

EFFECTO DEL POLIMORFISMO GENETICO DE LA APLIPOPROTEINA E Y DEL
CONSUMO DE UNA MUESTRA ALIMENTICIA DE GALLETAS PREPARADOS
CON ACEITE DE PALMA CON CONCENTRACIONES DIFERENCIALES EN
CONTENIDOS DE TOCOTRIENOS, SOBRE LAS VARIACIONES DEL PERFIL
LIPIDICO EN PREESCOLARES DE LA CIUDAD DE BOGOTA D.C.

JORGE CANATE HERRERA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
MAESTRIA EN CIENCIAS

BOGOTA, COLOMBIA D. C. MAYO DE 2012

EFFECTO DEL POLIMORFISMO GENETICO DE LA APLIPOPOTEINA E Y DEL
CONSUMO DE ALIMENTOS PREPARADOS CON ACEITE DE PALMA CON
CONCENTRACIONES DIFERENCIALES EN CONTENIDOS DE
TOCOTRIENOLES, SOBRE LAS VARIACIONES DEL PERFIL LIPIDICO EN
PREESCOLARES DE LA CIUDAD DE BOGOTA D.C.

JORGE CANATE HERRERA

DIRECTOR

Dr. CARLOS FRANCISCO CORREDOR PhD

CODIRECTORA

Dra. MARTHA GUERRA MSc

CODIRECTORA

Dra. ANA LUCIA TORRES PhD

CODIRECTOR

Dr. CESAR MAURICIO BARACALDO MSC

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

MAESTRIA EN CIENCIAS

BOGOTA, COLOMBIA D. C. MAYO DE 2012

ADVERTENCIA

Artículo:

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por los estudiantes en sus tesis de grado. Solo velara por qué no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”

Artículo 23. Resolución No. 13 de julio de 1946

EFFECTO DEL POLIMORFISMO GENETICO DE LA APLIPOPROTEINA E Y DEL
CONSUMO DE UNA MUESTRA ALIMENTICIA DE GALLETAS PREPARADOS CON
ACEITE DE PALMA CON CONCENTRACIONES DIFERENCIALES EN CONTENIDOS
DE TOCOTRIENOS, SOBRE LAS VARIACIONES DEL PERFIL LIPIDICO EN
PREESCOLARES DE LA CIUDAD DE BOGOTA D.C.

Jorge Cañate Herrera


APROBADO



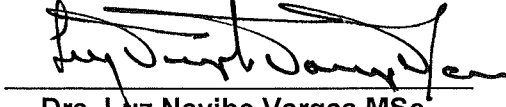
Dr. Carlos Francisco Corredor PhD
Director




Dra. Martha Guerra MSc
Directora



Dra. Yadira Cortes MSc
Jurado



Dra. Luz Nayibe Vargas MSc
Jurado



Dr. Paolo Lucci, PhD
Jurado

Dra. Ingrid Schuler, Biol. PhD
Decana Académica
Facultad de Ciencias

Dr. Manuel Antonio Franco, MD. PhD
Director de Posgrado
Facultad de Ciencias

DEDICATORIA

Con agradecimientos al Cristo y a Todos mis Familiares, que me brindaron su apoyo y respaldo.

AGRADECIMIENTOS

Con profundo agradecimientos al cuerpo de docentes que me brindaron la orientación muy especialmente a la Dra. Martha Guerra, al Dr. Carlos Corredor, la Dra. Ana Lucia Torres, al Dr. Cesar Mauricio Baracaldo. A todos aquellas amistades que posibilitaron la realización de esta empresa.

Al Grupo De Investigación, Clínico Genético Molecular De Dislipoproteinemias de la Pontificia Universidad Javeriana, al Instituto Nacional De Salud, Subdirección De Nutrición.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	
ABASTRAC	
ABREVIATURAS	
1.INTRODUCCIÓN	21
2.JUSTIFICACION	28
3.MARCO TEORICO	32
3.1.LOS LIPIDOS	32
3.2.PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS LIPIDOS	33
3.2.1. Clasificación	34
3.2.1.1. Grasas neutras.....	34
3.2.1.2. Triglicéridos.....	35
3.2.1.3. Ceras.	36
3.2.1.4. Terpenos.	36
3.2.1.5. Esteroides.	36
3.2.1.6. Lipoproteínas.	37
3.2.1.7. Lipoproteínas Plasmáticas Para Transporte De Los Lípidos.	37
3.2.1.8. Los Componentes Estructurales De Las Membranas.	37
3.3 FUNCIONES BIOLÓGICAS QUE DESEMPEÑAN LOS LIPIDOS.	38
3.3.1. Las necesidades diarias de los lípidos.	39
3.4. LIPIDOS DE INTERES BIOLÓGICO.	39
3.4.1. Colesterol.	39
3.4.2. Efectos de los Grasas de la Dietas, Sobre los Lipidos Plasmaticos.	39
3.4.3. Los ácidos grasos saturados.	40
3.5.LOS LÍPIDOS SATURADOS DE LA DIETA, Y SUS COMPORTAMIENTOS SOBRE LOS NIVELES DEL COLESTEROL-LDL	41
3.5.1. Ácidos grasos monoinsaturados.	42

3.5.2. Ácidos grasos poliinsaturados.	43
3.5.3. Ácidos grasos trans. en la salud.	45
3.6. LA FUNCIÓN DE PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE DE LAS VITAMINAS	45
3.7. LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMATICAS	48
4. LAS APOLIPOPROTEÍNAS	53
5. LA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)	58
5.1. RUTAS METABÓLICAS QUE INVOLUCRAN A LA APOLIPOPROTEÍNA E	61
5.2. POLIMORFISMO DE APO E Y LA HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III	62
6. ENZIMAS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS	65
7. RECEPTORES DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS	66
8. METABOLISMO PLASMÁTICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS	69
9. PAPEL DE LOS LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN LA ATEROGÉNESIS	73
10. LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS Y LOS PROCESOS ATEROMATOSOS.	75
11. HIPERLIPIDEMIAS EN NIÑOS	78
12. ASPECTOS NUTRICIONALES DEL ACEITE DE PALMA	79
13. OBJETIVOS	82
13.1. OBJETIVO GENERAL	82
13.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	82
14. METODOLOGÍA	83
15. RESULTADOS	93
16. ANALISIS DE PARAMETROS POR GENOTIPOS GRUPOS ESTUDIO (APCR) Y CONTROL (APR) ANTES-DESPUES	98
17. ANALISIS DEL COMPORTAMIENTO DEL PERFIL LIPIDICO POR GENEROS.	101
18. COMPORTAMIENTOS DEL PERFIL LIPIDICO (ANTES/DESPUES), EN GRUPOS, ESTUDIO (APCR) Y CONTROL (APR), SEGUN LAS CATEGORÍAS ESTABLECIDAS; DE VALORES ALTOS, NORMALES Y ALTERADOS.	107

19. COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS, LIPOPROTEINAS Y APOLIPOPROTEINAS, ANTES/DESPUES, SEGÚN LOS CONJUNTOS DE GENOTIPOS PARA LA APOE	114
19.1. ANALISIS DE GENOTIPOS DE APOE CONTRA TG	114
19.2. ANALISIS DE GENOTIPOS DE APOE CONTRA CT	118
19.3. ANALISIS DE GENOTIPOS APOE CONTRA LDL	120
19.4. ANALISIS DE GENOTIPOS APOE CONTRA HDL	122
20. COMPORTAMIENTO DE LOS PERFILES LIPIDICOS SEGÚN LAS DIFERENTES CATEGORIAS DEL IMC	125
21. COMPORTAMIENTO DE LOS IMC ANTE LOS GENOTIPOS DE LA APOE	129
22. DISCUSIÓN	133
CONCLUSIONES	145
RECOMENDACIONES	147
BIBLIOGRAFÍA	149
ANEXOS	177

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Concentraciones de Tocoferoles y Tocotrienoles en las Grasas, Determinado por HPLC*	81
Tabla 2. Composición nutricional de la galleta suministrada preparada con aceite de palma crudo rojo	83
Tabla 3. Valores referenciales para el IMC*.	86
Tabla 4. Valores Referenciales para el Parámetros de Perfil Lipídico.	88
Tabla 5. Discriminación por Sexos; Grupos Estudio (APCR) y Control (APR).....	93
Tabla 6. Frecuencias Genotípicas; Grupos Estudio y Control.	94
Tabla 7. Frecuencias Alelicas, Grupos Estudio y Control.	94
Tabla 8. Perfiles Lipídicos Iniciales y Finales en los dos Grupos del Estudio (APCR Y APR).....	95
Tabla 9. Prueba T de muestras relacionadas análisis de los cambios (antes/después) en cada uno de los grupos.	96
Tabla 10. Análisis Simple de los Promedios de los Parámetros del Perfil Lipídico por Grupos de Genotipos, Antes/Después en los dos Subgrupos (Experimental o APCR y Control o APR).....	98
Tabla 11. Comparación de parámetros por géneros, separados, antes después en el grupo estudio (APCR).	101
Tabla 12. Comparación de parámetros por géneros, separados, antes después en el grupo control (APR).	102
Tabla 13. Comparación por géneros; masculinos-vs- femeninos, de los perfiles lipídicos en el grupo estudio (APCR).	104
Tabla 14. Comparación por géneros; masculinos-vs- femeninos, de los perfiles lipídicos, en el grupo control (APR).....	104
Tabla 15. Prueba T pareada para el análisis de los parámetros, agrupados por el sexo femenino, en los dos subconjuntos; estudio (APCR)* y control (APR), confrontados.	105

Tabla 16. Prueba T pareada para el análisis de los parámetros, agrupados por el sexo masculino, en los subconjuntos; estudio (APCR)* y control (APR)*.....	106
Tabla 17. Tabla contingencia para el comportamiento del colesterol en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.	107
Tabla 18. Tabla contingencia para el comportamiento del colesterol en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.	108
Tabla 19. Tabla contingencia para el comportamiento de los TG en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.	109
Tabla 20. Tabla contingencia para el comportamiento de los TG en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.	109
Tabla 21. Tabla contingencia para el comportamiento de las LDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.	111
Tabla 22. Tabla contingencia para el comportamiento de las LDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.	111
Tabla 23. Tabla contingencia para el comportamiento de las HDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.	112
Tabla 24. Tabla contingencia para el comportamiento de las HDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.	113
Tabla 25. IMC AL INICIO CON CT. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, antes de la intervención.....	125
Tabla 26. IMC AL FINAL CON CT. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, después de la intervención.	125

Tabla 27. IMC AL INICIO CON LDL. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, antes de la intervención.	126
Tabla 28. IMC AL FINAL CON LDL. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, después de la intervención.	127
Tabla 29. IMC AL INICIO CON TG. Porcentajes de sujetos en las subcategorías para el IMC, antes de la intervención.....	128
Tabla 30. IMC AL FINAL CON TG. Porcentajes de sujetos en las subcategorías para el IMC, después de la intervención.....	128
Tabla 31. IMC AL INICIO CON GENOTIPO. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, antes de la intervención.....	130
Tabla 32. IMC AL FINAL CON GENOTIPO. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, después de la intervención.....	130

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comportamiento del promedio de los triglicéridos y de genotipos de la ApoE en una población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria.....	114
Figura 2. Comportamiento del promedio de colesterol total y de genotipos de la ApoE en la población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria	118
Figura 3. Comportamiento del promedio de LDLc y de genotipos de la ApoE en una población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria	120
Figura 4. Comportamiento de la HDLc y de genotipos de la ApoE en la población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria.....	122
Figura 5. Comparación de los valores promedios para las apolipoproteínas-vs-los genotipos en la muestra en estudio, antes-despues.....	124

ANEXOS

Tabla anexa # 1. Tabla para los datos descriptivos en la “nueva” variable creada	178
Tabla anexa # 2. Tabla contingencia IMC AL INICIO CON TG.....	178
Tabla anexa # 3. Tabla contingencia IMC AL FINAL CON TG	179
Tabla anexa # 4. Tabla contingencia IMC AL INICIO CON HDL	179
Tabla anexa # 5. Tabla contingencia IMC AL FINAL CON HDL	180
Tabla anexa # 6. Prueba T de muestras relacionadas análisis de los cambios (antes/después) en cada uno de los grupos.	180
Tabla anexa # 7. FRECUENCIAS ALELICAS; Grupos estudio y control.....	181
Tabla anexa # 8. Cuadro comparativo de las frecuencias genotípicas hlladas en este estudio, comparadas con otros en el contexto nacional.....	181
Figura Anexa # 1. Gráficos para las tendencias de los IMC	181
Figura Anexa # 2. Gráficos para las variaciones de CT.....	182
Figura Anexa # 3. Gráficos para las variaciones de LDL	182
Figura Anexa # 4. Gráficos para las variaciones.....	182
Figura Anexa # 5. Gráficos para las variaciones de HDL	183
Figura Anexa # 6. Comportamientos de los los parámetros considerados en el estudio	183
Figura Anexa # 7. Análisis: CT.....	184
Figura Anexa # 8. Análisis: LDL.....	184
Figura Anexa # 9. Análisis TG	185
Figura Anexa # 10. Análisis HDL	185
Figura Anexa # 11. Parámetros de Perfil lipídicos Intra Géneros.....	186

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en países industrializados y países del tercer mundo. Solo en los EE.UU más de 60 millones de personas tienen alguna forma de enfermedad cardiovascular. La Organización Mundial de la Salud estima que 12 millones de individuos mueren anualmente en el mundo por Enfermedad Cardiovascular, patología multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales (OMS. 1997).

El estudio se orientó a determinar los efectos de aceites de palma con concentraciones diferenciales de tocotrienoles sobre los diferentes lípidos sanguíneos de niños a quienes se les suministró raciones de galletas preparadas con aceite crudo rojo de palma o con aceite de palma refinado y relacionar estos efectos con los genotipos de la Apoproteína E.

