

## LIPIDOS PLASMATICOS Y POLIMORFISMO *XbaI* DEL GEN DE LA APOB-100 EN UN GRUPO DE NIÑOS, Y JOVENES Y SUS PADRES

### PLASMA LIPIDS AND *XbaI* POLYMORPHISM ON APOB-100 GENE IN A GROUP OF CHILDREN AND THEIR PARENTS

Nelsy Loango<sup>1</sup>, Beatriz Restrepo<sup>2</sup>, Ana Lucia Torres<sup>3</sup>, Patricia Landázuri<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas. Programa de Biología. Facultad de Ciencias Básicas y Tecnologías. Universidad del Quindío.

<sup>2</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas. Programa de Medicina. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío.

<sup>3</sup>Docente Investigadora Pontificia Universidad Javeriana

<sup>4</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas. Programa de Medicina. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío.

Fecha de recibido: febrero 3 de 2010

Fecha Aceptado: Junio 9 de 2010-10-30

Correspondencia: Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío, Av. Bolívar Calle 12 norte Armenia Quindío. Correo electrónico: plandazu@uniquindio.edu.co.

#### RESUMEN

*Introducción: Algunos estudios ha mostrado asociación entre el polimorfismo XbaI del gen de la apolipoproteína B (apoB) y niveles plasmáticos de lípidos y apoproteína B, pero otros no. Objetivo: determinar la relación entre lípidos plasmáticos, apoB y el polimorfismo XbaI en un grupo de niños y jóvenes de ambos sexos entre 4 y 18 años y sus padres. Métodos: Se estudiaron 63 niños y 85 padres. Los niños se dividieron en dos grupos: niños con hipercolesterolemia (CHC), colesterol total (CT)>175 mg/dl y niños sin hipercolesterolemia (SHC), CT<175 mg/dl. Se determinaron: genotipo XbaI (por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y digestión con la enzima de restricción XbaI), perfil lipídico, apoB y apoA1. Resultados: De los individuos estudiados tenían genotipo X1X1, 28,37%, X1X2 64,86%, y X2X2 6,75%. La frecuencia alélica fue de 0,61 (X1) y 0,40 (X2). La frecuencia del genotipo X1X1 fue de 0,39 y 0,28 para niños CHC y SHC respectivamente y de 0,30 y 0,19 en sus padres respectivamente. No se encontraron diferencias en los niveles de CT y C-LDL, entre los alelos X1 y el X2 en cada grupo. En el grupo de padres e hijos CHC, el alelo X2 tuvo niveles de triglicéridos (TG), más altos, sin ser significativos. Conclusiones: Las frecuencias alélicas y génicas son similares a las descritas para poblaciones occidentales y diferentes a las reportadas para la población oriental. En esta población no se encontró relación entre el polimorfismo XbaI del gen de la apolipoproteína B (apoB) y los niveles de lípidos y apoB, sin embargo, se necesitan estudios complementarios.*

**Palabras clave:** apoproteína B, polimorfismo XbaI, perfil lipídico, niños, colesterol.

#### ABSTRACT

*Introduction: Some studies have shown association between XbaI polymorphism of apolipoprotein B (apoB) gene and serum levels of lipids and apolipoprotein B, but not in others. Objective: to determine the relationship between plasma lipids, apoB, XbaI polymorphism in a group of boys and girls between 4 and 18 years and their parents. Methods: We studied 63 children and 85 parents. The children were divided into two groups: children with hypercholesterolemia (CHC), total cholesterol (TC)>175 mg/dl and children without hypercholesterolemia (SHC), TC<175 mg/dl, were determined: XbaI genotype (for the polymerase chain reaction (PCR) and digestion with XbaI restriction enzyme), lipid profile, ApoB and apoA1. Results: Individuals were X1X1 genotype, 28.37%, 64.86% X1X2, and 6.75% X2X2. The allele frequency was 0.61 (X1) and 0.40 (X2). X1X1 genotype frequency was 0.39 and 0.28 children CHC and SHC respectively and 0.30 and 0.19 in parents respectively. There were no differences in total cholesterol and LDL-C, between X1 and X2 alleles in each group. In the group of parents and children CHC, the X2 allele showed levels of triglycerides (TG), higher, although not was significant. Conclusions: Allele frequencies and gene were similar to those described for Western populations and different from those reported for the eastern population. In this population, no relationship was found between the polymorphism and levels of lipids and apoB, however, additional studies are needed.*

