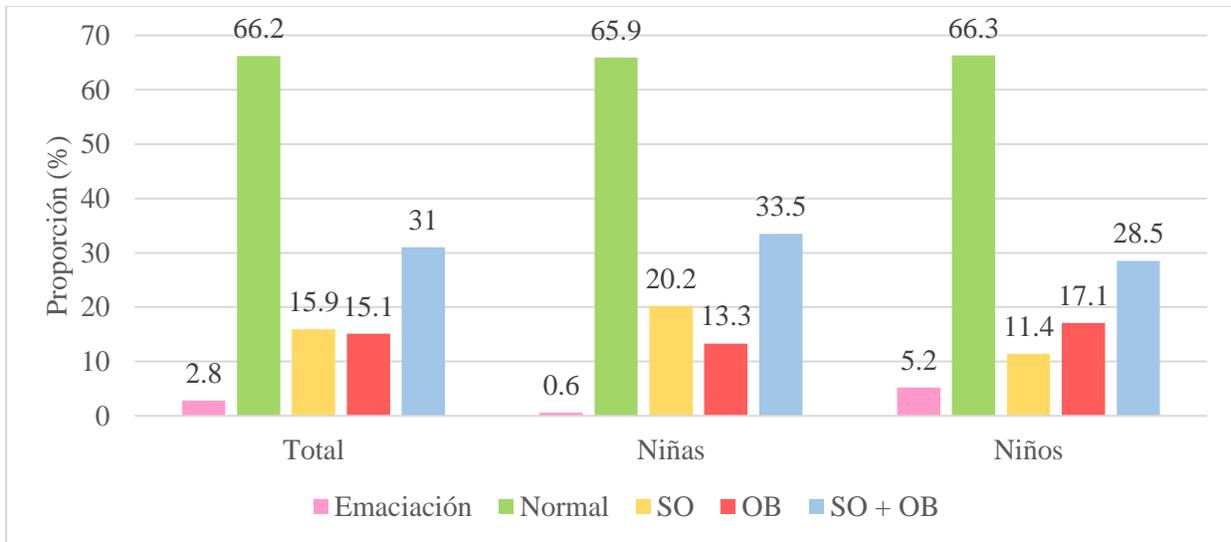


Figura 1. Proporción de niños y niñas con emaciación, peso normal, sobrepeso (SO), obesidad (OB) y SO+OB de acuerdo al puntaje Z de índice de masa corporal para la edad (z-IMC/E).

La grasa corporal de los niños se evaluó siguiendo la clasificación descrita por Freedman *et al.* (2009), con puntos de corte para la clasificación normal de 27% en niñas y 22% en niños, moderada de 27-34% en niñas, 22-26% en niños y elevada de por encima de 34% en niñas y 26% en niños. En promedio el 26% presenta un porcentaje de grasa elevado (figura 2). Se encontró un mayor número de niñas con porcentaje de grasa moderada en comparación con los niños (35% vs 27% respectivamente, $p < 0.05$). Asimismo, se puede observar que el sexo masculino presenta mayor porcentaje de grasa elevada que el sexo femenino (31% vs 21%). Ambos sexos presentaron una proporción similar de distribución de grasa normal, con un 44% las niñas y 42% los niños.

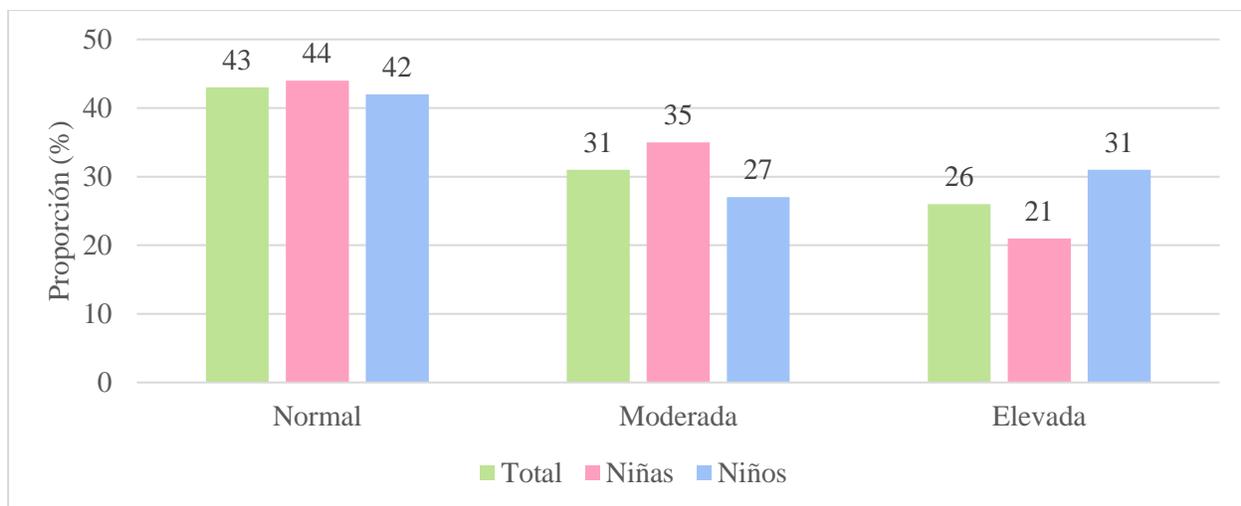


Figura 2. Proporción de niños y niñas con porcentaje de masa grasa corporal (%MGC) normal, moderado y elevado, de acuerdo a la clasificación de Freedman et al. (2009).

6.2. Evaluación Bioquímica del Perfil de Lípidos en Ayuno según Sexos

El análisis de los marcadores clínicos evaluados según el sexo se muestra en el cuadro 2. Las niñas tuvieron menor concentración de HDL-C y glucosa y mayor concentración de TG y VLDL-C que los niños ($p < 0.05$). En el resto de las variables estudiadas no se observaron diferencias significativas. Las concentraciones de LPL, Apo CII y Apo CIII no indicaron diferencias entre sexos.

Cuadro 2. Perfil de lípidos y análisis bioquímicos de la población de estudio según el sexo.

Parámetros	Total (n=363)	Femenino (n=188)	Masculino (n=175)	<i>p</i> ($p < 0.05$)
TG (mg/dL)	96 (78-119)** (n=351)	99 (80-123.25)** (n=182)	89 (75.5-114)** (n=169)	<0.008
HDL-C (mg/dL)	43.32 (36.88-49.63)**	42.2 (36.2-48.27)**	44.62 (36.97-51.36)**	<0.027
CT (mg/dL)	156.81 (137.17-178.02)**	159.39 (138.79-177.72)**	154.4 (135.88-178.15)**	0.651
LDL-C (mg/dL)	133 (110.95-154.35)**	138 (114.57-154.04)**	128.82 (107.67-154.53)**	0.140

VLDL-C (mg/dL)	19.2 (15.6-23.8)** (n=351)	19.8 (16-24.65)** (n=182)	17.8 (15.1-22.8)** (n=169)	<0.008
Glucosa (mg/dL)	94 (86-101)**	93 (83-100)**	95 (87-102)**	0.051
Insulina (μIU/ml)	7 (4-11)** (n=360)	7 (4-12)** (n=188)	7 (4-11)** (n=172)	0.334
HOMA-IR	1.7 (0.9-2.8)** (n=302)	1.7 (0.9-2.8)** (n=154)	1.65 (0.9-2.5)** (n=148)	0.41
LPL (ng/ml)	14.73 (9.19-22.59)** (n=250)	15.67 (9.28-23.27)** (n=135)	14.4 (9.20-22.09)** (n=115)	0.425
Apo CII (mg/dL)	8.16 (4.77-16.14)** (n=243)	8.52 (4.98-17.51)** (n=129)	7.52 (4.51-14.23)** (n=114)	0.258
Apo CIII (mg/dL)	0.95 (0.40-3.45)** (n=230)	0.84 (0.41-2.82)** (n=124)	0.99 (0.38-4.11)** (n=106)	0.572

*Media ± Desviación estándar. **Mediana e intervalo intercuartilar. Abreviaturas: TG triglicéridos. HDL-C lipoproteína de baja densidad, CT colesterol total, LDL-C colesterol de baja densidad, VLDL-C colesterol de muy baja densidad, LPL Lipoproteína Lipasa, Apo CII apolipoproteína CII, Apo CIII apolipoproteína CIII. Diferencias entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05.

6.3. Características Físicas, Antropométricas, Clínicas y de Composición Corporal según los Niveles de Triglicéridos

De acuerdo a los criterios diagnósticos descritos para niños por el NCEP, (2001) y Daniels y Greer, (2008), los niños se clasificaron y dividieron en dos grupos de estudio: normotrigliceridémicos (NTG) e hipertrigliceridémicos (HTG). Los niños que presentaron valores superiores al percentil 95 se clasificaron con HTG y a los que se encontraron por debajo del mismo se les clasificó como NTG.

La figura 3, muestra la distribución de los niños con NTG e HTG divididos por sexo. El 41.8% presentó HTG, y un 58.1% NTG. La prueba estadística de chi-cuadrada, muestra que hubo un

mayor porcentaje de HTG en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino (65.9% vs 34% respectivamente, $p < 0.05$).

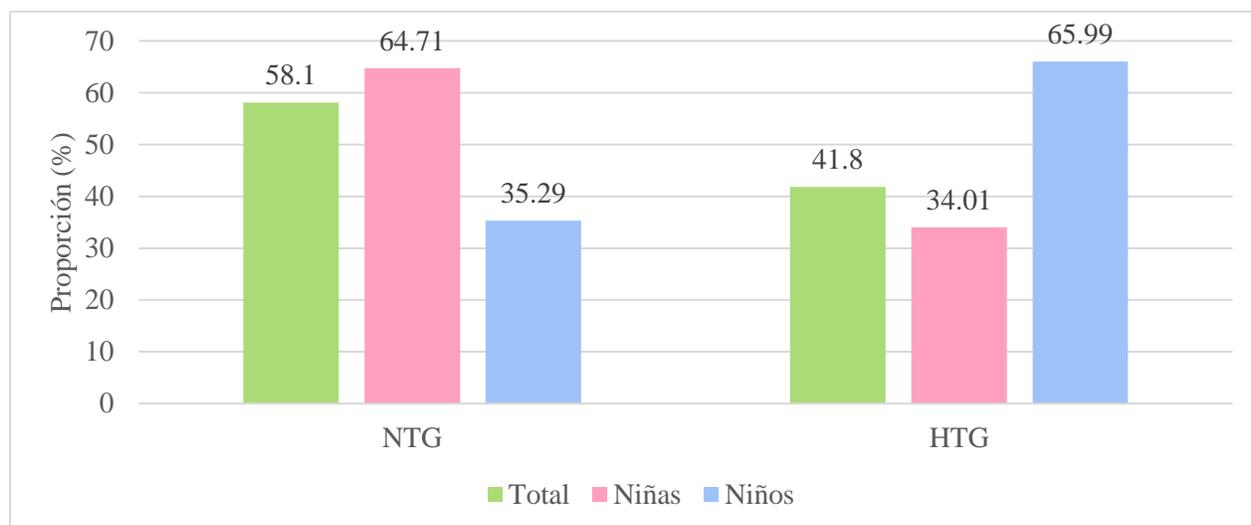


Figura 3. Presencia de hipertrigliceridemia (HTG) y normotrigliceridemia (NTG) de acuerdo a los criterios de diagnóstico descrito por el NCEP (2001) y Daniels y Greer (2008) para niños.

El cuadro 3 muestra las características físicas, antropométricas y de composición corporal según el grupo de estudio. El peso, z-T/E, z-P/E, z-IMC, CC y VAI mostraron ser significativamente mayores en el grupo con HTG. En el grupo con HTG se observó la presencia de TDA severo y el grupo con NTG un TDA moderado ($p < 0.05$). La edad, la talla y MCG no mostraron diferencias significativas entre grupos ($p > 0.05$). De acuerdo al indicador z-IMC el grupo de niños con HTG presentó mayor riesgo de sobrepeso en comparación con los niños con NTG ($p < 0.05$).

En la evaluación clínica realizada, no se observaron diferencias significativas en la presión sistólica y diastólica entre los niños con NTG e HTG. Ambos grupos se encontraron dentro de sus rangos normales según el Programa de Educación sobre Presión Sanguínea en Niños y Adolescentes en Estados Unidos (NHBPEP, 2005).

Cuadro 3. Características físicas, antropométricas, clínicas y de composición corporal de la población de estudio según los niveles de triglicéridos.

Parámetros	Total (n=351)	NTG (n=204)	HTG (n=147)	p (p<0.05)
Edad (años)	7.57 (6.77 – 8.21)**	7.46 (6.86-8.18)**	7.54 (6.56-8.33)**	0.746
Talla (cm)	124.30 ± 7.40*	123.77 ± 6.91*	125.05 ± 8.01*	0.051
Peso (kg)	24.22 (21.43 – 30.07)**	23.69 (21.34-28.28)**	26.14 (21.73-33.07)**	<0.003
z-T/E	-0.01 (-0.63 – 0.7)**	-0.04 (-0.69 – 0.63)**	0.13 (-0.56 – 0.79)**	0.124
z-P/E	0.18 (-0.68 - 1.21)**	0.06 (-0.75 – 0.92)**	0.45 (-0.64 – 1.88)**	<0.001
z-IMC	0.402 ± 1.48*	0.127 ± 1.27*	0.783 ± 1.66*	<0.000
CC (cm)	55.35 (51.47 - 62.22)**	54.4 (51.02-59.37)**	57.45 (52.35-66.7)**	<0.001
MCG (%)	25.30 (20.86-31.24)**	25.50 (21.72-30.38)**	24.81 (19.90-32.61)**	0.795
VAI	2.8 (1.94-3.89)**	2.60 (1.7-3.52)**	3.43 (2.38-5.53)**	<0.000
PAS	91 (85.5-97.5)**	90.5 (85.5-97.37)**	93.5 (85.5-99)**	0.103
PAD	58.5 (50.5-62.5)**	57.75 (52.5-61.5)**	59 (50-64)**	0.573

*Media ± Desviación estándar. **Mediana. Abreviaturas: z-P/E puntaje z de peso para la edad, z-T/E puntaje z de talla para la edad, z-IMC puntaje z de índice de masa corporal para la edad, CC circunferencia de cintura. MCG masa corporal grasa. Diferencias entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05.