La muestra conformada por 95 niños, seleccionados al azar de una base de datos infantil, de los Hogares Comunitarios del ICBF, en Bogotá. Con rangos de edades promedio 3,3 años. La muestra fue dividida en dos subgrupos; uno experimental; al cual se le suministró alimentos preparados con aceite de palma crudo rojo (**APCR**); total 48 niños (58.3%) y el grupo control al cual le fueron suministrados alimentos preparados con aceite de palma refinado (**APR**); por 47 infantes (41.7%). Durante 3 meses, les fue suministrada una galleta en el descanso, con los refrigerios. Previo y posterior al suministro de la galleta se determinaron en los niños; lípidos sanguíneos (CT, LDL, TG, HDL, IDL), peso de los niños, IMC, talla. De las muestras sanguíneas extraídas a los niños se aisló el ADN y se procedió a su amplificación y genotipificación.

Realizado el procesamiento experimental, se encontró que los parámetros de perfil Lipídicos determinados en el estudio estuvieron entre los valores referenciales normales en la mayoría de los niños muestreados, salvo algunos

casos en los cuales estos datos se encontraron aumentados. Al análisis de lípidos y el genotipo de la ApoE, se observó tendencia en los sujetos de genotipo E4 y E2 a presentar niveles más altos de CT y LDL, en relación con sujetos de genotipos E3. Se apreció la tendencia en los sujetos de genotipos E4 y E3 a reducir cifras, luego de aplicada la ración alimenticia, no aconteciendo lo mismo con los sujetos E3. Siempre se percibió una tendencia del CT y las LDL a reducir valores, al final en el grupo APCR. Se percibió una tendencia en las HDL a aumentar, siendo más evidente en el grupo APCR, en los genotipos E3. En el grupo control o APR, no se hacen tan evidentes estos efectos a disminuir las cifras de los parámetros, por el contrario la tendencia era a aumentar. Para los TG, estos mostraron tendencia a aumentar en el estudio entre los dos subgrupos, siendo más notorio el efecto en el grupo APR. Las tendencias al aumento se apreciaron más en los genotipos E4 y E2.

Se apreció los efectos de los genotipos de la ApoE para responder de forma diferencial a las concentraciones de los lípidos plasmáticos.

La mayoría de los niños estuvieron en categorías de IMC medios y periles Lipídicos normales. Al analizar por *géneros*; los lípidos plasmáticos entre niños impúberes no difieren, ello a consecuencia de los estados de inmadurez de los sistemas hormonales.

ABASTRAC

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in industrialized and third world countries. Only in the U.S. more than 60 million people have some form of cardiovascular disease. The World Health Organization estimates that 12 million individuals die annually worldwide from cardiovascular disease, multifactorial disease involving genetic and environmental factors (WHO. 1997).

The study was oriented to determine the effects of palm oil tocotrienols differentials in concentrations of the different blood lipids of children who are providing rations of biscuits prepared with red palm oil, crude or refined palm oil and to relate these effects with genotypes of E. Apoprotein.

The sample comprised 95 children, randomly selected from a database of children, Community Homes ICBF in Bogota. With average age ranges 3.3 years. The sample was divided into two subgroups, one pilot, which will supply foods made with raw red palm oil (PRCA), total 48 children (58.3%) and the control group which were supplied prepared foods with palm oil refined (APR) of 47 infants (41.7%). For 3 months, were given an cookie at halftime, with refreshments. Before and after the biscuit supply identified in children, blood lipids (TC, LDL, TG, HDL, IDL), children's weight, BMI, height. Blood samples drawn to children DNA was isolated and proceeded to amplification and genotyping.

Processing performed experimentally found that certain lipid profile parameters in the study were between the normal reference values in the majority of children sampled, except for some cases in which these data were found to increase. The analysis of lipids and ApoE genotype, trend was observed in subjects E4 and E2 genotype to present higher levels of TC and LDL, in conjunction with E3 genotype

subjects. They appreciate the trend in the subjects of genotypes E4 and E3 to reduce numbers, applied after the diet, not the same thing happening with E3 subjects. Always noticed a tendency of TC and LDL to lower values at the end in the APCR group. It was noticed a trend in increasing HDL, being more evident in the APCR group, in genotypes E3. In the control group or APR, are not so evident these effects decrease the numbers of parameters, however the trend was increasing. For TG, these tended to increase in the study between the two subgroups, the effect being more noticeable in the APR group. The upward trends were observed more in the E4 and E2 genotypes.

ABREVIATURAS

ACV, ECV:	Enfermedad cardiovascular
AGS:	Acidos grass saturados
AND:	Acido desoxirrhbonuclco
APCR:	Aceite de Palma Crudo Rojo
.APOA:	Apolipoproteína A
ApoB:	Apolipoproteína B
ApoB-100:	Apolipoproteína B
ApoB-48:	Apolipoproteína RAS
ApoC:	Apolipoproteína C
ApoE:	Apolipoproteína E
APR:	Aceite de Palma Refinado
CAT:	La catalasa
ETP:	Proteína que transfiere Ester de colestaol
Ct:	Colesterol total
DAG:	Diaciglicerol
DANE:	Departamento de Estadísticas Nacionales
DHA:	Docosaheaxaenoico
EPA:	Ácidos grasos eicosentaidco
GPX:	La glutatión peróxiciasa
HDL:	Lipoproteínas de ta densidad
HMG-C0A Reductasa:	Hidroximil Coa- reductasa
IDL:	Lipoproteína de daisidad intermedia
!MC:	Indice de Masa Corporal
INS:	Instituto Nacicnal de Salud
LCAT:	Lecitn colesterol Acil transerasa
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
LPL:	Lipoproteína lipasa
NO:	Oxido nítrico

FKC:	Proteína Kinasa-C
RJEAS:	Acidos grasos poli insaturados
RFLP's:	Fragmentos de Longitud Vañables
RNAm:	RNA-mensajero
SDD:	La súper óxido dismutasa
T:	Tocoferol
Tc:	Tocotriaid
TG:	Triglicéridos
VLDL:	Limproteínas de muq baja densidad

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en países industrializados y también están entre las principales causas de mortalidad en naciones del tercer mundo. Solo en los EE.UU más de 60 millones de personas tienen alguna forma de enfermedad cardiovascular, se cree que existen alrededor de 14 millones de personas con la enfermedad en condición asintomáticos. Los costos anuales derivados por atención a estas alteraciones ascienden a 168 millones de dólares. La alta tasa de morbilidad y mortalidad de estas enfermedades hacen que constituyan un grave problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de 12 millones de individuos mueren anualmente en el mundo por Enfermedad Cardiovascular, patología multifactorial que involucra factores genéticos y ambientales (OMS. 1997).

A pesar de que las intervenciones dietarias y farmacológicas han logrado reducir significativamente las tasas de mortalidad asociadas a eventos cardiovasculares, el número de individuos que las padecen sigue en ascenso. En Colombia la enfermedad cardiovascular sigue siendo la segunda causa de muerte. Por estas razones de índole epidemiológicas, alrededor del mundo se buscan nuevas alternativas y métodos de prevención y tratamiento de enfermedad cardiovascular.