**Key words:** Apolipoprotein B, XbaI polymorphism, lipids profile, children, cholesterol.

## INTRODUCCIÓN

Elevadas concentraciones de apolipoproteína B (apoB) en sangre son consideradas un importante factor de riesgo para enfermedad coronaria.<sup>1</sup> La apoB es el mayor ligando fisiológico para el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por lo tanto juega un papel dominante en la homeostasis del colesterol.<sup>2</sup> La apoB existe en el plasma como dos isoformas apoB-48 (sintetizada en intestino) y apoB-100 (sintetizada en hígado; su gen está situado en el brazo corto del cromosoma 23. En él se han encontrado algunos polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción, los cuales parecen modificar los niveles de lípidos y lipoproteínas plasmáticas en los individuos.<sup>4,5</sup> El polimorfismo de la enzima de restricción XbaI en el gen de la apoB-100, es uno de ellos y ocurre en la tercera posición del codón treonina 2488 en la región codificante del gen.<sup>4-6</sup> Algunas publicaciones referidas a adultos demuestran asociaciones entre los distintos genotipos del polimorfismo XbaI y los niveles plasmáticos de colesterol total (CT) y colesterol en las LDL (C-LDL),<sup>6</sup> sin embargo, los estudios en población infantil son escasos<sup>7,8</sup> y con resultados variables dependiendo de la etnicidad, el sexo y factores ambientales. El objetivo de este trabajo fue estudiar la asociación entre los niveles de lípidos y lipoproteínas plasmáticas y el polimorfismo de XbaI en el gen de la apoB-100 en un grupo de niños y sus padres.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Población de Estudio:** Se diseñó un estudio corte transversal con muestra condicionada que incluía niños y jóvenes de ambos sexos con edades entre 4 y 18 años con hipercolesterolemia (CHC) y sin hipercolesterolemia (SHC). Los niños CHC se seleccionaron a partir de una muestra representativa de las historias clínicas pediátricas de los centros asistenciales y laboratorios clínicos públicos y privados de la Ciudad de Armenia, Departamento del Quindío en Colombia. Se incluyeron los niños en cuyas historias clínicas aparecía un reporte de colesterol total mayor de 175 mg/dl (4,5 mmol/L), valores definidos en varios programas sobre tratamiento de dislipidemias en niños.<sup>9,10</sup> como de riesgo moderado de padecer enfermedades cardiovasculares (ECV). Los niños SHC se seleccionaron basados en un muestreo aleatorio de diferentes colegios públicos de la ciudad, cuyos niveles de colesterol una vez medidos en el laboratorio no fueron mayores de 175 mg/dl. Se excluyeron de ambos grupos niños con tratamiento dietario y farmacológico para dislipidemias, o enfermedades como diabetes o hipotiroidismo o daño renal.

En el estudio se incluyeron los padres de ambos grupos independientemente de su perfil lipídico. El proyecto contó con la aprobación del comité de bioética de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Quindío.

**Tamaño de la muestra:** De las 100 historias clínicas seleccionadas con datos de colesterol mayor de 175 mg/dl, solo aceptaron participar en el estudio y acudieron a la toma de muestra 36 niños con sus padres, 5 no cumplieron los criterios de inclusión. Del grupo sin hipercolesterolemia después de la convocatoria en los colegios se presentaron 40, pero se descartaron 8 por las mismas razones anteriores. El total de individuos del estudio fue de 148 incluyendo padres e hijos.

Tras el consentimiento informado por escrito a padres e hijos se les tomó una muestra de sangre por venopunción, en tubo seco para las pruebas de perfil lipídico y en tubos con EDTA para las pruebas genéticas, después de 12 horas de ayuno.

El colesterol y los triglicéridos (TG) fueron medidos mediante método enzimático utilizando un estuche comercial). El colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se determinó en el sobrenadante obtenido de la precipitación del colesterol VLDL y LDL con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio. El colesterol LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald-Fredrikson<sup>11</sup>. Se calcularon las relaciones CT/HDL y LDL/HDL, las cuales se ha demostrado son mejores indicadores de enfermedad coronaria que el CT o las LDL independientes<sup>12</sup>.