La Figura 4 muestra la presencia de HTG según la composición corporal. Considerando juntos el problema de sobrepeso y obesidad el 54% de los niños tiene HTG y es en la obesidad en la que hay una mayor proporción (72%). Es de resaltar que en los niños con normopeso también se observa la presencia de HTG en un 36%.

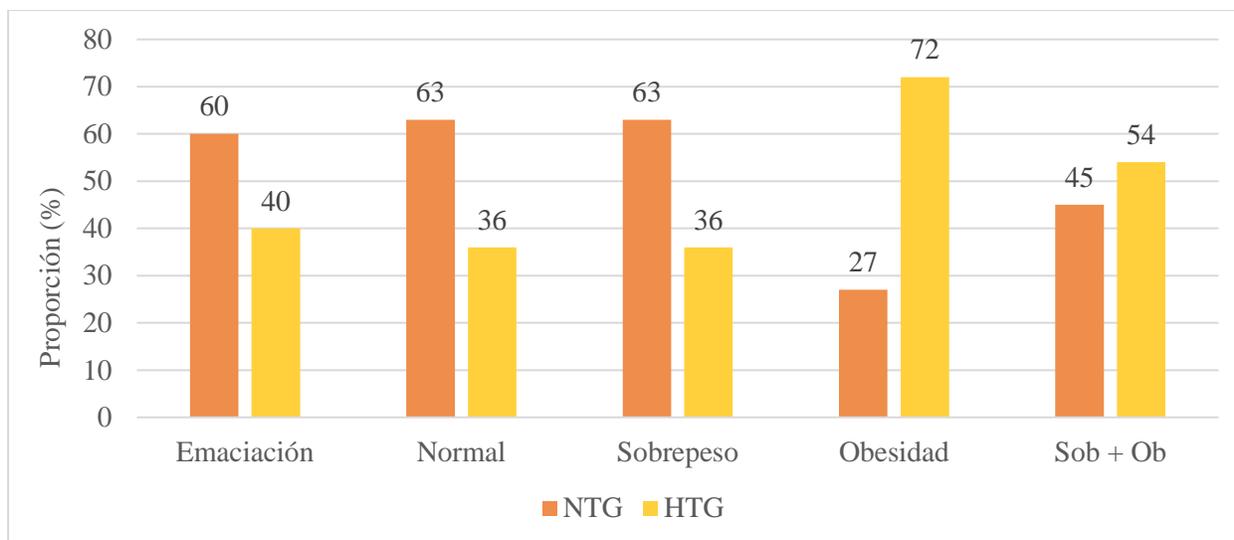


Figura 4. Proporción con NTG e HTG de acuerdo al puntaje Z de índice de masa corporal para la edad (z-IMC/E).

6.4. Evaluación Bioquímica del Perfil de Lípidos según los Niveles de Triglicéridos

Basado en la clasificación en normo e hipertrigliceridémicos se analizaron los distintos biomarcadores clínicos (cuadro 4). Se determinó que las concentraciones de CT, LDL-C, VLDL-C, glucosa y HOMA IR fueron significativamente más elevadas en el grupo con HTG, por el contrario, los niños con NTG tuvieron concentraciones más elevadas de HDL ($p < 0.05$). También es importante mencionar que en el grupo con HTG se observaron menores concentraciones de LPL y Apo CIII y mayores de Apo CII, sin embargo estas diferencias no fueron significativas ($p > 0.05$).

Cuadro 4. Perfil de lípidos y análisis bioquímicos según los niveles de Triglicéridos.

Parámetros	Total (n=351)	NTG (n=204)	HTG (n=147)	<i>p</i> ($p < 0.05$)
HDL-C (mg/dL)	43.32 (36.88-49.63)** (n=363)	43.62 (38.36-50.67)**	41.98 (34.67-48.08)**	<0.006
CT (mg/dL)	158 ± 29.38*	155.00 ± 27.51*	162.49 ± 31.37*	<0.018
LDL-C (mg/dL)	134.90 ± 32.40*	126.68 ± 28.75*	146.31 ± 33.78*	<0.010
VLDL-C (mg/dL)	19.2 (15.6-23.8)**	16.1 (13.2-19.2)**	24.8 (21.2-29.6)**	<0.000

Glucosa (mg/dL)	94 (86-101)** (n=302)	92 (83-99.25)** (n=166)	96.5 (87-102)** (n=136)	<0.009
Insulina (μIU/ml)	7 (4-11)** (n=347)	6 (4-10)** (n=197)	7 (4-12)** (n=139)	<0.088
HOMA-IR	1.6 (0.9-2.6)** (n=289)	1.4 (0.8-2.4)** (n=160)	1.8 (0.95-2.9)** (n=129)	<0.029
LPL (ng/ml)	14.73 (9.19-22.45)** (n=240)	14.95 (10.04-22.61)** (n=142)	13.70 (7.25-21.66)** (n=98)	0.172
Apo CII (mg/dL)	8.16 (4.77-16.14)** (n=243)	7.54 (4.55-16.86)** (n=137)	8.34 (4.75-14.35)** (n=95)	0.511
Apo CIII (mg/dL)	0.95 (0.40-3.45)** (n=224)	1.00 (0.41-2.89)** (n=132)	0.76 (0.34-3.93)** (n=92)	0.665

*Media ± Desviación estándar. **Mediana. Abreviaturas: TG triglicéridos, HDL-C lipoproteína de baja densidad, CT colesterol total, LDL-C colesterol de baja densidad, VLDL-C colesterol de muy baja densidad, LPL Lipoproteína Lipasa, Apo CII apolipoproteína CII, Apo CIII apolipoproteína CIII. Diferencias entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05. Diferencias entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales p<0.05.

6.5. Análisis de los niveles de Triglicéridos y su asociación con las concentraciones de Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteína CII y Apolipoproteína CIII

En el cuadro 5 se muestra de manera general las variables y su correlación con los niveles de TG. Las variables que mostraron tener una relación significativa fueron: sexo, peso, z-P/E, z-IMC, CC, MG (% y kg), y VAI (p<0.05). Así como también, con PAD y PAS, y los marcadores bioquímicos HDL-C, LDL-C y CT. El resto de las variables, no tuvieron relación significativa con los niveles de TG, incluidas nuestras variables de interés: LPL, Apo CII y Apo CIII (p>0.05).

Cuadro 5. Niveles de Triglicéridos y su relación con variables antropométricas, clínicas y bioquímicas.

		r	p
Características Antropométricas	Edad (años)*	0.018	0.732
	Sexo**	-0.14	<0.008
	Talla (cm)**	0.072	0.175
	Peso (kg)*	0.280	<0.000
	z-T/E**	0.080	0.132
	z-P/E*	0.289	<0.000
	z-IMC*	0.3099	<0.000
	CC (cm)*	0.320	<0.000
	MCG (%)*	0.285	<0.000
	MCG (Kg)*	0.195	<0.000
VAI*	0.794	<0.000	
Características Clínicas	PAD (mmHG)*	0.116	<0.029
	PAS (mmHG)*	0.131	<0.014
Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular	HDL-C (mg/dL)**	-0.224	<0.000
	LDL-C (mg/dL)*	0.431	<0.000
	CT (mg/dL)**	0.137	<0.009
Factores de Riesgo de Diabetes	Glucosa (mg/dL)*	-0.059	0.303
	Insulina*	0.159	0.077
	HOMA-IR*	0.059	0.312
Variables de Interés	LPL (ng/dL)*	-0.050	0.436
	Apo CII (mg/dL)*	-0.046	0.481
	Apo CIII (mg/dL)*	0.054	0.481

*Correlación de Pearson **Correlación de Spearman para variables no normales. Abreviaturas. z-P/E puntaje z de peso para la edad, z-T/E puntaje z de talla para la edad, z-IMC puntaje z de índice de masa corporal para la edad, CC circunferencia de cintura. MCG masa corporal grasa. HDL-C lipoproteína de baja densidad (colesterol HDL). CT colesterol total. LPL lipoproteína lipasa. Apo CII apolipoproteína CII. Apo CIII apolipoproteína CIII.

Además, se llevaron a cabo 3 distintos análisis de regresión simple y múltiple (por medio de la prueba Stepwise) en el que se incluyeron individualmente como variables independientes, a las variables de interés de este estudio: LPL, Apo CII y Apo CIII (cuadro 6). Los coeficientes de regresión crudos indican que no hubo asociación entre los TG y las variables de hipótesis. Sin embargo, al realizar ajuste por las variables confusoras (sexo, z-IMC, MG (%), HDL-C, VAI, CC e insulina), se observó una asociación inversa y significativa entre la concentración de TG y LPL,

indicando que los niveles de TG disminuyen 0.198 mg/dL por cada aumento en 1 ng/dL de la LPL ($p < 0.05$). Se observó también que los TG disminuyen 0.011 mg/dL por cada aumento en 1 mg/dL de la Apo CII, y aumentan 0.103 mg/dL por cada aumento de la Apo CIII, sin embargo el comportamiento de la Apo CII y la Apo CIII no fue significativo ($p > 0.05$).

Cuadro 6. Asociación de los niveles de Triglicéridos con las concentraciones de Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteína CII y Apolipoproteína CIII.

	Parámetros	Coefficiente de Regresión Crudo (β)*	p ($p < 0.05$)	Coefficiente de Regresión Ajustado (β)**	p ($p < 0.05$)
Modelo 1	LPL (ng/dL)	-0.17	0.437	-0.198	<0.029
Modelo 2	Apo CII (mg/dL)	-0.14	0.482	-0.011	0.903
Modelo 3	Apo CIII (mg/dL)	0.462	0.418	0.103	0.682

*Análisis de Regresión Lineal Simple sin ajustar. **Análisis de regresión lineal múltiple ajustado. Modelo 1. Ajustado por VAI Índice de Adiposidad Visceral, HDL-C, sexo, IMG Índice de Masa Magra, z-IMC, CC circunferencia de cintura. Modelo 2 y 3 Ajustado por VAI Índice de Adiposidad Visceral, HDL-C, sexo, IMG Índice de Masa Magra, z-IMC, CC circunferencia de cintura e insulina.

Se realizó además un análisis de regresión múltiple empleando para ello la prueba de Stepwise, en la que se estratificó a la Apo CII según la clasificación de z-IMC para la población infantil (siendo < 1 como emaciación o normal y > 1 como sobrepeso u obesidad) y se ajustó por las variables que estadísticamente mostraron significancia (cuadro 7). Este análisis determinó que en los niños con sobrepeso y obesidad cada aumento en 1 mg/dL de la Apo CII los niveles de TG disminuyen 0.982 mg/dL ($p < 0.05$).

Cuadro 7. Asociación entre la concentración de Triglicéridos y las concentraciones de Apolipoproteína CII en niños con sobrepeso y obesidad.

	Modelo 4	
	β	p
Apo CII (mg/dL)	-0.982	<0.014

Análisis de regresión múltiple ajustado por HDL-L, LDL-C y PAS en niños con sobrepeso y obesidad según su z-IMC

7. DISCUSIÓN

7.1. Evaluación General de la población infantil estudiada

En la presente investigación quedaron incluidos 363 niños con un total de 188 niñas (51.79%) y 175 niños (48.21%) con un promedio de 7 años de edad. El análisis general sobre la composición corporal indica que la prevalencia de sobrepeso y obesidad de niños y niñas es de 31%, cifra similar a la reportada por la ENSANUT (2018) (35.6%). Los hallazgos refieren que las niñas tuvieron más sobrepeso que los niños (20% mujeres vs 11% hombres) y por el contrario los niños más obesidad (13% las niñas vs 17% los niños). Estudios previos en escolares sonorenses han encontrado una situación similar (Amaya Díaz, 2011; Ramírez Murillo, 2012; Ayala Mendivil, 2016).

De acuerdo a estudios previos en población infantil sonoreña (Vega Betancourt, 2016; Ayala Mendivil, 2016) los niños tienen un estilo de vida sedentaria y una dieta alta en calorías provenientes de grasa y azúcares simples entre ellos fructosa contenida en las bebidas azucaradas, lo que se asocia a un aumento de peso corporal que lleva a sobrepeso y obesidad. Esto pone a los niños de nuestro estudio con estas condiciones en un mayor riesgo, debido a que el sobrepeso y obesidad presente en la infancia está relacionado con un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles como cáncer, ECV, diabetes, hipertensión, dislipidemias y desórdenes reproductivos en la vida adulta (Chu *et al.*, 2018).

El contenido promedio de grasa corporal clasificada fue de 25%, encontrándose dentro de los rangos normales (22-26%). En la clasificación por sexo, las niñas tuvieron mayor contenido de grasa corporal que los niños (28% vs 23%) ($p < 0.01$). A pesar de que en promedio el contenido de grasa corporal clasificó como normal, un 25% del total de los niños tuvo niveles elevados (26-34%) esto coincide con lo reportado por otra investigación (Freedman *et al.*, 2009). De acuerdo a Mahan *et al.*, (2009) biológicamente las niñas manejan porcentajes de grasa corporal más elevados que los niños, por lo que los resultados encontrados en este estudio son congruentes y coinciden con los reportados en estudios previos en escolares sonorenses (Ayala Mendivil *et al.*, 2016; Vega Betancourt *et al.*, 2016).