Partiendo de que la base de la enfermedad coronaria es la formación de placas ateromatosas en la pared de los vasos, han sido múltiples los estudios realizados para determinar las formas de diagnosticar y prevenir tanto la forma primaria como la secundaria de este tipo de alteraciones. Uno de los aspectos más sobresalientes y que en la actualidad recibe atención creciente es la disfunción endotelial que acompaña el desarrollo del ateroma. La formación de la placa fibroadiposa de ateroma, localizado en la íntima de la pared vascular, comienza con dislipemias las cuales se definen como aumentos en los niveles plasmáticos del colesterol

(hipercolesterolemias) y/o triglicéridos (hipertrigliceridemías), y el posterior atrapamiento de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en el subendotelio y su subsecuente modificación lo cual es una condición necesaria para el desarrollo del proceso ateromatoso. (Upston, J. M., 1999; Utermann, Gerd. 1987).

En diferentes estudios epidemiológicos (Lauber, RP. Et al 2001), (Weverling-R, et al 1998), (Anderson KM, et al 1987), (NCEP 2001), se ha comprobado la interrelación positiva entre los niveles elevados de colesterol y la mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, entre otros, inducidas por aterosclerosis. Esta relación se ha constatado entre varones y mujeres —de cualquier edad y raza—, aún en individuos aparentemente saludables o con otros factores de riesgo asociados. Existen tres grandes grupos de estos factores: los genéticos; los ambientales, y la interacción genética-ambiente. Estos factores interactúan entre sí y se potencian. La edad, el sexo y estilos de vida son aspectos importantes también por considerar. (Lauber RP, Sheard NF. 2001). (Weverling-R AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, M. AE, W. RG. 1998).

Por otra parte las investigaciones que se han realizado para precisar la influencia de la dieta sobre la prevalencia de la Enfermedad Cardiovascular (EC), la cual constituye un verdadero problema de salud pública en todo el mundo, estas investigaciones sugieren la existencia de una conexión entre ambas. (Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, et al. Lyon. 2001) (Menotti A. 1999), (Lauber RP, Sheard, NF. 2001), (NCEP, 2001)

Un papel importante en la generación de esta EC, lo constituyen las dietas ricas en grasas con altos contenidos en ácidos grasos saturados (T. D Barringer 2001).

En la disfunción endotelial que acompaña el desarrollo de ateromas, los radicales libres producidos en el interior de la placa se conjugan con óxido nítrico, un potente vasodilatador y antiagregante plaquetario sintetizado en el endotelio, dando lugar a peroxinitrito. (Willcox, B. et al 2008).

De esta manera, además de promover la producción ilimitada de radicales libres, tales reacciones químicas neutralizan las propiedades benéficas del óxido nítrico sobre la función vascular. Se le ha atribuido al óxido nítrico, además disminuir los efectos dañinos de la aterosclerosis, proteger contra la hipoxia pulmonar y controlar la circulación colateral (Fuhrman B, Aviram M. (2001).

Con el fin de prevenir tales eventos el organismo cuenta con sistemas antioxidantes entre los cuales la vitamina E junto con la vitamina C ocupan papel importante. (Davignon J, Gregg, 1998).

Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación inversa entre el consumo de vitamina E y enfermedad cardiovascular. En efecto, estudios en humanos han encontrado que los Tocotrienoles y Tocoferoles, especialmente los primeros, reducen el taponamiento de las arterias (placa aterosclerótica) y los niveles sanguíneos de peróxidos. (MIQUEL J. et al 2004), (Joanne M. U. et al 1999).

El hecho de buscar alternativas en la alimentación, se ha convertido en el foco de investigaciones por parte de muchos científicos, en éste caso, nuestro equipo de trabajo, busca intensificar las medidas terapéuticas en preescolares, introduciendo alimentos como el aceite de palma dentro de la dieta habitual, evitando así el incremento de los factores de riesgo condicionados por la edad, al igual que la instauración de programas educativos que crean conciencia nutricional y una generación de hábitos que incluyan adquirir los beneficios de las grasas dietéticas. es en este sentido que se ha venido explorando como desde la instauración de

regímenes dietarios saludables se puede prevenir o evitar la aparición de las enfermedades cardiovasculares, en este orden de ideas se han investigado, entre otras; desde las características de los diversos tipos de aceites, se ha estudiado las propiedades nutricionales de algunas vitaminas para bajar las grasas plasmáticas, se han considerado los derivados alimenticios que entorpecen la absorción y favorecen la excreción del colesterol, como también se ha estudiado las propiedades antioxidantes de algunas sustancias.

En relación a lo expuesto en líneas arriba, se han venido adelantando estudios sobre las propiedades hipolipomiantes del aceite de palma. El aceite de palma se viene consumiendo hace más de 5000 años, y es obtenido de la palma de aceite *Elaeis guineensis* Jacq., originario de Guinea Occidental, es fácilmente digerible, asimilable y una fuente importante de energía y micronutrientes, como vitamina E y carotenos. A su vez, presenta una composición balanceada de ácidos grasos con una relación de insaturados (AGI) / saturados (AGS) cercana a 2:1, ya que contiene 35-40% de (AGS), y 22 - 39% a 15- 20% de (AGI). El aporte de éstos últimos le suministra gran valor, teniendo en cuenta su condición de ácido graso esencial, necesario para la producción de prostaglandinas y tromboxanos (FAO/OMS:1997). Adicionalmente, el aceite crudo de palma contiene de 600 a 1 000 ppm de vitamina E, resultado de una mezcla de tocoferoles y tocotrienoles (estos últimos en el orden de de los 800 mg/kg), siendo éstos de gran abundancia y exclusivos en este tipo de aceite, con importantes funciones como: poseen mucho más poder protector para bajar los niveles del colesterol, también se les ha atribuido efecto neuroprotector y anticancerígeno al inhibir el crecimiento de células cancerosas, Se ha comprobado que concentraciones micromolares de tocotrienol son capaces de reducir la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa, enzima hepática esta responsable de la síntesis de colesterol (Pearce et al., 1994; Pearce et al., 1992), (Chandan, S., Savita, K., et al; 2006) promueven la formación de prostaciclina (antitrombóticas), e inhibir la de tromboxanos (protrombóticos), previniendo la agregación plaquetaria, lo que reduce la formación de trombos, también, protegen

la piel contra el envejecimiento, y el daño debido a la exposición a luz UV y a otros agentes ambientales al proporcionar estabilidad contra la oxidación (FAO/OMS: 1997; Davignon J, Gregg, 1998), (Chandan, S., Savita, K., et al; 2006), (Serbinova et al., 1991; Serbinova and Packer, 1994). Los reportes han señalado que derivados vegetales con función antioxidante sobre las lipoproteínas plasmáticas, brindan una función protectora, al proteger a estas del ataque de los radicales libres. El aceite de palma es rico en Tocotrienoles y Tocoferoles que brindan en el aceite esta protección. (Lorgeril M, de R. et al. 1994), (Kromhout, D. et al. 2001), (Gissi, R. et al 1999), (MIQUEL J. et al 2004), (Chandan, K. et al 2007), (Joanne M. U. et al 1999).