El ADN fue extraído de sangre completa, con un estuche comercial (Promega). El polimorfismo XbaI de la ApoB-100 se realizó por amplificación específica de los alelos usando la reacción en cadena de la polimerasa, brevemente: para un volumen final de 50 l, la mezcla de reacción incluyó: 200 ng de ADN, tampón de reacción 1x, MgCl<sub>2</sub> 2.5 mM, dNTPs 100 mM, Taq polimerasa 0,5 UI (Gibco/BRL) y los cebadores GGAGACTATTCAGAAGCTAA y GAAGAGCCTGAAGACTGACT 10M (Gibco/BRL). Los 30 ciclos de amplificación se efectuaron en un termociclador (Perkin Elmer 2400), con los siguientes tiempos y temperaturas: un ciclo inicial de desnaturalización a 95°C por 5 minutos y 29 ciclos incluyendo cada uno, desnaturalización 95°C, 1 minuto, hibridación 51°C 30 segundos y extensión 72°C 1 minuto. Se hizo un ciclo final de extensión a 72°C por 10 min. 20 l del producto amplificado fueron digeridos con 10 UI de la enzima de restricción XbaI (Gibco/BRL); los fragmentos de restricción fueron separados por electroforesis en gel de

agarosa al 2% y visualizados en un transiluminador de luz ultravioleta tras tinción del gel con bromuro de etidio al 0,025%. Los genotipos se determinaron y clasificaron por la ausencia o presencia de los fragmentos de restricción así, X1X1 un fragmento de 709 pares de bases (pb); X1X2 tres fragmentos de 709, 436 y 274 pb, y X2X2 dos fragmentos de 436 y 274 pb.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En los resultados las variables se expresan como la media  $\pm$  la desviación estándar (DE). Se utilizó el test t de estudent para comparaciones entre dos grupos. La estimación de las frecuencias se realizó mediante el método de conteo alelico. Para comparar las frecuencias alélicas y genotípicas de aplicó el test de Chi cuadrado (X2). Se calcularon los intervalos de confianza para el 95% en todos los casos estudiados considerando que existía significancia estadística cuando  $p < 0,05$ . El genotipo de muy baja frecuencia fue asignado a otros de acuerdo con el método estimado simple de genes<sup>13</sup>

## RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 148 individuos, 63 correspondieron a niños y jóvenes entre 4 y 18 años y 85 a sus padres. La tabla 1 muestra las características generales de los participantes en el estudio. Los grupos de padres fueron similares entre si, en cuanto a sexo ( $p=0,91$ ), índice de masa Corporal (IMC) ( $p=0,43$ ) y edad ( $p=0,45$ ). Entre los dos grupos de niños estudiados no hubo diferencias en la distribución de la edad, sexo e IMC ( $p= 0,053, 0,77$  y  $0,46$  respectivamente).

La concentración de lípidos plasmáticos de la población general se muestra en la tabla 2. Como era de esperarse en el grupo de niños CHC, el CT, C-LDL y las relaciones CT/HDL y

LDL/HDL, fueron significativamente más altas que en el grupo SHC. A pesar que los padres de los niños CHC no fueron previamente seleccionados por sus niveles de colesterol, se encontró que el CT, C-LDL y las relaciones CT/HDL y LDL/HDL fueron significativamente más altas en ellos, que en los padres de los niños SHC. No se encontró correlación significativa entre los lípidos de hijos y sus padres (madre o padre, datos no mostrados). Con relación a la apoproteína B, padres y niños CHC tienen concentraciones significativamente más elevadas de esta proteína que los niños SHC. Los niveles de significancia de todos los datos se muestran en la tabla 2.

Para la apoA, las concentraciones fueron significativamente más reducidas en los grupos de padres de niños SHC que en los padres de niños CHC. Lo mismo ocurrió en los niños pero la diferencia no fue significativa. Los niveles de triglicéridos siempre fueron más altos en padres y niños CHC comparados con el otro grupo de padres e hijos, pero solo fue estadísticamente significativo entre los niños. Interesantemente en ambos grupos tanto niños como padres presentaron niveles bajos C-HDL. Los niveles de significancia de todos los datos se muestran en la tabla 2.

Las diferencias en la expresión de lípidos plasmáticos y apoproteínas encontradas entre los dos grupos de estudio, no pudo ser explicada por efecto del sexo ( $p$  entre hombres y mujeres de 0,1, 0,06 y 0,2 para CT, C-LDL y ApoB respectivamente en los padres de niños CHC y  $p=0,39, 0,3$  y  $0,39$  en padres de niños SHC para las mismas variables). Similar situación se encontró en niñas y niños CHC, siendo  $p =0,42, 0,45$  y  $0,28$  para CT, C-LDL y ApoB respectivamente. En los niños SHC a pesar de no encontrar diferencias en la edad, las niñas presentaron niveles de colesterol y C-LDL más altos que los niños ( $p=0,02$  y  $0,002$  respectivamente), no encontramos diferencia por sexo en la concentración de apoB. Tampoco la edad pudo explicar las diferencias

