



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

**ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD DE ENZIMAS
INVOLUCRADAS EN EL TRANSPORTE REVERSO DEL
COLESTEROL Y SU ASOCIACIÓN CON EL C-HDL**

Por:

Elizabeth Vega Betancourt

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

Hermosillo, Sonora

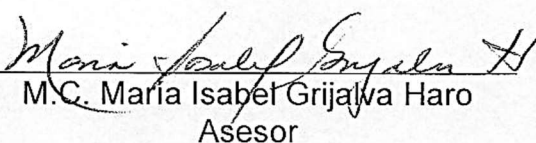
Diciembre, 2016

APROBACIÓN

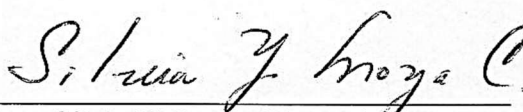
Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Elizabeth Vega Betancourt, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



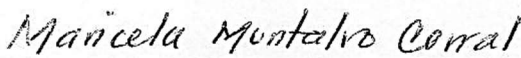
Dra. Martha Nydia Ballesteros Vásquez
Directora de Tesis



M.C. María Isabel Grijalva Haro
Asesor



Dra. Silvia Yolanda Moya Cámara
Asesor



Dra. Maricela Montalvo Corral
Asesor

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

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

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



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

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 permitirme trabajar en su equipo de trabajo, por guiarme durante todo el proceso del posgrado, por todos los consejos y por el tiempo el esfuerzo que dedico a este trabajo.

A mi comité de tesis M.C. María Isabel Grijalva, por Dra. Silvia Moya y Dra. Marisela Montalvo, por mostrar siempre la mejor disposición, el tiempo brindado, las correcciones y críticas constructivas a nuestro trabajo.

A la Q.B. Elizabeth Artalejo, por el apoyo técnico en el trabajo de laboratorio brindado y por sus consejos siempre tan oportunos.

Nuevamente a la M.C. María Isabel Grijalva por permitirnos trabajar con en el proyecto de evaluación al Programa Desayunos Escolares. A Bianca Vargas, José Ponce, Alma Robles, Daniela, Ileana, Jaqueline y Adilene por su gran ayuda durante el trabajo de campo.

A los niños que formaron parte de este estudio y a sus padres de familia, por aceptar participar, así como por el tiempo y disposición que nos brindaron para realizar las evaluaciones necesarias.

A la Dra. Graciela Caire por su apoyo en el diseño estadístico y siempre mostrar la mejor disposición para aclarar dudas.

A mis compañeros de laboratorio Amanda, Fabrizio y Mildren, por los consejos, recomendaciones y entrenamiento que me brindaron durante el tiempo que coincidimos juntos.

A mis padres Yolanda y Noé, por darme la oportunidad y el apoyo para realizar todos mis estudios, por motivarme dar siempre lo mejor de mí y principalmente por el amor y cariño que me brindaron durante este trayecto. A mis hermanas Jazmín y Viridiana, por estar siempre para mí y por ser gran un ejemplo mi ejemplo a seguir como profesionistas que son.

A mi novio Fredy, por todo el amor, apoyo, paciencia y comprensión que me tuviste siempre, por darme ánimos y ayudarme a reducir el estrés cuando lo necesitaba.

A mi amiga Abigail, gracias por ser como una hermana para mí, por la confianza que me brindaste y también por tu ayuda con los análisis estadísticos. A Pepe, Sandra y Rodrigo, por el compañerismo, amistad y los buenos ratos que tuvimos dentro y fuera de CIAD que nos ayudaron a reducir la carga del posgrado.

DEDICATORIA

A mis padres Yolanda Betancourt y Noé Arturo Vega, por educarnos con amor, valores y disciplina, por el esfuerzo, trabajo y sacrificio que realizaron para que mis hermanas y yo termináramos nuestros estudios y tuviéramos la mejor calidad de vida posible y el apoyo que me siguen brindado. ¡Mucha Gracias!

CONTENIDO

	Página
Listado de cuadros	x
Listado de figuras	xi
Resumen	xii
Abstract	xiii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
II.1. Lipoproteína de alta densidad	3
II.1.1. Subfracciones	3
II.1.2. Propiedades antiaterogénicas	4
II.1.3. Transporte reverso del colesterol	5
II.2. Lecitina colesterol acil-transferasa	6
II.2.1. Deficiencias genéticas y disminución de su actividad	6
II.2.2. Estudios de sobreexpresión genética y aumento de su actividad	8
II.3. Proteína transportadora de colesterol esterificado	9
II.3.1. Deficiencias genéticas	10
II.3.2. Estudios de sobreexpresión genética y aumento de su actividad	11
II.3.3. Inhibidores	14
II.4. Concentración de C-HDL en población sonoreense	16
III. HIPÓTESIS	19
IV. OBJETIVOS	20
IV.1. Objetivo general	20
IV.2. Objetivos específicos	20
V. SUJETOS Y MÉTODOS	21
V.1. Población de estudio	21
V.2. Diseño de estudio y participantes	21
V.2.1. Tamaño de muestra	21
V.2.2. Proceso de selección de sujetos de estudio	22
V.2.3. Criterios de inclusión	23
V.2.4. Criterios de exclusión	23
V.3. Evaluaciones realizadas	23
V.3.1. Evaluación antropométrica	23
V.3.1.1. Peso corporal	23
V.3.1.2. Talla	24
V.3.1.3. Índice de masa corporal	24
V.3.1.4. Circunferencia de cintura	24
V.3.2. Composición corporal	25

CONTENIDO (continuación)

V.3.3.1. Muestras de sangre	25
V.3.2.1. Masa corporal libre de grasa (MCLG)	25
V.3.2.2. Porcentaje de masa grasa corporal (%MGC)	25
V.3.3. Evaluación bioquímica	25
V.3.3.1. Muestras de sangre	25
V.3.3.2. Perfil de lípidos	25
V.3.3.3. Glucosa en ayuno	26
V.3.3.5. Actividad enzimática de LCAT y CETP	26
V.3.3.6. Apolipoproteína A1	26
V.3.4. Evaluación clínica	27
V.3.4.1. Presión arterial	27
V.3.5. Evaluación dietética	27
V.3.6. Actividad física	28
V.3.7. Análisis estadístico	28
VI. RESULTADOS	29
VI.1. Características físicas, antropométricas y de composición corporal	29
VI.2. Evaluación de la actividad física	34
VI.3. Evaluación dietaria	35
VI.4. Evaluación clínica	37
VI.5. Evaluación bioquímica del perfil de lípidos y análisis de glucosa en ayuno	38
VI.6. Actividad de enzimas y concentración de metabolitos involucrados en el transporte reverso del colesterol	40
VI.7. Análisis de la concentración de LCAT, CETP y su asociación con las concentraciones de C-HDL	41
VI.8. Análisis de metabolitos involucrados en el transporte reverso del colesterol	43
VI.9. Actividad de LCAT, CETP y su asociación con otras variables	46
VII. DISCUSIÓN	52
VII.1. Análisis de la actividad de LCAT, CETP y su asociación con las concentraciones de C-HDL	56
VII.2. Análisis de metabolitos involucrados en el transporte reverso del colesterol	57
VII.3. Actividad de LCAT, CETP y asociación con otras variables.	60

CONTENIDO (continuación)

VIII. CONCLUSIONES	62
IX. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	63
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Características físicas, antropométricas y de composición corporal de la población de estudio según el sexo.	30
Cuadro 2. Clasificación de la actividad física en múltiplos de metabolismo basal (mMB) de la población de estudio según el sexo.	34
Cuadro 3. Distribución del consumo de energía y principales macronutrientes provenientes de la dieta de la población de estudio según el sexo.	36
Cuadro 4. Presión arterial diastólica y sistólica de la población de estudio según el sexo.	37
Cuadro 5. Perfil de lípidos y análisis de glucosa de la población de estudio según el sexo.	39
Cuadro 6. Actividad de enzimas LCAT y CETP y concentración de la ApoA-1 según el sexo.	40
Cuadro 7. Asociación de la concentración de C-HDL con la actividad de CETP y LCAT.	41
Cuadro 8. Actividad de enzimas y concentración de ApoA-1 de acuerdo al percentil de C-HDL.	42
Cuadro 9. Perfil de lípidos y actividad de enzimas LCAT y CETP, de acuerdo a niveles de Apo-A1.	44
Cuadro 10. Actividad de LCAT y concentración de ApoA-1 de acuerdo al porcentaje de colesterol libre en plasma (%CL).	45
Cuadro 11. Indicadores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población de estudio, según la actividad de LCAT.	48
Cuadro 12. Distribución del consumo de energía y principales macronutrientes provenientes de la dieta de la población de estudio según la actividad de LCAT.	49
Cuadro 13. Indicadores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población de estudio según la actividad de CETP.	50
Cuadro 14. Distribución del consumo de energía y principales macronutrientes provenientes de la dieta de la población de estudio según la actividad de CETP.	51

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Proporción de niños y niñas con riesgo de bajo peso, bajo peso y bajo peso severo de acuerdo al puntaje Z de peso para la edad (z-P/E). DE: Desviación estándar.	31
Figura 2. Proporción de niños y niñas con riesgo de baja talla, baja talla y baja talla severa de acuerdo al puntaje Z de talla para la edad (z-T/E). DE: Desviación estándar.	31
Figura 3. Proporción de niños y niñas con sobrepeso (SO), obesidad (OB) y SO+OB de acuerdo al puntaje Z de índice de masa corporal para la edad (z-IMC/E). DE: Desviación estándar.	32
Figura 4. 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).	33
Figura 5. Asociación entre la concentración de C-HDL y ApoA-1 (n=144) (Análisis de regresión simple).	43
Figura 6. Asociación entre la actividad de LCAT y la concentración de glucosa sérica (n=51) (Análisis de regresión simple).	46
Figura 7. Asociación entre la actividad de CETP y el consumo dietario de carbohidratos (n=35) (Análisis de regresión simple).	46

RESUMEN

Introducción: Las concentraciones del colesterol transportado por la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) son bajas en población sonorenses, observándose este fenómeno desde la infancia. La enzima lecitina colesterol-acil-transferasa (LCAT) y la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP) cumplen funciones determinantes en el transporte reverso del colesterol (TRC), principal función de la partícula HDL. Alteraciones en estas enzimas, pudieran afectar la concentración de C-HDL. Por ello, el objetivo de este estudio fue determinar la actividad de las enzimas LCAT y CETP, así como de algunos metabolitos involucrados en el TRC de escolares de Hermosillo, Sonora y evaluar su asociación con las concentraciones de C-HDL. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal en donde se incluyeron 150 niños de 6 a 9 años de edad. Se evaluó antropometría, composición corporal, actividad física y presión arterial. Se determinó el perfil de lípidos en plasma y glucosa sérica mediante métodos enzimáticos colorimétricos. La actividad de las enzimas LCAT y CETP se midió mediante métodos indirectos y la concentración de apolipoproteína A-1 (ApoA-1) se determinó por inmunoturbidimetría. **Resultados:** La obesidad y sobrepeso estuvieron presentes en un 23% del total de la muestra. La mayoría de los niños desarrolla una actividad física sedentaria, tienen un elevado porcentaje de masa grasa y una dieta alta en grasas y azúcares simples. El perfil de lípidos en plasma es aterogénico y la principal anomalía detectada fueron las bajas concentraciones de C-HDL. La actividad de las enzimas LCAT y CETP se encontró dentro de lo considerado normal y ninguna de las dos presentó asociación con C-HDL ($p > 0.05$). ApoA-1 se asoció con la concentración de C-HDL ($p < 0.05$). **Conclusiones:** La concentración de C-HDL no parece estar influenciada por la actividad de las enzimas LCAT y CETP, pero sí por la concentración de ApoA-1 en niños escolares de Hermosillo, Sonora.

Palabras clave: CETP, LCAT, C-HDL, Niños escolares.

ABSTRACT

Introduction: High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is low in people of the state of Sonora, Mexico even since childhood. Lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) and cholesteryl ester transfer protein (CETP) plays key roles in the reverse cholesterol transport (RCT), the main function of the HDL particle. Alterations in these enzymes, could affect HDL-C concentration. Therefore, the aim of this study was to determine LCAT and CETP enzymatic activity and metabolites involved in RCT of school children from Hermosillo, Sonora and evaluate their association with HDL-C concentrations.

Subjects and methods. A cross-sectional study was conducted in 150 children of 6 to 9 years of age. Anthropometry, body composition, physical activity and blood pressure were evaluated. Lipid profile in plasma and serum glucose was determined by colorimetric enzymatic methods. LCAT and CETP enzymatic activity was measured by indirect methods. Apolipoprotein A-1 (ApoA-1) was determined by immunoturbidimetry. **Results:** Obesity and overweight were present in 23% of the total sample. Most of the children evaluated had a sedentary physical activity, high body fat percentage and a high-fat and sugar diet. Lipid profile in plasma was atherogenic and the main abnormality detected were low levels of HDL-C. LCAT and CETP activity was found within normal ranges and was not associated with HDL-C concentration ($p > 0.05$). ApoA-1 was associated with HDL-C concentrations ($p < 0.05$). **Conclusions:** C-HDL concentration does not appear to be influenced by the activity of the enzymes LCAT and CETP, but it may does by Apo A-1 concentration ($p < 0.05$) in school children from Hermosillo, Sonora.

Key words: CETP, LCAT, HDL Cholesterol, School children

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan la primer 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). Tener concentraciones bajas del colesterol transportado por las HDL (C-HDL), se considera como un predictor significativo e independiente de enfermedad cardiovascular (Chantepie et al., 2012). Esto, debido a las múltiples funciones antiaterogénicas que cumple la lipoproteína de alta densidad (HDL) en nuestro organismo, tales como la capacidad antioxidante, las propiedades antiinflamatorias y su participación en el transporte reverso del colesterol. A este último, se le atribuye el principal efecto ateroprotector de la partícula HDL, puesto que se evita la acumulación de colesterol en la pared arterial y con ello se atenúa la progresión de aterosclerosis (Rosenson et al., 2011).

El transporte reverso del colesterol es facilitado por una serie de enzimas, receptores y proteínas de transporte, tales como la lecitina colesterol acil-transferasa (LCAT) y la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP). Estas enzimas cumplen funciones determinantes en dicho transporte, de tal manera que alteraciones en su concentración y/o actividad tienen un impacto directo en la concentración de C-HDL.

Estudios realizados en el laboratorio de metabolismo de lípidos de CIAD, A.C., indican que las concentraciones de C-HDL son bajas en población sonorense, de edad escolar (Valenzuela-Calvillo, 2010; Amaya-Díaz, 2011; Ramírez-Murillo, 2015). La dieta, inactividad física así como el sobrepeso y la obesidad presentes en esta población, se relacionan con la disminución de C-HDL, sin embargo no la explican totalmente.

Por ello, este estudio tuvo como objetivo general medir la actividad de CETP y LCAT en niños de edad escolar y determinar si éstas se asocian con las bajas concentraciones de C-HDL en niños de edad escolar.

II. ANTECEDENTES

II.1. Lipoproteína de Alta Densidad

La lipoproteína de alta densidad (HDL) es la más pequeña y densa de las cuatro lipoproteínas circulantes: quilomicrón, lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL). Una HDL madura y esférica, contiene entre 45-55% de proteínas, 26-32% de fosfolípidos, 12-20% de colesterol esterificado, 3-5% de colesterol libre y aproximadamente 5% de triglicéridos y tiene una densidad entre 1.0633 a 1.21 g/mL. La proteína que predomina en la HDL madura, es la ApoA-I (65% de la proteína total), la cual es clave en la biosíntesis y funciones de la partícula HDL (Tsompanidi et al., 2010).

Después de muchos estudios epidemiológicos, se ha demostrado que las concentraciones de C-HDL, se correlacionan inversamente con la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis (NCEP, 2001). De tal manera, que el aumento en la concentración de esta molécula, puede ayudar a reducir e incluso estabilizar las lesiones y placas ateroscleróticas (Tani et al., 2015).

II.1.1. Subfracciones

Se han descrito dos principales subfracciones de la partícula HDL: HDL₂ y HDL₃, las cuales se forman durante su metabolismo. Se diferencian principalmente por su tamaño, así como por el porcentaje de proteínas y lípidos en su composición. La partícula HDL₂ se caracteriza por ser una partícula grande y rica en colesterol, su densidad oscila entre 1.063-1.125 g/ml. Por lo contrario, HDL₃ es pequeña y con una densidad mayor (1.125-1.210 g/mL) debido a un mayor porcentaje de proteína en su composición (Camont et al., 2011).

La explicación sobre la funcionalidad ateroprotectora de ambas subfracciones aún es controversial, ya que se cree que aportan diferentes efectos. Sin embargo, en distintos estudios se ha encontrado que las personas que presentan enfermedad cardiovascular tienen mayor proporción de HDL₃ y menor de HDL₂. Debido ello, se piensa que la subfracción HDL₂ tiene un efecto protector contra la enfermedad cardiovascular. (Movva y Rader, 2008; van der Steeg et al., 2008).

II.1.2. Propiedades Antiaterogénicas

Existen diversas propiedades antiaterogénicas atribuidas a la molécula HDL, entre ellas la capacidad antioxidante. Ésta se atribuye principalmente a la enzima paraoxonasa 1 (PON1), la cual se encuentra asociada a la estructura de la molécula HDL. La enzima PON1 es capaz de eliminar fosfolípidos oxidados presentes en las LDL, evitando por lo tanto su oxidación (Carranza et al, 2012). ApoA-I también rinde protección contra la oxidación a la LDL, inhibiendo reacciones en cadena de la peroxidación lipídica (Kontush & Chapman, 2010). Otro factor relacionado con la propiedad antioxidante de la molécula HDL, es que estimula a la enzima óxido nítrico-sintetasa, responsable de la síntesis de óxido nítrico, un vasodilatador que ayuda a disminuir el daño endotelial (Nofer et al., 2004).

La partícula HDL también brinda protección ante la inflamación, que es un factor importante en la aterogénesis. Su actividad antiinflamatoria es atribuida principalmente a la inhibición de la expresión de moléculas pro-inflamatorias. Se ha observado que bloquea la acción de proteínas de fase aguda, como la proteína-C-reactiva, considerada como un predictor importante de eventos cardiovasculares. De igual forma, se ha observado que la HDL inhibe la expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria tales como la selectina-E y la molécula de adhesión celular vascular endotelial (Barter et al., 2004).

Por otra parte, el colesterol excedente de las vías periféricas, incluyendo el de la pared arterial, es transportado por las HDL hacia el hígado para su posterior catabolismo y/o excreción mediada por la bilis. Este proceso, es conocido como el transporte reverso del colesterol y se le considera como el principal efecto ateroprotector de la HDL, puesto que evita la acumulación de colesterol en macrófagos o “células espumosas” de la pared arterial y con ello, se atenúa la progresión de aterosclerosis. Es así, que el transporte reverso del colesterol es indispensable, ya que las células son incapaces de degradar el colesterol por si solas (Gómez-Coronado, 2010).