Fracciones ricas en tocotrienoles obtenidas de aceite de palma se han asociado con inducción de respuestas hipocolesterolémicas en modelos animales y humanos. Los tocotrienoles han mostrado una actividad hipocolesterolémica tanto *in vivo* como *in vitro*, mediante inhibición de la actividad de la HMG Co-A reductasa, enzima necesaria para la síntesis de colesterol. Igualmente se ha reportado reducción de la producción total de Apo B, en células expuestas a α -Tocotrienol por incremento en su catabolismo celular (Qing, S., Kwiterovich, P. 2000, Azzi, A., 2001; Gale, Catharine R., 2001; Rezioli, P., 2001). (Chandan, S., Savita, K., et al; 2006). Debido a la acción biológica que se ha atribuido a los tocoferoles y especialmente a los tocotrienoles, es de suma relevancia establecer el efecto del consumo de aceites con diferentes concentraciones de estos micronutrientes, sobre el perfil lipídico, para tener evidencias suficientes que permitan recomendar su consumo en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular y las lipidemias (Rezioli, P., 2001; FAO/OMS, 1997), (Qing, S., Kwiterovich, P. 2000).

En otros aspectos se ha reportado que la Apoproteína E (ApoE) participa en la regulación del metabolismo de los lípidos plasmáticos, la que ha generado cierto interés por el estudio de la misma, especialmente en aquellos casos en que se presentan formas alteradas de la estructura en la proteína y que son

predisponentes a desordenes del metabolismo lipidico (Marturet, A. M., et al 2001), (Mahley, R. W., et al 1986), (Knijff, de P. M., et al 1994), (Kesaniemi, YA, E., et al 1987). La apoproteína E es una proteína polimórfica que interviene en el metabolismo modulando y regulando el colesterol y los triglicéridos en el plasma. En humanos, la síntesis de esta apolipoproteína está controlada por el locus que se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 el cual determina tres alelos coodominantes E2, E3 y E4 generando seis genotipos de Apo E a saber: E2/2, E 3/3, E 4/4, E3/2, E4/3 y E4/2. En megaestudios poblacionales se ha determinado que la presencia del alelo E4 se correlaciona con hipercolesterolemias e incrementos de colesterol-LDL. Por lo tanto, el factor de origen genético del polimorfismo de la Apo E tiene una importancia relevante en las dislipidemias ya que la valoración de estos parámetros permiten instaurar medidas preventivas en la población en estudio ya que la modificación de los hábitos alimentarios y del estilo de vida permitirán normalizar el metabolismo lipídico anormal (Mahley, R., 1986).

Por lo anteriormente expuesto, el objetivo de este estudio será, establecer la forma como la variable: el consumo de aceite de palma con alto contenido en las concentraciones diferenciales de Tocotrienoles, y la otra variable los efectos de los polimorfismos del gen de la ApoE, modulan, actúan sobre el perfil lipídico y estado metabólico de las lipoproteínas plasmáticas, en una muestra de 85 niños en edad escolar de la ciudad de Santa fe de Bogotá, orientado a una mejor comprensión de los procesos que conllevan a la lesión aterosclerótica, las enfermedades cardiovasculares y su relación con la nutrición, en lo que respecta al posible efecto protector que bien pudieren desempeñar el consumo del aceite de palma con sus concentraciones en Tocotrienoles. Por eso mediante este estudio experimental se pretende dar a conocer una alternativa localmente disponible y económica en la que se incluya dentro de la alimentación aceite de palma usándolo como elemento profiláctico de patologías relacionadas con el aumento de lípidos en el plasma. (Proyecto del Instituto Nacional de Salud, el Centro de Investigación en

Aceite Palma (CENIPALMA) en colaboración con la Pontificia Universidad Javeriana (Bioquímica Clínica).

1. JUSTIFICACION

Los desordenes asociados con el transporte y metabolismo de los lípidos, como lo son las hiperlipoproteinemias, las dislipidemias, predisponen a enfermedades cardiovasculares (ECV), por lo cual constituyen un problema de salud pública grave a raíz de su alta morbimortalidad, su poder incapacitante y sus altos costos por la gran demanda de atención e incapacidades que genera, todo lo cual se suman para crear gran repercusión en el ámbito socioeconómico y familiar.

Los incrementos de los lípidos sanguíneos y las lipoproteínas se han asociado con factores de riesgo en el desarrollo de la enfermedad Cardiovascular Ateroesclerótica (ECV). Estos factores se consideran de origen primario o genético y secundarios inducidos por factores ambientales o por ciertas enfermedades.

Los factores primarios están dados por polimorfismos de los genes de las Apoproteínas, los receptores o las enzimas involucradas en las vías metabólicas, lo que permitirá identificar marcadores genéticos que predisponen a incrementos ya sea de colesterol, triglicéridos y de las lipoproteínas encargadas de su transporte (LDL y VLDL respectivamente) Estos factores están así mismo presentes desde el momento del nacimiento, de forma que la interacción ambiente/gen puede resultar modulada desde etapas muy tempranas de la vida.

Teniendo en cuenta que los eventos asociados con la formación de ateromas se inicia hacia las dos primeras décadas de la vida y que las dislipidemias pediátricas tienen un curso asintomático y a que se ha demostrado que los niveles séricos lipídicos tiene una correlación directa y significativa con las manifestaciones de la aterosclerosis en la adultez, cada día son mayores los esfuerzos investigativos realizados por estudiosos en el tema, los cuales están encaminados a indagar medidas preventivas y de concientizar a los profesionales de la salud, a los educadores y al núcleo familiar de adoptar modificaciones dietarias y de evitar

hábitos sedentarios, los cuales permitirán una calidad de vida apropiada futura, y establecer estrategias de diagnóstico y detección precoz.

Las concentraciones anormalmente altas de lipoproteínas en plasma van asociadas algunas veces a una morbilidad aguda y a signos y síntomas directamente relacionados, o bien sirven como marcadores de enfermedad específica familiar o adquirida (Nefrosis, Hipotiroidismo y Cirrosis Biliar), sin embargo, no suele ser ésta la razón por la cual se les da tanta importancia hoy en día a estos, sino que el motivo de estudio más llamativo por el cual se les vincula, tiene que ver especialmente con aquellos trastornos cardiovasculares que derivan en muchos casos hacia la muerte del paciente.

Actualmente en Colombia las primeras causas de muerte en mujeres y en hombres entre los 45 y 64 años de edad son las enfermedades cardiovasculares con un 113.4 por 100.000 habitantes. Según las estadísticas vitales el 48.8% del total de muertes atribuidas a las ECV se debieron a enfermedades isquémicas del corazón. Las enfermedades cerebrovasculares representaron el 30.7% del total de las muertes por afecciones cardiovasculares afectando predominantemente a las mujeres. (MiniSalud. Col. 2001).

Los estudios realizados ponen de manifiesto la dramática situación que se ilustra con las siguientes cifras: Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres, y la primera en el grupo de 45 a 64 años de edad. En 1994, 44% del total de muertes atribuidas a ellas se debieron a enfermedades isquémicas del corazón, 93% de estas ocurrieron en personas de 45 años y más, y 56% en hombres. Las enfermedades cerebrovasculares representaron 28% del total de muertes por afecciones cardiovasculares, 91% ocurrieron en el grupo de 45 y más años y 54% en mujeres. (MiniSalud Nal. Col. 2001). El DANE reportó alrededor del 26% de las defunciones totales para el año 2001 distribuidas en enfermedad hipertensiva, isquemia

coronaria, falla cardíaca y la enfermedad cardiovascular. (DANE. 2005). Según un informe del Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud, presentado en el año 2002, los indicadores de morbilidad y mortalidad en la población colombiana. Las enfermedades hipertensivas ocuparon el cuarto lugar de mortalidad en mayores de 65 años (tasa de 242.6 por 100.000 habitantes) (Ministerio de Salud-Instituto Nacional de Salud. *Situación de Salud en Colombia*. Indicadores Básicos. 2002).