En nuestro estudio la circunferencia de cintura (CC) se evaluó como un indicador de obesidad central o abdominal (IDF, 2007). Los valores promedio se encontraron dentro de la normalidad (55.6 cm en niñas y 54.8 cm en niños). No obstante, un 20% de los niños tuvieron obesidad central elevada (10.64% de niñas y 10.34% de niños) observándose niñas con CC de 97 cm y niños con 86.3 cm. La grasa visceral se relaciona a una disfunción cardiometabólica, y a la liberación de AG al torrente sanguíneo, aumentando la disponibilidad de lípidos (como AG libres) que promueven la inflamación subclínica y la resistencia a la insulina (Rosen *et al.*, 2014; Neeland *et al.*, 2019; Stefan *et al.*, 2020). Su presencia desde edades tempranas es de los principales impulsores de la disfunción cardiometabólica (Jensen *et al.*, 2012; Roever *et al.*, 2016; Bell JA *et al.*, 2018). Asimismo, aumenta el riesgo de hipertensión, ataque al corazón, DM2 e hiperlipidemias (Karlsson *et al.*, 2019).

En el presente estudio se evaluó también el índice de adiposidad visceral (VAI), el cual es un marcador específico indicativo de la distribución y función de la grasa visceral que combina datos antropométricos y de perfil de lípidos. El VAI es considerado buen predictor de enfermedad cardiovascular, incluso para población sin problemas de obesidad (Vizzuso *et al.*, 2021). Un valor > 2.73 indica disfunción de tejido adiposo severo (Amato *et al.*, 2011). Los hallazgos del presente estudio mostraron que las niñas tuvieron significativamente valores de VAI más elevados que los niños (3.59 vs 2.06; $p < 0.01$) situándolas en una condición de disfunción de tejido adiposo severo y de riesgo cardiovascular. Vizzuso *et al.*, (2021) trabajando con niños y adolescentes entre 8 a 15 años señalaron que el VAI es una herramienta prometedora para predecir síndrome metabólico en este rango de edad. En este contexto, los niños de nuestro estudio ya presentan disfunción del tejido adiposo, aumentando la probabilidad de manifestar síndrome metabólico.

En las mediciones clínicas se determinó que el 5.5% de los niños tiene presión arterial sistólica elevada (PAS), y un 7.7 % presión arterial diastólica (PAD) elevada ($>$ percentil 95). Estudios previos en niños escolares de la región también han señalado alteraciones en este indicador (Ramírez Murillo *et al.*, 2012; Vega Betancourt *et al.*, 2016). Esto es relevante ya que la elevación de la presión arterial conlleva a que las células lisas de la pared de los vasos sanguíneos y arterias empiecen a sufrir daños que en el paso del tiempo permiten la acumulación de lípidos y el daño a la arteria.

7.2. Perfil Metabólico

Con respecto al perfil metabólico observamos que en promedio las niñas tuvieron significativamente mayores concentraciones de TG (99 vs 89 mg/dL) y menores de HDL-C (42 vs 45 mg/dL) que los niños ($p < 0.02$). Las niñas tienen un mayor porcentaje de grasa corporal que las vuelve un grupo con mayor riesgo a la liberación de ácidos grasos al torrente sanguíneo proveniente del tejido adiposo, lo que significa un mayor riesgo de acumulación de lipoproteínas remanentes pequeñas y LDL-C que permanecen en sangre y dañan la pared arterial aumentando el riesgo de desarrollar una ECV en la vida adulta (Packard *et al.*, 2020). Nuestros resultados coinciden con los reportados por Ramírez-Murillo (2015) en población rural y urbana del estado de Sonora y también coinciden con otros estudios reportados en población infantil (Hirschler *et al.*, 2011; Simental *et al.*, 2018).

En el resto del perfil lipídico no se observaron diferencias por sexo, pero sí se determinó que del total de niños evaluados un 13.5% tienen CT elevado y un 38% LDL-C elevada. De igual manera se encontró que 26.17% presentó valores muy bajos de HDL-C (\leq percentil 5), condición denominada hipoalfalipoproteinemia. Nuestros resultados son similares a los observados con anterioridad para esta población (Vega Betancourt, 2016; Amaya Díaz, 2011).

A pesar de que el promedio de los niños presenta concentraciones normales de glucosa (93.5 mg/dL), el 28.8% tuvo glucosa alterada (>100 mg/dL), asimismo se determinó que 40.5% presenta resistencia a la insulina. Este resultado es superior a lo reportado por estudios anteriores para población infantil sonorenses (Amaya Díaz, 2011; Vega Betancourt, 2016). Lo que pudiera ser un indicativo de un posible deterioro en este grupo de edad.

7.3. Enzima Lipoproteína Lipasa, Apolipoproteínas CII y CIII

Uno de los objetivos importantes de esta investigación fue determinar las concentraciones

sanguíneas de la enzima LPL y de las apolipoproteínas Apo CII y Apo CIII. La concentración promedio encontrada de la enzima LPL fue de 16.49 ng/dL, de la Apo CII 11.95 mg/dL y de la Apo CIII de 2.80 mg/dL. A la fecha no existen valores de referencia para la población infantil para determinar su adecuación, por lo que para su análisis fueron comparados con los hallazgos de otros estudios.

El valor promedio de la concentración de la enzima LPL fue de 16.49 ng/dL, similar al reportado por Rodríguez *et al.*, (2020) en adolescentes de peso normal (18 ng/dL) pero difiere de las concentraciones encontradas en niños con obesidad, reportando concentraciones promedio de 13 ng/dL, mientras que nuestra investigación mostró concentraciones de 17.4 ng/dL. No se observaron diferencias significativas por sexo, sin embargo, se observó que las niñas tuvieron una tendencia a tener valores levemente más elevados respecto a los niños en LPL (15.7 vs 14.4 ng/mL), de Apo CII (8.5 vs 7.5mg/dL) y por el contrario concentraciones menores de Apo CIII (0.8 vs 1.0 mg/dL). Este mismo comportamiento se ha observado en otras investigaciones, sin embargo, no en todas como en nuestro caso, se ha encontrado significancia estadística (Ishibashi *et al.*, 1986; Sakurabayashi *et al.*, 2001; Yoshikawa *et al.*, 2010).

7.4. Normo e Hipertrigliceridemia

Una de las complicaciones metabólicas relacionadas con el sobrepeso y la obesidad es la presencia de HTG, la cual es considerada un factor independiente de riesgo cardiovascular. Su aparición en la niñez contribuye, junto con otros factores, al inicio del depósito de grasa en las arterias de los niños que puede desencadenar en enfermedad cardiovascular en la adultez temprana (Han *et al.*, 2010; Güngör *et al.*, 2014; Jung *et al.*, 2018).

De los 351 niños evaluados en el presente estudio 42% tuvieron HTG y 58% NTG, observándose en un mayor porcentaje en el sexo masculino (27.4% mujeres y 57.4% hombres). Los hallazgos de este estudio señalan que la HTG está presente en mayor proporción en el sobrepeso (13.61%) y obesidad (26.53%). Los datos obtenidos concuerdan en el hecho de que los niños varones tienen

más problemas de obesidad y también de HTG. Los resultados de la presente investigación coinciden con hallazgos de estudios previos en niños escolares y preescolares de la entidad (Ramírez-Murillo, 2015 Ayala-Mendívil, 2016; Ballesteros *et al.*, 2019) así como de otras regiones del país como en el estado de Yucatán con 44% de HTG en niños y adolescentes de esa región (Arjona *et al.*, 2014).

Las alteraciones en el metabolismo de lípidos no son exclusivas de los niños con sobrepeso y obesidad. En nuestro estudio también observamos que algunos niños con normopeso tienen una presencia elevada de HTG (57.14%). Este aspecto puede estar más asociado a la herencia familiar ya que, de acuerdo a Aguilar-Salinas *et al.*, (2014) la población hispana tiene predisposición genética a la HTG. Dicha condición normalmente suele expresarse en conjunto con bajas concentraciones de HDL-C, y elevado CT, LDL-C, VLDL-C y glucosa, siendo estos los criterios que forman parte del síndrome metabólico (Manjunath *et al.*, 2013). También, el proyecto de Niñez Saludable, un estudio de cohorte de obesidad infantil que incluyó niños del norte y centro de México (5-13 años) del laboratorio de Medicina Genómica observó que los niños con normopeso ya contaban con al menos un componente del síndrome metabólico, específicamente HTG o bajas concentraciones de HDL (Costa-Urrutia *et al.*, 2021). Esto mismo se observó en el estudio de Ramírez Murillo *et al.*, (2015) en niños sonorenses de zonas urbanas y rurales y coincide con los resultados obtenidos en este estudio en el que los niños con normopeso presentan HTG y/o bajos niveles de HDL-C.

Los niños con HTG tuvieron valores más elevados de VAI, así como también de CC ($p < 0.01$) en relación a los niños con NTG. Como se mencionó anteriormente, la grasa visceral está relacionada con una mayor liberación de AG al torrente sanguíneo provenientes del tejido adiposo (Ness-Abramof *et al.*, 2008; Christian *et al.*, 2009), lo que puede llevar a que haya un número de partículas ricas en TG en el torrente sanguíneo que puedan filtrarse y quedar atrapadas en la arteria, alterándola físicamente y dando inicio al proceso de aterosclerosis.

7.5. Indicadores Clínicos y Bioquímicos en los Niños con Normo e Hipertrigliceridemia

En los niños con NTG e HTG, no se observaron diferencias significativas entre la PAS y PAD. No obstante, en el grupo con HTG, se observó que el 7.48% y el 10.20% presentan respectivamente PAS y PAD elevada. Otras investigaciones han encontrado información similar (Reilly *et al.*, 2003; Sharma *et al.*, 2019). Hasta aquí, los análisis de la información obtenida en este estudio indican que el sobrepeso, la obesidad, la HTG y la presión arterial parecen estar relacionadas en nuestros niños.

Los niños con HTG mostraron un perfil metabólico alterado con respecto a los NTG, con concentraciones más elevadas de CT (162.5 mg/dL), LDL-C (146.3 mg/dL), glucosa (96.5 mg/dL), insulina (7 μ Lu/ mL), y HOMA-IR (1.8). También se determinó que el 34% de los niños con HTG tuvieron bajos niveles de HDL-C. Esto coincide con lo reportado anteriormente por otras investigaciones realizadas en niños mexicanos (Monge-Rojas *et al.*, 2001; Posada-Sánchez *et al.*, 2007; Cardoso-Saldan *et al.*, 2010; del Mar Bibiloni *et al.*, 2016).

La HTG forma parte de las alteraciones en el perfil lipídico denominada dislipidemia, comportamiento que coincide con nuestros resultados. Esto es relevante ya que la dislipidemia está asociada a alteraciones en las células del tejido adiposo, provocando un cambio estructural y funcional en las células, así como a la liberación de AG libres a la circulación, desencadenando lipotoxicidad (Vekic *et al.*, 2019). En condiciones normales el tejido no adiposo posee solo una cierta cantidad de TG. La lipotoxicidad ocasiona efectos perjudiciales debido a la acumulación de lípidos en el tejido no adiposo por la alta presencia de AG libres en el plasma, alterando la funcionalidad de las células y una disminución en la sensibilidad a la insulina (Engin *et al.*, 2017). Este escenario vuelve a los niños con HTG más susceptibles de desarrollar de manera temprana enfermedades no transmisibles como DM2, ECV, y ciertos tipos de cáncer (Weihe *et al.*, 2019).

Un planteamiento importante de nuestro trabajo de investigación fue de determinar si los niños con HTG presentaban alteraciones metabólicas en la enzima LPL y apolipoproteínas Apo CII y Apo CIII con respecto a los NTG. Como se explicó anteriormente, la LPL es una enzima cuya función principal es hidrolizar a los TG de las LPRTG (VLDL y QM) para que los AG resultantes puedan

entrar a las células de los tejidos del cuerpo (Birranea *et al.*, 2019). La Apo CII y la Apo CIII son moduladoras de su actividad. La función de la Apo CII es activar a la LPL y por el contrario, la de la Apo CIII es inhibirla (Valaiyapathi *et al.*, 2017).

Debido a que no existen valores de referencia para la LPL, Apo CII y Apo CIII, para evaluar el comportamiento de las concentraciones encontradas se compararon con los valores reportados en la literatura en población infantil, utilizando como “rangos normales” los reportados para niños con normopeso. Para la LPL el reporte es de 14 - 66.99 ng/dL, en Apo CII de 1 – 3.99 mg/dL y para Apo CIII de 4 – 8.99 mg/dL. (Ishibashi *et al.*, 1986; Kashyap *et al.*, 1980; Asayama *et al.*, 1984; y Posod *et al.*, 2019). Según la hipótesis planteada en este estudio, los niños con HTG tendrían concentraciones normales o bajas de LPL y Apo CII y concentraciones elevadas de Apo CIII respecto a los NTG. Sin embargo, los niños con HTG mostraron tener bajas concentraciones de LPL (13.7 ng/dL), elevadas concentraciones de Apo CII (8.34 mg/dL) y bajas concentraciones de Apo CIII (0.76 mg/dL). Coincidiendo solo con el comportamiento planteado de la LPL pero no de la Apo CII y Apo CIII.