**Tabla 1. Comparación sexo, edad e índice de masa corporal para los grupos de estudio.**

Variable	Padres			Hijos		p
	CHC	SHC	P	CHC	SHC	
n	43	42		31	32	
Sexo M/F	21/22	20/22		16/15	16/16	
Edad	41,0 $\pm$ 9,1	40,8 $\pm$ 9,5	0,45	12,5 $\pm$ 3,8	10,8 $\pm$ 4,0	0,053
IMC	25,9 $\pm$ 4,2	25,8 $\pm$ 4,1	0,43	19,5 $\pm$ 3,8	19,6 $\pm$ 3,2	0,46
n total	85			63		

CHC = con hipercolesterolemia. SHC = sin hipercolesterolemia

encontradas entre los grupos, siendo los coeficientes de correlación entre edad, CT, C-LDL y ApoB <0,5 para todos los grupos (datos no mostrados).

**Tabla 2. Distribución de lípidos sanguíneos en la población general.**

Variable	Padres			Hijos		
	CHC	SHC	P	CHC	SHC	P
n	43	42		31	32	
CT, mmol/L	5,7±1,4	4,7±1,1	0,0002	5,6±1,0	3,7±0,5	<0,0001
HDL, mmol/L	1,0±0,3	1,05±0,3	0,50	1,2±0,5	1,1±0,3	0,24
TG, mmol / L	1,9±1,1	1,6±1,2	0,13	1,6±1,9	0,9±0,5	0,026
LDL, mmo/ L	4,3±1,3	3,4±1,1	0,0003	4,1±1,0	2,4±0,5	<0,0001
ApoB mg/dl	107,5±39,1	88,2±32	0,007	95,0±15,9	70,0±14,6	<0,0001
ApoA mg/dl	127,5±45,7	111,9±44	0,049	132,5±41,4	130,6±41,8	0,42
CT/HDL	5,7±1,7	4,8±1,5	0,005	5,7±4,7	3,4±1,1	0,006
LDL/HDL	4,3±1,5	3,4±1,1	0,0026	2,7±1,3	2,2±0,9	0,051

CHC = con hipercolesterolemia. SHC = sin hipercolesterolemia

La tabla 3 muestra la distribución genotípica y alélica de la población general y de los grupos. De los 148 individuos estudiados para este polimorfismo, 42 de ellos (28,37%), tenían genotipo X1X1, 96 (64,86%), presentaron genotipo X1X2 y solo 10 (6,75%) presentaron genotipo X2X2. La distribución de frecuencias en la población estuvo de acuerdo a lo esperado para la ley del equilibrio de Hardy-

Weinberg. Comparando los grupos CHC y los SHC en padres e hijos se encontró que la frecuencia del genotipo X1X1 fue más alta en los CHC comparados con los SHC tanto en padres (0,30 vs. 0,19) como en hijos (0,39 vs 0,28) respectivamente. Sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p>0,05 en los dos grupos generacionales).

**Tabla 3. Genotipos, frecuencias genotípicas y alélicas de la población de estudio**

Grupos	Frecuencia genotípica			frecuencia alélica		
	X1X1	X1X2	X2X2	X1	X2	
Padres	CHC n= 43	13 (0,30)	27 (0,63)	3 (0,07)	53 (0,61)	33 (0,39)
	SHC n= 42	8 (0,19)	31 (0,73)	3 (0,07)	47 (0,55)	37 (0,44)
Total padres	n=85	21 (0,12)	58 (0,34)	6 (0,03)	100 (0,59)	70 (0,41)
Hijos	CHC n=31	12 (0,39)	16 (0,51)	3 (0,1)	40 (0,64)	22 (0,35)
	SHC n=32	9 (0,28)	22 (0,68)	1 (0,03)	40 (0,62)	24 (0,37)
Total hijos	n=63	21 (0,33)	38 (0,66)	4 (0,06)	80 (0,63)	46 (0,36)
Total Población	n=148	42 (0,28)	96 (0,64)	10 (0,06)	180 (0,61)	116 (0,39)

CHC = con hipercolesterolemia. SHC = sin hipercolesterolemia

Debido a su baja frecuencia los individuos con genotipo X2X2, (3 individuos en el grupo de padres CHC, 3 individuos en el grupo SHC, 3 en el grupo de niños CHC y 4 individuos en el grupo de niños SHC), se incluyeron con los individuos

X1X2 en todos los análisis subsiguientes. Con respecto al género no se encontraron interacciones significativas entre esta variable y los genotipos descritos, el género no fue tomado en cuenta en los análisis subsiguientes.