La hipertensión arterial constituye el factor de riesgo más importante en relación con las enfermedades cardiovasculares. Según el estudio nacional de salud de 1987, la prevalencia nacional de hipertensión arterial fue de 11,6% para la población mayor de 15 años, el 9,3% de de la población adulta entre los 18 a los 64 años reporto datos de presión arterial al serle medida la presión, 1 de cada 14 nunca se había tomado la presión arterial y 1 de cada 17 dijo haber sido diagnosticado como diabético. Sin embargo, el estudio realizado en la población de Quibdó en 1995 mostró una prevalencia total de 35% en las personas mayores de 18 años y de 39% en la población colombiana de origen africano, porcentajes significativamente mayores que los observados en el resto de la población (21%). La prevalencia presentó variaciones con la edad, al pasar de 10% en los jóvenes a 50% en las personas de 49 años y más. No se observaron diferencias según el sexo. (MiniSalud Nal. Col. 2001).

Otros estudios realizados en Colombia, entre 1981 a 1994, entre diversos grupos de poblaciones, por diversas instituciones (INS, Universidad del Quindío, Ministerio Nacional de Salud) encargadas de la investigar las tendencias en los trastornos cardiovasculares, revelaron cifras en las cuales los valores para el colesterol plasmáticos siempre estuvieron aumentados, por encima de los valores normales, entre los diversos grupos poblacionales tomados para el estudio, (Prevalencia de Colesterol Total mayor de 240 mg./dl), estos hechos son evidencia en la cotidianidad de la población Colombiana a consumir alimentos a partir de dietas

ricas en grasas saturadas, estados de vida sedentarios, y antecedentes familiares a padecer trastornos a los ya referidos. (MiniSalud. Col. 2001). OPS Colombia, 2000., Departamento Nacional de Planeación, 1993., Min Salud, 2001.)

Ante las dramáticas estadísticas que ponen de relieve el ascenso y prevalencia de los ACV, en Colombia derivadas por casos de Mortalidad General y Específica que señalan cifras del orden de 113.4 muertes por ACV por cada 100.000 habitantes, Enfermedad Isquémica del corazón; 48.8, Enfermedad Cerebrovascular 30.7, se hace necesario emprender proyectos de investigación para comprender mejor la naturaleza molecular subyacente y mecanismos fisiopatológicos involucrados en los desordenes metabólicos para el metabolismo lipídico (MiniSalud Col. 2001). OPS Colombia, 2000., Departamento Nacional de Planeación, 1993., Min Salud, 2001.) Por igual establecer procedimientos terapéuticos alternos a los farmacológicos encaminados a la prevención y tratamiento de este tipo de afecciones.

2. MARCO TEORICO

3.1. LOS LIPIDOS

Los lípidos son sustancias orgánicas insolubles en agua, pero sí solubles en solventes orgánicos. En el organismo humano cumplen una variedad de importantes funciones como reservas energéticas, componentes estructurales de las membranas, de hormonas, vitaminas, son buenos aislantes térmicos y reguladores biológicos. Los lípidos son transportados en el plasma humano principalmente en forma de Lipoproteínas, a estas se encuentran integrados; los triglicéridos, ácidos grasos no esterificados, los fosfolípidos, los esterios de colesterol, y el colesterol (Ginsberg, N.H., Todd. J. 1993).

Los lípidos pueden presentarse como sustancias de reserva y de composición variable en los organismos, los lípidos también pueden encontrarse en los organismos, en forma de grasas protoplasmáticas (constituyentes estructurales de la materia viviente), que presentan una estructura molecular definida y una ubicación dada dentro de la organización de la estructura de los organismos vivientes.

Algunas sustancias clasificadas como lípidos poseen una intensa actividad biológica, para referirse a la mediación de que realizan de forma continua y permanente en procesos metabólicos dinámicos y recurrentes. Entre ellas se encuentran algunas hormonas y vitaminas. Otras veces los lípidos se encuentran asociados por enlaces covalentes o mediante enlaces débiles con algunas biomoléculas, para constituir los llamados glucolípidos (glúcidos más lípidos), y las lipoproteínas, que son combinaciones de moléculas de sustancias proteicas más las sustancias lípidicas.

Los lípidos o grasas son la reserva energética más importante del organismo en los

animales (al igual que los glúcidos en las plantas). Esto es debido a que cada gramo de grasa produce más del doble de energía que los demás nutrientes, con lo que para acumular una determinada cantidad de calorías sólo es necesario por un lado la mitad de grasa de lo que sería necesario al tratarse de glucógeno o de las proteínas y por otro lado los requerimientos de espacios son menores tratándose de las grasas.

Entre los grupos de lípidos de mayor importancia en biología están las grasas neutras, fosfolípidos, carotenoides, esteroides y ceras. Algunos de los cuales son utilizados como fuentes de energía, otros sirven como componentes estructurales de las membranas a nivel de las diferentes y diversas estructuras celulares (FAO/OMS.1997).

Los lípidos son absorbidos por el intestino y transportados por el sistema linfático, que los transporta en forma de pequeños glóbulos llamados quilomicrones. Un quilomicrón está formado por lípidos apolares; triacilgliceroles y colesterol esterificado en el centro de la partícula. Mientras que rodeando a estas moléculas y disponiendo parte de su estructura hacia la superficie se encontrarían los fosfolípidos, colesterol libre, allí mismo en la superficie una pequeña cantidad de proteína presente como cubierta externa, alrededor del glóbulo de lípidos, facilitando la estabilidad del conjunto en el medio acuoso. De la circulación linfática, los quilomicrones ingresan en la sangre y luego, al pasar a través de los vasos capilares del tejido adiposo y los sinusoides de todo el cuerpo, estos tienden a ser absorbidos en su mayoría por los tejidos.

3.2. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS LIPIDOS

Entre las principales características tenemos; no son solubles en agua, si lo son en disolventes orgánicos, como éter, benceno, etc. Tienen una composición muy diversa, la cual les confieren las diversas propiedades que permiten diferenciarlos.

3.2.1. Clasificación

3.2.1.1. Grasas neutras. Los lípidos más abundantes en los seres vivos son las grasas neutras. Estos producen más del doble de la energía, por gramo, que los carbohidratos.

Una grasa neutra consta de glicerol y una, dos o tres moléculas de un ácido graso. El glicerol es un alcohol de tres carbonos que contiene tres grupos $-OH$. Un ácido graso es una larga cadena de átomos de carbono con un grupo carboxilo ($-COOH$) en su extremo. Existen unas 30 variedades diferentes de ácidos grasos en los lípidos de los animales; dichos ácidos tienen, típicamente, un número par de átomos de carbono. Por ejemplo el ácido oleico, el ácido graso más ampliamente distribuido en la naturaleza, cuenta con diez y ocho (18) átomos de ese elemento.