Las concentraciones obtenidas de la Apo CIII, pero no de la LPL y Apo CII, difiere de lo reportado por otras investigaciones, ya que señalan que los sujetos con HTG presentan bajas concentraciones de LPL, junto con elevadas concentraciones de Apo CII y Apo CIII. Las Apo CII y Apo CIII elevadas, según la literatura, podrían deberse a una respuesta a la elevación de LPRTG en sangre. En cambio, las bajas concentraciones de LPL en el grupo con HTG, pudieran estar indicando que hay una capacidad disminuida para hidrolizar los TG provenientes de la dieta y por lo mismo pueden estarse elevando en circulación y pasando a formar parte de las LPRTG (Hirano *et al.*, 2004; Kobayashi J *et al.*, 2015; Machida *et al.*, 2015; Baroni *et al.*, 1997; Chen *et al.*, 2021).

A pesar de que las concentraciones elevadas de la Apo CII en los niños con HTG no fueron las esperadas, la literatura reporta que esto podría deberse a las distintas funciones que posee esta apolipoproteína. Una de ellas es que una sobreexpresión de la Apo CII disminuye la capacidad de afinidad de la LPL con otras lipoproteínas del torrente sanguíneo, evitando la deslipidación de las mismas (Havel *et al.*, 1973). Asimismo, se reporta que la Apo CII elevada puede inhibir la actividad de la apolipoproteína E (Apo E), una apolipoproteína que promueve la deslipidación de las LPRTG

del torrente sanguíneo, lo cual logra al actuar como ligando y promover la toma de colesterol por el receptor LDL (Sehayek *et al.*, 1991; Defesche *et al.*, 2004). Igualmente se ha mostrado que la Apo CII inhibe la actividad de la enzima Lecitin Colesterol Acil Transferasa (LCAT), interfiriendo en el transporte reverso de colesterol transportado por las HDL encargadas de remover el colesterol del torrente sanguíneo (Glomset *et al.*, 1968; Jong *et al.*, 1999). La evidencia parece coincidir con nuestros resultados al indicar que tanto las bajas como las altas concentraciones de Apo CII se relacionan con la HTG. Sin embargo, difiere de lo establecido en la hipótesis de esta investigación.

Adicionalmente, en nuestros niños con HTG, la baja concentración de la enzima LPL y la concentración elevada de Apo CII pudieran ser siendo uno de los factores que definen la presencia de HTG. De acuerdo a Mead *et al.*, (2002), un funcionamiento alterado de la LPL contribuye a la presencia de HTG y a bajos niveles de HDL-C. Nuestros hallazgos coinciden con esto ya que observamos que los niños con HTG además de concentraciones bajas de LPL tienen concentraciones bajas de HDL-C. Es importante mencionar que estas mismas alteraciones metabólicas, se observan en pacientes con DM (Beliard *et al.*, 2009). Lo que pudiera poner a los niños de nuestra investigación con HTG en un mayor riesgo de desarrollar DM2.

No obstante, los resultados obtenidos en este análisis no mostraron diferencias significativas en cuanto a LPL, Apo CII y Apo CIII entre NTG e HTG ($p>0.05$). Por lo que se rechaza la hipótesis planteada.

7.6. Análisis de Asociación entre Hipertrigliceridemia y Lipoproteína Lipasa, Apo CII y Apo CIII

Con el fin de encontrar una explicación sobre la presencia de HTG en la población infantil, más allá de la dieta y del estilo de vida que sin duda son un factor de elevación de TG, se realizó un análisis de correlación para evaluar la asociación de las variables estudiadas con la concentración de TG. Se observó que existe una asociación positiva y significativa con el sexo, peso corporal, z-P/E, z-IMC, CC, MG (% y kg), VAI, PAD, PAS, LDL-C, CT y negativamente con HDL-C

($p < 0.05$). Esto indica que el tamaño corporal y la obesidad central de los niños por sí solos parecen ser un indicativo de que los TG pueden estar elevados y es una medición sencilla de realizar. Nuestros niños tienen una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 31% y 42% tienen HTG lo que los pone en un mayor riesgo de desarrollar ECV o DM2 en la vida adulta (Weihe *et al.*, 2019).

Las asociaciones encontradas coinciden con las reportadas en la literatura al explicar que una elevada concentración de TG viene acompañada con la elevación de otros parámetros sanguíneos y de composición corporal como IMC, LDL-C, CT, PAS, PAD, CC, MG junto con bajas concentraciones de HDL-C (Ulrich *et al.*, 2020).

Por su parte, este análisis de asociación con las variables de interés mostró que la enzima LPL y la Apo CII se asocian de manera negativa con la concentración de TG. Es decir, cuando hay una baja concentración de la enzima LPL y de Apo CII la concentración de los TG se eleva. Asimismo, encontramos que la Apo CIII mostró una asociación positiva con la concentración de TG, es decir que cuando hay una mayor cantidad de Apo CIII, también hay una mayor cantidad de TG en circulación. Estos comportamientos coinciden con lo reportado en distintas investigaciones.

Un estudio en sujetos sanos entre 18 y 40 años de edad encontró que la LPL se correlacionó como protector contra la aterosclerosis con menores niveles de TG (Kobayashi y Mabuchi, 2015). En el caso de la Apo CII, una investigación clínica reciente en adolescentes con normo peso ($n=27$) y obesidad ($n= 32$) en León, Guanajuato, México (Rodríguez-Mortera *et al.*, 2020), la Apo CII mostró una relación negativa con los niveles de TG. De igual forma, un estudio experimental en modelos animales deficientes en la producción de Apo CII mostró que, al probar péptidos miméticos de Apo CII se redujeron en más de un 80% las concentraciones de TG (Wolska *et al.*, 2020). Asimismo, la relación observada entre la Apo CIII y los niveles de TG, coincide con diversos estudios, uno de ellos es el estudio Hoorn, una investigación realizada en países bajos que incluyó a 2,244 sujetos entre 50 y 75 años de edad, encontraron una relación positiva entre las concentraciones de TG y la Apo CIII (Scheffer *et al.*, 2008). Coincidiendo con nuestros resultados al confirmar que bajas concentraciones de LPL, Apo CII o elevadas concentraciones de Apo CIII pueden llevar a la presencia de HTG.

Sin embargo, a pesar de que las asociaciones encontradas en esta investigación coinciden con lo reportado en la literatura, este análisis general de correlación de Pearson o Spearman, según fuera el caso, no mostró significancia estadística entre nuestras variables de interés (LPL, Apo CII y Apo CIII) con los niveles de TG.

Para determinar cuál de las tres variables de hipótesis es la que mejor explica la variabilidad en la concentración de los TG en los niños en nuestro estudio, se llevaron a cabo distintos análisis de regresión múltiple considerando a las variables que pudieran modificar o influenciar la relación. El primer análisis incluyó a la LPL, el segundo análisis a la Apo CII y el tercero a la Apo CIII como nuestras variables de independientes. El análisis de la LPL fue ajustado por índice de adiposidad visceral (VAI), HDL-C, sexo, índice de masa grasa (IMG), z-IMC y CC. El análisis de la Apo CII y Apo CIII fueron ajustados por las mismas variables que la LPL y por la insulina. Estas fueron variables que según la literatura pudieran afectar las asociaciones encontradas o que estadísticamente mostraron asociación con los TG (Simental-Mendía *et al.*, 2018). Los resultados mostraron que por cada aumento en 1 ng/dL de la LPL, los TG disminuyen 0.198 mg/dL; por cada mg/dL de Apo CII disminuyen 0.011 mg/dL y por cada aumento de 1 mg/dL de la Apo CIII aumentan 0.103 mg/dL, sin embargo, esto solo fue significativo en el caso de la LPL.

Lo anterior nos muestra que la variable de hipótesis que mejor explica el comportamiento de las concentraciones de TG es la enzima LPL, indicando que por cada aumento de 1 ng/dL en la LPL los niveles de TG disminuyen 0.198 mg/dL ($p < 0.05$). La relación inversa encontrada entre la LPL y los TG en nuestro estudio coincide con lo reportado en la literatura (Tornvall *et al.*, 1995; Watanabe *et al.*, 1999; Totsuka *et al.*, 2000; Hirano *et al.*, 2004).

Un aspecto de interés obtenido dentro de nuestra investigación, fue un análisis adicional que incluyó como variable independiente a la Apo CII estratificado según el z-IMC de los niños (cuadro 7), el cual mostró que en los niños con sobrepeso y obesidad, las concentraciones de TG disminuyen 0.982 por cada aumento de la Apo CII ($p < 0.05$), correlacionándose negativamente con los niveles de TG, ajustado por PAS, HDL-C y LDL-C. Esto coincide con otras investigaciones que reportan que las concentraciones de Apo CII pueden ser afectadas en la ausencia o presencia de sobrepeso u obesidad, reportando mayores concentraciones de Apo CII en sujetos con obesidad,

en comparación con los de peso normal. (Otsuka *et al.*, 2018).

Finalmente, de las tres variables, la enzima LPL es la que mejor explica la variabilidad de las concentraciones de TG sanguíneos en los niños. Aunque no pudimos probar la hipótesis planteada mediante la comparación entre grupos NTG e HTG, las asociaciones encontradas entre TG, LPL y Apo CII dan validez a una parte del planteamiento hecho, debido a que las asociaciones entre TG y Apo CIII permanecieron sin ser significativas durante los diferentes análisis realizados.

8. CONCLUSIONES

La población infantil evaluada tuvo una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 31%. Las niñas tuvieron mayor prevalencia de sobrepeso (20.21%) y los niños de obesidad (17.14%).

Una elevada proporción de niños presentó alteraciones en el perfil metabólico: de glucosa alterada (28.81%), hipercolesterolemia (13.50%), hipoalfaproteinemia (26.17%), grasa corporal elevada (25.62%), obesidad abdominal (10.50%), presión arterial alterada (13.22%), RI (40.48%), así como también disfunción del tejido visceral severa (52.89%).

Las concentraciones sanguíneas promedio encontradas para LPL, Apo CII y Apo CIII fueron: LPL (16.49 ng/dL), Apo CII (11.95 mg/dL) y Apo CIII (2.80 mg/dL). No se observaron diferencias significativas por sexo ($p>0.05$).

Del total de niños evaluados el 58% clasificó como normotriglicéridémicos y el 42% como hipertriglicéridémicos. Del total de niños con HTG, 65.9% fueron niños y 34% fueron niñas.

Tomando como referencia valores reportados en la literatura para niños con normopeso, los niños del presente estudio con HTG tuvieron bajas concentraciones de LPL, elevadas concentraciones de Apo CII y bajas concentraciones de Apo CIII. No se observaron diferencias significativas entre niños con NTG e HTG ($p>0.05$). Por lo tanto, se rechaza la hipótesis planteada en este estudio.

El análisis de correlación realizado mostró una asociación negativa significativa entre la concentración de TG y LPL ($p=0.029$), reafirmando lo correcto del planteamiento de la hipótesis de este estudio. Asimismo, en los niños con sobrepeso y obesidad existe una relación negativa entre las concentraciones de TG y Apo CII ($p=0.014$). Por el contrario, existe una relación positiva no significativa entre TG y Apo CIII ($p=0.904$).

De las variables de hipótesis (LPL, Apo CII y Apo CIII), la que mejor explicó la variabilidad de la concentración de TG en los niños fue la LPL. Encontrándose que por cada aumento de 1 ng/dL se da una disminución de TG de 0.198 mg/dL.

9. RECOMENDACIONES

Según la literatura reportada, este es el primer estudio que evalúa las asociaciones entre la LPL, Apo CII y Apo CIII con los niveles de TG en la población infantil con edades entre 6 a 9 años en el estado de Sonora.

Los resultados reportados corresponden a niños que residen en distintas zonas del estado de Sonora, por lo que le da fortaleza a las prevalencias reportadas en el estado. Otro aspecto importante es que la distribución de proporción entre niños con NTG e HTG es proporcionalmente equilibrada, así como también el tamaño de muestra, ya que se encontró por encima de lo estimado. Ambos aspectos otorgándole mayor fortaleza a los resultados obtenidos.

Entre las limitaciones del presente estudio, para el análisis de la Apo CII el tamaño de muestra fue menor a lo estimado, reflejando un posible sesgo en cuanto a sus resultados.

Las clasificaciones en las concentraciones de LPL, Apo CII y Apo CIII del presente estudio fueron definidas arbitrariamente en base a los rangos reportados en población infantil sana. Por lo que es posible que haya una variación en los hallazgos en cuanto a las inferencias realizadas debido a la falta de puntos de corte oficiales establecidos para este tipo de población.