Tabla 4. Contribución alélica al fenotipo lipídico en padres

Grupos Variables	CHC			SHC		
	X1	X2	P	X1	X2	P
Edad (años)	40,8±9,8	41,2±8,9	0,46	43,1±8,5	40,3±9,8	0,02
CT (mmol/L)	5,7±1,4	5,7±1,4	0,47	4,8±1,4	4,7±1,1	0,07
HDL (mmol/L)	1,0±0,2	1,01±0,3	0,23	1,2±0,3	1,0±0,2	0,10
LDL (mmol/L)	4,4±1,3	4,3±1,3	0,40	3,3±1,4	3,4±1,0	0,40
TG (mmol/L)	1,6±0,7	2,0±1,1	0,10	1,6±1,3	1,6±1,2	0,40
IMC	25,5±3,9	26,1±4,4	0,30	24±3,7	26,2±4,1	0,08
IA	5,8±1,7	5,7±1,8	0,40	4,3±1,6	4,9±1,5	0,10
LDL/HDL	4,5±1,5	4,3±1,5	0,30	3,0±1,4	3,5±1,4	0,16
APOB	106,4±31,2	108,0±42,6	0,43	88,2±37,2	88,3±31,7	0,08
APO A	126,4±40,9	128,8±47,8	0,43	120,5±46,6	109±43,9	0,28

CHC = con hipercolesterolemia. SHC = sin hipercolesterolemia

Dentro de cada grupo de estudio (intragrupo) se examinó la contribución alélica a la expresión de los lípidos plasmáticos (tablas 4 y 5). Al comparar el alelo X1 con el X2 en cada grupo, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de CT, sin embargo, los datos muestran una tendencia a ser más alto este lípido en los X1 que en los X2 en los padres SHC (4,8±1,4 y 4,7±1,1 p=0,07 respectivamente) y en los dos grupos de niños (5,9±1,3 y 5,4±0,8 para CHC y 3,8±0,4 y 3,7±0,6 para los SHC).

La misma tendencia se encontró para el C-LDL donde los

niveles fueron más altos para los X1, que para los X2, excepto para los padres SHC, aunque de nuevo, las diferencias no fueron significativas. En sentido inverso los niveles de TG, fueron más altos en el alelo X2 de los padres e hijos de CHC, pero no en los dos grupos SHC, sin ser la diferencia significativa. Igual situación se presentó con el IMC siempre más alto en los X1 que en los X2 en padres; en hijos solo fue más alto en los SHC sin que existan diferencias significativas en ningún grupo. Las apoB fueron mayores en los grupos X1 que en los X2 en los niños pero tampoco se encontraron diferencias significativas.

Tabla 5. Contribución alélica al fenotipo lipídico en niños

Grupo	CHC			SHC		
	X1	X2	P	X1	X2	P
Edad (años)	9,4±2,7	11,74±4,6	0,04	13,11±3,5	12,2±4,0	0,27
CT (mmol/L)	5,9±1,3	5,4±0,8	0,13	3,8±0,4	3,7±0,6	0,25
HDL (mmol/L)	1,2±0,5	1,2±0,4	0,49	1,1±0,3	1,2±0,52	0,41
LDL (mmol/L)	4,4±1,4	3,8±0,7	0,08	2,4±0,4	2,3±0,5	0,25
TG (mmol/L)	1,2±0,9	1,9±2,4	0,10	1,0±0,6	0,85±0,52	0,22
IMC	18,1±4,4	20,4±3,3	0,60	20,3±2,5	19,3±3,5	0,14
IA	6,6±6,5	5,1±3,2	0,24	3,4±0,9	3,4±1,2	0,44
LDL/HDL	3,0±1,6	2,6±1,2	0,20	2,3±0,7	2,3±1,0	0,40
APOB	95,5±18,5	94,7±14,6	0,44	70,8±10,5	69,7±16,1	0,40
APO A	135,6±42,8	130,5±41,6	0,37	119,1±36,0	135,0±43,9	0,15

CHC = con hipercolesterolemia. SHC = sin hipercolesterolemia

## DISCUSIÓN

La asociación de los polimorfismos más comunes en genes candidatos a que tienen una aparente influencia sobre las concentraciones plasmáticas de los lípidos y las lipoproteínas ha sido estudiada casi exclusivamente en adultos, en quienes la manifestación de dislipidemias es frecuente, sin embargo, tal como lo muestran estos resultados, la dislipidemia puede manifestarse desde edades tempranas como en el grupo de niños estudiados. Es necesario indicar que en el intervalo de edad estudiado (4-

18 años), se incluye la etapa puberal, con factores exógenos y endógenos propios de la edad, incluyendo cambios psicosociales y dietarios que pueden influenciar marcadamente el metabolismo lipídico y así complicar el establecimiento de cualquier asociación, en este estudio el efecto de la etapa puberal parece ser mínimo cuando se comparan y analizan sexo, edad e índice de masa corporal entre los grupos de niños sin hallar diferencias significativas.