II.1.3. Transporte Reverso del Colesterol

El transporte reverso del colesterol (TRC), es un proceso complejo en el que participan distintas proteínas de membrana y plasmáticas (Zannis et al., 2014). El primer paso en el TRC, consiste en la secreción de partículas llamadas pre- β HDL formadas por apoA-I y fosfolípidos. Éstas son secretadas en un 70% por el hígado y cerca del 30% por el intestino (Tsompanidi et al., 2010). Las partículas pre- β HDL formadas, interactúan con el transportador de membrana ABCA1, localizado en macrófagos y otros tejidos periféricos, este permite la salida del colesterol libre celular para ser transferido a la partícula pre- β -HDL, convirtiéndose gradualmente en una partícula discoidal rica en colesterol libre. El colesterol libre es esterificado por acción de la enzima LCAT para luego ser movilizado al interior de la partícula en forma de colesterol esterificado y formar en una HDL más esférica y madura (Zannis et al., 2014).

El C-HDL puede ser transportado al hígado para su utilización o eliminación de manera directa o indirecta. La vía indirecta consiste en que la enzima CETP transporta el colesterol esterificado desde las HDL hacía las VLDL o LDL, las cuales lo transportan y entregan al hígado donde se elimina mediante receptores de reconocimiento (Tall et al., 1999). Mientras que en la vía directa, las HDL pueden entregar el colesterol al hígado mediante el receptor SR-BI, a través de

un proceso de captación selectiva de colesterol, en donde la partícula HDL no se internaliza ni se degrada (Zannis et al., 2014).

II.2. Lecitina Colesterol Acil-transferasa

La enzima LCAT humana es una glicoproteína plasmática formada por una cadena larga de 416 aminoácidos, codificada por un gen en el cromosoma 16 (región 16q22), sintetizada principalmente por el hígado y en muy poca cantidad por el cerebro y testículos. Se conocen dos tipos de actividad de LCAT, la α y β . La primera (α -LCAT) ocurre cuando LCAT se une a moléculas HDL y la segunda (β -LCAT), cuya actividad es mucho menor, ocurre únicamente en lipoproteínas que contienen apo B, tales como la LDL y VLDL. La concentración sérica total de LCAT es cerca de 5mg/L y varía un poco de acuerdo al sexo, edad, hábitos alimentarios y el hábito de fumar. Su vida media es de 4 a 5 días (Kunnen y Van Eck, 2012).

La enzima LCAT interactúa con HDL discoidales y esféricas, catalizando la transferencia del grupo 2-acil de la fosfatidilcolina (lecitina) al residuo de hidroxilo libre de la molécula de colesterol para formar ésteres de colesterol, empleando a la apoproteína A-I (apoA-I) como activador. LCAT juega un papel importante en la madurez de la HDL ya que el colesterol esterificado migra al centro de esta partícula aumentando su tamaño. Por lo tanto, LCAT es una de las enzimas que puede influir más en los niveles séricos de C-HDL (Villard y Guerin, 2013).

II.2.1. Deficiencias Genéticas y Disminución de su Actividad

La deficiencia genética de LCAT es responsable de bajos niveles de C-HDL y de importantes cambios en la composición y distribución de la partícula HDL. Un claro ejemplo de ello, son los resultados obtenidos en una investigación realizada

en población holandesa, en donde encontraron que las concentraciones bajas de C-HDL eran causadas en un 29% por mutaciones en el gen que codifica LCAT (Holleboom et al., 2011).

Generalmente, los pacientes con deficiencia genética de LCAT presentan anomalías en los niveles y composición de las lipoproteínas. Entre ellas, bajos niveles de HDL, LDL, apoA-I, e incluso acumulación de la lipoproteína X, la cual es una lipoproteína extraña cuya composición es pobre en ésteres de colesterol. También es característico de estos pacientes, encontrar niveles séricos altos de triglicéridos, colesterol no esterificado, apoproteína E, así como bajos niveles de hemoglobina (Nishiwaki et al., 2006).

Se han identificado más de 80 mutaciones en los alelos del gen que codifica para LCAT. Las cuales pueden causar dos síndromes: la enfermedad de ojo de pescado y la deficiencia familiar de LCAT (Hirashio et al., 2014).

La enfermedad de ojo de pescado es un desorden autosómico recesivo que ocasiona la pérdida completa de la actividad α -LCAT, mientras que la actividad de β -LCAT continúa normal. Por consecuencia en estos pacientes la esterificación de colesterol es baja en HDL y normal en LDL y VLDL. En caso de la deficiencia familiar de LCAT, la falta de actividad es en ambos tipos de enzima (α -LCAT y β -LCAT) (Tynismaa et al., 2002).

Mutaciones en ApoA-1 también afectan la actividad de LCAT, debido a que apoA-1 actúa como su cofactor. Una mutación puntual que ocurre de manera natural, denominada V156E suprime totalmente la activación de LCAT, debido a que sustituye un residuo no polar (valina) por uno cargado (ácido glutámico), afectando la unión de ApoA-1 con LCAT (Ahsan et al., 2014). En el caso de la mutación apoA-I Milano (R173C), la activación sólo es ineficiente (Sorci et al., 2000).

Así mismo, Anthanont et al. (2015), encontraron en una mujer que tenía la mutación heterocigótica R149S en el gen ApoA-I, una reducción de hasta 73% en la actividad de LCAT y de 10% en la concentración de C-HDL, en comparación con un grupo control que no presentaba la mutación. Sin embargo, a pesar de

las bajas concentraciones de C-HDL, no se encontró evidencia de signos prematuros de enfermedad cardiovascular.

Además de mutaciones en el gen LCAT o ApoA-1, la actividad de LCAT también se puede inhibir por competencia de sustratos con la fosfatidilcolina, tal como se ha observado en la presencia de esfingomielina y de ácidos grasos trans (Subbaiah y Liu, 1993; Subbaiah et al., 1998).

Un estudio que ejemplifica este hecho, se realizó con un grupo de ratas alimentadas con ácidos grasos trans en comparación con un grupo control alimentado con aceite de maíz y tocino (Moore, et al., 1980). En los resultados se encontró una disminución significativa de la actividad de LCAT en las ratas alimentadas con ácidos grasos trans, lo cual de acuerdo a Ballesteros-Vásquez et al., 2012) se atribuye a que posiblemente los ácidos grasos trans ocupan la posición 2-acil de la fosfatidilcolina, provocando la acumulación de colesterol libre en la membrana celular.

II.2.2. Estudios de Sobreexpresión Genética y Aumento de su Actividad

Algunos estudios de casos y controles han sugerido que la actividad elevada de LCAT podría reducir el riesgo de aterosclerosis (Sethi et al., 2010), sin embargo, estudios observacionales dicen que se asocia a un mayor riesgo cardiovascular (Holleboom et al., 2011).

En un estudio realizado en ratas transgénicas, en donde se evaluó la expresión del transgén LCAT humano, se observó que las partículas HDL tenían mayor eficiencia en el eflujo del colesterol, así como un incremento en la esterificación de colesterol libre y en la absorción de colesterol esterificado por parte del hígado (Francone, et al., 1997).

De acuerdo a Villard y Guerin (2013), cuando la sobreexpresión genética de LCAT en ratones transgénicos, es de 10 a 20 veces mayor, en comparación con ratones control, la presencia de aterosclerosis es mínima. En cambio, cuando la

sobreexpresión es 50 a 100 veces mayor que en un grupo control, se observa un aumento de aterosclerosis, ocasionada por la presencia de grandes partículas HDL, cargadas con colesterol esterificado, las cuales han mostrado ser disfuncionales en la entrega de colesterol esterificado al hígado. Lo anteriormente expuesto, coincide con un estudio de cohorte realizado en población Japonesa, en donde personas con actividad elevada de LCAT mostraron una alta incidencia de enfermedad cardiovascular (Tanaka et al., 2013). De manera más reciente, en un estudio transversal realizado por Tani et al., (2015) la actividad elevada de LCAT se asoció a concentraciones elevadas de partículas LDL pequeñas, las cuales son potencialmente aterogénicas.

II.3. Proteína Transportadora de Colesterol Esterificado (CETP)

CETP, es una glicoproteína hidrofóbica plasmática conformada por 476 aminoácidos. Es sintetizada por el hígado, aunque también se expresa en varios tejidos. El gen que codifica para CETP se localiza en el cromosoma 16 (18q13) y abarca 25 pares de bases, incluyendo 17 exones (Corral y Schreier, 2014). Esta molécula tiene un rol clave en el metabolismo de HDL, ya que diferentes mutaciones en el gen que codifica para CETP, alteran la concentración y actividad de CETP y con ello causan modificaciones en la concentración de C-HDL (Tsai et al., 2008).

CETP ha sido reconocida como uno de los factores más importantes para determinar la aterogenicidad del perfil de lipoproteínas séricas en humanos (Choi et al., 2011). Esto es debido a que transporta colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas que contienen apo-B, tales como VLDL y LDL, intercambiándolo a su vez por triglicéridos. Dicho intercambio da como resultado moléculas HDL ricas en triglicéridos y moléculas VLDL y LDL ricas en colesterol esterificado.

II.3.1. Deficiencias Genéticas

En la población japonesa, la variación genética de CETP es la principal causa de concentraciones elevadas de C-HDL (Yokoyama, 2015). A la fecha se han encontrado distintos polimorfismos en el gen que codifica para CETP, los cuales están asociados con su deficiencia.

En el 2008, Tsai et al., genotificaron y estudiaron los polimorfismos -629A, Taq1B B2, y -2505A, y encontraron que están significativamente asociados con baja actividad de CETP y elevadas concentraciones de C-HDL, a pesar de ello no encontraron un efecto protector contra la aterosclerosis, por lo cual dedujeron que las propiedades antiaterogénicas de la partícula HDL dependen más de su calidad y que de su cantidad.

Por lo contrario, en un estudio más reciente de casos y controles, se evaluó la frecuencia del polimorfismo Taq1B B2 de CETP en personas con enfermedad cardiovascular y en personas sanas como parte un grupo control, observándose una mayor frecuencia del polimorfismo Taq1B B2 en las personas sanas (grupo control), así como mayores concentraciones de HDL-C y menores concentraciones de CETP. Es decir, la presencia de este polimorfismo demostró conferir un efecto protector sobre la enfermedad arterial coronaria (Kaman et al., 2015). En otro estudio realizado por Siewert et al. (2015), en personas portadoras de ese mismo polimorfismo, encontraron un aumento de la actividad en la enzima paraoxonasa-1, lo que sugiere una mayor ateroprotección por la propiedad antioxidante de la HDL.

Distintas investigaciones se han enfocado en determinar, si la deficiencia de CETP en humanos puede afectar la funcionalidad de la partícula de HDL. Plengpanich et al. (2011), realizaron un estudio *in vitro* en una mujer tailandesa con deficiencia heterocigótica de CETP y observaron que la capacidad de la HDL para aceptar el colesterol de los macrófagos y para entregar el colesterol esterificado al hígado no se veía afectada.

Por otra parte, Chantepie et al. (2012), estudiaron la capacidad antioxidante y la composición estructural de las partículas HDL en personas con deficiencia heterocigótica de CETP. Los resultados mostraron diferencias en la composición de la partícula HDL en cuanto al contenido de triglicéridos, colesterol y ApoA-1, así como una mayor concentración de HDL₂. Sin embargo, a pesar de estas modificaciones estructurales, no se encontraron diferencias significativas en la actividad antioxidante de la partícula HDL.

Gomaschi et al. (2014), llevaron a cabo una investigación de casos y controles en personas con deficiencias heterocigóticas u homocigóticas de CETP con el objetivo de evaluar la capacidad de las HDL para proteger las células endoteliales del desarrollo de la disfunción endotelial. La investigación reveló que las partículas de HDL, en ambos grupos tenían la misma capacidad de regular negativamente a la molécula de adhesión vascular, e incluso había una mayor capacidad de inhibir su expresión en el grupo de estudio que en el grupo control. Sin embargo, observaron una menor efectividad para estimular la producción de óxido nítrico, debido a una disminución en la capacidad para activar a la enzima oxido-nítricosintetasa. Estos resultados indican que la deficiencia heterocigótica u homocigótica de CETP, puede afectar las funciones vasculoprotectoras en la partícula de HDL.

II.3.2. Estudios de Sobreexpresión Genética y Aumento de su Actividad

La actividad elevada de CETP, se ha relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular y aterosclerosis. Carvalho et al. (2014), observaron que dentro de las 24 horas posteriores de un infarto agudo al miocardio hay un aumento de la actividad de CETP. Esta alteración está fuertemente correlacionada con el aumento de HDL oxidada y a una mayor incidencia de muerte súbita o reincidencia de infarto dentro de los siguientes 180 días. No obstante, a pesar del gran número de estudios que se han realizado para obtener una idea de los

efectos de la CETP en la aterosclerosis, el papel preciso de la CETP aún no está claro.

De acuerdo a Westerterp et al. (2006), la expresión inducida de CETP en ratones, conduce a un aumento de C-VLDL y a una disminución de C-HDL, acompañada a un fuerte incremento en el desarrollo de la aterosclerosis. Al parecer en este caso, el desarrollo de la aterosclerosis está más relacionado al aumento de C-VLDL que a la disminución de C-HDL, aunado a un aumento en los niveles de colágeno en las lesiones ateroscleróticas (de Vries-van der Weij, et al., 2009)

También se observó que cuando hay un aumento en la actividad de CETP hay una disminución de partículas HDL₂ (subfracción considerada ateroprotectora) y un aumento de la subfracción HDL₃. Pese a estos cambios, una investigación realizada por Villard y Guerin (2013), reveló que en personas con actividad de CETP elevada, la capacidad de las HDL₂ de aceptar el colesterol de los macrófagos se incrementa. En consecuencia, los investigadores determinaron que no existían diferencias significativas entre personas con actividad elevada o disminuida en cuanto al eflujo del colesterol.

Los polimorfismos R451Q y A373P localizados en la región codificante del gen CETP, se han asociado a una actividad elevada de CETP y concentraciones bajas de C-HDL. La prevalencia de ambos polimorfismos no es muy elevada, específicamente en Europa occidental, es del 2 al 7%. Una investigación al respecto determinó que además de la actividad elevada de CETP y concentraciones bajas de C-HDL en personas portadoras de estos polimorfismos, había una mayor calcificación arterial coronaria así como presencia de placa arterial carótida, en el caso del polimorfismo R451Q (Tsai, 2008).

Otro factor involucrado en el incremento de la actividad de CETP, son los ácidos grasos *trans*. En una investigación realizada por van Tol et al. (1995), 55 voluntarios fueron alimentados con tres dietas diferentes en el contenido de ácidos grasos durante 9 semanas. Posteriormente, se midió la actividad de CETP y se encontró que en la dieta alta en ácidos grasos *trans*, CETP tuvo una actividad

del 114%. En las otras dos dietas, una rica en ácido linoleico y otra en ácido esteárico, se obtuvo un 96% y 97% de actividad, respectivamente. Resultados similares se obtuvieron en un estudio realizado en monos, en los cuales evaluaron dos dietas comparadas con una dieta control. La única diferencia en las dietas fue el reemplazo de ácido palmítico por eláidico. La dieta rica en ácido eláidico, un tipo de ácido graso *trans*, resultó en aumento de la actividad de CETP y en un descenso de C-HDL (Khosla et al., 1997).

Fusegawa et al. (2001), condujeron otro estudio en monos para determinar cambios en la actividad de CETP debidos a la dieta. Se emplearon tres diferentes dietas, las cuales no incluían colesterol y estaban enriquecidas en ácidos grasos monoinsaturados, poliinsaturados o saturados. Después de 20 semanas con las dietas experimentales, no se encontró diferencia significativa en la actividad de la enzima, pero después de que se agregaron 0.4 g/kcal de colesterol en cada dieta, se observó un aumento de la actividad en CETP y una disminución de C-HDL. De acuerdo a los hallazgos, los investigadores concluyen que el colesterol en la dieta aumenta la actividad de CETP y modifica las concentraciones séricas de las de C-HDL y C-LDL.

Se ha planteado que un aumento en el tejido adiposo puede contribuir a un aumento en la concentración y actividad de CETP. De acuerdo a esta teoría, en distintos estudios se ha observado que CETP es expresada principalmente en tejido adiposo, por lo tanto a mayor porcentaje de grasa corporal, hay mayor síntesis de la proteína CETP. Incluso se han observado mayores concentraciones de CETP en mujeres, cuyo porcentaje de grasa corporal es mayor que en hombres (Sandhofer et al., 2006).

En población Iraní se llevó a cabo un estudio de casos y controles en personas con y sin síndrome metabólico (SM), para investigar la posible asociación entre la actividad de la CETP y el perfil lipídico en el SM. Los investigadores determinaron que la concentración de CETP es más elevada cuando el SM está presente. Por tal motivo, los investigadores sugieren que las bajas concentraciones de C-HDL, así como las altas concentraciones de C-LDL y

triglicéridos, características en del síndrome metabólico, pudieran ser ocasionadas por la actividad elevada de CETP (Goodarzi et al., 2014).

El incremento tanto de la concentración, como de la actividad de CETP también se ha asociado a la inactividad física. Mazzucco et al. (2010), realizaron un estudio en el que participaron 30 jóvenes físicamente activos, a los cuales se les indicó un periodo de reposo en cama durante 35 días. Los jóvenes que tuvieron un incremento en el porcentaje de grasa corporal muy elevado, fueron excluidos del estudio para evitar interferencia en los cambios de producción de CETP por tejido adiposo. Se observó un aumento en la actividad de CETP y una disminución en los niveles de C-HDL. Además de un incremento de insulina, a pesar de que los niveles de glucosa eran estables. Los investigadores sugieren la posibilidad de que la insulina esté involucrada en la regulación de la expresión de la enzima CETP.

Otro aspecto observado es que CETP puede estar involucrada en la transferencia de lípidos oxidados desde las LDL hacia las HDL, aumentando la concentración de HDL oxidadas cuando hay actividad elevada de esta enzima (Christison et al., 1995; Carvalho et al., 2014).

II.3.3. Inhibidores

Se han encontrado varias estrategias exitosas para inhibir la actividad de la CETP, como por ejemplo anticuerpos de CETP que pueden inhibir su actividad en hamsters (Gaynor et al., 1994). También se han utilizado oligodesoxiribonucleótidos antisentido que bloquean la función de CETP y conducen a un aumento significativo en el C-HDL, acompañado de una marcada reducción del contenido de colesterol aórtico en conejos (Sugano, et al., 1998).