Por definición ácido graso saturado es la sustancia en la que están llenos todos los enlaces de su cadena hidrocarbonada o sea están saturados con átomos de hidrógeno; por lo tanto, la cadena no contiene dobles enlaces. En cambio, ácido graso insaturado es aquel que contiene uno o más enlaces dobles en su cadena hidrocarbonada porque no todos los átomos de la cadena de carbono están saturados en sus posiciones ocupadas con el elemento hidrógeno.

Los ácidos grasos saturados contienen el máximo número posible de átomos de hidrógeno. Las sustancias poliinsaturadas son triglicéridos (grasas) que contienen ácidos grasos (con dos o más dobles enlaces). Dos ácidos grasos poliinsaturados que se clasifican como ácidos grasos esenciales son el ácido linoleico y el ácido linolenico. Ambos son esenciales para la supervivencia, y deben figurar en la dieta que ingerimos puesto que el cuerpo no puede sintetizarlos. Entre los ácidos grasos saturados más comunes, se pueden mencionar los ácidos graso palmítico y el ácido graso esteárico.

Las grasas que contienen ácidos grasos insaturados son los aceites, la mayoría de los cuales son líquidos a temperatura ambiente. Las grasas que contienen ácidos grasos saturados son sólidos a temperatura ambiente. En el caso de los mamíferos hay, por lo menos, dos ácidos grasos que son considerados como nutrientes esenciales para el cuerpo. Así, los ácidos grasos linoleico y linolénico, también se incluye en esta lista el ácido graso araquidónico, si no están presentes en la dieta en pequeñas cantidades se producen enfermedades y deficiencias hormonales, constituir precursores de otros ácidos grasos de cadenas más largas como los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), (FAO/OMS.1997). Estudios han reportado que estos dos ácidos grasos producen una reducción modesta de la presión sanguínea, por el mecanismo de la mejora de la función de las células endoteliales. (Abeywardena MY, et al), (Bays HE, et al 2008).

Una molécula de glicerol puede combinarse ya sea con una, dos o tres moléculas de ácidos grasos, en forma simultánea. Si el glicerol se combina con una sola molécula de ácido graso, el resultado será: un monoglicerido o monoglicerol. Cuando el glicerol presenta dos moléculas de ácidos grasos a él esterificados el resultado es diglicerido (o diglicerol), finalmente si el glicerol esterifica tres moléculas de ácidos grasos, formara un triglicérido.

3.2.1.2. Triglicéridos. Los triglicéridos (triacilgliceroles, en la nomenclatura internacional; denominados antes grasas neutras) son los lípidos más abundantes y la fuente más concentrada de energía del cuerpo. Constan de tres moléculas de un ácido graso químicamente esterificados con una molécula de glicerol (glicerina). El ácido palmítico, es un ácido graso saturado (Campbell, P.N. 2006). (FAO/OMS.1997).

Si las tres moléculas de ácidos grasos, son iguales entre sí, tenemos un triglicérido simple. Si por el contrario las tres moléculas de ácidos grasos son diferentes el triacilglicérido es mixto. Las grasas naturales son triacilglicéridos mixtos muy variadas. Si e estado de su consistencia es líquido a temperatura ambiente, se denominan "aceites". Los aceites de oliva, de hígado de bacalao y de palma contienen principalmente los ácidos grasos esteárico, oleico y palmítico, estos son algunos de los ácidos grasos de mucho interés y de gran importancia biológica.

3.2.1.3. Ceras. Son ésteres de ácidos grasos de cadena larga, enlazados con alcoholes también de cadena larga. En general son sólidas e insolubles en agua. Todas las funciones que realizan están relacionadas con su impermeabilidad al agua y con su consistencia firme.

3.2.1.4. Terpenos. Son estructuras hidrocarbonadas e insaturadas; constituidas por varias unidades de "isopreno" (2-metil-1,3 butadieno). Pueden organizarse o bien linealmente o bien cerrarse formando una estructura en anillo cíclica.

Entre los terpenos más importantes, encontramos tres componentes del grupo de las vitaminas liposolubles: Vitamina A, Vitamina E y Vitamina K. Algunos Cofactores o Coenzimas tienen estructuras terpenoides. Sus dobles enlaces conjugados los convierten en excelentes transportadores de electrones, por lo que participan en los procesos oxidativos de la mitocondria: Coenzima Q y la ubiquinona.

3.2.1.5. Esteroides. Son lípidos que derivan del esterano. Poseen estructuras cíclicas "polinucleares" similares a la del fenantreno, pero no son compuestos aromáticos puesto que los anillos están saturados o poseen pocos dobles enlaces. Sin embargo algunos esteroides poseen un anillo aromático formando parte de la

estructura polinuclear, la cual se integra a toda la estructura del compuesto químico.

Los esteroides hasta ahora descubiertos, difieren en la posición de sus dobles enlaces, así como en el número y localización de los sustituyentes. Entre los principales esteroides tenemos el lanosterol, el colesterol (cuyas características se detallarán más adelante), los ácidos biliares, las hormonas adrenocorticales y las hormonas sexuales: andrógenos y estrógenos. Entre estas hormonas sexuales se encuentra la progesterona, que prepara los órganos sexuales femeninos para la gestación, y la testosterona, responsables de conferir los caracteres sexuales secundarios en el género masculino.

3.2.1.6. Lipoproteínas. Son moléculas complejas conformadas por lípidos y proteínas específicas. La unión entre las dos clases de moléculas no es covalente, pero el sistema se mantiene compacto debido a las características hidrofóbicas que comparten estas dos tipos de moléculas. Se clasifican en dos subgrupos según su función: Lipoproteínas con función de transporte en el plasma y las lipoproteínas de las membranas.

3.2.1.7. Lipoproteínas Plasmáticas Para Transporte De Los Lípidos. Son microparticulas que se encuentran en el plasma sanguíneo y su función es la de transportar lípidos, entre los diversos órganos por medio de la sangre, en forma de partículas relativamente pequeñas cuyo diámetro y peso varían relativamente.

3.2.1.8. Los Componentes Estructurales De Las Membranas. Las proteínas de la membrana presentan macroestructuras globulares pero aun así se hallan íntimamente ligadas a la bicapa de lípidos. Algunas proteínas globulares se hallan totalmente inmersas en la bicapa lipídica, mientras que otras emergen desde ella hacia la superficie externa, permaneciendo de esta manera expuestas. La mayoría de las membranas contienen un 40% de lípido y un 60% de proteínas.

(Campbell, P.N. 2006), (FAO/OMS.1997).