La naturaleza del diseño del estudio de tipo transversal no permite predecir causalidad entre las variables estudiadas.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Afonso MS, Lavrador MSF, Koike MK, Cintra DE, Ferreira FD, Nunes VS, Castilho G, Gioielli LA, Paula Bombo R, and Catanozi S. 2016. Dietary interesterified fat enriched with palmitic acid induces atherosclerosis by impairing macrophage cholesterol efflux and eliciting inflammation. *J Nutr Biochem*. 32:91–100.
- Aguilar-Salinas, C. A., Tusie-Luna, T., and Pajukanta, P. 2014. Genetic and environmental determinants of the susceptibility of Amerindian derived populations for having hypertriglyceridemia. *Metabolism*, 63(7), 887-894.
- Akesson LS, Burnett JR, and Mehta DK. 2016. Lipoprotein lipase deficiency presenting with neonatal perianal abscesses. *Case Reports* 2016;bcr2015212587.
- Alberti SG, and Zimmet P. 2007. The IDF Consensus definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Int Diabetes Fed*. 24.
- Al-Daghri, N., Al-Attas, O., and Alokail, M. 2014. Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: Association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. *Pediatr Res* 75, 459–463. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.229>
- Amato, M. C., and Giordano, C. 2014. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *International journal of endocrinology*, 2014.
- Amaya-Díaz M. (2011) Evaluación del patrón de predominancia de las subfracciones de la lipoproteína hdl y su asociación con riesgo cardiovascular en niños de edad escolar. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora México.
- AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva. WHO, 2009. <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
- Arjona-Villicaña R.D, Herrera-Sánchez L.F, Sumárraga-Ugalde C del M, and Alcocer-Gamboa MA. 2014. Asociación entre el índice de masa corporal y el perfil de lípidos en niños y adolescentes mexicanos con obesidad: Un análisis retrospectivo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 71(2):88–94.
- Asayama K., Amemiya S., Kusano S., and Kato K. 1984. Growth-hormone-induced changes in postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities. *Metabolism*. 33(2):129–31.
- Aslam M., Aggarwal S., Sharma K.K., Galav V., and Madhu S.V. 2016. Postprandial hypertriglyceridemia predicts development of insulin resistance glucose intolerance and type 2 diabetes. *PLoS One*. 11(1):1–15.
- Assmann G., Cullen P., S. and Chulte H. 1998. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur H J*;19:A2-11.
- Ávila-Curiel A., Galindo-Gómez C, MC, Juárez-Martínez L., and Osorio-Victoria M.L. 2017. Síndrome metabólico en niños de 6 a 12 años con obesidad, en escuelas públicas de siete municipios del Estado de México. *Ciudad de México*: 9.

- Ayala-Mendívil A. (2016) Presencia de hígado graso no alcohólico en niños escolares sonorenses, asociada al consumo de azúcares simples y grasa. Tesis de maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora México.
- Azzarito, C., Boiardi, L., Zini, M., Agosti, A., Biacchessi, M., Biagi, R., and Portioli, I. 1994. Short and long-term effects of growth hormone treatment on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein levels in short normal children. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 26(9), 432–435. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001724>
- Babaev VR, Fazio S, Gleaves LA, Carter KJ, Semenkovich CF, and Linton MF. 1999. Macrophage lipoprotein lipase promotes foam cell formation and atherosclerosis in vivo. *J Clin Invest*. Jun;103(12):1697-705. doi: 10.1172/JCI6117. PMID: 10377176; PMCID: PMC408384.
- Ballesteros-Vásquez M.N., García-Gámez S., Artalejo-Ochoa E., Vargas-Tequida B., Ponce-Martínez J.A., and Robles-Sardin A.E. 2019. Biomarker disorder of cardiovascular and type 2 diabetes in preschoolers in Northwest Mexico: An exploratory study. *Acta Pediatr Mex*. 40(1):1–10.
- Baroni, S., Scribano, D., Valentini, P., Zuppi, C., Ranno, O., and Giardina, B. 1996. Serum apolipoprotein A1, B, CII, CIII, E, and lipoprotein (a) levels in children. *Clinical biochemistry*, 29(6), 603–605. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(96\)00099-9](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(96)00099-9)
- Barrows B.R., and Parks E.J. 2006. Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(4):1446–52.
- Beigneux A.P., S. J. Davies B., Gin P., Weinstein M.M., Farber E., Qiao X. Peale F., Bunting S., Walzem R.L., Wong J.S., Blaner W.S., Zhi-Ming D., Melford K., Wongsiriroj N., Shu X., Sauvage F., Ryan R.O., Fong L.G., Bensadoun A., and Young S. 2007. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab*. 5(4): 279-291.
- Bentley A., Chen G., Shriner D., Doumatey A., Zhou J., Huang H., Mullikin J.C., Blakesley R.W., Hansen N., Bouffard G.G., Cherukuri P.F., Maskeri B., Young A.C., Adeyemo A., and Rotimi C.R. 2014. Gene-Based Sequencing Identifies Lipid-Influencing Variants with Ethnicity-Specific Effects in African Americans. *PLoS Genet*.10:(3).
- Brahm, A.J. and Hegele, R.A. 2015. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 11(6),352–362.
- Breckenridge, W. C., Alaupovic, P., Cox, D. W., and Little, J. A. 1982. Apolipoprotein and lipoprotein concentrations in familial apolipoprotein C-II deficiency. *Atherosclerosis*, 44(2), 223–235. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(82\)90116-2](https://doi.org/10.1016/0021-9150(82)90116-2)
- Breckenridge, W.C, Little, J.A., and Steiner, G. 1978. Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein C-II. *New England Journal of Medicine*. 298(23), 1265-1273
- Brouwer, IA. 2016. Effect of trans-fatty acid intake on blood lipids and lipoproteins: a systematic review and meta-regression analysis. Geneva: World Health Organization.
- Browns W.V., Levy R.I., and Fredrickson D.S. 1970. Further separation of the apoproteins of the human plasma very low density lipoproteins. *BBA - Protein Struct*. 200(3):573–5.

- Capurso A, Mogavero AM, Resta F, Di Tommaso M, Taverniti P, and urturro F.1988. Apolipoprotein C-II deficiency: Detection of immunoreactive apolipoprotein C-II in the intestinal mucosa of two patients. *J Lipid Res.* 29(6):703–11.
- Cardoso-Saldaña GC, Yamamoto-Kimura L, and Medina-Urrutia A. 2010. Obesity or overweight and metabolic syndrome in Mexico City teen-agers. *Arch Cardiol Mex.* 80:12 – 8.25.
- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, and Sacks FM. 2010. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol.* 23(1):1–7.
- Carmena R, Duriez P, and Fruchart JC. 2004. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.*109(23 SUPPL.):2–7.
- Charles C. Allain, Lucy S. Poon, Cicely S. G. Chan, W. Richmond, y Paul C. Fu. 1974. "Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol." *Clin Chem* 20(4): 470-475.
- Chen, W. L., Tain, Y. L., Chen, H. E., and Hsu, C. N. 2021. Cardiovascular Disease Risk in Children With Chronic Kidney Disease: Impact of Apolipoprotein C-II and Apolipoprotein C-III. *Frontiers in pediatrics*, 9, 706323. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.706323>
- Christian Flemming, G., Bussler, S., Körner, A. and Kiess, W. 2020. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 33(7), 821-833. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0552>
- Christian, A. H., Mochari, H., and Mosca, L. J. 2009. Waist circumference, body mass index, and their association with cardiometabolic and global risk. *Journal of the cardiometabolic syndrome*, 4(1), 12-19
- Chu, D. T., Nguyet, N. T. M., Dinh, T. C., Lien, N. V. T., Nguyen, K. H., Ngoc, V. T. N., and Pham, V. H. 2018. An update on physical health and economic consequences of overweight and obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(6), 1095-1100.
- Chung S, Sawyer JK, Gebre AK, Maeda N, and Parks JS. 2011. Adipose tissue ATP binding cassette transporter A1 contributes to high-density lipoprotein biogenesis in vivo. *Circulation.* 124(15):1663–72.
- Chyzyk, V., and Brown, A. S. 2020. Familial chylomicronemia syndrome: A rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. *Trends in cardiovascular medicine*, 30(2), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.03.001>
- Coca-Prieto I, Kroupa O, Gonzalez-Santos P, Magne J, Olivecrona G, Ehrenborg E, and Valdivielso P. 2011. Childhood-onset chylomicronaemia with reduced plasma lipoprotein lipase activity and mass: identification of a novel GPIHBP1 mutation. *J Intern Med.* Sep;270(3):224-8.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, and Dietz WH. 2000. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide:international survey. *Br Med J.* 320:1240–3.
- Costa-Urrutia, P., Colistro, V., Franco-Trecu, V., Granados, J., Álvarez Fariña, R., and Rodríguez-Arellano, M. E. 2021. Dyslipidemia, Obesity, and Ethnicity in Mexican

Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23), 12659.

Crosby J, Peloso GM, Auer PL, Crosslin DR, Stitzel NO, and Lange LA. 2014. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 371(1):22–31.

Cullen P. 2000. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *The American journal of cardiology*, 86(9), 943–949. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01127-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01127-9)

Daniel Z, Swali A, Emes R, and Langley-Evans SC. 2016. The effect of maternal undernutrition on the rat placental transcriptome: protein restriction up-regulates cholesterol transport. *Genes Nutr [Internet]*. 11(1):1–12.

Daniels SR, y Greer FR. 2008. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 122(1): 198-208.

Davies B.S.J., Beigneux A.P., Barnes R.H., Gin Y.T.P., Weinstein M.M, Nobumori C., Nyrén R., Goldberg I., Olivecrona G., Bensadoun A., G. Young S. and G. Fong L. 2010. GPIHBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries, *Cell Metabolism*, 12(1): 42–52.

Defesche J. C. 2004. Low-density lipoprotein receptor--its structure, function, and mutations. *Seminars in vascular medicine*, 4(1), 5–11. <https://doi.org/10.1055/s-2004-822993>

del Mar Bibiloni, M., Salas, R., Yolanda, E., Villarreal, J. Z., Sureda, A., and Tur, J. A. 2016. Serum lipid profile, prevalence of dyslipidaemia, and associated risk factors among northern Mexican adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 63(5), 544.

Dugi KA, Feuerstein IM, Hill S, Shih J, Santamarina-Fojo S, Brewer HB Jr, and Hoeg JM. 1997. Lipoprotein lipase correlates positively and hepatic lipase inversely with calcific atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Feb;17(2):354-64.

Edward D. Korn. 1955. Clearing Factor, A Heparin-Activated Lipoprotein Lipase. *J Biol Chem.*; 215(1):1–15.

El Idrissi Slitine, N., Bennaoui, F., Louachama, O., Habibi, L., Fdil, N., Tali, A., Chabaa, L., Maoulainine, F. 2017. Lipoprotein Lipase (LPL) Gene Mutation: A First Report in Children. *International Journal of Pediatrics*, 5(10), 5839-5842. doi: 10.22038/ijp.2017.25461.2163

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018: Presentación de resultados. México; 2018; 1(1.48).

Engin, A. B. 2017. What is lipotoxicity?. *Obesity and lipotoxicity*, 197-220.

ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. 2016. Resultados nacionales [Internet]. Vol. 63, Instituto Nacional de Salud Pública. México. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/doctos/informes/ensanut_2016_informe_final.pdf

ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 Resultados nacionales [Internet]. Vol. 53, Instituto Nacional de Salud Pública. Mexico; Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf

- ESHA. "Food Processor II Program. ESHA Research Editor EUA."FAO/OMS/ONU. "Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/ONU Expert Consultation. Rome. 2007:17-24
- Freedman, D. S., J. Wang, J. C. Thornton, Z. Mei, A. B. Sopher, and R. N. J. Pierson. 2009. Classification of Body Fatness by Body Mass Index-for-Age Categories Among Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163(9): 805-811.
- Friedewald, W. T., R. I. Levy y D. S. Fredrickson. 1972. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clin Chem*, 1972;18(6): 499-502.
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, and Ceska R. 2008. The residual risk reduction initiative: A call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diabetes Vasc Dis Res.*;5(4):319–35.
- Gabriel Birrane, Anne P. Beigneux, Brian Dwyer, Bettina Strack-Loguec, Kristian Kølby Kristensend, Omar L. Franconec, Loren G. Fongb, Haydyn D. T. Mertensf, Clark Q. Panc, Michael Plougd, Stephen G. Youngb, and Muthuraman Meiyappanc. 2019. Structure of the lipoprotein lipase–GPIHBP1 complex that mediates plasma triglyceride hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 116(5):1723–32.
- Gaudet D, Alexander VJ, and Baker BF. 2015. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 373:438–447
- Gaudet, D., Méthot, J., Déry, S., Brisson, D., Essiembre, C., Tremblay, G., Tremblay, K., de Wal, J., Twisk, J., van den Bulk, N., Sier-Ferreira, V., and van Deventer, S. 2013. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene therapy*, 20(4), 361–369. <https://doi.org/10.1038/gt.2012.43>
- Gerber, Y., Goldbourt, U., Cohen, H., and Harats, D. 2002. Association between serum apolipoprotein CII concentration and coronary heart disease. *Preventive medicine*, 35(1), 42-47.
- Glomset JA. 1968. The plasma lecithin: cholesterol acyl transferase reaction. *J Lipid Res*. 91:155-67.
- Goulbourne CN, Gin P, Tatar A, Nobumori C, Hoenger A, and Jiang H. 2014. The GPIHBP1-LPL complex is responsible for the margination of triglyceride-rich lipoproteins in capillaries. *Cell Metab*. 9(5):849–60.
- Gozlan, O., Gross, D., and Gruener, N. 1994. Lipoprotein levels in newborns and adolescents. *Clinical biochemistry*, 27(4), 305–306. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(94\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0009-9120(94)90033-7)
- Graham MJ, Lee RG, Bell TA, Fu W, Mullick AE, and Alexander VJ. 2013. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein c-iii reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 112(11):1479–90.
- Groner JA, Joshi M y Bauer JA. 2006. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*.118(4):1683-1691.