Fármacos inhibidores de CETP, tales como el JTT-705 o Dalcetrapib, pueden promover un incremento de hasta 34% en los niveles de HDL en sangre y al mismo tiempo reducir el C-LDL hasta un 7% con una dosis de 300-900 mg/día (de Grooth et al., 2002). En el uso de Torcetrapib (120 mg/día), otro fármaco

inhibidor de CETP, se ha observado que hay una disminución progresiva de la actividad de CETP, sin modificar los niveles de colesterol total sérico, pero causando un aumento en los niveles de C-HDL entre un 61% y 106% (Brousseau et al., 2004). Sin embargo, el uso de este medicamento fue descontinuado, debido a que no se demostraron efectos ateroprotectores (Tsai et al., 2008).

En el plasma humano, también se ha observado la presencia de inhibidores naturales de CETP, tales como la Apoproteína C-I y la Apoproteína F, conocida como proteína inhibidora de la transferencia de lípidos (LTIP). Así mismo, también se han identificado compuestos provenientes de la dieta, con una fuerte actividad inhibitoria contra la CETP, tales como la 10-dehidrogingerdiona, aislada a partir de extracto de rizomas de jengibre (*Zingiber officinale Roscoe*), (Choi et al., 2011).

En un estudio experimental con conejos se utilizó la 10-dehidrogingerdiona y se encontró una reducción el colesterol total y C-LDL así como un aumento de las concentraciones plasmáticas de C-HDL, con resultados incluso mejores que la atorvastatina, un inhibidor de la síntesis endógena de colesterol (Elseweidy et al., 2013).

Sin embargo, es probable que la inhibición de CETP como herramienta para elevar niveles de C-HDL no solo afecte el transporte reverso del colesterol (de Grooth et al., 2002). De acuerdo a de Haan et al. (2008), la inhibición de CETP pudiera interferir con los efectos benéficos que esta enzima produce en nuestro organismo, tales como la estabilización de las lesiones ateroscleróticas mediante un aumento de colágeno. Además, de Vries-van der Weij (2009) plantea que los efectos favorables de la inhibición de CETP, pueden no compensar los efectos perjudiciales que esta provoca, por lo tanto, la inhibición de CETP como una estrategia para reducir la aterosclerosis requiere de una mayor investigación.

II.4. Concentraciones de C-HDL en Población Sonorense

En población sonorense, los valores séricos de C-HDL son bajos y los de C-LDL y triglicéridos son altos (Ballesteros et al., 2001; Alemán-Mateo et al., 2008; Aguilar-Salinas et al., 2001). También se han encontrado bajas concentraciones de C-HDL en niños de edad escolar (Valenzuela-Calvillo, 2010; Amaya-Díaz, 2011; Ramírez-Murillo, 2015).

Diferentes estudios indican que la obesidad y el sobrepeso se asocian a bajas concentraciones de C-HDL y que una disminución de peso resulta en una disminución de la concentración de HDL-C. Esta relación se podría explicar por el aumento en la expresión de la molécula CETP de acuerdo al porcentaje de grasa corporal.

En el estado de Sonora, hay una prevalencia de sobrepeso en adultos de 37.6% y de obesidad de 36.1% (INSP, 2013). Por lo tanto, es de esperar que las concentraciones de C-HDL sean bajas en esta población. Un claro ejemplo de ello, es un estudio realizado en mujeres sonorenses, en donde se observó que a medida que aumentaba su Índice de Masa Corporal (IMC) disminuían las concentraciones de C-HDL (Guillot-Sánchez, 2012).

Otro factor de riesgo asociado a la disminución de C-HDL, es el consumo de ácidos grasos *trans*. En un estudio realizado por Valenzuela-Calvillo (2010), en población sonorense, se observó que el consumo de ácidos grasos *trans* en esta población, es mayor al límite aceptable, lo cual podría ocasionar una disminución en la actividad de LCAT y un aumento en la de CETP.

Estudios realizados en el laboratorio de metabolismo de lípidos de CIAD, AC., indican que en promedio la actividad física en los niños y adultos sonorenses es de ligera a moderada, lo cual podría estar ocasionando también, un incremento en la actividad de CETP

Los polimorfismos son alteraciones genéticas comunes que pueden afectar las concentraciones de C-HDL si están presentes en los genes que regulan las proteínas que participan en el metabolismo de la partícula HDL, tales como el

transportador de membrana ABCA1. Román-Pellegrini (2014), estudió la asociación entre los polimorfismos R230C y R1587K del gen que codifica para ABCA1 con la concentración sérica de C-HDL en la población sonoreense. A pesar de que se encontró asociación significativa entre estas variables, los resultados indicaron que la presencia de estos polimorfismos no explican totalmente el por qué la población sonoreense tiene concentraciones de C-HDL bajas.

CETP y LCAT, son proteínas que también están involucradas en el metabolismo de la partícula HDL. De acuerdo a lo expuesto anteriormente, algunas mutaciones en los genes regulan estas proteínas y alteran las concentraciones de C-HDL podrían estar presentes en la población sonoreense.

Estudios mencionados anteriormente han demostrado que existe una relación entre una actividad elevada de CETP y las concentraciones séricas de C-HDL. También se ha observado que ocasiona disminución del tamaño de la partícula HDL, es decir, aumenta la concentración de las subfracciones HDL₃ con respecto a las HDL₂. En el 2011, Amaya-Díaz encontró que la subfracción predominante en niños sonorenses fue la HDL₃. Por lo tanto, estos resultados podrían estar asociados a un aumento de la actividad en CETP.

En resumen, sabemos que las concentraciones de C-HDL son bajas en escolares sonorenses y que algunos factores ambientales característicos de esta población, tales como la dieta, sobrepeso e inactividad física están relacionados a la disminución de C-HD. Sin embargo, debido a que no lo explican por completo, en la presente investigación es necesario seguir con la búsqueda de explicaciones que podrían encontrarse en otra parte del metabolismo de transporte reverso del colesterol, como las enzima CETP y LCAT, cuya alteración afecta la concentración de C-HDL, C-LDL, y triglicéridos.

De esta manera, determinar si las alteraciones en la actividad de dichas enzimas son la causa de la alta prevalencia de concentraciones bajas de C-HDL resulta importante para fundamentar investigaciones que busquen el mecanismo por el cual ocurren. A su vez, si se conocen estos mecanismos, se facilitarían la

planificación de medidas de acción que se traduzcan en un aumento de la concentración de C-HDL y un menor riesgo cardiovascular.

III. HIPÓTESIS

Existe alteración en las actividad de las enzimas LCAT y CETP y se asocian a las bajas concentraciones de C-HDL prevalentes en niños escolares de Hermosillo, Sonora.

IV. OBJETIVOS

IV.1. Objetivo General

Analizar la actividad de las enzimas LCAT, CETP y algunos metabolitos del TRC en escolares de Hermosillo, Sonora y determinar su asociación con la concentración de C-HDL.

IV.2. Objetivos Específicos

1. Medir actividad y concentración de las enzimas LCAT y CETP.
2. Medir concentración de la apolipoproteína ApoA-1.
3. Determinar colesterol total, colesterol libre, HDL, LDL, triglicéridos y glucosa en plasma.
4. Realizar evaluación clínica, antropométrica, dietética y de actividad física.
5. Determinar la asociación entre la actividad de las enzimas LCAT y CETP con el C-HDL.

V. SUJETOS Y MÉTODOS

V.1. Población de Estudio

Para la realización del presente estudio se seleccionaron 12 escuelas públicas de educación primaria ubicadas en el municipio de Hermosillo, Sonora, cuyos directivos y padres de familia nos permitieron el acceso para el desarrollo de la investigación. Todas las escuelas evaluadas pertenecen al padrón de beneficiarios del Programa de Desayunos Escolares (PDE). Además, se contó con la autorización del Sistema Integral para el Desarrollo de la Familia (DIF) y la Secretaría de Educación y Cultura (SEC)

V.2. Diseño del Estudio y Participantes

Se realizó un estudio de tipo transversal analítico, en donde se incluyeron niños de 5 a 9 años, de ambos sexos, que asistieran a escuelas públicas de educación primaria de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

V.2.1. Tamaño de Muestra

El tamaño de muestra obtenido fue de 190, tomando en cuenta un poder del 80% y un nivel de confianza de 95% con un alfa de 0.05 de dos colas. Se utilizó la fórmula para comparación de medias (1):

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * DE^2}{d^2} \quad (1)$$

En donde:

n = tamaño de muestra

Z_{α} = valor Z correspondiente al riesgo α fijado

Z_{β} = valor Z correspondiente al riesgo β fijado

DE= desviación estándar

d = valor mínimo de la diferencia que se desea detecta

Debido a que no se contaba con concentraciones de referencia de las enzimas LCAT y CETP para nuestra población, se tomaron en cuenta las desviaciones estándar y medias de la actividad de CETP y LCAT, reportadas en la bibliografía para el cálculo de la muestra. Además, de acuerdo a estudios previos realizados en esta población, se consideró que existía una proporción 3:1 de personas con bajo y alto C-HDL.

V.2.2. Proceso de Selección de Sujetos de Estudio

A partir de un listado de escuelas públicas de educación primaria, pertenecientes al padrón de beneficiarios del Programa de Desayunos escolares se seleccionaron un total de 12 escuelas, por ser las que tenían mayor número de niños inscritos al programa PDE. En la selección únicamente se incluyeron escuelas del turno matutino. El día previo a la evaluación se entregaron invitaciones a los niños, dirigidas a los padres de familia para que autorizaran la participación de los niños en el estudio. En la misma invitación se adjuntaron los objetivos del mismo, así como las instrucciones para presentarse al día siguiente para la toma de muestras y evaluaciones antropométricas. Además, se incluyó un cuestionario clínico, de antecedentes patológicos personales y familiares para determinar si cumplían con los criterios de inclusión.

Los padres de los niños que acudieron y cuyos hijos cumplieron con los criterios inclusión, firmaron un documento de consentimiento informado, en donde aprobaron que se realizaran las mediciones y análisis propuestos.

V.2.3. Criterios de Inclusión

Como criterio de inclusión se consideró que fueran niños y niñas, en edades comprendidas entre los 5 a 9 años de edad, beneficiarios del Programa de Desayunos Escolares en el turno matutino.

V.2.4. Criterios de Exclusión

Se estableció excluir aquellos niños que estuvieran bajo tratamiento farmacológico que afectara el metabolismo de lípidos o aquellos que padecieran enfermedades previamente diagnosticadas que pudieran alterar resultados, tales como hipo e hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad renal o hepática.

V.3. Evaluaciones Realizadas

V.3.1. Evaluación Antropométrica

V.3.1.1. Peso corporal. Se midió con una balanza electrónica digital (A&D, Corea; FG-150JBM; 150 ± 0.01 kg), empleando la técnica de Jellife y Jellife (1989), en dónde se colocó al sujeto de pie sobre la balanza, descalzo y sin accesorios que pudieran influir en el peso tales como relojes, monedas o prendas pesadas.

V.3.1.2. Talla. Se midió con un estadiómetro portátil (Holtain Limited Dyfed, Britain, UK), empleando la técnica de Jellife y Jellife (1989). El sujeto se colocó descalzo y de pie con los talones unidos, las piernas rectas y los hombros relajados. Los talones, cadera, escápula y la parte trasera de la cabeza pegados a la superficie vertical en la que se encontraba situado el estadiómetro. La cabeza del niño se colocó en el plano Frankfort y los brazos a los costados del cuerpo, al momento de la medición el niño permaneció inmóvil. La lectura de la talla se realizó después de una inhalación y exhalación profunda. Los accesorios del cabello se retiraron cuando estos interferían con la medición.

V.3.1.3. Índice de masa corporal (IMC). Una vez obtenidos los datos de peso y talla, se calculó el IMC mediante la siguiente fórmula:

$$IMC \left(\frac{kg}{m^2} \right) = \frac{Peso(kg)}{Talla^2}$$

Para clasificar el estado nutricional del sujeto se calcularon el puntaje Z de IMC para la edad (z-IMC/edad) y los puntajes Z de talla para la edad (T/E) y peso para la edad (P/E). Los cálculos se realizaron con el programa Anthro plus versión 2010 y se clasificaron de acuerdo a los puntos de corte de la OMS. (OMS, 2008).

V.3.1.4. Circunferencia de cintura. Se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio (Lafayette Instrument, USA). El sujeto permaneció de pie, con los brazos cruzados en el pecho y el abdomen descubierto. La medición se realizó en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca. Se definió como obesidad una circunferencia mayor o igual al percentil 90, de acuerdo a la clasificación de la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) según la edad y sexo para la población México-americana (IDF, 2007).

V.3.2. Composición corporal

V.3.2.1. Masa corporal libre de grasa (MCLG). Se midió resistencia y reactancia por medio de bioimpedancia eléctrica (IMP5TM Impedimed, Pty Ltd, Aust), a una frecuencia de 590KHz y precisión de ± 0.05 . Para realizar el cálculo de la MCLG se utilizó la fórmula adaptada para niños de población sonoreense por Ramírez-López et al. (2005):

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

V.3.2.2. Porcentaje de masa grasa corporal (%MGC). Para obtener el porcentaje de grasa se restó el valor obtenido de MCLG al peso corporal del sujeto. Los datos obtenidos se clasificaron de acuerdo a los puntos de corte de Freedman et al. (2009).

V.3.3. Evaluación Bioquímica

V.3.3.1. Muestras de sangre. Después de 12 a 14 horas de ayuno se colectaron tres muestras de sangre por cada niño, en tubos con anticoagulante EDTA para lípidos y una en tubo con fluoruro de sodio y EDTA Na₂ (anticoagulante) para glucosa por cada niño. Las muestras fueron transportadas al laboratorio de metabolismo de lípidos en CIAD A.C., en recipientes con hielo. El plasma se separó por centrifugación a 2600 rpm por 25 minutos a 10°C.

V.3.3.2. Perfil de lípidos. El colesterol total se midió por el método enzimático CHOD-PAP (Roche diagnostics, Mannheim Alemania), con la técnica descrita por Allain et al. (1994). Para el análisis de triglicéridos se utilizó el método enzimático GPO-PAP (Roche diagnostics, Mannheim Alemania). El colesterol libre se determinó por el método enzimático COD-DAOS (Wako Diagnostics,

Mountain View, CA, EUA). El colesterol HDL se determinó enzimáticamente después de la precipitación de las lipoproteínas contenedoras de Apo-B por la técnica de Warnick et al. (1982). Por último, el colesterol transportado por la lipoproteína de baja densidad (LDL-C) se calculó utilizando la ecuación descrita por Friedewald et al. (1972).

Las concentraciones obtenidas de colesterol total, C-HDL, C-LDL y triglicéridos fueron clasificados de acuerdo a los percentiles reportados por Daniels y Greer (2008).

V.3.3.3. Glucosa en ayuno. Se determinó mediante un método enzimático colorimétrico, utilizando un juego de reactivos comercial GOD-PAP (Randox Laboratories). Valores mayores o iguales a 100 mg/dL fueron considerados como glucosa elevada (IDF, 2007).

V.3.3.4. Actividad enzimática de LCAT y CETP: La actividad de las enzimas se determinó empleando el método descrito por Ogawa y Fielding (1985). La actividad de LCAT se calculó mediante la diferencia de colesterol esterificado en 6 horas (después de la incubación del plasma en baño maría durante 6 horas a 37°C) y a tiempo basal (0 horas). Para obtener el colesterol esterificado se determinó el colesterol libre en plasma a tiempo 0 y 6 horas y se restó al colesterol total en plasma. Para medir la actividad enzimática de CETP se calculó la transferencia de colesterol esterificado entre la HDL y las lipoproteínas que contienen apoB. La diferencia entre el cambio de colesterol esterificado en plasma y en HDL a tiempo 0 y 6 horas determinó la actividad de CETP sin la inhibición de LCAT.

V.3.3.5. Apolipoproteína A1: Se determinó mediante un método inmunoturbidimétrico con un juego de reactivos comercial (RANDOX, Tlalneppantla, Edo. De México). Esta técnica se basa en la reacción de una

muestra conteniendo ApoA-1 humana y un anticuerpo específico para formar un complejo insoluble el cual puede medirse a 340 nm turbidimétricamente. ApoA-1 en la muestra se determina construyendo una curva de calibración entre absorbancia con la concentración de los estándares.

V.3.4. Evaluación Clínica

V.3.4.1. Presión arterial. Se realizó una medición por duplicado a cada niño (esperando 5 minutos entre ambas mediciones) con un esfigmomanómetro digital (OMRON HEM-7220; USA), de acuerdo a los lineamientos que marca el Programa Nacional de Educación sobre la Hipertensión Arterial (NHBPEP, por sus siglas en inglés) para niños y adolescentes (2005). La medición final se obtuvo del promedio de las dos mediciones.

V.3.5. Evaluación Dietética

Se aplicaron recordatorios de 24 horas siguiendo las recomendaciones de Linusson et al. (1974), utilizando modelos de alimentos en fotografías a escala real y utensilios de servir, tales como cucharas, vasos, platos y tazas para ayudar a los entrevistados a mejorar su memoria y con ello la confiabilidad en los cálculos del tamaño de las porciones de alimentos. La entrevista se realizó a las madres en presencia de sus hijos. Se calcularon los gramos de cada alimento consumido y se codificaron individualmente en el programa de computadora: ESHA Food Processor II, versión 10.3, para obtener el contenido total de cada nutriente en la dieta, el cual contiene tablas de composición de alimentos de Estados Unidos de América y alimentos regionales analizados el laboratorio de análisis de alimentos de CIAD, AC., (Grijalva-Haro et al., 1995).

V.3.6. Actividad Física

El factor de actividad física se obtuvo mediante la utilización del registro diario de actividad física. Se registraron dos días entre semana y uno en fin de semana. La madre, junto con el pequeño y la entrevistadora, anotó la actividad que el niño realiza cada 15 minutos, dentro de las 24 horas de cada día. Este método fue validado para adultos por Haggarty et al. (1997) y adaptado para niños por Valenzuela-Calvillo (2010). El nivel de actividad física se clasificó de acuerdo a las tablas de la FAO/OMS/ONU (2001).

V.3.7. Análisis Estadístico

Primeramente se verificó la normalidad de los datos, en caso de no ser normales se transformaron a logaritmo natural o raíz cuadrada. Los datos se presentaron en medias, desviación estándar y valor mínimo-máximo para variables normales. En las variables no normales se reportaron medianas e intervalo intercuartilar (25-75). Diferencias entre sexos se analizaron por la prueba de t para dos muestras independientes y para analizar diferencias entre más de dos grupos se utilizó la prueba Tuckey-Kramer. Para datos no normales se utilizaron pruebas no paramétricas. La asociación entre la concentración de C-HDL (variable dependiente) y la actividad de las enzimas LCAT y CETP (variables de hipótesis) se determinó mediante modelos de regresión lineal múltiple, utilizando la edad, sexo, z-IMC, consumo de nutrimentos, actividad física y presión arterial como variables de ajuste. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico NCSS versión 2007.