Este trabajo muestra niveles de CT, LDL, TG y apoB más altos en los CHC y en sus padres, sin haber sido estos

seleccionados por el perfil lipídico. Debido a ello, este grupo presentó una relación CT/HDL y LDL/HDL más alta que el grupo de padres y niños sanos, lo que implica para los primeros mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. En el mismo sentido la alta concentración de triglicéridos encontrada en el grupo de padres e hijos CHC, se les comparó con padres e hijos SHC, constituye un problema potencial de salud cardiovascular para ellos. A este respecto, los resultados descritos aquí son similares a los presentados en otros estudios con niños,<sup>14,15</sup> de otras regiones colombianas, y en grupo más amplio de niños quindianos<sup>16</sup>, donde registran una alta prevalencia de varios factores de riesgo en la población estudiada.

Sobre la base de la evidencia obtenida de muchos años de estudios experimentales y epidemiológicos, los niveles altos de CT y C-LDL y bajos de C-HDL, se reconocen como factores de riesgo para las ECV, sin embargo nueva información, muestra la importancia de los niveles de apoB y apoA como predictores de riesgo<sup>1,17</sup>. Una razón por la cual la apoB puede ser un fuerte predictor de riesgo más que el C-LDL es que esta apoproteína está presente no solo en las LDL sino también en las VLDL, IDL (lipoproteínas de densidad intermedia) y en la lipoproteína a (Lp (a)), por lo tanto, la concentración plasmática de apoB, mide la presencia de la apoproteína en todas estas partículas consideradas aterogénicas y puede ser mejor predictor de riesgo que el CT o el C-LDL solamente. En este trabajo padres e hijos del grupo CHC, presentaron niveles altos de ApoB, lo que representa un factor de riesgo adicional a sus niveles de lípidos plasmáticos.

Las alteraciones en los lípidos de los padres de los niños CHC cuando se les compara con los padres de niños SHC, sin haber sido seleccionados por sus niveles de colesterol, como sus hijos, sugiere, aunque la herramienta estadística no lo confirma, que hay una asociación entre los lípidos de los padres y los lípidos en los hijos; varios estudios ya han demostrado esta relación<sup>18</sup>.

En adición a la variación cuantitativa en los niveles plasmáticos de apoB, descritos aquí, se conoce que la variación genética en el locus su gen puede ser un factor de riesgo independiente para ECV.<sup>5-7,19,20</sup> De tal forma que esta investigación aporta datos al respecto, así, en relación con las frecuencias alélicas encontradas en la población de este estudio, la frecuencia X1 (0,61) fue más baja que la X2 (0,39), cuando se les compara con frecuencias encontradas en la población japonesa (X1=0,97 y X2=0,033) promedio para dos estudios revisados en Zaman y colaboradores<sup>21</sup>, o con la población China (promedio de dos estudios revisados X1=0,93 y X2 0,07 en la misma publicación<sup>21</sup>). Las poblaciones asiáticas se han considerado con menor riesgo

de ECV. Al comparar la frecuencia X1 del presente estudio, con la frecuencia X1 ( $\pm 0,54$ ), de varias poblaciones europeas y americanas blancas, se encontró que fue un poco más alta, mientras que la frecuencia X2 (0,39), fue más baja que la X2 ( $\pm 0,46$ ) europea y americana<sup>26</sup>. Interesantemente las frecuencias encontradas en este estudio son muy similares a las registradas en una población del norte de Italia (X1=0,65 y X2=0,34), donde además, la incidencia de ECV es alta<sup>22</sup>; Por lo tanto, los datos muestran que la distribución alélica de la población incluida en este trabajo es más parecida a la población occidental, que a la oriental y muy similar a la italiana.