- Guillaume Grzych, Benjamin Lopez, Jean-David Pekar. 2019. Increased Triglycerides in a Child, *Clinical Chemistry*. Sep. 65(9):1180–1181.
- Guillot E. Y Ballesteros M. 2012. Contenido De Ácidos Grasos Trans En Tejido Adiposo Subcutáneo Y Visceral Como Factor De Riesgo Cardiovascular Y Diabetes Mellitus. Centro De Investigación En Alimentación Y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Güngör N. K. 2014. Overweight and obesity in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 6(3), 129–143. <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1471>
- Han, J. C., Lawlor, D. A., and Kimm, S. Y. 2010. Childhood obesity. *Lancet (London, England)*, 375(9727), 1737–1748. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60171-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60171-7)
- Havel, R. J., Fielding, C. J., Olivecrona, T., Shore, V. G., Fielding, P. E., & Egelrud, T. 1973. Cofactor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoprotein lipase from different sources. *Biochemistry*, 12(9), 1828-1833.
- Hegele RA, Connelly PW, Hanley AJG, Sun F, Harris SB, and Zinman B. 1997. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.; 17:2753–2758.
- Hermans, M., Bodde, M. C., Jukema, J. W., Schaliij, M. J., van der Laarse, A., and Cobbaert, C. M. 2017. Low levels of apolipoprotein-CII in normotriglyceridemic patients with very premature coronary artery disease: Observations from the MISSION! Intervention study. *Journal of clinical lipidology*, 11(6), 1407–1414. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.08.002>
- Herrington, L., Susi, A., Gorman, G., Nylund, C. M., and Hisle-Gorman, E. 2019. Factors affecting pediatric dyslipidemia screening and treatment. *Clinical Pediatrics*, 58(5), 502-510.
- Hintze, J. 2007. NCSS, LLC. . Kaysville Utah, USA. Holman, R. L. 1961. Atherosclerosis—A Pediatric Nutrition Problem?. *The American Journal of Clinical Nutrition* 9(5):565-569.
- Hirano T, Nishioka F, and Murakami T. 2004. Measurement of the serum lipoprotein lipase concentration is useful for studying triglyceride metabolism: Comparison with postheparin plasma. *Metabolism*. Apr; 53(4):526-31.
- Hirschler, V., Molinari, C., Maccallini, G., Aranda, C., and Oestreicher, K. 2011. Comparison of different anthropometric indices for identifying dyslipidemia in school children. *Clinical biochemistry*, 44(8-9), 659-664.
- Hirschler, V., Molinari, C., Maccallini, G., Aranda, C., and Oestreicher, K. 2011. Comparison of different anthropometric indices for identifying dyslipidemia in school children. *Clinical biochemistry*, 44(8-9), 659-664.
- Hitsumoto T, Ohsawa H, Uchi T, Noike H, Kanai M, Yoshinuma M, Miyashita Y, Watanabe H, Shirai K. 2000. Preheparin serum lipoprotein lipase mass is negatively related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. Dec;153(2):391-6.
- Hodge, D., Stringer, M. D., and Puntis, J. W. 2001. Lipoprotein lipase deficiency: benefits and limitations of a novel therapeutic surgical approach. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 32(5), 593–595. <https://doi.org/10.1097/00005176-200105000-00019>
- Hokanson JE, and Austin MA. 1996. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of

- population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 3(2):213-219.
- Holmberg R, Refai E, Höög A, Crooke RM, Graham M, and Olivecrona G. 2011. Lowering apolipoprotein CIII delays onset of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*.108(26):10685–9.
- Hortin GL, Sviridov D, and Anderson NL. 2008. High-abundance polypeptides of the human plasma proteome comprising the top 4 logs of polypeptide abundance. *Clin Chem*. 54(10):1608–16.
- Huang Y, Li X, Wang M, Ning H, A L, Li Y, and Sun C. 2013. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol*. Jan 16;12:17. doi: 10.1186/1475-2840-12-17. PMID: 23320821; PMCID: PMC3570389.
- Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, and Brand RJ. 1980. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 302:1383-1389.
- Huttunen JK, Ehnholm C, Kekki M, and Nikkila EA. 1976. Post heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in normal subjects and in patients with hypertriglyceridaemia: correlations to sex, age and various parameters of triglyceride metabolism. *Clin Sci Mol Med*. 50(4):249–60.
- Ichikawa T, Liang J, Kitajima S, Koike T, Wang X, Sun H, Morimoto M, Shikama H, Watanabe T, Yamada N, and Fan J. 2005. Macrophage-derived lipoprotein lipase increases aortic atherosclerosis in cholesterol-fed Tg rabbits. *Atherosclerosis*. Mar;179(1):87-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.10.044. Epub 2004 Dec 25. PMID: 15721013.
- IDF. 2007. "The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents." International Diabetes Federation. 2-23
- INEC. 2018. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *Ensanut*. 1:47.
- Ishibashi S, Murase T, Takahashi K, Mori N, Kawakami M, and Takaku F. 1986. Plasma apolipoprotein CII levels in hypertriglyceridemia. *Metabolism*. 35(8):781–5
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, and Jones PH. 2014. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 - Executive summary. *J Clin Lipidol*. 8(5):473–88.
- Jan Borén, Gerald F. Watts, Martin Adiels, Sanni Söderlund, Dick C. Chan, Antti Hakkarainen, Jesper Lundbom, Nina Lundbom, Niina Matikainen, Juhani Kahri, Bruno Vergès, P. Hugh R. Barrett, and Marja-Riitta Taskinen. 2015. Kinetic and related determinants of plasma triglyceride concentration in abdominal obesity: Multicenter tracer kinetic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 35(10):2218–24.
- Jeffrey S. Cohna, Michel Tremblaya, Rami Batala, Helene Jacquesa, Claudia Rodriguez, George Steinerb, Orval Mamer, and Jean Davignon. 2004. Increased apoC-III production is a characteristic feature of patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 177(1):137–45.
- Jelliffe DB, and Jelliffe EPF. 1989. *Community nutritional assessment; with special references to countries less technically developed*. Nueva York: Oxford University Press.
- Jensen MK, Rimm EB, Furtado JD, and Sacks FM. 2012. Apolipoprotein C-III as a Potential

Modulator of the Association Between HDL-Cholesterol and Incident Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 1(2):1–10.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, and Gyntelberg F. 1998. Triglyceride concentration and ischaemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation.* 97:1029-36.

Jiménez FC, Estrada CP, and Campos L. 2020. La hipertrigliceridemia como marcador temprano de resistencia a la insulina en. *Rev Cubana Pediatr.* 90(3):1–14.

Jong, M. C., Hofker, M. H., & Havekes, L. M. 1999. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 19(3), 472-484.

Joshua A. Bell, David Carslake, Linda M. O’Keeffe, Monika Frysz, Laura D. Howe, Mark Hamer, Kaitlin H. Wade, Nicholas J. Timpson, and George Davey Smith. 2018. Associations of Body Mass and Fat Indexes With Cardiometabolic Traits. *J Am Coll Cardiol.* 72(24):3142–54.

Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, and Tybjaerg-Hansen A. 2014. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 371(1):32–41.

Jung MK and Yoo EG. 2018. Hypertriglyceridemia in Obese Children and Adolescents. *J Obes Metab Syndr.* 27(3):143-149. doi:10.7570/jomes.2018.27.3.143

Karlsson T, Rask-Andersen M, and Pan G. 2019. Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med*; 25: 1390–95.

Kashyap L.S., Srivastava R.C., Tsang J.A., Mccarthy R.A., and Sosa T.O. Reeds. 1980. Apolipoprotein CII in type I hyperlipoproteinemia 95(2), P180-187, February 01, M.L.

Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Luscinskas FW, Libby P, and Sacks FM. 2006a. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation.* 114(7):681–7.

Kawakami A, Aikawa M, Libby P, Alcaide P, Luscinskas FW, and Sacks FM. 2006b. Apolipoprotein CIII in apolipoprotein B lipoproteins enhances the adhesion of human monocytic cells to endothelial cells. *Circulation.* 113(5):691–700.

Kei, AA, Filippatos, TD, and Tsimihodimos, V. 2012. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease, *Metabolism: Clinical and Experimental*, 61(7):906-921

Khetarpal SA, Zeng X, and Millar JS. 2017. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med.* 23:1086–1094.

Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, Goldenberg I, Fisman E, and Kopel E. 2016. Elevated Triglyceride Level Is Independently Associated with Increased All-Cause Mortality in Patients with Established Coronary Heart Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 9(2):100–8.

Klingel SL, Metherel AH, Irfan M, Rajna A, Chabowski A, and Bazinet RP. 2019. EPA and DHA have divergent effects on serum triglycerides and lipogenesis, but similar effects on lipoprotein lipase activity: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 110(6):1502-1509

- Kobayashi J and Mabuchi H. 2015. Lipoprotein lipase and atherosclerosis. *Ann Clin Biochem.* 52(6):632–7.
- Kobayashi J. 2004. Pre-heparin lipoprotein lipase mass. *J Atheroscler Thromb.* 11(1):1–5.
- Kohan AB. 2016. ApoC-III: a potent modulator of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 22(2):119–25.
- Kohen-Avramoglu, R., Theriault, A., and Adeli, K. 2003. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dyslipidemia. *Clinical Biochemistry,* 36(6), 413-420.
- Komatsu T, Sakurai T, Wolska A, Amar MJ, Sakurai A, and Vaisman BL. 2019. Apolipoprotein C-II Mimetic Peptide Promotes the Plasma Clearance of Triglyceride-Rich Lipid Emulsion and the Incorporation of Fatty Acids into Peripheral Tissues of Mice. *J Nutr Metab.*
- Korn E. 1955. Factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. *J Biol Chem.* 215 (1):1–15.
- Kuthiroy, S., Yesodharan, D., and Radhakrishnan, N. 2021. Lipoprotein Lipase Deficiency. *Indian J Pediatr* 88, 147–153.
- Kwiterovich P. O., Jr. 2000. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *The American journal of cardiology,* 86(12A), 5L–10L. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01461-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01461-2)
- Labarthe DR, Dai S, and Fulton J. 2003. Cholesterol screening in children: insights from Project HeartBeat! and NHANES III. *Prog Pediatr Cardiol.*17(2):169–178
- Larsson M, Allan CM, Jung RS, Heizer PJ, Beigneux AP, and Young SG. 2017. Apolipoprotein C-III inhibits triglyceride hydrolysis by GPIIIBP1-bound LPL. *J Lipid Res.* 58(9):1893–902.
- Li YX, Han TT, Liu Y, Zheng S, Zhang Y, Liu W, et al. 2015. Insulin resistance caused by lipotoxicity is related to oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in LPL gene knockout heterozygous mice. *Atherosclerosis.* 239(1):276–82.
- Lind L, Ingelsson E, Ärnlov J, Sundström J, Zethelius B, and Reaven GM. 2018. Can the Plasma Concentration Ratio of Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Identify Individuals at High Risk of Cardiovascular Disease during 40-Year Follow-Up. *Metab Syndr Relat Disord.* 16(8):433–9.
- Liu C, Li L, Guo D, Lv Y, Zheng XL, and Mo Z. 2018. Lipoprotein lipase transporter GPIIIBP1 and triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta.* 487(8):33–40.
- Liu J, Wang W, and Wang M. 2012. Impact of diabetes, high triglycerides and low HDL cholesterol on risk for ischemic cardiovascular disease varies by LDL cholesterol level: a 15-year follow-up of the Chinese Multi-provincial Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 96(2):217-224.
- Machida T, Miyashita K, Sone T, Tanaka S, Nakajima K, Saito M, Stanhope K, Havel P, Sumino H, and Murakami M. 2015. Determination of serum lipoprotein lipase using a latex particle-enhanced turbidimetric immunoassay with an automated analyzer. *Clin Chim Acta.* Mar 10;442:130-5
- Madeline A. Czeck, MS, Elise F. Northrop, BA, Nicholas G. Evanoff, MS1, Donald R. Dengel, PhD, Kyle D. Rudser, PhD, Aaron S. Kelly, PhD, and Justin R. Ryder, PhD. 2020. Relationship of Apolipoproteins with Subclinical Cardiovascular Risk in Youth. *J Pediatr.* 1–6.