VI. RESULTADOS

En la presente investigación, un total de 157 niños y niñas de 5 a 9 años de edad, pertenecientes a 12 escuelas primarias públicas del municipio de Hermosillo, atendieron a la invitación para participar en el estudio. Del total de niños, 150 cumplieron con los criterios de inclusión de nuestro estudio, a los cuales se le realizaron evaluaciones antropométricas, clínicas y bioquímicas.

VI.1. Características Físicas, Antropométricas y de Composición Corporal

Las características físicas, antropométricas y de composición corporal de los niños de estudio se presentan en el Cuadro 1. La edad promedio en ambos sexos fue de 7.49 años. Estadísticamente, sólo se encontraron diferencias en el %MGC, el cual resultó ser mayor en niñas (30.71%) que en niños (28.13%). En promedio, los indicadores de crecimiento (z-P/E, z-T/E y z-IMC/E) se encontraron dentro los rangos normales. No obstante, es importante mencionar que también se observó la presencia de niños con bajo peso y talla para la edad (Figura 1 y 2).

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

Parámetro	Total n=150	Niñas n=73	Niños n=77	p¹
Edad (años)*	7.49 ± 1.11 (5.9-9.9)	7.42 ± 1.12 (5.9-9.7)	7.55 ± 1.10 (6-9.9)	0.44
Peso (kg)**	24.45 (21.67-28.82)	24.4 (20.35-29.4)	24.5 (22-28.85)	0.48
Talla (cm)*	124.31 ± 7.91 (109.2-148.2)	124.02 ± 8.37 (109.2-148.2)	124.59 ± 7.48 (109.8-144.5)	0.66
z-T/E*	0.05 ± 0.88 (-2.67-2.47)	0.13 ± 0.96 (-2.67-2.47)	-0.02 ± 0.78 (-2.8-1.46)	0.29
z-P/E*	0.29 ± 1.11 (-3.05-4.04)	0.27 ± 1.06 (-1.53-3.33)	0.31 ± 1.16 (-3.05-4.04)	0.79
z-IMC/E**	0.24 (-0.42-0.88)	0.18 (-0.68-0.89)	0.27 (-0.28-1.03)	0.44
CC (cm)**	55.6 (52.15-59.8) (n=149)	55.2 (50.9-59.65) (n=73)	55.9 (53.12-59.87) (n=76)	0.11
% MGC (BIA)*	29.40 ± 6.90 (15.64-50.04) (n=148)	30.71 ± 6.72 (15.64-50.04) (n=73)	28.13 ± 6.88 (16.91-44.79) (n=75)	0.02

* Media ± desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). T/E: talla para la edad, P/E: peso para la edad, IMC/E: índice de masa corporal para la edad, CC: Circunferencia de cintura, %MGC: Porcentaje de masa grasa corporal BIA: Biompedancia eléctrica. ¹ Diferencia entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales (p<0.05).

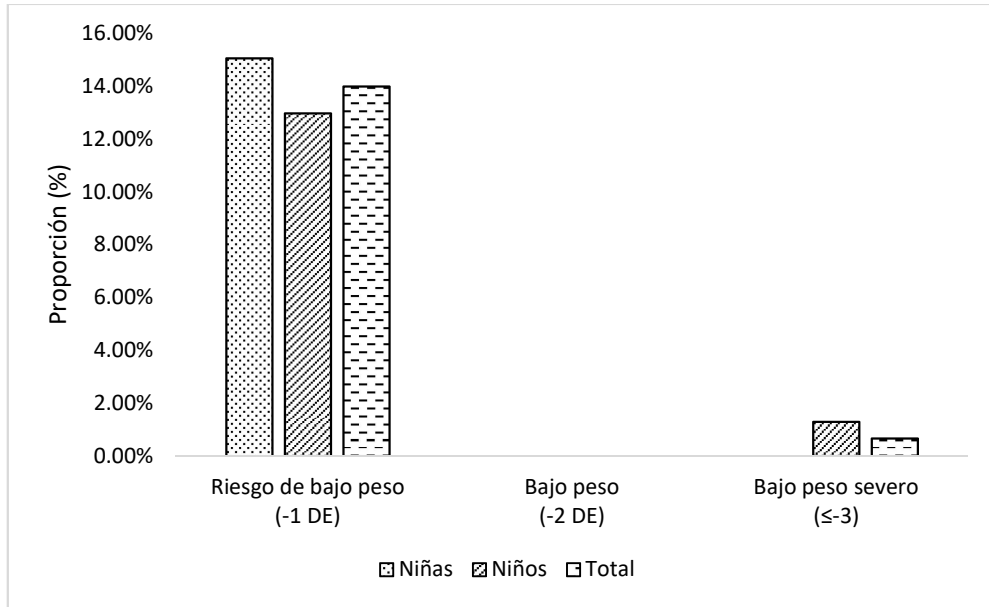


Figura 1. Proporción de niños y niñas con riesgo de bajo peso, bajo peso y bajo peso severo de acuerdo al puntaje Z de peso para la edad (z-P/E). DE: Desviación estándar.

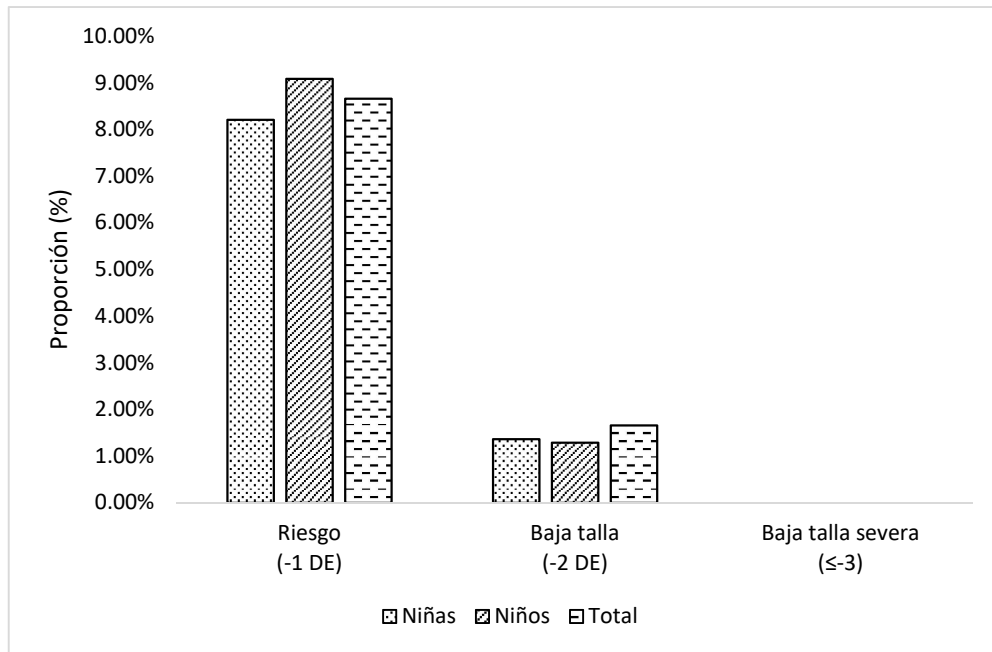


Figura 2. Proporción de niños y niñas con riesgo de baja talla, baja talla y baja talla severa de acuerdo al puntaje Z de talla para la edad (z-T/E). DE: Desviación estándar.

En la Figura 3 se muestran los hallazgos en cuanto a la presencia de sobrepeso y obesidad determinados con el puntaje z-IMC/E. Del total de los niños evaluados, un 15.33% tuvieron sobrepeso y un 8% obesidad. En conjunto sobrepeso más obesidad, representaron el 23.33% de la muestra en total. La obesidad central se determinó a través de la circunferencia de cintura, observándose en el 5.33% del total de niños evaluados.

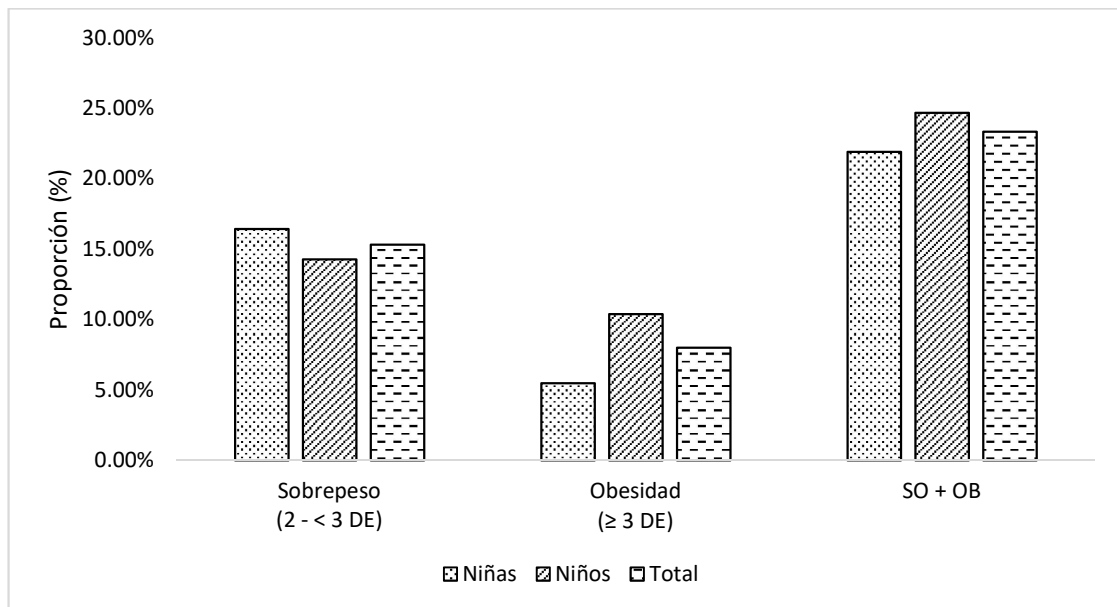


Figura 3. Proporción de niños y niñas con sobrepeso (SO), obesidad (OB) y SO+OB de acuerdo al puntaje Z de índice de masa corporal para la edad (z-IMC/E). DE: Desviación estándar.

Siguiendo la clasificación de Freedman et al. (2009), para niños norteamericanos acerca del %MGC, encontramos que en nuestro estudio el 55% de los niños y 30% de las niñas tuvieron un %MGC elevado, tomando en cuenta su edad y sexo (Figura 4).

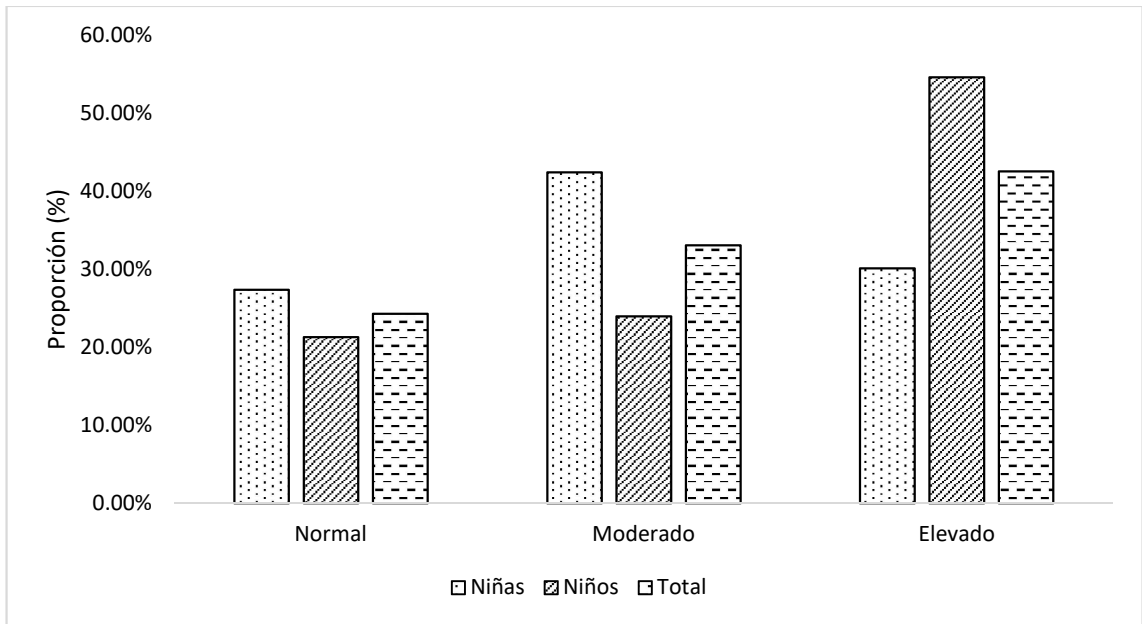


Figura 4. Proporción de niños y niñas con porcentaje de masa grasa corporal (%MGC) normal, moderado y elevado, de acuerdo a la clasificación de Freedman et al. (2009).

VI.2. Evaluación de la Actividad Física

La evaluación de actividad física se realizó en un total de 78 niños (39 niños y 39 niñas). En el cuadro 2 se muestran las medias obtenidas en cada nivel de actividad física, de acuerdo a la clasificación de la FAO/OMS/ONU (2001), dependiendo de la edad y sexo.

Tanto en niñas como en niños la actividad física sedentaria fue la más prevalente (51.3% y 53.9%), seguido de la actividad física moderada (43.6% y 46.1%). Mientras que la actividad física intensa sólo se presentó en dos niñas de la población total estudiada.

Cuadro 2. Clasificación de la actividad física en múltiplos de metabolismo basal (mMB) de la población de estudio según el sexo.

Clasificación	Total (n=78)	Niñas (n=39)	Niños (n=39)	<i>p</i>¹
Ligera (mMB)	1.46 ± 8.26 (1.29-1.64) n=41	1.45 ± 7.27 (1.29-1.59) n=20	1.46 ± 0.09 (1.29-1.64) n=21	0.64
Moderada (mMB)	1.65 ± 7.58 (1.54-1.83) n=35	1.61 ± 5.87 (1.54-1.75) n=17	1.69 ± 7.52 (1.60-1.83) n=18	0.00
Intensa (mMB)	1.93 ± 0.18 (1.80-2.06) n=2	1.93 ± 0.18 (1.80-2.06) n=2	n=0	

* Media ± desviación estándar (mínimo-máximo).¹ Diferencia entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes ($p < 0.05$).

VI.3. Evaluación dietaria

Mediante la evaluación dietaria se encontró que los varones tuvieron un mayor consumo calórico, fibra dietaria y ácidos grasos omega 3 que las niñas (Cuadro 3). Por el contrario, las niñas tuvieron un consumo mayor ($p < 0.05$) de ácidos grasos monoinsaturados.

En el análisis de la distribución de energía, los carbohidratos fueron el macronutriente con mayor porcentaje de consumo en la dieta (48.3%), sin embargo éste no fue suficiente para cubrir con la recomendación. Asimismo, el 18.5% de la energía total, provino de azúcares simples en el total de niños evaluados.

El consumo de grasa total, grasa saturada y grasa trans estuvo por encima de la recomendación y por el contrario, la grasa poliinsaturada tuvo consumo bajo.

Cuadro 3. Distribución del consumo de energía y principales macronutrientes provenientes de la dieta de la población de estudio según el sexo.

Nutrimento	Recomen- dación	Niñas (n=48)	Niños (n=48)	Total (n=96)	p¹
Energía (kcal)*		1494 ± 495 (768-2984)	1792 ± 656 (626 - 3778)	1643 ± 597 (626-3778)	0.01
Proteína (%)*	10-15	14.5 ± 4.4 (6.8-24.8)	14.6 ± 4.6 (7.5-26.7)	14.5 ± 4.50 (6.8-26.7)	0.95
Carbohidratos (%)*	55-60	47.5 ± 10.5 (26.5-75.3)	49.3 ± 9.7 (21.3-62.9)	48.3 ± 10.1 (21.3-75.3)	0.38
Azúcar (%)*	<10	18.7 ± 9.4 (2.0-46.8)	18.3 ± 10 (0.9-36.3)	18.5 ± 9.7 (0.9-46.8)	0.84
Fibra (g)*	18	14.3 ± 6.1 (3.1-35.8)	20.7 ± 10.0 (7.0-50.9)	17.5 ± 8.8 (3.1-50.9)	0.00
F. Soluble*		3.4 ± 2.1 (0.1-12.5)	5.46 ± 3.7 (0-16.9)	4.4 ± 3.1 (0-16.9)	0.00
F. Insoluble*		7.2 ± 3.9 (0.4-21.9)	11.4 ± 6.5 (0-30.5)	9.3 ± 5.7 (0-30.5)	0.00
Grasa (%)*	25-30	37.9 ± 8.8 (11.2-63.0)	35.1 ± 6.6 (22.9-54.6)	36.5 ± 7.9 (11.2-63.0)	0.08
Saturada (%)*	<7	13.8 ± 3.8 (5.9-22.8)	13.7 ± 3.6 (7.27-21.3)	13.8 ± 3.7 (5.9-22.8)	0.81
Monoinsaturada (%)*	15-20	10.8 ± 4.4 (2.9-25.1)	9.1 ± 3.8 (2.1-17.9)	9.9 ± 4.2 (2.1- 25.1)	0.04
Poliinsaturada (%)*	6-10	5.3 ± 4.8 (0.9-30.6)	4.1 ± 2.7 (0.5-12.5)	4.8 ± 3.9 (0.5-30.6)	0.12
Trans*	<1	2.0 ± 1.5 (0-5.9)	2.4 ± 1.5 (0.1-6.0)	2.2 ± 1.5 (0-6.0)	0.25
Omega 3 (%)*	1-2	0.8 ± 0.7 (0.1-3.6)	1.1 ± 1.0 (0.1-5.1)	0.9 ± 9.07 (0.1-5.1)	0.06
Omega 6 (%)*	5-8	3.0 ± 1.8 (1.1-10.3)	2.8 ± 1.4 (0.5-6.1)	2.9 ± 1.6 (0.5-10.3)	0.58
Colesterol (mg)*	<300	261 ± 214 (48-992)	271 ± 284 (7.8-1806)	266 ± 250 (7.8-1806)	0.84

* Media ± desviación estándar (mínimo-máximo). ¹ Diferencia entre sexos probada por t-Student para dos muestras independientes (p<0.05). Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana: bases fisiológicas (Bourges et al., 2009).

VI.4. Evaluación Clínica

Dentro de la evaluación clínica se incluyó la medición de presión arterial. El valor promedio obtenido de la presión arterial diastólica y sistólica (PAD y PAS), se situó dentro del percentil 50, definido por el NHBPEP (2005), como valores normales (Cuadro 4). No obstante 2.7% y 3.3% de los niños evaluados presentaron PAS y PAD alta (\geq percentil 95) respectivamente, mientras que otro 4% presentó PAD normal-alta. Estadísticamente, la media de la PAS fue mayor en los niños que en las niñas ($p < 0.05$).

Cuadro 4. Presión arterial diastólica y sistólica de la población de estudio según el sexo.