En cuanto a la asociación del fenotipo lipídico con los genotipos de la apoB, nuestros datos muestran en el grupo de padres e hijos CHC, una tendencia del genotipo X1X1 a tener niveles más altos de CT, C-LDL y ApoB y mayores las relaciones CT/HDL y LDL/HDL, cuando se les comparó con genotipo X1X2 (X1X2+X2X2), en el mismo grupo sin ser significativa la diferencia. Por el contrario, los TG parecen ser influenciados por el genotipo X1X2. Al respecto y en relación al genotipo X1X1 y su influencia en los lípidos plasmáticos, los resultados de diversos estudios son contradictorios, Puri y colaboradores<sup>23</sup>, comunican que en pacientes con enfermedad coronaria el genotipo X1X1 fue más frecuente en aquellos que tenían altos niveles de apoB y VLDL, pero fue menos frecuente en los pacientes con CT alto, por el contrario, Guzmán y colaboradores en un estudio en mujeres brasileñas con ECV<sup>20</sup>, asocia X1X1 con altos niveles de CT y LDL. Por otra parte, Cavalli y colaboradores<sup>5</sup>, en una investigación con hombres hipercolesterolémicos, también de origen brasileño, no encontró asociación entre los tres genotipos y los niveles de lípidos. En cuanto al genotipo X1X2, en un trabajo hecho por Ye y colaboradores<sup>24</sup>, en pacientes chinos con EC y sus controles se describió que este genotipo era más frecuente en los pacientes que en los controles, mientras el alelo X2, estaba asociado con bajos niveles de HDL y apoA, no encontró asociación con el CT. Por otro lado, Aalto describió para el mismo alelo X2, niveles altos de CT y LDL en población Finlandés<sup>25</sup>. Estos resultados contradictorios en diferentes poblaciones podrían atribuirse entre muchas causas, a diferencias raciales.

En relación con estas diferencias, la población de esta investigación, se parece más a los grupos de pacientes de Guzmán y colaboradores<sup>20</sup>, en cuanto a la asociación lipídica con los alelos X1 y X2, y difiere del estudio de Aalto<sup>25</sup> en población Finlandés y de Ye<sup>24</sup> en población china. En Colombia hasta donde se ha investigado no se conocen estudios que asocien este polimorfismo con los lípidos plasmáticos, por lo tanto, no se puede argumentar, si la

tendencia observada en este trabajo es propia de nuestra heterogeneidad étnica, o similar a la comunicada por Guzmán<sup>20</sup> para una población brasileña, o es una desviación debido al pequeño tamaño de la muestra. Los resultados indican que es necesario ampliar el estudio y sobre todo ver si el comportamiento es similar en otras regiones del país, con menos mezclas raciales, por ejemplo, en la población negra, para poder dar un significado y utilidad clínica a estos hallazgos.

## CONCLUSIONES

Se concluye de este estudio que la población de niños y jóvenes CHC y sus padres tienen riesgo de sufrir ECV, por sus altos niveles de lípidos y apoproteínas. Las frecuencias