- Mahan, K., Escott-Stump, S., and Raymond, J. L. 2009. Krause, dietoterapia.
- Mahley RW, Pépin J, Palaoğlu KE, Malloy MJ, Kane JP, and Bersot TP. 2000. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase: high density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein E genotype. *J Lipid Res.* 41(8):1290-301.
- Man-huei Chang, Renee M. Ned, Yuling Hong, Ajay Yesupriya, Quanhe Yang, Tiebin Liu, A. Cecile J.W. Janssens, Nicole F. and Dowling. 2011. Racial/ ethnic variation in the association of lipid-related genetic variants with blood lipids in the US adult population. *Circ Cardiovasc Genet* 4: 523–533.
- Manjunath, C. N., Rawal, J. R., Irani, P. M., and Madhu, K. 2013. Atherogenic dyslipidemia. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(6), 969.
- Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, Berthet B, Nogueira JP, and Dupont-Roussel J. 2017. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J Clin Lipidol.* 11(2):495-506.e3.
- Marçais C, Bernard S, Merlin M, Uhlmann M, Mestre B, and Rochet-Mingret L. 2000. Severe hypertriglyceridaemia in Type II diabetes: involvement of apoC-III Sst-I polymorphism, LPL mutations and apo E3 deficiency. *Diabetologia.* 43:1346–1352.
- Marjorie Buttet, Hélène Poirier¹, Véronique Traynard, Kévin Gaire, Thi Thu Trang Tran, Sinju Sundaresan, Philippe Besnard, Nada A. Abumrad, and Isabelle Niot. 2016. Deregulated lipid sensing by intestinal CD36 in diet-induced hyperinsulinemic obese mouse model. *PLoS One.* 11(1):1–19.
- Matsumoto, R., Tsunekawa, K., Shoho, Y., Yanagawa, Y., Kotajima, N., Matsumoto, S., and Murakami, M. 2019. Association between skeletal muscle mass and serum concentrations of lipoprotein lipase, GPIHBP1, and hepatic triglyceride lipase in young Japanese men. *Lipids in health and disease*, 18(1), 1-9.
- Mead JR, Cryer A, and Ramji DP. 1999. Lipoprotein lipase, a key role in atherosclerosis? *FEBS Lett.* 462(1–2):1–6.
- Mead JR, Irvine SA, and Ramji DP. 2002. Lipoprotein lipase: Structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med.* 80(12):753–69.
- Mendívil A. 2016 Presencia de hígado graso no alcohólico en niños adolescentes sonorenses, asociada al consumo de azúcares simples y grasa. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Mendívil CO, Rimm EB, Furtado J, Chiuve SE, and Sacks FM. 2011. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Circulation.* 124(19):2065–72.
- Mendoza, S., Trenchevska, O., King, S. M., Nelson, R. W., Nedelkov, D., Krauss, R. M., & Yassine, H. N. 2017. Changes in low-density lipoprotein size phenotypes associate with changes in apolipoprotein C-III glycoforms after dietary interventions. *Journal of clinical lipidology*, 11(1), 224-233.
- Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, and Katan MB. 2003. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and

- apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 77(5):1146–55.
- Merkel M, Eckel RH, and Goldberg IJ. 2002. Lipoprotein lipase: Genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res.* 43(12):1997–2006.
- Meyers NL, Larsson M, Olivecrona G, and Small DM. 2015. A pressure-dependent model for the regulation of lipoprotein lipase by apolipoprotein C-II. *J Biol Chem.* 290(29):18029–44.
- Miller M, Seidler A, Moalemi A, and Pearson TA. 1998. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-term Study. *JACC.* 31:1252-125.
- Monge-Rojas R., Serum lipids and lipoprotein levels in Costa Rican 13-18 year-old teenagers. *Arch Latinoam Nutr.* 2001;51:236 – 43.
- Moore KJ and Tabas I. 2011. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell.* 145(3):341–55.
- Musunuru K, Romaine SPR, Lettre G, Wilson JG, and Volcik KA. 2012. Multi-Ethnic Analysis of Lipid-Associated Loci: The NHLBI CARE Project. *PLoS ONE* 7: e36473.
- Mysling S, Kristensen KK, Larsson M, Beigneux AP, Gårdsvoll H, and Fong LG. 2016a. The acidic domain of the endothelial membrane protein GPIHBP1 stabilizes lipoprotein lipase activity by preventing unfolding of its catalytic domain. *Elife.* 5:1–24.
- Mysling S, Kristensen KK, Larsson M, Kovrov O, Bensadouen A, and Jørgensen TJD. 2016b. The angiopoietin-like protein angptl4 catalyzes unfolding of the hydrolase domain in lipoprotein lipase and the endothelial membrane protein gpihbp1 counteracts this unfolding. *Elife.* 5:18.
- Nakajima K, Machida T, Imamura S, Kawase D, Miyashita K, Fukamachi I, Maeda M, Muraba Y, Koga T, Kobayashi J, Kimura T, Nakajima K, and Murakami M. 2018. An automated method for measuring lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities in post-heparin plasma. *Clin Chim Acta.* Dec; 487:54-59. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.022. Epub Sep 12. PMID: 30218657.
- Nakajima K, Machida T, Imamura S, Kawase D, Miyashita K, Fukamachi I, Maeda M, Muraba Y, Koga T, Kobayashi J, Kimura T, Nakajima K, and Murakami M. 2018. An automated method for measuring lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase activities in post-heparin plasma. *Clin Chim Acta.* Dec; 487:54-59.
- Nampoothiri, S., Radhakrishnan, N., Schwentek, A., and Hoffmann, M. M. 2011. Lipoprotein lipase deficiency in an infant. *Indian Pediatr,* 48(10), 805-806.
- Natarajan P, Kohli P, Baber U, Nguyen KDH, Sartori S, and Reilly DF. 2015. Association of APOC3 loss-of-function mutations with plasma lipids and subclinical atherosclerosis: The multi-ethnic BioImage study. *J Am Coll Cardiol.* 66(18):2053–5.
- NCEP. 1991. "The expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents." *Nutrition Today* 89: 36-40.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 715–25.
- Ness-Abramof, R., and Apovian, C. M. 2008. Waist circumference measurement in clinical practice. *Nutrition in clinical practice,* 23(4), 397-404.

- NHBPEP. 2005. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication: 3-47.
- Nikkilä, E. A., Huttunen, J. K., & Ehnholm, C. 1977. Postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in diabetes mellitus: relationship to plasma triglyceride metabolism. *Diabetes*, 26(1), 11-21
- Nogueira-de-Almeida, C. A., and de Mello, E. D. 2018. Different criteria for the definition of insulin resistance and its relation with dyslipidemia in overweight and obese children and adolescents. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 21(1), 59-67.
- Nordestgaard BG, and Varbo A. 2014. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 384(9943):626-635
- O'Brien KD, Gordon D, and Deeb S. 1992. Lipoprotein lipase is synthesized by macrophage-derived foam cells in human coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*; 89: 1544–1550.
- Olivieri O, Cappellari M, Turcato G, Bonetti B, Girelli D, and Pizzolo F. 2020. Increased Incidence of Ischemic Cerebrovascular Events in Cardiovascular Patients With Elevated Apolipoprotein CIII. *Stroke*. 51(1):61–8.
- Ooi EM, Chan DC, Hodson L, Adiels M, Boren J, and Karpe F. 2016. Triglyceride-rich lipoprotein metabolism in women: roles of apoC-II and apoC-III. *Eur J Clin Invest*. 46(8):730–6.
- Ooi, E. M., Barrett, P. H., Chan, D. C., and Watts, G. F. 2008. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clinical science (London, England: 1979)*, 114(10), 611–624. <https://doi.org/10.1042/CS20070308>
- Oteng A, Loregger A, Weeghel M, Zelcer N, and Kersten S. 2019. Industrial Trans Fatty Acids Stimulate SREBP2-Mediated Cholesterologenesis and Promote Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Mol Nutr Food Res*. 63(19):1900385.
- Oteng A-B, Kersten S. 2019. Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Adv Nutr*. 697–708.
- Otsuka Y, Ueda M, Nakazono E, Tsuda T, Jin X, Noguchi K, Sata S, Miyazaki H, Abe S, Imai K, Iwamoto M, Masuda T, Moriguchi R, Nakano S, and Tsuda H. 2018. Relationship between plasma protein S levels and apolipoprotein C-II in Japanese middle-aged obese women and young nonobese women. *Blood Coagul Fibrinolysis*. Jan. 29(1):39-47.
- Packard CJ, Boren J, and Taskinen MR. 2020. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11(May):1–15.
- Park, Tae-Gon. 2008. Effects of aerobic training plus diet on blood lipids and apolipoproteins in obese children. *Journal of Life Science*, 18 (10), 13841389
- Patni N, Li X, Adams-Huet B, and Garg A. 2018. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: Data from a tertiary children's hospital. *J Clin Lipidol*. 2018. Mar-Apr;12(2):305-310. doi: 10.1016/j.jacl.2018.01.003. Epub Jan 12. PMID: 29454679.
- Patsch JR., Gotto AM., Olivercrona T., and Eisenberg S. 1978. Formation of high density lipoprotein2-like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro. *Proc Natl Acad Sci*. 75:4519-4523

- Pechlaner, R., Tsimikas, S., Yin, X., Willeit, P., Baig, F., Santer, P., Oberhollenzer, F., Egger, G., Witztum, J. L., Alexander, V. J., Willeit, J., Kiechl, S., and Mayr, M. 2017. Very-Low-Density Lipoprotein-Associated Apolipoproteins Predict Cardiovascular Events and Are Lowered by Inhibition of APOC-III. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(7), 789–800. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.065>
- Pei-Ling A., Wan A., Lal N., Zhang D., Wang F., Vlodaysky I., Hussein B., and Rodrigues B. 2016. Cardiomyocyte VEGF Regulates Endothelial Cell GPIHBP1 to Relocate Lipoprotein Lipase to the Coronary Lumen during Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36(1):145–55.
- Pei-Ling A., Wan A., Lal N., Zhang D., Wang F., Vlodaysky I., Hussein B., and Rodrigues B. 2014. Endothelial cells respond to hyperglycemia by increasing the LPL transporter GPIHBP1. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 306(11):1274–83.
- Pei-Ling Chiu A, Wang F, and Lal N. 2014. Endothelial cells respond to hyperglycemia by increasing the LPL transporter GPIHBP1. *American journal of physiology. Endocrinol Metab* 306:E1274–E1283
- Pierlot Romain, Cuevas-Romero E, Rodríguez-Antolín J, Méndez-Hernández P, y Martínez-Gómez M. 2017. Prevalencia de Síndrome Metabólico en niños y adolescentes de América. *TIP.* 20(1):40-49.
- Pinho AP, Brunetti IL, Pepato MT, de Almeida CAN. Metabolic syndrome in overweight/obese female adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:51-6.
- Pintó Sala X. 2008. Protocolos Hipertrigliceridemias. Sociedad Española de Medicina Interna.
- Porchas G. y Ballesteros M. 2016. Nivel de Oxidación de Ldl y su Asociación con la Actividad de la Enzima Paraoxonasa en Sonorenses con Snps del Gen Abca 1. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Zamora-Gonzalez J. 2007. Lipid and lipoprotein profiles and prevalence of dyslipidaemia in Mexican adolescents. *Metabolism.* 56:1666 – 72
- Posod A, Pechlaner R, Yin X, Burnap SA, Kiechl SJ, and Willeit J. 2019. Apolipoprotein Profiles in Very Preterm and Term-Born Preschool Children. *J Am Heart Assoc.* 8(8):1–11
- Posod A, Pechlaner R, Yin X, Burnap SA, Kiechl SJ, and Willeit J. 2019. Apolipoprotein Profiles in Very Preterm and Term-Born Preschool Children. *J Am Heart Assoc.* 8(8):1–11.
- Provost PR, Boucher E and Tremblay Y. 2009. Apolipoprotein A-I, A-II, C-II, and H expression in the developing lung and sex difference in surfactant lipids. *J Endocrinol.* 200(3):321–30.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y and Kapadia SR. 2016. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 36(11):2220–8.
- Quesada Vargas O. 2007. Artículo De Revisión: Hipertrigliceridemia. *Actual Médica Periódica.* (1):1–20.
- Ramírez Murillo. 2012. Presencia del Síndrome Metabólico en Escolares de 6 A 9 Años de Zonas Urbana y Rural del Estado de Sonora. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro

de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.

- Ramírez-López E, Grijalva-Haro MI, Valencia ME, Ponce JA y Artalejo E. 2005. Impacto de un programa de desayunos escolares en la prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular en niños sonorenses. *Salud Pública Mex.* 47(2):126-133.
- Reilly, J. J., Methven, E., McDowell, Z. C., Hacking, B., Alexander, D., Stewart, L., and Kelnar, C. J. 2003. Health consequences of obesity. *Archives of disease in childhood*, 88(9), 748-752
- Renier G, Skamene E, DeSanctis JB, and Radzioch D. 1993. High macrophage lipoprotein lipase expression and secretion are associated in inbred murine strains with susceptibility to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* Feb;13(2):190-6. doi: 10.1161/01.atv.13.2.190. PMID: 8427855.
- Rip, J., Nierman, M. C., Wareham, N. J., Luben, R., Bingham, S. A., Day, N. E., y Boekholdt, S. M. 2006. Serum lipoprotein lipase concentration and risk for future coronary artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(3), 637-642.
- Rishi Aroraa, Amitabh V. Nimonkarb, Daniel Bairda, Chunhua Wanga, Chun-Hao Chiua, Patricia A. Hortona, Susan Hanrahanb, Rose Cubbonb, Stephen Weldonc, William R. Tschantz, Sascha Muellerd, Reto Brunnere, Philipp Lehrd, Peter Meierd, Johannes Otle, Andrei Voznesenskyc, Pramod Pandeya, Thomas M. Smitha, Aleksandar Stojanovicd, Alec Flyerf, Timothy E. Benson, Michael J. Romanowskia and John W. Traugerb. 2019. Structure of lipoprotein lipase in complex with GPIIb/IIIa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 116(21):10360–5.
- Rivas-Gomez, B., Almeda-Valdés, P., Tussié-Luna, M. T., and Aguilar-Salinas, C. A. 2018. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Revista de Investigación Clínica*, 70(5), 211-216.
- Rodríguez-Gutiérrez, N., Vanoye Tamez, M., Vázquez-Garza, E., Villarreal-Calderón, J. R., Castillo, E. C., Laresgoiti-Servitje, E., and García-Rivas, G. 2020. Association of the triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol index with insulin resistance in a pediatric population in Northeast Mexico. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 18(7), 333-340.
- Rodríguez-Mortera, R., Caccavello, R., Garay-Sevilla, M. E., and Gugliucci, A. 2020. Higher ANGPTL3, apoC-III, and apoB48 dyslipidemia, and lower lipoprotein lipase concentrations are associated with dysfunctional visceral fat in adolescents with obesity. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 508, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.014>
- Roever LS, Resende E and Diniz A. 2016. Abdominal obesity and association with atherosclerosis risk factors; the Uberlândia Heart Study. *Medicine (Baltimore)*. 95:e1357
- Ros E. and Laguna J. 2006. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. 6(4):52-61.
- Rosen ED and Spiegelman BM. 2014. What we talk about when we talk about fat. *Cell*; 156: 20–44.
- Rothblat G and Phillips M. 2010. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Current Opinion in Lipidology*. 21(3);229-238.
- Rousset X, Vaisman B, Amar M, Sethi AA, and Remaley AT. 2009. Lecithin: Cholesterol

acyltransferase - From biochemistry to role in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 16(2):163–71.