Parámetro	Total n=150	Niñas n=73	Niños n=77	p¹
PAS (mmHg)*	90.63 \pm 8.79 (59-119)	88.76 \pm 8.65 (71-119)	92.39 \pm 8.62 (59-113)	0.01
PAD (mmHg)**	58 (55-63)	58 (55.25-63)	57.5 (55-63.5)	0.66

* Media \pm desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.¹ Diferencia entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes y U de Mann Whitney para datos no normales ($p < 0.05$).

VI.5. Evaluación Bioquímica del Perfil de Lípidos y Análisis de Glucosa en Ayuno

En el cuadro 5, se muestran los resultados obtenidos del análisis de glucosa sérica en ayuno y del perfil de lípidos en plasma. Los resultados mostraron que los varones tuvieron una mayor concentración de glucosa sérica que las niñas ($p < 0.05$). En promedio, la glucosa sérica obtenida se situó debajo del límite considerado como normal (100 mg/dL), no obstante 26.2% tuvo valores mayores al normal.

En el análisis de lípidos (cuadro 5), no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos sexos. En promedio, las concentraciones del perfil de lípidos caen dentro de los rangos normales, sin embargo se observó que hay un mayor porcentaje de niños (19.5%) que de niñas (11%) con concentraciones de C-LDL por encima del percentil 95, valores considerados como elevados de acuerdo a su edad y sexo. En relación al C-HDL, 40.7% de los niños tuvieron valores bajos de C-HDL (percentil ≤ 10) y de estos, 24.6% tuvieron valores muy bajos (\leq percentil 5), condición conocida como hipoalfalipoproteinemia. De igual forma se determinó que 15.3% del total de niños presentaron concentraciones de triglicéridos por encima del percentil 95, es decir tuvieron hipertrigliceridemia.

Cuadro 5. Perfil de lípidos y análisis de glucosa de la población de estudio según el sexo.

Parámetro	Total n=150	Niñas n=73	Niños n=77	p¹
CT (mg/dL)*	175.04 ± 30.07 (110.84-263.36)	174.54 ± 31.81 (110.84-237.41)	175.52 ± 28.52 (117.88-263.35)	0.84
C-HDL (mg/dL)*	50.88 ± 9.09 (25.20-77.14)	50.34 ± 8.43 (35.06-77.14)	51.39 ± 9.71 (25.20-75.7)	0.47
C-LDL (mg/dL)*	106.27 ± 28.28 (48.4-184.4)	105.08 ± 28.13 (48.4-171.2)	107.39 ± 28.56 (57.3-184.4)	0.62
TG (mg/dL)*	89.44 ± 37.95 (25.7-230.8)	95.58 ± 41.11 (25.7-230.8)	83.62 ± 33.94 (41.6-203.4)	0.05
Glucosa (mg/dL)*	94.45 ± 8.91 (71.53-114.16) (n=149)	92.76 ± 8.78 (71.53-110.25) (n=73)	96.06 ± 8.78 (77.64-114.16) (n=76)	0.02

* Media ± desviación estándar (mínimo-máximo). CT: Colesterol total, C-HDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos.¹ Diferencia entre grupos probada por t-Student para dos muestras independientes.

VI.6. Actividad de Enzimas y Concentración de Metabolitos Involucrados en el Transporte Reverso del Colesterol

En el cuadro 6, se muestra la actividad de las enzimas LCAT y CETP, así como la concentración de ApoA-1 y el % de colesterol libre en plasma de los niños evaluados. Para el análisis de los datos de actividad enzimática, el tamaño de muestra se redujo debido a falta de reactivos y a que se eliminaron resultados negativos. Las variables analizadas se encontraron dentro de los valores de referencia normales y no se detectaron diferencias significativas entre sexos ($p < 0.05$).

Cuadro 6. Concentración y actividad de enzimas LCAT y CETP y concentración de la ApoA-1 según el sexo.

	VR	Total	Niñas	Niños	p^1
ApoA-1 (mg/dL)*	120-176	166.4 ± 44.5 (50.9-275.4) n=143	164.0 ± 42.9 (51.1-275.4) n=71	168.8 ± 46.3 (50.9-272.8) n=72	0.52
Colesterol libre (%)**	22-30	30.2 (24.6-37.2) n=72	31.1 (25.92-40.8) n=32	28.7 (22.77-35.5) n=36	0.15
Actividad LCAT (nmol/ml/h)**	25-55	39.6 (23.1-79.3) n=56	63.0 (25.8-78.8) n=29	56.8 (20.4-93.6) n=27	0.82
Actividad CETP (nmol/ml/h)**	40-85	64 (39.1-132.4) n=40	68.15 (19.7-137.5) n=18	63.53 (49.7-105.9) n=22	0.94

* Media ± desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). VR: Valor de referencia, CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado, LCAT: lecitina-colesterol acil-transferasa, ApoA-1: Apolipoproteína A-1. ¹Diferencia entre grupos probada por t-Student para datos normales y U de Mann-Whitney para datos no normales ($p < 0.05$).

VI.7. Análisis de la Actividad de LCAT, CETP y su Asociación con las Concentraciones de C-HDL

Como parte de la hipótesis se planteó que existe una asociación entre la concentración de C-HDL y la actividad de LCAT y CETP. En el cuadro 7, se muestran los resultados de los modelos de regresión simple y múltiple que se realizaron para probar la hipótesis.

La concentración de C-HDL no mostró tener una asociación con la actividad de LCAT ($p > 0.05$) o con la de CETP ($p > 0.05$) en los análisis de regresión lineal simple así como los de regresión lineal múltiple, éstos últimos ajustados por variables que de acuerdo a la bibliografía, pueden tener un efecto en la concentración C-HDL (sexo, edad, z-IMC, actividad física, % de consumo de ácidos grasos *trans* y de omega 3) o por variables con las que estadísticamente se encontró asociación simple ($p < 0.05$) con las concentraciones de C-HDL (en los niños a los que se les determinó la actividad de las enzimas): actividad física, triglicéridos séricos y % de consumo de hidratos de carbono.

Cuadro 7. Asociación de la concentración de C-HDL con la actividad de CETP y LCAT.

Variable s de hipótesis	Coeficiente de regresión crudo (β)	p	Coeficiente de regresión ajustado (β)*	p	Coeficiente de regresión ajustado (β **)	p
LCAT (n=51)	-0.016	0.449	-0.016	0.449	-0.016	0.449
CETP (n=35)	-0.002	0.913	0.004	0.764	0.020	0.183

Análisis de regresión lineal simple y múltiple. *Modelo ajustado por sexo, edad, z-IMC, actividad física, % de consumo de ácidos grasos *trans* y de omega 3. **Modelo ajustado por actividad física, triglicéridos séricos y % de consumo de hidratos de carbono.

En el cuadro 8, se analizó la actividad de LCAT y CETP, así como la concentración de ApoA-1 en función de los percentiles de C-HDL.

No se encontraron cambios significativos ($p < 0.05$) en la actividad de las enzimas LCAT y CETP, respecto a los diferentes percentiles de C-HDL. Sin embargo, se puede apreciar que, ApoA-1 fue mayor ($p < 0.05$) a niveles normales de C-HDL (percentiles 25 y 50), con respecto al percentil 10.

Cuadro 8. Concentración y actividad de enzimas y ApoA-1 de acuerdo al percentil de C-HDL.

Percentil C-HDL	Percentil ≤5	Percentil 10	Percentil 25	Percentil ≥50
Concentración ApoA-1 (mg/dL)*	161.8 ± 56.5 ^{ab} (86.9-261.1) n=13	149.8 ± 39.8 ^a (51.1-253.9) n=44	179.0 ± 41.9 ^b (105.2-275.4) n=32	173.6 ± 43.6 ^b (50.9-252.6) n=54
Actividad LCAT (nmol/ml/h)**	54.8 ^a (33.8-66.0) n=4	38.1 ^a (24.0-109.6) n=18	42 ^a (14.8-130.5) n=12	36.8 ^a (18.5-73.4) n=22
Actividad CETP (nmol/ml/h)**	136.35 ^a (58.9-213.8) n=2	51.5 ^a (12.2-101.1) n=11	56.1 ^a (26.6-115.4) n=8	80.4 ^a (45.3-135.1) n=19

* Media ± desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). %CE: porcentaje de colesterol esterificado, LCAT: lecitina-colesterol acil-transferasa, CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado, ApoA-1: Apolipoproteína A-1. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos probada por Tukey-Kramer para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales ($p < 0.05$).

VI.8. Análisis de Metabolitos Involucrados en el Transporte Reverso del Colesterol

En la siguiente sección se analizan los resultados obtenidos de algunos metabolitos involucrados en el transporte reverso del colesterol tales como la concentración de la ApoA-1, el % de colesterol libre en plasma y actividad de las enzimas LCAT y CETP.

La ApoA-1 es la principal apolipoproteína de la partícula de HDL y es la parte inicial del transporte reverso del colesterol. De acuerdo a la figura 5, ApoA-1 mostro tener una asociación significativa con las concentraciones de C-HDL ($p < 0.01$).

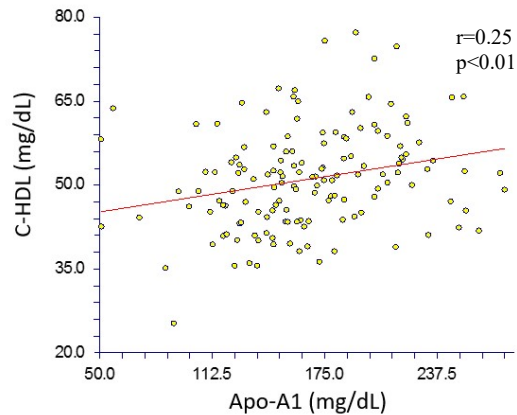


Figura 5. Asociación entre la concentración de C-HDL y ApoA-1 (n=144) (Análisis de regresión simple).

A fin de explorar el comportamiento de la concentración y actividad de las enzimas (LCAT y CETP), colesterol libre y perfil de lípidos de acuerdo a la ApoA-1 su concentración se dividió en terciles de tal manera que la situaran dentro de lo considerado como valores bajos, normales y elevados (Cuadro 9). Los resultados obtenidos indicaron nuevamente que los niños con elevadas concentraciones de ApoA-1 tuvieron una concentración de C-HDL mayor ($p < 0.05$) que los niños con ApoA-1 baja. A pesar de no ser estadísticamente significativo ($p > 0.05$) se visualizó que cuando la concentración de ApoA-1 es

elevada, la actividad de LCAT incrementa mientras que la actividad de CETP y la concentración de triglicéridos disminuyen.

Cuadro 9. Perfil de lípidos y actividad de enzimas LCAT y CETP respecto a niveles de ApoA-1.

ApoA-1 (mg/dL)	Baja (<120)	Normal (120-176)	Elevada (>176)
Actividad LCAT (nmol/ml/h)**	32.3 ^a (26.97-102.67) n=6	33.4 ^a (13-79.7) n=27	55.65 ^a (24-96.52) n=22
CL (mg/dL)*	51.52 ± 19.95 ^a (37.3-67) n=5	56.93 ± 15.39 ^a (33.7-88.3) n=27	54.02 ± 13.94 ^a (34.7-81) n=19
C-HDL (mg/dL)*	47.85 ± 9.25 ^a (25.2-63.63) n=20	49.70 ± 8.63 ^a (35.48-75.7) n=69	53.99 ± 8.58 ^b (38.06-77.15) n=54
Actividad CETP (nmol/ml/h)**	134 ^a (8.4-141.2) n=3	65.3 ^a (37.67-131.8) n=18	64 ^a (46.77-127.32) n=16
TG (mg/dL)**	94.7 ^a (66.6-132.1) n=18	79 ^a (65.3-107.4) n=71	74.2 ^a (57.1-97.2) n=54
C-LDL (mg/dL)*	103.95 ± 23.28 ^a (69.7-140.1) n=18	108.17 ± 29.88 ^a (51.5-184.4) n=71	106.63 ± 26.02 ^a (57.3-169) n=54
CT (mg/dL)*	172.02 ± 28.15 ^a (118.98-215.31) n=18	175.61 ± 31.38 ^a (110.84-263.35) n=71	177.95 ± 27.62 ^a (237.41-114.26) n=54

* Media ± desviación estándar (máximo-mínimo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). CT: Colesterol total, CL: colesterol libre, C-HDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos, CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado, LCAT: lecitina-colesterol acil-transferasa, ApoA-1: Apolipoproteína A-1. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos probada por Tukey-Kramer para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales (p<0.05).

Las ApoA-1 captan el colesterol libre de las células periféricas con la ayuda de la enzima LCAT dando inicio a la formación de HDL. En el Cuadro 10 se analiza la actividad de la enzima LCAT y la concentración de ApoA-1 en función del porcentaje de colesterol libre en plasma. Los resultados mostraron que la actividad de LCAT es mayor cuando hay mayor ($p < 0.05$) porcentaje de colesterol libre en plasma ($> 30\%$). En cuanto a la concentración de ApoA-1, no se observó diferencia significativa.

Cuadro 10. Actividad de LCAT y concentración de ApoA-1 de acuerdo al porcentaje de colesterol libre en plasma (%CL).

%CL	<22%	22-30%	>30%
Actividad LCAT (nmol/ml/h)*	28.7 ± 17.53 ^a (10-56.3) n=5	35.33 ± 24.69 ^a (0-93.6) n=20	80.95 ± 59.17 ^b (3-212.3) n=31
Concentración ApoA-1 (mg/dL)*	164.75 ± 46.87 ^a (72.3-245.4) n=12	158.96 ± 49.15 ^a (50.9-261.1) n=24	164.57 ± 41 ^a (51.1-253.9) n=32

* Media ± desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). %CL: Porcentaje de colesterol libre en plasma, CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado, LCAT: lecitina-colesterol acil-transferasa, ApoA-1: Apolipoproteína A-1. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos probada por Tukey-Kramer para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales ($p < 0.05$).

VI.9. Actividad de LCAT, CETP y su Asociación con Otras Variables

Mediante análisis univariados, tomando en cuenta la actividad de LCAT y CETP como variables dependientes y las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas como variables independientes se encontró que la actividad de la enzima LCAT mostró una asociación significativa únicamente con la variable glucosa sérica ($r=0.30$, $p=0.03$), mientras que la actividad de CETP mostró asociación con el porcentaje de consumo de carbohidratos ($r=0.36$, $p=0.03$).

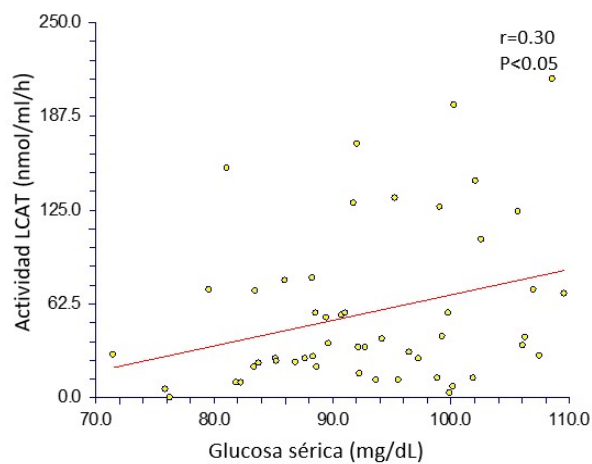


Figura 6. Asociación entre la actividad de LCAT y la concentración de glucosa sérica ($n=51$) (Análisis de regresión simple).

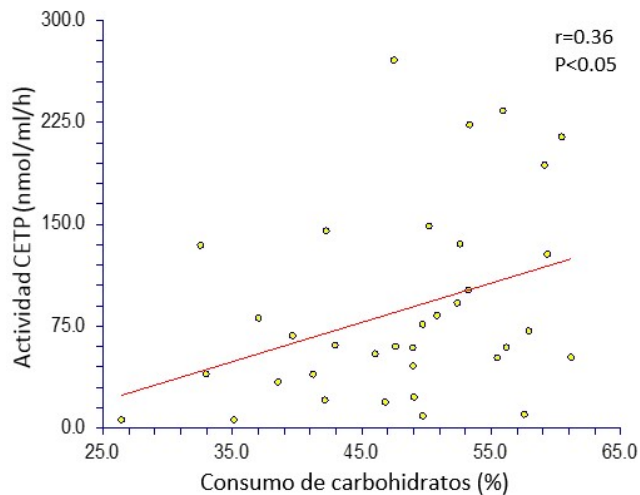


Figura 7. Asociación entre la actividad de CETP y el consumo dietario de carbohidratos ($n=35$) (Análisis de regresión simple).

Se analizaron las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas con respecto a diferentes niveles de la actividad de LCAT con base a los valores de referencia empleados (Calabresi et al., 2009): clasificándola como baja, normal y elevada (Cuadro 11). No se observaron cambios significativos en las concentraciones de las distintas variables, con excepción del %CL, el cual es mayor cuando la actividad de LCAT es elevada. ($p < 0.05$)

La dieta también se analizó con respecto a la actividad de LCAT (Cuadro 12). Los resultados muestran una ligera tendencia ($p = 0.11$) de que haya un mayor consumo de omega 6 a mayor actividad de LCAT.

El mismo procedimiento de análisis se hizo para la actividad de la enzima CETP (Cuadros 13 y 14), observándose que la concentración de glucosa sérica es menor cuando la actividad de CETP es baja ($p < 0.05$). También se visualizó un incremento en la CC, el z-IMC/E y el %MGC en los niños con CETP elevada, respecto a los que tienen CETP baja. El %CL fue mayor en niños con CETP elevada ($p < 0.05$) y aunque no fue significativo se visualizó que la actividad física tiende a disminuir a medida que la actividad de CETP incrementa.

El análisis respecto a la dieta determinó el consumo de carbohidratos totales, así como el de azúcares es mayor en niños con CETP elevada respecto a los niños con actividad de CETP baja ($p < 0.05$). Por el contrario, el consumo de omegas 3 es menor en niños con CETP elevada ($p < 0.05$).

Cuadro 11. Indicadores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población de estudio, según la actividad de LCAT.