alélicas y génicas encontradas son similares a las descritas para poblaciones occidentales y diferentes a las reportadas para la población oriental. En nuestra población contrario de lo que ha sido descrito en otras poblaciones el alelo X1 parece influenciar los niveles de CT, C-LDL y apoB y el alelo X2 parece influenciar los TG sin ser estadísticamente significativo este hallazgo. La relevancia clínica del polimorfismo XbaI no parece clara; para enfermedades multifactoriales como las cardiovasculares, la variación genética en el gen de la apoB estudiada independientemente, podría no tener un efecto directo sobre el perfil lipídico, esto enfatiza la importancia de realizar estudios como este, los cuales asociados a otros pueden ayudar en el futuro a la caracterización del perfil de riesgo cardiovascular de los individuos y poblaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Olofsson SO, Bore'n J. Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J. Intern. Med.* 2005;258: 395–410.
2. Smolenaars MM W, Madsen O, Rodenburg KW, Van der Horst DJ. Molecular diversity and evolution of the large lipid transfer protein superfamily. *J. Lipid Res.* 2007. 48: 489–502.
3. Blackhart BD, Ludwig EM, Pierotti VR, Caiati L, Onasch MA, Wallis SC, Powell L, Pease R, Knott TJ, Chu ML, Mahley RW, Scott J, McCarthy BJ, Levy-Wilson B. et al. Structure of the human apolipoprotein B gene. *J. Biol Chem* 1986; 261: 15364-15367.
4. Real JT, Chaves FJ, Ejarque I, Garcia-Garcia AB, Valdecabres C, Ascaso JF, Armengod ME, Carmena R. Major apolipoprotein B-100 mutations in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Physiol Res.* 2001; 50:337-43.
5. Cavalli SA, Hirata MH, Salazar LA, Diament J, Forti N, Giannini SD, et al. Apolipoprotein B gene polymorphism: prevalence and impact on serum lipid concentrations in hypercholesterolemic individuals from Brazil. *Clin Chim Acta* 2000; 302: 189-203
6. Boekholdt SM, Peters RJ, Fountoulaki K, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Molecular variation at the apolipoprotein B gene locus in relation to lipids and cardiovascular disease: a systematic meta-analysis. *Hum Genet.* 2003; 113(5):417-25.
7. Aalto-Setälä K, Viikari J, Akerblom HK, Kuusela V, Kontula K. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B and A4C-III genes are associated with variations of serum low density lipoprotein cholesterol level in childhood. *J. Lipid Res.* 1991; 32: 1477-1487.
8. Hubacek JA, Pistulková H, Písa Z, Valenta Z, Skodová Z, Poledne R. Lack of an association between apolipoprotein B XbaI polymorphism and blood lipid parameters in childhood. *Physiol Res.* 1998; 47(2):89-93.
9. US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children: US Preventive Task Force recommendation statement. *Pediatrics.* 2007;120(1). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e215](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e215)
10. Conferencia Consenso Lípidos en Pediatría. *An Esp Ped* 1998; Sup 118:1-8
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin-chim.* 1972; 18:499-502.
12. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risk by levels and ratios. *Ann Intern Med.* 1994; 121:641-647
13. Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidaemia, and coronary heart disease: the Framingham Offspring study. *JAMA* 1994; 272:1666-1671.
14. Uscátegui RM, Alvarez MC, Laguado I, Soler W, Martínez I, Arias R, Duque B, Pérez J, Camacho JA. Factores de Riesgo Cardiovascular en niños de 6-18 años en Medellín (Colombia) *An Pediatr* 2003; 58:411-417.
15. Poveda E, Callas N, Baracaldo C, Castillo C, Hernández P, Guerra M. Evaluación de las concentraciones de lípidos y apoproteínas A-I y B-100 en un grupo de escolares de cinco departamentos del centro-oriente de Colombia. *Biomédica* 2007;27:385-99.

16. Landázuri P, Loango N, Gallego ML, Restrepo B. Diferencias de sexo, edad y lípidos plasmáticos asociadas al polimorfismo de la apolipoproteína E en un grupo de escolares de Quindío, Colombia. *Biomédica*. 2009;29:382-91.
17. Editorial. Estimating LDL ApoB: Infomania or Clinical Advance? *Clin. Chem*. 2008;54:5 782–784
18. Saghafi H, Mahmoodi MJ, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Shafaei A, Larijani B. Cardiovascular risk factors in firstdegree relatives of patients with premature coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2006; 61: 607-613.
19. Boekhold SM, Peters RJ, Fountoulaki K, Kastelein JJ, Sijbrand EJ. Molecular Variation at the apolipoproteína B gen locus in relation to lipids and cardiovascular disease: systematic metanalysis. *Hum Genet* 2003; 113:417-425
20. Guzman EC, Hirata MH, Quintao EC, Hirata RD. Association of apolipoprotein B gene polymorphism with cholesterol levels and response to fluvastatin in Brazilian individuals with risk for coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:731-736
21. Zaman MM, Ikemoto S, Yoshiike N, Date CH, Yokoyama T, Tanaka H. Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in Japanese rural population. The Shibata Study. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 1997;17:3495-3504
22. Corbo RM, Scacchi R, Mureddu L, Mulas G, Castrechini S, Rivasi AP. Apolipoprotein B, apolipoprotein E, and angiotensin converting enzyme polymorphisms in 2 Italian populations at different risk for coronary artery disease and comparison of allele frequencies among European populations. *Human Biol*. 1999; 71: 933-945
23. Puri RD, Tewari S, Sinha N, Ramesh V, Khan F, Singh VP, Agrawal S. Polymorphism in the apolipoproteína B-100 gene: association with plasma lipid concentration and coronary artery disease. *Indian Heart J* 2003; 55: 60-64
24. Ye P, Chen B, Wang S. Association of polymorphism of the apolipoproteína B gene with coronary heart disease in Han Chinese. *Atherosclerosis* 1995; 117: 43-50
25. Aalto-Setälä, KM. Tikkanen, M-R. Taskinen M, Nieminen P, Homberg, Kontula K. Xbal and C/G polymorphisms of the apolipoprotein B gene locus are associated with serum cholesterol and LDL-cholesterol levels in Finland. *Atherosclerosis*. 1988; 74: 47-54.