S. Beliard, J. P. Nogueira, M. Maraninchi, D. Lairon, A. Nicolay, P. Giral, H. Portugal, B. Vialettes and R. Valero. 2009. Parallel increase of plasma apoproteins C-II and C-III in Type 2 diabetic patients, *Diabet Med*, 26:736-739.

S. S. Fojo, J. L. de Gennes, U. Beisiegel, G. Baggio, A. F. H. Stalenhoef, J. D. Brunzell, and H. B. Brewer Jr. 1991. Molecular genetics of apoC-II and lipoprotein lipase deficiency, *Adv Exp Med Biol.*; 285(1):329-33.

Sadur CN and Eckel RH. 1982. Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Use of the euglycemic clamp technique. *J Clin Invest.* 69(5):1119–25.

Saeed A, Feofanova E V., Yu B, Sun W, Virani SS, Nambi V, et al. 2018. Remnant-Like Particle Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Triglycerides, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 72(2):156–69.

Sakurabayashi, I., Saito, Y., Kita, T., Matsuzawa, Y., and Goto, Y. 2001. Reference intervals for serum apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III, and E in healthy Japanese determined with a commercial immunoturbidimetric assay and effects of sex, age, smoking, drinking, and Lp(a) level. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 312(1-2), 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(01\)00591-5](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00591-5)

Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S., and Shapiro, M. D. 2019. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocrine reviews*, 40(2), 537–557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>

Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E and Erikssen G. 1978. Hypertriglyceridemia associated with deficiency of apolipoprotein-CII. *The New England Journal of Medicine.* 328(8):2010–3.

Scanu A. Serum high-density lipoprotein: effect of change in structure on activity of chicken adipose tissue lipase. 1966. *Science.* 153(3736):640-641.

Scheffer, P. G., Teerlink, T., Dekker, J. M., Bos, G., Nijpels, G., Diamant, M., and Heine, R. J. 2008. Increased plasma apolipoprotein C-III concentration independently predicts cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Clinical chemistry*, 54(8), 1325-1330.

Schonfeld, G, Weidman, SW and Witztum, JL. 1976. Alterations in levels and interrelations of plasma apolipoproteins induced by diet. *Metabolism.* 25(3):261-275.

Schwartz GG, Abt M, Bao W, Demicco D, Kallend D, and Miller M. 2015. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 65(21):2267–75.

Schwartz RS and Brunzell JD. 1978. Increased adipose tissue lipoprotein lipase activity in moderately obese men after weight reduction. *Lancet I.* (311)8076:1230-123

Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Brouillette CG, Venkatachalapathi Y V., and Anantharamaiah GM. 1992. The amphipathic helix in the exchangeable apolipoproteins: A review of secondary structure and function. *J Lipid Res.* 33(2):141–66.

Sehayek, E., & Eisenberg, S. 1991. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *Journal of Biological*

Chemistry, 266(27), 18259-18267.

- Seip RL, Angelopoulos TJ and Semenkovich CF. 1995. Exercise induces human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 268(2):31-2.
- Sharma AK, Metzger DL and Rodd CJ. 2018. Prevalence and Severity of High Blood Pressure Among Children Based on the 2017 American Academy of Pediatrics Guidelines. *JAMA Pediatr.* 172(6):557–565. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0223
- Shen Y, Lookene A, Nilsson S and Olivecrona G. 2002. Functional analyses of human apolipoprotein CII by site-directed mutagenesis: Identification of residues important for activation of lipoprotein lipase. *J Biol Chem.* 277(6):4334–42.
- Shirakawa T, Nakajima K, Shimomura Y, Kobayashi J, Stanhope K, Havel P, Machida T, Sumino H and Murakami M. 2015. Comparison of the effect of post-heparin and pre-heparin lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase on remnant lipoprotein metabolism. *Clin Chim Acta.* Feb 2;440:193-200. doi: 10.1016/j.cca.2014.07.020. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25239670.
- Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., Aradillas-García, C., and Guerrero-Romero, F. 2018. Hypertriglyceridemia is associated with impaired fasting glucose in normal-weight children. *Pediatric Research*, 84(3), 352-355.
- Smith J., Groff J and Gropper S. 2012. *Advanced nutrition and human metabolism*, 6th ed. Cengage Learning. 137-160.
- Sobrepeso y obesidad infantiles. 2020. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>
- Solís-Olivares CA, Muñoz-Cardona M. 2007. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes evaluados por dolor torácico. *Rev Mex Cardiol.* 18:109-18.
- Stefan, N. 2020. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 8(7), 616-627.
- Stroes ES., Nierman MC., Meulenberg JJ., Franssen R., Twisk ., Henny CP., Maas MM., Zwinderman AH., Ross C., Aronica E., High KA., Levi MM., Hayden MR., Kastelein JJ and Kuivenhoven JA. 2008. Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipase S447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dec. 28(12):2303-4
- Sundaram M and Yao Z. 2010. Recent progress in understanding protein and lipid factors affecting hepatic VLDL assembly and secretion. *Nutr Metab.* 7:1–17.
- Surendran, R. P., Visser, M. E., Heemelaar, S., Wang, J., Peter, J., Defesche, J. C., Kuivenhoven, J. A., Hosseini, M., Péterfy, M., Kastelein, J. J., Johansen, C. T., Hegele, R. A., Stroes, E. S., and Dallinga-Thie, G. M. 2012. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia. *Journal of internal medicine*, 272(2), 185–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02516.x>
- Takahashi, M., Yagyu, H., Tazoe, F., Nagashima, S., Ohshiro, T., Okada, K., Osuga, J., Goldberg, I. J., and Ishibashi, S. 2013. Macrophage lipoprotein lipase modulates the development of atherosclerosis but not adiposity. *Journal of lipid research*, 54(4), 1124–1134.

<https://doi.org/10.1194/jlr.M035568>

- Talayero B., Wang L., Furtado J., Carey VJ., Bray GA and Sacks FM. 2014. Obesity favors apolipoprotein E- and C-III-containing high density lipoprotein subfractions associated with risk of heart disease. *J Lipid Res.* 55(10):2167–77.
- Talayero, B. G., and Sacks, F. M. 2011. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Current cardiology reports*, 13(6), 544–552. <https://doi.org/10.1007/s11886-011-0220-3>
- Tornvall, P., Olivecrona, G., Karpe, F., Hamsten, A., & Olivecrona, T. 1995. Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin are separate parameters with different relations to plasma lipoproteins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 15(8), 1086-1093.
- Toth PP. 2016. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 12:171–83.
- Totsuka, M., Miyashita, Y., Ito, Y., Watanabe, H., Murano, T., and Shirai, K. 2000. Enhancement of preheparin serum lipoprotein lipase mass by bezafibrate administration. *Atherosclerosis*, 153(1), 175-179.
- Trenchevska O, Schaab MR, Nelson RW, Nedelkov D. 2015. Development of multiplex mass spectrometric immunoassay for detection and quantification of apolipoproteins C-I, C-II, C-III and their proteoforms. *Methods.* 81:86–92.
- Trinder P. 1969. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol.* 22(2):158-161.
- Ulrich Laufs, Klaus G Parhofer, Henry N Ginsberg, Robert A Hegele, Clinical review on triglycerides, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 99–109c, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>
- Valaiyapathi B, Sunil B and Ashraf AP. 2017. Approach to hypertriglyceridemia in the pediatric population. *Pediatr Rev.* 38(9):424–34.
- Valenzuela L. 2010. Consumo de Ácidos Grasos Trans y su Asociación con las Concentraciones de Hdlc en Población Sonorense. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Valle-Leal J, Abundis-Castro L, Hernández-Escareño J and Flores-Rubio S. 2016. Índice Cintura-Estatura como Indicador de Riesgo Metabólico en Niños. *Rev Chil Pediatr.* 87(3):180–5.
- Van Capelleveen JC, Lee SR, Verbeek R, Kastelein JJP, Wareham NJ and Stroes ESG. 2018. Relationship of lipoprotein-associated apolipoprotein C-III with lipid variables and coronary artery disease risk: The EPIC-Norfolk prospective population study. *J Clin Lipidol.* Nov 1;12(6):1493-1501.e11.
- Vaziri ND. 2009. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial.* 22(6):644–51.
- Vega E. & Ballesteros M. 2016. Análisis de la Actividad de Enzimas Involucradas en el Transporte Reverso del Colesterol y su Asociación con el hdl-c. Tesis de Maestría. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C, Hermosillo, Sonora.
- Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., and Spasojevic-Kalimanovska, V. 2019.

Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*, 92, 71-81.

- Vizzuso, S., Del Torto, A., Dilillo, D., Calcaterra, V., Di Profio, E., Leone, A., Gilardini, L., Bertoli, S., Battezzati, A., Zuccotti, G. V., & Verduci, E. 2021. Visceral Adiposity Index (VAI) in Children and Adolescents with Obesity: No Association with Daily Energy Intake but Promising Tool to Identify Metabolic Syndrome (MetS). *Nutrients*, 13(2), 413. <https://doi.org/10.3390/nu13020413>
- Von Schacky C. 2006. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vasc Health Risk Manag.* 2(3):251–62.
- Wahlefeld, A. y H. Bergmeyer. 1974. "Methoden der Enzymatischen Analyze, 3a edición, tomo II, Verlag Chemir, Wheinheim P.
- Warnick GR, Benderson J y Albers JJ. 1982. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem.* 28(6):1379-1388.
- Watanabe, H., Miyashita, Y., Murano, T., Hiroh, Y., Itoh, Y., & Shirai, K. 1999. Preheparin serum lipoprotein lipase mass level: the effects of age, gender, and types of hyperlipidemias. *Atherosclerosis*, 14
- Weihe, P, and Weihrauch-Blüher. (2019). Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Current obesity reports*, 8(4), 472-479.
- Werner, T. Stojakovic, T. Speer, S. Zewinger, W. Maerz, H. Scharnagl, and U. Laufs. 2018. Apolipoprotein C-III concentrations in chylomicron-free serum predict cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *European Heart Journal.* 39.
- WHO (2007). World Health Organization. The WHO 2007 SAS Macro Package. Geneva, Switzerland: www.who.int/growth/theWHOanthroplus.softwareforpc.
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S. 2002. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 106(1):143–60.
- Windmueller G. 1979. Relative Contributions by Liver Apolipoproteins in the Rat and Intestine to Individual C' Plasma. *J Biol Chem.* 254(15):7316–23.
- Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, Remaley AT. 2017. Apolipoprotein C-II: new findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis.* 267:49–60.
- Wolska A, Lo L, Sviridov DO, Pourmoussa M, Pryor M, Ghosh SS, et al. 2020. A dual apolipoprotein C-II mimetic-apolipoprotein C-III antagonist peptide lowers plasma triglycerides. *Sci Transl Med.* 12(528).
- Wu, Ai-Lien, G. Windmueller H. 1978. Identification of Circulating Apolipoproteins Synthesized by Rat Small Intestine in Vivo. *J Biol Chem.* 253(8):2525–8.
- Yamamoto H, Tanaka M, Yoshiga S, Funahashi T, Shimomura I, Kihara S. 2014. Autoimmune severe hypertriglyceridemia induced by anti-apolipoprotein C-II antibody. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(5):1525–30.

- Yang WS, Chen YY, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Lin HJ. 2019. Association between Plasma N-6 Polyunsaturated Fatty Acids Levels and the Risk of Cardiovascular Disease in a Community-based Cohort Study. *Sci Rep.* 9(1):1–9.
- Yang X, Lee SR, Choi YS. 2016. Reduction in lipoprotein-associated apoC-III levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results. *J Lipid Res.* 57:706–713.
- Yazdanyar A, Yenag C, Jiang X. 2011. Role of Phospholipid Transfer Protein in High-Density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport. *Curr Atheroscler Rep;* (13)242–248.
- Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME. 1991. Macrophages and smooth muscle cells express lipoprotein lipase in human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA;* 88: 10143–10147.
- Yoshikawa, K., Okada, T., Munakata, S. 2010. Association between serum lipoprotein lipase mass concentration and subcutaneous fat accumulation during neonatal period. *Eur J Clin Nutr* 64, 447–453. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.25>
- Young SG, Fong LG, Beigneux AP, Allan CM, He C, Jiang H. 2019. GPIHBP1 and Lipoprotein Lipase, Partners in Plasma Triglyceride Metabolism. *Cell Metab.* 30(1):51–65.
- Young SG, Zechner R. 2013. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Gene & Development.* 459–84.
- Zannis, VI, Cole, FS, Jackson, CL, et al., 1985. Distribution of apolipoprotein A-I, C-II, C-III, and E mRNA in fetal human tissues. Time-dependent induction of apolipoprotein E mRNA by cultures of human monocytemacrophages, *Biochemistry*, 24(16)4450–4455.
- Zdunek, J, Martinez, GV, Schleucher, J, et al. 2003. Global structure and dynamics of human apolipoprotein CII in complex with micelles: Evidence for increased mobility of the helix involved in the activation of lipoprotein lipase, *Biochemistry*, 42(7)1872–1889.
- Zheng C, Khoo C, Furtado J, Sacks F. 2010. The Metabolic Basis for Hypertriglyceridemia and the Dense Low-Density Lipoprotein Phenotype. *Circulation.* 121(15):1722–34.
- Zuliani, G., Galvani, M., Leitersdorf, E., Volpato, S., Cavalieri, M., & Fellin, R. 2009. The role of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the treatment of dyslipidemias. *Current Pharmaceutical Design*, 15(36), 4087-4093.