Actividad de LCAT (nmol/mL/h)	Baja <25 (n=16)	Normal 25-55 (n=15)	Elevada >55 (n=20)
z-IMC/E*	0.46 ± 1.40 ^a (-1.52-3.47)	-0.15 ± 1.21 ^a (-1.65-2.01)	0.70 ± 0.82 ^a (-0.75-2.25)
CC (cm)*	59.02 ± 8.70 ^a (48.6-78.5)	52.22 ± 6.55 ^a (47.5-69.1)	57.94 ± 5.11 ^a (51.6-68.8)
MGC (%)*	30.19 ± 6.48 ^a (20.8-41.7)	29.18 ± 8.34 ^a (19-50)	31.42 ± 6.03 ^a (23.6-42.2)
PAS (mmHg)*	90.28 ± 13.26 ^a (59-119)	93.06 ± 8.89 ^a (81-108)	90.47 ± 6.86 ^a (79-103.5)
PAD (mmHg)**	58 ^a (54.6-62.9)	61.5 ^a (57.5-63.5)	56.75 ^a (53-69)
AF (mMB)*	1.54 ± 0.18 ^a (1.26-2.06)	1.60 ± 0.14 ^a (1.29-1.83)	1.53 ± 0.11 ^a (1.34-1.76)
CT (mg/dL)*	186.27 ± 33.03 ^a (136.93-263.35)	166.15 ± 27.50 ^a (131.27-237.41)	170.93 ± 25.54 ^a (133.99-215.31)
CL (%)*	28.85 ± 6.79 ^a (20.03-46.78)	33.25 ± 12.80 ^{ab} (18.94-66.98)	38.09 ± 9.99 ^b (19.2-56.52)
C-HDL (mg/dL)*	53.17 ± 7.22 ^a (43.03-67.17)	49.70 ± 7.51 ^a (35.06-61)	50.12 ± 8.59 ^a (36.17-65.57)
C-LDL (mg/dL)*	113.87 ± 33.98 ^a (63.5-184.4)	100.14 ± 30.04 ^a (64.1-171.2)	103.1 ± 21.41 ^a (65-140.1)
TG (mg/dL)**	73.55 ^a (67.05-126.07)	76.3 ^a (60.7-93)	75.45 ^a (65.58-110.48)
ApoA-1 (mg/dL)*	167.48 ± 31.03 ^a (120.2-218)	154 ± 50 ^a (86.9-261.1)	177 ± 39.03 ^a (105.2-253.9)
Glucosa (mg/dL)*	89.18 ± 8.52 ^a (75.9-101.9)	96.61 ± 9.33 ^a (71.5-107.5)	95.15 ± 9.21 ^a (79.6-109.6)

*Media ± desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). LCAT: lecitina colesterol acil-transferasa z-IMC/E: Puntaje z del índice de masa corporal, CC: circunferencia de cintura, %MGC: porcentaje de masa grasa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, AF: actividad física, CT: colesterol total, CL: colesterol libre en plasma, C-HDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos, ApoA-1: Apolipoproteína A-1. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos probada por Tukey-Kramer para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales (p<0.05).

Cuadro 12. Distribución del consumo de energía y principales macronutrientes provenientes de la dieta de la población de estudio según la actividad de LCAT.

Actividad de LCAT (nmol/mL/h)	Baja <25 (n=16)	Normal 25-55 (n=15)	Elevada >55 (n=20)
Energía (kcal)*	1706.2 ± 868.5 ^a (827.6-3777.6)	1713 ± 516.56 ^a (865-2613.93)	1692.8 ± 647.3 ^a (625.7-3027.7)
Proteína (%)*	16.75 ± 4.50 ^a (7.93-26.77)	15.12 ± 4.44 ^a (7.92-21.79)	14.34 ± 4.59 ^a (6.81-24.7)
Carbohidratos (%)*	47.10 ± 13.59 ^a (21.28-75.35)	48.60 ± 7.32 ^a (29.7-59.42)	49.36 ± 10.85 ^a (26.49-62.86)
Azúcar (%)*	18.43 ± 10.34 ^a (0.95-46.39)	18.02 ± 8.70 ^a (6.47-33.46)	22.10 ± 10.04 ^a (4.04-35.57)
Fibra (g)*	17.05 ± 7.91 ^a (7.74-31.65)	14.13 ± 5.97 ^a (8.23-31.43)	18.15 ± 7.52 ^a (7.84-32.69)
Grasa (%)*	35.18 ± 9.34 ^a (11.23-54.58)	36.76 ± 4.80 ^a (29.99-44.26)	34.65 ± 8.89 ^a (22.86-61.3)
Saturada (%)*	13.16 ± 3.86 ^a (5.89-21.36)	12.94 ± 2.97 ^a (8.77-18.2)	13.40 ± 3.69 ^a (7.55-20.89)
Monoinsaturada (%)*	9.55 ± 4.44 ^a (2.86-17.94)	10.33 ± 4.08 ^a (2.08-17.41)	9.77 ± 4.93 ^a (3.64-25.11)
Poliinsaturada (%)*	3.61 ± 1.93 ^a (0.92-7.06)	5.64 ± 3.68 ^a (0.46-13.55)	4.62 ± 2.57 ^a (1.99-12.56)
Trans (%)*	2.25 ± 1.12 ^{ab} (0.18-4.28)	1.45 ± 0.88 ^a (0.03-3.5)	2.72 ± 1.84 ^b (0.02-6.01)
Omega 3 (%)*	1.01 ± 0.89 ^a (0.1-3.02)	0.64 ± 0.52 ^a (0.2-2.13)	1.04 ± 1.22 ^a (0.18-5.13)
Omega 6 (%)*	2.56 ± 1.23 ^a (1.09-5.99)	2.88 ± 1.43 ^a (0.81-6.25)	3.77 ± 2.32 ^a (1.43-10.34)
Colesterol (mg)*	272.06 ± 222.55 ^a (21.15-809.68)	252 ± 129.25 ^a (15.16-467.6)	301 ± 227.56 ^a (78.08-992.43)

* Media ± desviación estándar (máximo-mínimo). **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). LCAT: Lecitina colesterol acil-transferasa. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos probada por Tukey-Kramer para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales (p<0.05).

Cuadro 13. Indicadores antropométricos, clínicos y bioquímicos de la población de estudio según la actividad de CETP.

Actividad de CETP (nmol/mL/h)	Baja <40 (n=10)	Normal 40-85 (n=13)	Elevada >85 (n=12)
z-IMC/E*	-0.12 ± 0.99 ^a (-1.46-1.3)	-0.38 ± 1.34 ^a (-1.65-2.25)	0.60 ± 0.78 ^a (-0.75-1.8)
CC (cm)*	53.78 ± 4.59 ^a (47.5-61.2)	58.35 ± 7.09 ^a (50.9-73.4)	58.01 ± 4.76 ^a (51.6-68.8)
MGC (%)*	28.43 ± 4.58 ^a (21.7-35.2)	28.18 ± 8.27 ^a (21.8-50)	32.12 ± 6.09 ^a (25.6-42.2)
PAS (mmHg)*	88.3 ± 7.55 ^a (74-98)	91.92 ± 8.88 ^a (75-107.5)	89.58 ± 6.44 ^a (82-103.5)
PAD (mmHg)**	56.5 ^a (54.75-60.75)	58 ^a (56.25-66.5)	56.08 ^a (49-65.5)
AF (mMB)*	1.58 ± 0.20 ^a (1.37-2.06)	1.53 ± 0.13 ^a (1.29-1.68)	1.51 ± 0.14 ^a (1.31-1.8)
CT (mg/dL)*	173.26 ± 23.24 ^a (138.97-208.48)	182.98 ± 36.84 ^a (123.15-263.35)	161.96 ± 30.02 ^a (133.99-215.31)
CL (%)*	67.46 ± 18.62 ^a (48.98-108.56)	56.88 ± 13.63 ^a (39.21-84.06)	73.56 ± 26.69 ^b (38.03-128.63)
C-HDL (mg/dL)*	53.25 ± 8.02 ^a (44.27-67.17)	54.07 ± 6.86 ^a (40.42-65.7)	49.92 ± 8.39 ^a (38.06-62.94)
C-LDL (mg/dL)*	103.91 ± 18.82 ^a (76.8-136.4)	112.19 ± 36.48 ^a (57.3-184.4)	95.52 ± 28.98 ^a (63.5-140.1)
TG (mg/dL)**	80.55 ± 36.05 ^a (47.6-163.5)	83.64 ± 30.71 ^a (44.9-148.2)	82.57 ± 25.90 ^a (51.7-131.7)
ApoA-1 (mg/dL)*	156.33 ± 31.77 ^a (116.33-205)	188.22 ± 32.38 ^a (146.3-245.4)	166.27 ± 38.18 ^a (105.2-253.9)
Glucosa (mg/dL)*	87.27 ± 11.19 ^a (71.5-102.6)	96.91 ± 7.98 ^b (79.6-107.5)	93.85 ± 8.51 ^b (81.1-108.6)

*Media ± desviación estándar (mínimo-máximo), **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado, z-IMC/E: Puntaje z del índice de masa corporal, CC: circunferencia de cintura, %MGC: porcentaje de masa grasa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, AF: actividad física, CT: colesterol total, CL: colesterol libre en plasma, C-HDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos, ApoA-1: Apolipoproteína A-1. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos probada por Tukey-Kramer para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales (p<0.05).

Cuadro 14. Distribución del consumo de energía y principales macronutrientes provenientes de la dieta de la población de estudio según la actividad de CETP.

Actividad de CETP (nmol/mL/h)	Baja <25 (n=10)	Normal 25-55 (n=13)	Elevada >55 (n=12)
Energía (kcal)*	1538.3 ± 710.9 ^a (625.7-2983.8)	1914.9 ± 615.8 ^a (865.4-3027.7)	1661.8 ± 570.2 ^a (853.51-2944.9)
Proteína (%)*	17.36 ± 3.45 ^a (10.67-23.45)	15.46 ± 4.88 ^a (9.87-26.77)	13.80 ± 5.14 ^a (6.81-22.62)
Carbohidratos (%)*	42.02 ± 9.18 ^a (26.49-57.64)	49.48 ± 7.08 ^{ab} (37.04-6.25)	51.64 ± 7.92 ^b (32.6-60.52)
Azúcar (%)*	16.15 ± 10.14 ^a (5.45-35.16)	21.50 ± 8.58 ^{ab} (6.47-33.46)	23.36 ± 8.02 ^b (12.77-36.33)
Fibra (g)*	17.98 ± 8.06 ^a (7.74-32.51)	18.65 ± 7.91 ^a (8.23-30.83)	14.4 ± 7.36 ^a (7.03-32.69)
Grasa (%)*	38.30 ± 9.93 ^a (23.81-61.3)	35.15 ± 4.86 ^a (26.79-41.77)	33.83 ± 5.60 ^a (22.86-45.79)
Saturada (%)*	13.63 ± 3.77 ^a (7.55-20.22)	13.44 ± 3.25 ^a (9.01-18.38)	12.65 ± 3.42 ^a (8.02-20.89)
Monoinsaturada (%)*	11.67 ± 6.39 ^a (2.08-25.11)	9.98 ± 3.38 ^a (5.17-16.45)	8.88 ± 3.14 ^a (4.43-14.04)
Poliinsaturada (%)*	4.67 ± 3.39 ^a (0.46-12.56)	4.71 ± 2.57 ^a (2.22-11.24)	3.75 ± 2.14 ^a (1.28-8.06)
Trans (%)*	2.15 ± 1.63 ^a (0.35-6.01)	2.31 ± 1.18 ^a (4.78-46)	1.73 ± 1.68 ^a (0.02-5.09)
Omega 3 (%)*	1.47 ± 1.60 ^a (0.1-5.13)	0.81 ± 0.44 ^{ab} (0.24-1.59)	0.48 ± 0.33 ^b (0.18-1.1)
Omega 6 (%)*	3.79 ± 2.86 ^a (0.81-10.34)	2.80 ± 1.16 ^a (1.9-6.25)	2.63 ± 1.66 ^a (1.03-6.62)
Colesterol (mg)*	234.08 ^a (132.4-311.15)	291.13 ^a (205.78-443.16)	259.16 ^a (135.07-438.47)

* Media ± desviación estándar (máximo-mínimo). **mediana (intervalo intercuartilar [25-75]). CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado. Letras diferentes indican diferencia significativa entre grupos probada por Tukey-Kramer para datos normales y Kruskal-Wallis para datos no normales (p<0.05).

VII. DISCUSIÓN

Los indicadores de crecimiento señalan que en promedio los niños de nuestra población de estudio, se encuentran de manera general con un peso y estatura normal para su edad y sexo. No obstante, se observó que aún existe la presencia de desnutrición en un 0.66% de acuerdo al puntaje z-P/E y en un 1.66% de acuerdo al puntaje z-T/E, aunque en un porcentaje menor al reportado en estudio previos, lo cual podría indicar éxito en programas y políticas empleadas en nuestra población para la prevención de desnutrición (Amaya-Díaz, 2011; Ramírez-Murillo, 2012)

Coexistiendo con los problemas de desnutrición, encontramos también la presencia de sobrepeso y obesidad (23%), dicha proporción resulta ser menor a la obtenida previamente en niños escolares de Hermosillo, Sonora y a nivel estatal (Amaya-Díaz, 2011; Ayala-Mendivil, 2016).

El promedio, del porcentaje de masa grasa corporal (%MGC), fue mayor en las niñas (31%) que en los niños (28%), lo que es de esperarse, dado que las mujeres por naturaleza tienen mayor contenido de grasa que los hombres (Mahan et al., 2009). Al clasificar el %MGC de los niños en bajo, normal o elevado de acuerdo Freedman et al. (2009), encontramos que el 30% de las niñas y 55% de los niños clasifican con un %MGC elevado concordando con el hecho de que los niños varones también tienen una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad que las niñas (24.7% vs. 21.9%), aunque cabe destacar que existe la presencia de %MGC elevado en niños que no presentan sobrepeso u obesidad.

La circunferencia de cintura (CC) es un marcador útil para determinar grasa abdominal la cual se encuentra asociada a su vez, con otras comorbilidades tales

como enfermedad cardiovascular y diabetes tipo II (Fernández et al., 2004). Los datos obtenidos del “Estudio del corazón de Bogalusa” demostraron que los niños que tienen peso normal o sobrepeso, aunado a un exceso de grasa abdominal, tienen un mayor riesgo cardiometabólico que aquellos niños que presentan sobrepeso u obesidad, pero no un exceso de grasa abdominal (Mokha et al., 2010). En nuestro estudio, del 5.3% de los niños que presentaron obesidad central, 12.5% tuvo un peso normal acuerdo al z-IMC/E, lo cual podría indicar un mayor riesgo cardiovascular en estos niños.

La actividad física es uno de los factores asociados a la composición corporal así como al control de la presión arterial y otras enfermedades cardiovasculares y metabólicas. A pesar de que los resultados obtenidos en nuestro estudio, indican que la actividad física de los niños evaluados en su mayoría clasifican como sedentarios (52.56%), el porcentaje de niños con actividad física moderada es de 45%, resultado mayor al reportado previamente (15%) por Amaya-Díaz (2011). Es posible que esta diferencia detectada se deba a que gran parte de nuestra muestra pertenece a localidades de Hermosillo como “El tazajal” o la “Mesa del Seri”, en donde los niños suelen tener más actividades recreativas que requieren mayor esfuerzo físico, mientras que en niños que viven dentro de la ciudad (así como en la muestra de Amaya-Díaz) las actividades de los niños suelen ser más sedentarias. Las distintas medidas de activación física que han implementado algunas de las escuelas evaluadas, tales como realizar 15 minutos de actividad física todos los días al inicio de la jornada escolar, también podrían tener un efecto en el incremento de actividad física detectado en nuestra población de estudio. .

En términos generales, se pudo observar que en nuestra población de estudio aún hay problemas de desnutrición, coexistiendo con el sobrepeso y la obesidad, de los cuales una alta proporción tiene elevados porcentajes de masa grasa corporal, y aunque en menor proporción, la obesidad central también está presente.

En el análisis de la dieta, se encontró que las niñas consumen menos calorías que los niños ($p < 0.05$) y que ambos tienen un alto consumo de grasa, de las cuales los ácidos grasos trans y saturados se encuentran por encima del límite recomendado (Bourges et al, 2009). Distintas asociaciones a nivel mundial han señalado la importancia de la reducción del consumo de grasas saturadas y trans, las primeras para prevenir enfermedades del corazón, debido a que su consumo excesivo se asocia a un incremento de los niveles de colesterol total, C-LDL (los cuales, están elevados en gran porcentaje de nuestra muestra), así como un aumento en la disfunción endotelial (Torrejón & Uauy, 2011). En el caso de los ácidos grasos trans, su consumo no sólo se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, sino que además, estas pueden estar involucradas en procesos de inflamación, diabetes y cáncer (Ballesteros-Vásquez et al., 2012).

Por lo contrario, se observó que hay un consumo bajo de ácidos grasos poliinsaturados (4.8% de las calorías totales), en especial de ácidos grasos esenciales omega 3 y 6 (0.9 y 2.9% respectivamente), los cuales se asocian con un efecto cardioprotector así como a otros beneficios de la salud, por lo que este patrón en el consumo de ácidos grasos podría representar un riesgo cardiovascular (Weylandt et al., 2015).

Los niños de este estudio cubren en promedio la recomendación de 18 g/día de consumo de fibra dietaria por lo que desde este aspecto podemos decir que cuentan con un factor de protección ya que entre sus efectos fisiológicos se encuentra que ayuda a disminuir el colesterol total, C-LDL y triglicéridos (Ballesteros et al., 2001).

Cada vez, toma mayor relevancia el consumo de azúcares simples, debido a que en parte están asociados al problema de sobrepeso y obesidad, así como a un mayor riesgo de caries dental. Por ello, la OMS (2015) recomienda que del total de las calorías consumidas, menos del 10% provenga de azúcares simples; los niños de este estudio rebasan esta proporción, por lo que reducir el consumo de azúcares simples, es otro de los factores importantes a tomar en cuenta para ayudar a prevenir enfermedades futuras.

Los valores de presión arterial diastólica (90 mmHg) y sistólica (50 mmHG), fueron muy similares a los reportados por Ayala-Mendivil en el 2016, (57 y 91 mmHg respectivamente) y se determinó que 8% de los niños escolares evaluados tuvo alguna alteración en la presión arterial diastólica y/o sistólica (elevada/normal-elevada). Si bien, de acuerdo a la NHBPEP (2005), una presión arterial elevada en la infancia a menudo se relaciona con el diagnóstico de hipertensión en edad adulta temprana.

La concentración promedio de glucosa sérica fue de 94.4 mg/dL, valor considerado como normal y fue significativamente mayor en los niños que en las niñas, lo cual ha sido reportado previamente en estudios realizados en niños y en adolescentes (Lu Xu et al., 2012; Zamrazilová et al., 2015). A pesar de tener una media dentro de la normalidad se encontró que 27 % de los niños tienen concentraciones de glucosa alterada, es decir por encima de los 100mg/dL.

En situación normal, se da una descarga de insulina para compensar la elevación de glucosa en torrente sanguíneo, sin embargo en los niños detectados con glucosa alterada, esto no está sucediendo, por lo que de seguir con un patrón dietario y actividad física como el encontrado podría desencadenar en una aparición temprana de enfermedades como la diabetes y ECV las cuales son la principal causa de muerte en nuestra población (IDF, 2007; INEGI, 2013)

En el perfil de lípidos, se observó que hubo un gran porcentaje de niños con valores elevados de colesterol total, C-LDL y triglicéridos, mientras que la concentración de C-HDL fue baja, siendo esta última la anormalidad más frecuente dentro del perfil de lípidos y coincidiendo con lo reportado en estudios previos de nuestro laboratorio (Ramírez-Murillo, 2012; Amaya-Díaz, 2013; Ayala-Mendivil, 2016), así como con un informe a nivel nacional en población adulta mexicana (Aguilar-Salinas, 2001). La concentración promedio de C-HDL fue de 50.9 mg/dL (Percentil 25), este valor es inferior al reportado previamente en niños de población turca (55-58 mg/dL), que se ha considerado, es la que tiene las concentraciones más bajas de C-HDL en el mundo (Mahley et al., 2000).

La presencia de dichas alteraciones, son factores de riesgo cardiovascular fuertemente relacionadas con la formación prematura de placas ateroscleróticas y con la acumulación de grasa visceral (Daniels y Greer ,2008; López-González et al, 2016).

VII.1. Análisis de la Actividad y Concentración de LCAT, CETP y su Asociación con las Concentraciones de C-HDL

Tanto la actividad de LCAT como la de CETP se encontraron en promedio dentro de los rangos normales. En diversos estudios (Holleboom et al., 2011; Tsai et al., 2008), se ha demostrado que la actividad de LCAT y CETP se correlacionan directamente con los niveles de C-HDL. En nuestra investigación, no se obtuvo una asociación significativa entre la concentración de C-HDL y la actividad de ambas enzimas ($p>0.05$). Asimismo, al analizar la actividad de las enzimas LCAT y CETP respecto a los distintos percentiles de HDL-C, tampoco se observaron cambios significativos ($p>0.05$).

Los resultados de este estudio nos muestran que ambas enzimas tienen una actividad normal y que aunque participan dentro del transporte reverso del colesterol, la actividad de LCAT y CETP no parece tener un efecto importante en la concentración de C-HDL, por lo que estos hallazgos nos llevan a rechazar la hipótesis planteada en esta investigación.

Acorde a nuestros resultados, en un estudio realizado en 47 sujetos sanos de 18 a 59 años de edad, voluntarios del Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cardiología en México, obtuvieron que la actividad de LCAT así como la de CETP, fue estadísticamente similar en los sujetos con alto y bajo C-HDL, además no se obtuvo una correlación significativa de la actividad de ambas enzimas con las concentraciones de C-HDL, en cambio, sí se observó una asociación con las subfracciones HDL₂ y HDL₃. Los autores concluyeron que podría haber un bajo impacto de la actividad LCAT y CETP en el perfil de lípidos de la población

estudiada, mas no en la remodelación de la partícula HDL (Huesca-Gómez et al., 2004).

En nuestro estudio, uno de los factores que pudieron afectar nuestros resultados es el reducido tamaño de muestra que nos quedó para el análisis de la actividad de enzimas, debido a que se tuvieron que excluir los niños que no contaban con toda la evaluación clínica o aquellos que mostraron resultados negativos en la actividad de las enzimas. Otro aspecto importante a tomar en cuenta, es que el método más reportado actualmente en la bibliografía para determinar la actividad de las enzimas LCAT y CETP es la fluorimetría (Goodarzi, et al., 2014; Daniels et al., 2014), mientras que nosotros utilizamos un método indirecto descrito por Ogawa y Fielding et al. (1985).

VII.2. Análisis de Metabolitos Involucrados en el Transporte Reverso del Colesterol

Como parte de la búsqueda de encontrar una explicación de las bajas concentraciones de HDL-C en nuestra población, se analizaron algunos de los metabolitos involucrados en el transporte reverso del colesterol y a su vez en la remodelación de la partícula HDL.

La ApoA-1, es una proteína importante en la biosíntesis de la partícula HDL así como en la activación de la enzima LCAT. De acuerdo al rango de referencia (120-176 mg/dL), los niños evaluados tuvieron una concentración normal (166.4 mg/dL), sin embargo, también se pudo determinar que entre estos, hubo un 14% de niños con valores bajos de ApoA-1 y 38% con valores elevados. (Valores de referencia reportados en el kit de reactivos empleado RANDOX, Tlalnepantla, Edo. De México).

A nivel nacional, existe un estudio realizado en 15,607 sujetos de 20 a 69 años en el que determinaron que las concentraciones promedio de ApoA-1 en dicha población eran de 122 mg/dL en hombres y 129 mg/dL en mujeres. De manera

interesante, los autores señalan que este valor resulta ser inferior en comparación con reportes de otros grupos étnicos del mundo (134-158 mg/dL). En nuestro caso, no pudimos compararlos dado que la edad de nuestra población de estudio es mucho menor a la reportada (Valles et al., 2002).

Resultados de una investigación realizada en niños de 6 a 7 de Vizcaya, España (Meabe et al., 2007), reportaron valores de ApoA-1 muy similares (168.40 mg/dL) a los obtenidos en nuestro estudio (166.4 mg/dL). En conjunto los resultados de ambos estudios (México y España) parecieran indicar que los valores de ApoA-1 pudieran ser mayores en niños de edad escolar. De ser así, esto podría explicar el hecho de que del total de niños evaluados, 38% tuvieron valores por encima del rango de referencia.

Otro papel importante que juega la ApoA-1 en el transporte reverso del colesterol, es el de capturar el colesterol libre, procedente de macrófagos u otras células de tejidos periféricos. Este proceso es facilitado por el transportador de membrana ABCA1, el cual permite la salida del colesterol libre para ser captado por la ApoA-1 en el líquido intersticial o la íntima arterial, a este proceso se le denomina eflujo del colesterol. Cabe mencionar que el gen del transportador ABCA1 ya fue evaluado en nuestro laboratorio, encontrándose que la presencia de los polimorfismos R230C y R1587, no eran por completo responsables de las bajas concentraciones de C-HDL en población sonoreNSE (Román-Pellegrini, 2014).

En el presente estudio medimos la concentración de colesterol libre en plasma, que en promedio fue de 57.34 mg/dL; este valor se transformó a porcentaje para poder compararlo con el valor de referencia reportado por Brites et al. (1998), que transformándolo a porcentaje, se encontró dentro de lo deseable (22-30%). En términos generales tanto los valores de ApoA-1(166.4 mg/dL) como de colesterol libre fueron normales (30.2%), por lo que desde esta perspectiva nos podría estar indicando que el eflujo del colesterol en estos niños, se está llevando a cabo de manera normal, sin embargo se requieren pruebas adicionales que lo comprueben.

No obstante a los valores promedio obtenidos, es importante considerar también, que casi el 50% de los niños evaluados presentó un elevado %CL en plasma (>30%) correspondiendo con una actividad de LCAT significativamente más elevada ($p < 0.05$), al parecer el colesterol libre actúa como un sustrato para la enzima LCAT, provocando con ello un aumento en su actividad a medida que el colesterol libre es mayor (Lee et al., 2001).

Otros dos aspectos importantes observados en la presente investigación fueron los siguientes: por un lado, se determinó que se a pesar de no ser estadísticamente significativo, se visualizó un aumento en la actividad de LCAT ($p > 0.05$) cuando la concentración de ApoA-1 aumenta, lo que se explica porque ApoA-1 actúa como un activador de LCAT (Frank y Marcel, 2000). El otro aspecto encontrado fue que existe una asociación positiva ($p < 0.01$: $r = 0.25$) entre la concentración de ApoA-1 y C-HDL.

Tratando de interpretar los hallazgos anteriormente descritos, pudiéramos decir que a medida que la concentración de ApoA-1 aumenta, la actividad se incrementa. Asimismo, la elevación de la actividad de LCAT junto con la elevación del colesterol libre puede ser un indicador de que la enzima esterifica al colesterol libre dentro de la partícula de ApoA-1, pudiendo en potencia convertirse en una partícula de HDL más grande o HDL₂.

De manera contraria, pero no significativa, se visualizó una menor actividad de CETP en aquellos niños que tienen ApoA-1 elevada. De acuerdo al estudio de Lee et al., (2001) en sujetos normo y dislipidémicos ApoA-1 puede inhibir la actividad de CETP. También se ha observado que la concentración de ApoA-1 esta aumentada en sujetos con deficiencia genética de CETP o cuando la actividad de CETP se inhibe por medio de fármacos (Mabuchi & Inazu, 2014; Chantepie et al., 2012). Tomando en cuenta esta información, la tendencia de nuestros resultados podrían indicar que al disminuir la actividad de CETP pudiera haber un menor intercambio de triglicéridos y CE entre las lipoproteínas DL y LDL/VLDL, lo que haría que disminuyera la conversión de HDL₂ a HDL₃,

provocando la acumulación de colesterol esterificado en la partícula HDL₂, convirtiéndola en aterogénica.

Los resultados de Huesca-Gómez et al. (2004), señalan que las enzimas LCAT y CETP tienen un mayor efecto en la remodelación de la partícula de HDL más que en la concentración de C-HDL por sí sola, lo que pareciera concordar con nuestro análisis.

VII.3. Actividad de LCAT, CETP y su Asociación con Otras Variables

En nuestros resultados se visualizó una mayor CC, z-IMC y %MGC en niños con CETP elevada respecto a los niños con CETP baja. Concordando con nuestros resultados, existe una investigación realizada en 184 niños irlandeses con y sin obesidad, de 12 a 15 años de edad, en donde la actividad de LCAT y CETP no se vio afectada significativamente por el IMC, pero si se observó una tendencia a incrementar a medida que la actividad de CETP era mayor (McEneny et al., 2013). Por el contrario, otros estudios si han logrado determinar significancia en estas asociaciones (Hayashibe et al., 1997; Asayama et al. 2002). Además, de acuerdo a Sandhofer et al. (2006), el tejido adiposo constituye la mayor fuente de CETP en el organismo por lo que un aumento en el %MCG se ha asociado a un incremento en la concentración de CETP en adultos.

Dentro de los marcadores bioquímicos, la actividad de LCAT mostró una asociación positiva con la concentración de glucosa sérica ($p < 0.01$), mientras que los niños con baja actividad de CETP tuvieron menor concentración de glucosa sérica en ayuno que aquellos con actividad de CETP normal y elevada. Nuestros resultados concuerdan con los de Chang et al. (2001) quienes reportaron que tanto la actividad de LCAT como la de CETP fueron significativamente menores en niños con concentraciones de glucosa sérica en ayuno que en aquellos con concentraciones elevadas. Incluso, se ha reportado que la actividad de CETP es

mayor en niños y adultos con diabetes, atribuyéndose a que CETP puede ser regulada por la insulina (Hayashibe et al., 1997; Sandoval et al., 2003)

Por su parte, en el análisis de la dieta se observó que el consumo de carbohidratos así como el de azúcares simples, es mayor en niños con actividad de CETP, lo cual puede estar relacionado con el efecto que tiene el consumo de carbohidratos en la secreción de insulina y la regulación que esta podría tener sobre la enzima CETP.

VIII. CONCLUSIONES

La población infantil estudiada tiene un patrón normal de crecimiento. No obstante, el sobrepeso y la obesidad están presentes así como un elevado porcentaje de masa grasa corporal, todo esto, coexistiendo con problemas de desnutrición.

La evidencia obtenida indica que hay niños con glucosa alterada en ayuno, así como también con un perfil de lípidos pro-aterogénico en donde la anomalía más prevalente es C-HDL bajo.

La mayoría de los niños tienen una actividad física sedentaria, un elevado consumo de azúcares simples, ácidos grasos saturados y trans, mientras que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados es bajo.

No se encontró asociación entre la concentración de colesterol HDL y la actividad de LCAT y CETP ($p > 0.05$) por lo que se rechaza la hipótesis planteada en la presente investigación.

El análisis de los metabolitos involucrados en el transporte reverso del colesterol no es concluyente pero señala posibles caminos de estudio.

- Evaluar los valores de referencia de ApoA-1 que pudieran ser más elevados en los niños que en los adultos.
- Estudiar la posible asociación entre la actividad de LCAT el porcentaje de colesterol libre en niños escolares.
- A medida que aumenta la concentración de ApoA-1, aumenta la concentración de C-HDL y al mismo tiempo se visualiza una tendencia de aumento en la actividad de LCAT como de disminución en la actividad de CETP lo que lleva a suponer que la ApoA-1 juega un papel importante en la predominancia del tipo de partícula de HDL en la población estudiada.

IX. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Entre las fortalezas de este estudio esta que logramos tener un panorama un poco más amplio de cómo funciona parte del transporte reverso del colesterol en esta población; avizorándose posibles caminos de estudio que puedan ayudar a comprender mejor la problemática de enfermedades cardiovasculares debido a bajas concentraciones de C-HDL.

Otra fortaleza de este estudio fue que se realizó una evaluación completa de cada niño en nuestra población de estudio, incluyendo evaluación antropométrica, composición corporal, análisis del perfil de lípidos y glucosa, evaluación dietaria, de actividad física y presión arterial, lo cual nos permitió considerar la variabilidad que aportan a nuestras variables de estudio.

La principal limitación de nuestro estudio fue que el tamaño de muestra para el análisis de la actividad de enzimas se redujo a una cantidad muy pequeña, debido a que se eliminaron resultados negativos y no contamos con reactivo suficiente para repetir las pruebas.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res.* 2001 Aug;42(8):1298-307
- Alemán-Mateo H., Esparza-Romero J., Romero R.U., García H.A, Pérez-Flores F.A., Ochoa-Chacón B.V. y Valencia M.E. 2008. Prevalence of malnutrition and associated metabolic risk factors for cardiovascular disease in older adults from Northwest Mexico. *Archives of gerontology and geriatrics.* 46(3):375-385.
- Ahsan L., Ossili A.F., Freeman L., Vaisman B., Amar M.J., Shamburek R.D. y Remaley A.T. 2014. Role of lecithin: cholesterol acyltransferase in HDL metabolism and atherosclerosis. En: Tsugikazu Komoda. *The HDL Handbook: Biological Functions and Clinical Implications.* Amsterdam. 159-194.
- Amaya-Díaz. 2011. Evaluación del patrón de predominancia de las subfracciones de la lipoproteína HDL y su asociación con el riesgo cardiovascular en niños de edad escolar. [Tesis de maestría en Ciencias] coordinación de nutrición, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Sonora.
- Anthanont P., Asztalos B.F., Polisecki E., Zachariah B. y Schaefer E.J. 2015. Case report: A novel apolipoprotein AI missense mutation apoA-I (Arg149Ser) Boston associated with decreased LCAT activation and cellular cholesterol efflux. *Journal of Clinical Lipidology.* 9(3):390-395.
- Asayama, K., Hayashibe, H., Dobashi, K., Uchida, N., Nakane, T., Kodera, K., & Shirahata, A. 2002. Increased serum cholesteryl ester transfer protein in obese children. *Obesity research,* 10(6), 439-446.
- Ayala-Mendivil. 2016. Presencia de hígado graso no alcohólico en niños escolares sonorenses, asociada al consumo de azúcares simples y grasa. [Tesis de maestría en Ciencias] coordinación de nutrición, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Sonora.
- Ballesteros M.N., Cabrera R.M., Saucedo M.S., Yepiz-Placencia G.M., Ortega I. y Valencia M.E. 2001. Dietary fiber and lifestyle influence serum lipids in free living adult men. *Journal of the American College of Nutrition.* 20(6):649-655.

- Ballesteros-Vásquez M.N., Valenzuela-Calvillo L.S., Artalejo-Ochoa y Robles-Sardin A.E. 2012. Ácidos grasos trans: un análisis del efecto de su consumo en la salud humana, regulación del contenido en alimentos y alternativas para disminuirlos. *Nutrición Hospitalaria*. 27(1): 54-64.
- Barter P.J., Nicholls S., Rye K.A., Anantharamaiah G.M., Navab M. y Fogelman A.M. 2004. Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation Research*. 95(8):764-772.
- Bourges, H., Casanueva, E., & Rosado, J. L. 2005. Recomendaciones Ingestion Nutrimientos. Mexico DF, Mexico: Editorial Médica Panamericana.
- Brites, F. D., Fernandez, K. M., Zunino, M. J., Yael, M. J., Lardo, M., Castro, G. R., & Wikinski, R. L. 1998. Síndrome de deficiencia parcial de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT). *Medicina (Buenos Aires)*, 58, 89-92.
- Brousseau, M. E., Schaefer, E. J., Wolfe, M. L., Bloedon, L. T., Digenio, A. G., Clark, R. W & Rader, D. J. 2004. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *New England Journal of Medicine*, 350(15), 1505-1515.
- Calabresi, L., Nilsson, P., Pinotti, E., Gomaraschi, M., Favari, E., Adorni, M. P& Tarugi, P. 2009. A novel homozygous mutation in CETP gene as a cause of CETP deficiency in a Caucasian kindred. *Atherosclerosis*, 205(2), 506-511.
- Camont L., Champan M.J. y Kontush A. 2011. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends in Molecular Medicine*. 17(10):594-603.
- Carvalho L., Virginio V.W., Panzoldo N.B., Figueiredo V.N., Santos S.N., Modolo R.G., Andrade J.M., Quinaglia-Silva J.C., Nadruz-Junior W., de Faria E.C., Sposito A.C. y Brasilia Heart Study Group. 2014. Elevated CETP activity during acute phase of myocardial infarction is independently associated with endothelial dysfunction and adverse clinical outcome. *Atherosclerosis*. 237(2):777-783.
- Carranza, E., Zúñiga, H., Peña, C., Huarcaya, M., Quispe, J., & Nina, E. 2012. Paraoxonasa 1 (PON 1) y su relación con el perfil lipídico y la Lipoperoxidación en una población adulta de la ciudad de cerro de pasco, 4330 m. *Ciencia e Investigación*, 15(2), 96-101.
- Chang, C. K., Tso, T. K., Snook, J. T., Huang, Y. S., Lozano, R. A., & Zipf, W. B. 2001. Cholesteryl ester transfer and cholesterol esterification in type 1 diabetes: relationships with plasma glucose. *Acta diabetologica*, 38(1), 37-42.
- Chantepie S., Bochem A.E., Chapman M.J., Hovingh G.K. y Kontush A. 2012. High-density lipoprotein (HDL) particle subpopulations in heterozygous cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency: maintenance of antioxidative activity. *PLoS One*. 7(11):e49336.

- Christison J.K., Rye K.A. y Stocker R. 1995. Exchange of oxidized cholesteryl linoleate between LDL and HDL mediated by cholesteryl ester transfer protein. *Journal of Lipid Research*. 36(9):2017-2026.
- Choi S., Park G.S., Lee S.Y., Kim J.Y. y Kim Y.K. 2011. The conformation and CETP inhibitory activity of [10]-dehydrogingerdione isolated from *Zingiber officinale*. *Archives of Pharmacal Research*. 34(5):727-731.
- Corral P. y Schreier L. 2014. Historia y revisión de los inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol y su aporte a la comprensión de la fisiología y la fisiopatología de la lipoproteína de alta densidad. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 26(2): 78-84.
- Daniels, J. A., Mulligan, C., McCance, D., Woodside, J. V., Patterson, C., Young, I. S., & McEneny, J. 2014. A randomised controlled trial of increasing fruit and vegetable intake and how this influences the carotenoid concentration and activities of PON-1 and LCAT in HDL from subjects with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 13(1), 1.
- Daniels SR, Greer FR. 2008. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. *Pediatrics*. 122(1):198-208.
- de Grooth G.J., Kuivenhoven J.A., Stalenhoef A.F., de Graaf J., Zwinderman A.H., Pasma J.L., van Tol A. y Kastelein J.J. 2002. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans a randomized phase II dose-response study. *Circulation*. 105 (18): 2159-2165.
- de Haan W., de Vries-van der Weij J., van der Hoorn J.W.A., Gautier T., van der Hoogt C.C., Westerterp M., Romijn J.A., Wouter-Jukema J., Louis M.L., Havekes., Princen H.M.G., Patrick C.N. y Rensen. 2008. Torcetrapib does not reduce atherosclerosis beyond atorvastatin and induces more proinflammatory lesions than atorvastatin. *Circulation*. 117(19):2515-2522.
- de Vries-van der Weij, J., Zadelaar S., Toel K., Havekes L.M., Kooistra T. y Rensen P.C.N. 2009. Human CETP aggravates atherosclerosis by increasing VLDL-cholesterol rather than by decreasing C-HDLcholesterol in APOE* 3-Leiden mice. *Atherosclerosis*. 206(1):153-158.
- Elseweidy M.M., Abdallah F.R., Younis N.N., Aldohmy S. y Kassem H.M. 2013. 10-Dehydrogingerdione raises C-HDLcholesterol through a CETP inhibition and wards off oxidation and inflammation in dyslipidemic rabbits. *Atherosclerosis*. 231(2):334-340.
- FAO/OMS/UNU. 2001. Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation. Roma, 17–24

- Fernández, J. R., Redden, D. T., Pietrobelli, A., & Allison, D. B. 2004. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 145(4), 439-444.
- Francone O.L., Haghpassand M., Bennett J.A., Royer L. y McNeish J. 1997. Expression of human lecithin: cholesterol acyltransferase in transgenic mice: effects on cholesterol efflux, esterification, and transport. *Journal of Lipid Research*. 38(4):813-822.
- Frank, P. G., & Marcel, Y. L. 2000. Apolipoprotein AI: structure–function relationships. *Journal of lipid research*, 41(6), 853-872.
- Freedman D.S., Wang J., Thornton J.C., Mei Z., Sopher A.B., Pierson Jr R.N., Dietz W.H. y Horlick M. 2009. Classification of body fatness by body mass index-for-age categories among children. *Archives of Pediatric Adolescent Medicine*. 163(9):805-11.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. 1972. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 18(6), 499-502.
- Fusegawa Y., Kellely K.L., Sawyer J.K., Shah R.N. y Rudel L.L. 2001. Influence of dietary fatty acid composition on the relationship between CETP activity and plasma lipoproteins in monkeys. *Journal of Lipid Research*. 42(11):1849-1857.
- Gaynor B.J., Sand T., Clark R.W., Aiello R.J., Bamberger M.J. y Moberly J.B. 1994. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity in hamsters alters HDL lipid composition. *Atherosclerosis*. 110(1):101–109.
- Gomaschi M., Ossoli A., Pozzi S., Nilsson P., Cefalú A.B., Averna M., Kuivenhoven J.A., Hovingh G.K., Veglia F., Franceschini G. y Calabresi L. 2014. eNOS activation by HDL is impaired in genetic CETP deficiency. *PLoS ONE*. 9(5): e95925.
- Gómez-Coronado C. 2010. Salida celular y transporte reverso de colesterol. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 22:12-16.
- Goodarzi M.T., Mohammadian M., Borzouei S. y Hassanzadeh T. 2014. Association between plasma cholesteryl ester transfer protein activity and lipid profiles in metabolic syndrome in an Iranian population. *International Research Journal of Biological Sciences*. 3(4):87-90.
- Grijalva Haro, M. I., Caire, G., Sánchez, A., & Valencia, M. 1995. Composición química, fibra dietética y contenido de minerales en alimentos de consumo frecuente en el noroeste de México. *Arch. latinoam. nutr*, 45(2), 145-50.

- Guillot-Shánchez. 2012. Contenido de ácidos grasos trans en tejido adiposo subcutáneo y visceral como factor de riesgo cardiovascular y diabetes mellitus. Tesis de maestría en ciencias, coordinación de nutrición, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Sonora.
- Haggarty P., Valencia M.E., McNeill G., Gonzales N.L., Moya S.Y., Pinelli A., Quihui L., Saucedo M.S., Esparza J., Ashton J., Milne E. y James W.P.T. 1997. Energy expenditure during heavy work and its interaction with body weight. *British Journal of Nutrition*. 77(03):359-373.
- Hayashibe H, Asayama K, Nakane T, Uchida N, Kawada Y, Nakazawa S. 1991. Increased plasma cholesteryl ester transfer activity in obese children. *Atherosclerosis*. 129:53–8.
- Hirashio S., Ueno T., Naito T. y Masaiko T. 2014. Characteristic kidney pathology, gene abnormality and treatments in LCAT deficiency. *Clinical and Experimental Nephrology*. 18(2):189-193.
- Holleboom A.G., Kuivenhoven J.A., Vergeer M., Hovingh G.K., van Miert J.N., Wareham N.J., Kastelein J.J.P., Khaw K-T. y Boekholdt S.M. 2010. Plasma levels of lecithin: cholesterol acyltransferase and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: a prospective case-control analysis nested in the EPIC-Norfolk population study. *Journal of Lipid Research*. 51(2):416-421.
- Huesca-Gómez, C., Carreón-Torres, E., Nepomuceno-Mejía, T., Sánchez-Solorio, M., Galicia-Hidalgo, M., Mejía, A. M. & Pérez-Méndez, O. 2004. Contribution of cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyltransferase to HDL size distribution. *Endocrine research*, 30(3), 403-415.
- IDF. International Diabetes Federation. 2007. El síndrome metabólico en los niños y adolescentes: el consenso de la IDF. *Diabetes voice*. 52(4): 29-32.
- INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido 2013. Versión 2013. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp> (revisado 25 de noviembre del 2015).
- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). 2012. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados por entidad federativa, Sonora. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2013. Disponible en: encuestas.insp.mx
- Jelliffe, D. B., Jelliffe, E. F., Zervas, A., & Neumann, C. G. (1989). Community nutritional assessment with special reference to less technically developed countries.
- Kaman, D. et al. (2015). TaqIB and severity of coronary artery disease in the Turkish population: a pilot study. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 15.1: 9.

- Khosla, P. et al. "Replacing dietary palmitic acid with elaidic acid (t-C18: 1Δ9) depresses HDL and increases CETP activity in cebus monkeys." *The Journal of nutrition* 127.3 (1997): 531S-536S
- Kontush A, Chapman MJ. 2010. Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol*. 2010 Aug;21(4):312-8.
- Kunnen, S y Van Eck, M. "Lecithin: cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis?." *Journal of lipid research* 53.9 (2012): 1783-1799
- Lee, M., Kim, J. Q., Kim, J., Oh, H., & Park, M. 2001. Studies on the plasma lipid profiles, and LCAT and CETP activities according to hyperlipoproteinemia phenotypes (HLP). *Atherosclerosis*, 159(2), 381-389.
- Linusson, E. E., Sanjur, D., & Erickson, E. C. 1974. Validating the 24-hour recall method as a dietary survey tool. *Arch Latinoam Nutr*, 24, 277-294.
- López-González, D., Miranda-Lora, A., Klünder-Klünder, M., Queipo-García, G., Bustos-Esquivel, M., Paez-Villa, M. & Garibay-Nieto, N. 2016. Diagnostic performance of waist circumference measurements for predicting cardiometabolic risk in mexican children. *Endocrine Practice*, 22(10), 1170-1176.
- Lu Xu, Ming Li, Jinhua Yin, Hong Cheng, Miao Yu, Xiaoyuan Zhao, Xinhua Xiao y Jie Mi. 2012. Change of Body Composition and Adipokines and Their Relationship with Insulin Resistance across Pubertal Development in Obese and Nonobese Chinese Children: The BCAMS Study. *Int J Endocrinol*. 1-10.
- Mabuchi, H., Nohara, A., & Inazu, A. 2014. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. *Molecules and cells*, 37(11), 777-784.
- Mahan, K., Escott-Stump, S., & Raymond, J. L. 2009. Krause, dietoterapia. *Actividad Dietética*, 13(1), 45.
- Mahley RW, Pépin J, Palaoğlu KE, Malloy MJ, Kane JP, 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.
- Mazzucco S., Agostini F., Mangogna A., and Cattin L., Biolo G. 2010. Prolonged inactivity up-regulates cholesteryl ester transfer protein independently of body fat changes in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 95(5): 2508-2512.
- McEneny, J., Blair, S., Woodside, J. V., Murray, L., Boreham, C., & Young, I. S. 2013. High-density lipoprotein subfractions display proatherogenic properties in overweight and obese children. *Pediatric research*, 74(3), 279-283.

- Meabe, Y. S., Bernar, M. L., Rius, M. V., Gorostiza, J. S., de Lafuente Chivite, J. P. S., Gutiérrez, M. S. & Ezkurdia, J. I. 2007. Valores de colesterol HDL en la población infantil y riesgo trombótico. In *Anales de Pediatría* (Vol. 67, No. 6, pp. 567-571). Elsevier Doyma.
- Mokha JS1, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, Berenson GS. 2010. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* Oct 11;10:73.
- Moore C. E., Aflin-Slater R. B., and Aftergood L. 1980. Effect of trans fatty acids on serum lecithin: cholesterol acyltransferase in rats. *The Journal of nutrition* 110(11): 2284-2290.
- Movva R. y Rader D. J. 2008. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clinical chemistry* 54(5) : 788-800.
- NCEP. 2001. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). *Jama.* 285(19):2486-2497.
- NHBPEP. 2005. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Bethesda, MD, National Institutes of Health.
- Nishiwaki M., Ikewaki K., Bader G., Nazih H., Hannuksela M., Remaley A. T., Shamburek R. D., y Brewer H. B. Jr. 2006. Human Lecithin: Cholesterol Acyltransferase Deficiency In Vivo Kinetics of Low-Density Lipoprotein and Lipoprotein-X. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 26(6): 1370-1375.
- Nofer J. R., Van Der Giet M., Tolle M., Wolinska I., Von Wnuck Lipinski., Baba H. A., Tietge U. J., Godecke A., Ishii I., Kleuser B., Schafers M., Fobker M., Zidek W., Assmann G., Chun J., and Levkau B. 2004. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *Journal of Clinical Investigation.* 113(4):569-581.
- Ogawa Y, Fielding C. 1981. Assay of cholesteryl ester transfer activity and purification of a cholesteryl ester transfer protein. *Methods Enzymol*;11:274-85.
- Organización Mundial de la Salud (OMS).2008. Curso de Capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño. Ginebra, OMS.

- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2015. Nota informativa sobre la ingesta de azúcares recomendada en la directriz de la OMS para adultos y niños. Ginebra, Suiza.
- Plengpanich W., Le Goff W., Poolsuk S., Julia Z., Guerin M., and Khovidhunkit W. 2011. CETP deficiency due to a novel mutation in the CETP gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes. *Atherosclerosis*. 216(2): 370-373.
- Ramírez-López E., Grijalva-Haro M. I., Valencia M. E., Antonio Ponce J., 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 Publica de Mexico*. 47(2):126-33.
- Ramírez-Murillo. 2012. Prevalencia del síndrome metabólico en niños escolares de 6 a 9 años en zonas urbana y rural del estado de Sonora. [Tesis de maestría en Ciencias]. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Sonora.
- Ramírez-Murillo, Guillot-Sánchez, Artalejo-Ochoa Q B, Robles-Sardin, Ponce-Martínez, Grijalva-Haro, Caire-Juvera, Ortega-Vélez y Ballesteros-Vásquez. 2015. Prevalence of Metabolic Syndrome Diagnosed by Three Different Criteria in School-Aged Children from Rural and Urban Areas of Northwest Mexico. *Journal of Metabolic Syndrome*,
- Román-Pellegrini. 2014. Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen ABCA1 relacionados con el colesterol HDL en población Sonorense [Tesis de maestría en Ciencias]. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Sonora.
- Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Chapman, M. J., Fazio, S., Hussain, M. M., Kontush, A., and chaefer, E. J. 2011. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clinical chemistry*, 57(3): 392-410.
- Sandhofer, A. 2006. Cholesteryl ester transfer protein in metabolic syndrome. *Obesity*. 14(5) : 812-818.
- Sandoval, K. V., Scovino, M. B., Yunez, M. A., González, J. C., González, D. C., & González, N. 2003. Niveles séricos de la proteína transportadora de esterios de colesterol (CETP) y perfil lipídico de pacientes diabéticos tipo 2: unidad de diabetes Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. *Salus*, 7(1), 13-20.
- Sethi A. A., Samspon M., Warnick R., Muniz N., Vaisman B., Nordestgaard B. G., Tybjaerg-Hansen A., Remaley A. T. 2010. High pre- β 1 HDL concentrations and low lecithin: cholesterol acyltransferase activities are strong positive risk markers

for ischemic heart disease and independent of C-HDL cholesterol. *Clinical chemistry*. 56(7): 1128-1137.

- Siewert Susana, Gonzales Irma Ines, Lucero Osvaldo Roberto, y Ojeda Marta Ojeda. 2015. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with paraoxonase-1 activity, lipid profile and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A study in San Luis, Argentina. *Journal of Diabetes Investigation*. 6(1): 67-77.
- Sorci Mary G., Thomas Mike, Curtiss Linda, and Landrum Mark. 2000. Single repeat deletion in apoA-I blocks cholesterol esterification and results in rapid catabolism of $\Delta 6$ and wild-type apoA-I in transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*. 275:12156-12163.
- Subbaiah P. V., Subramanian V. S., y Liu M. 1998. Trans unsaturated fatty acids inhibit lecithin: cholesterol acyltransferase and alter its positional specificity. *Journal of lipid research*. 39(7): 1438-1447.
- Subbaiah, P. V., & Liu, M. I. (1993). Role of sphingomyelin in the regulation of cholesterol esterification in the plasma lipoproteins. Inhibition of lecithin-cholesterol acyltransferase reaction. *Journal of Biological Chemistry*, 268(27), 20156-20163.
- Sugano M., 1998. Effect of antisense oligonucleotides against cholesteryl ester transfer protein on the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Journal of Biological Chemistry*. 273(9): 5033-5036.
- Tall A. R., Jiang X. C., Luo Y., and Silver D. 2000. George Lyman Duff Memorial Lecture Lipid Transfer Proteins, HDL Metabolism, and Atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 20(5): 1185-1188.
- Tanaka S., Yasuda T., Ishida T., Fukioka Y., Tsukino T., Miki T and Hirata K. 2013. Increased serum cholesterol esterification rates predict coronary heart disease and sudden death in a general population. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 33(5): 1098-1104.
- Tani S., Takahashi, A., Nagao, K., & Hirayama, A. 2015. Association of lecithin-cholesterol acyltransferase activity measured as a serum cholesterol esterification rate and low-density lipoprotein heterogeneity with cardiovascular risk: a cross-sectional study. *Heart and vessels*. 1-10.
- Torrejón, C., & Uauy, R. 2011. Calidad de grasa, arterioesclerosis y enfermedad coronaria: efectos de los ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans. *Revista médica de Chile*, 139(7), 924-931.
- Tsai M., Johnson C., Kao W. H., Sharrett A. R., Arends V. L., Kronmal R., Jenny N. S., Jacobs D. R. Jr., Arnett D., O'Leary D., Post W. 2008. Cholesteryl ester transfer protein genetic polymorphisms, HDL cholesterol, and subclinical cardiovascular

- disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 200(2): 359-367.
- Tsompanidi Eirini, Brinkmeier Maria S., Fotiadou Elisavet H., Giakoumi Smaragda M y Kypreos Kyriakos E. 2010. HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 208(1): 3-9.
- Tynnismaa H., Sistonen P., Tuupanen S., Tervo T., Dammert A., Latvala T., and Alitalo T. 2002. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22. 3q23. 1 in Finnish families. *Investigative ophthalmology & visual science* 43(10): 3160-3164.
- Valenzuela-Calvillo. 2010. Consumo de ácidos grasos trans y su asociación con las concentraciones de C-HDL en población sonorense. [Tesis de Maestría en Ciencias]. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Sonora.
- Valles, V., Aguilar-Salinas, C. A., Rojas, R., Franco, A., Olaiz, G., Rull, J. A., & Sepulveda, J. 2002. Apolipoprotein B and AI distribution in Mexican urban adults: results of a nationwide survey. *Metabolism*,51(5), 560-568.
- van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES, Tikkanen MJ, Wareham NJ, Faergeman O, Olsson AG, Pedersen TR, Khaw KT, Kastelein JJ. 2008. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol*. 51:634–642
- van Tol Arie, Zock Peter L., van Gent Teus, Scheek Leo M., and Katan Martijn B. 1995. Dietary trans fatty acids increase serum cholesterylester transfer protein activity in man. *Atherosclerosis* 115(1): 129-134.
- Villard Elise F. y Maryse Guerin. 2013. Reverse Cholesterol Transport in HDL Metabolism: Modulation of Structural and Functional Features of HDL Particles. *The HDL Handbook: Biological Functions and Clinical Implications*: 65.
- Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. 1982. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem*. Jun;28(6):1379-88.
- Westerterp Marit, Van der Hoogt Caroline C., de Haan Willeke, Offerman Erik H., Dallinga-Thie Geesje M., Jukema Wouter, Havekes Louis M., and Rensen Patrick C. N. 2006. Cholesteryl ester transfer protein decreases high-density lipoprotein and severely aggravates atherosclerosis in APOE* 3-Leiden mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 26(11): 2552-2559.

Weylandt, K. H., Serini, S., Chen, Y. Q., Su, H. M., Lim, K., Cittadini, A., & Calviello, G. 2015. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: the way forward in times of mixed evidence. *Biomed. Res. Int*, 2015, 143109.

Yokoyama Shinji. 2015. Unique Features of High-Density Lipoproteins in the Japanese: In Population and in Genetic Factors. *Nutrients* 7(4): 2359-2381.

Zamrazilová, H., Aldhoon-Hainerová, I., Dušátková, L., Sedláčková, B., Kunešová, M., & Hainer, V. 2015. Glucose homeostasis and insulin resistance in adolescents. Prevalence, gender differences and predictors. *Appetite*, 89, 312.

Zannis Vassilis I., Fotakis Panagiotis, Koukos Georgios, Kardassis Dimitris, Ehnholm Christian, Jauhiainen Matti, Chroni Angeliki. 2014. HDL Biogenesis, Remodeling, and Catabolism. *High Density Lipoproteins*. Springer International Publishing, 2015. 53-111