3.3 FUNCIONES BIOLÓGICAS QUE DESEMPEÑAN LOS LÍPIDOS.

Entre las principales tenemos:

- Son las principales reservas energéticas del organismo. Un gramo de grasa produce 9,4 kilocalorías en las reacciones metabólicas de oxidación, mientras que las moléculas de las proteínas y los glúcidos sólo producen 4,1 kilocaloría/gr.
- Forman las bicapas lipídicas de las membranas. Recubren órganos y le dan consistencia, o protegen mecánicamente como el tejido adiposo de la piel y manos.
- Favorecen o facilitan las reacciones químicas que se producen en los seres vivos. Cumplen esta función las vitaminas lipídicas, las hormonas esteroideas y las prostaglandinas.
- El transporte de lípidos desde el intestino hasta el lugar de destino se realiza mediante su emulsión gracias a los ácidos biliares y a los proteolípidos.
- Son constituyentes entre un 50% a un 60% de la masa total cerebral.
- Amortiguadores de traumatismos (corazón, riñón, glándula mamaria...).

3.3.1. Las necesidades diarias de los lípidos. Se recomienda que las grasas de la dieta aporten entre un 20 y un 30 % de las necesidades energéticas diarias. Pero nuestro organismo no hace el mismo uso de los diferentes tipos de grasa, por lo que este 30 % deberá estar compuesto por un 10 % de grasa saturadas (de origen animal), un 5 % de grasa insaturadas (aceite de oliva) y un 5 % de grasa poliinsaturadas (aceites de semilla y frutos secos). Además, hay ciertos lípidos que se consideran esenciales para el organismo, como el ácido linoleico o linolénico, que si no están presentes en la dieta en pequeñas cantidades se producen enfermedades y deficiencias hormonales. (FAO/OMS.1997).

3.4. LIPIDOS DE INTERES BIOLOGICO.

3.4.1. Colesterol. El colesterol es un lípido frecuentemente considerado como un agente negativo que conviene eliminar de la dieta. Si bien es cierto que un exceso de colesterol (y de lípidos, en general) en la dieta puede resultar perjudicial para la salud, su presencia es imprescindible para el correcto funcionamiento de nuestro organismo. El colesterol forma parte de la membrana celular y es necesario para la fabricación de varias hormonas que regulan funciones metabólicas importantes. La mayor parte del colesterol es fabricado por nuestras propias células. Hepáticas, el resto lo aporta la dieta. Un análisis de sangre permite medir la cantidad de colesterol en la sangre, cuyo valor normal es del orden de los 200 miligramos, por cada 100 mililitros de la sangre. (FAO/OMS.1997).

3.4.2. Efectos de los Grasas de la Dietas, Sobre los Lipidos Plasmaticos. A pesar del miedo que nos han hecho tenerle, el colesterol presente en los alimentos no es tan peligroso como el que circula por nuestras venas. En numerosos experimentos con diferentes especies de animales se encontró que el colesterol de la dieta resultaba ser altamente aterogénico (formador de placas de ateroma en las arterias), por lo que se pensó que en los humanos ocurriría lo mismo. Sin embargo,

los humanos en general no son tan sensibles al colesterol de la dieta como otras especies de animales, y hoy en día tenemos la evidencia de que el colesterol ingerido, (influye menos sobre el aumento del colesterol), junto con el colesterol de origen endógeno, en suma constituirán el colesterol plasmático, reportando entonces, unas cifras de colesterol total que se asociara con riesgos de enfermedad por la aterogenicidad.

La absorción del colesterol en el intestino humano está limitada a un 40 o 50 % de lo ingerido, con amplias diferencias de unos individuos a otros determinadas por factores genéticos. Esta variabilidad también depende de otros factores. Por ejemplo, los triglicéridos presentes en el intestino favorecen la absorción de colesterol, mientras que los esteroides vegetales (de alimentos ricos en fibra vegetal) y marinos (del marisco) la reducen por competir con su absorción a nivel del intestino delgado.

El contenido de colesterol de la alimentación típica occidental es de unos 400 mg/día. Cuando la ingesta sobrepasa los 500 mg/día la absorción disminuye porcentualmente. No obstante, las recomendaciones oficiales al respecto señalan que el contenido en colesterol de la dieta no debe sobrepasar los 300 mg/día.

3.4.3. Los ácidos grasos saturados. Todas las grasas animales son altamente saturadas, excepto las del pescado y los mariscos, que son muy poliinsaturadas. Algunas grasas vegetales, como el aceite de coco y el de palma, son muy ricas en su composición en los ácidos grasos saturados.

En numerosos estudios epidemiológicos se ha comprobado que la ingesta de grasas saturadas aumenta los niveles de colesterol en sangre, especialmente los de la fracción LDL. Los mecanismos por el cual este aumento se produce, comienza a comprenderse: los ácidos grasos saturados enriquecen los fosfolípidos de la membrana celular, interfieren con la captación de ciertos lípidos por algunos

órganos y membranas y por otro lado, entorpecen la función normal de los receptores LDL, reduciendo de esta forma la captación de las LDL por las células. Al reducirse la eliminación de las LDL, desde el plasma, la concentración de estas en la sangre será mayor.

3.5. LOS LÍPIDOS SATURADOS DE LA DIETA, Y SUS COMPORTAMIENTOS SOBRE LOS NIVELES DEL COLESTEROL-LDL

- **Ácido Palmítico:** es el principal ácido graso saturado presente en los alimentos de origen animal. Diferentes investigaciones han arrojado que incrementa los niveles de colesterol total y LDL, cuando sustituyen en la dieta alimenticia a los aportes en hidratos de carbono u otro tipo de grasas (Hayes KC, Et al 1991).
- **Ácido Mirístico:** aunque en menor medida que el palmítico, también aumenta la concentración de colesterol total. La dieta mixta habitual contiene cantidades pequeñas de ácido mirístico, presente fundamentalmente en la mantequilla (Hayes KC, Et al 1991).
- **Ácido Esteárico:** no eleva los niveles plasmáticos de colesterol total, según distintos estudios en animales y humanos, tiende a tener un comportamiento neutro, en contraste con otros ácidos saturados. Este ácido se metaboliza hacia ácido oleico (Grundy SM. 1994).
- **Ácido Láurico:** sobre los niveles de colesterol en sangre todavía no está clara, aunque se ha demostrado que el aceite de coco (rico en láurico) aumenta más los niveles de colesterol que la grasa de cordero.

- **Ácidos grasos saturados de cadena corta:** apenas modifican la colesterolemía.

3.5.1. Ácidos grasos monoinsaturados. El principal representante de los ácidos grasos monoinsaturados en nuestros alimentos es el ácido oleico. Tiene un único doble enlace y está presente en todas las grasas animales y aceites vegetales, especialmente en el aceite de oliva.

Durante muchos años, el interés sobre los ácidos grasos de la dieta se ha centrado en las proporciones entre ácidos grasos saturados y poliinsaturados. Los ácidos grasos monoinsaturados habían sido olvidados de los estudios de ese modo. Estudios han demostrado que un alto consumo de ácidos grasos monoinsaturados, derivados del aceite de oliva, traía consigo niveles bajos de colesterol e incidencia reducida de las enfermedades cardiovasculares.

Tanto los ácidos grasos poliinsaturados como los monoinsaturados pueden reducir el colesterol total y LDL, cuando reemplazan en la dieta a las grasas saturadas. Pero no todo es positivo: las dietas ricas en poliinsaturados también son capaces de reducir el colesterol HDL, que tiene un papel protector en las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, estudios bastante recientes han demostrado que al sustituir las grasas saturadas por monoinsaturadas no sólo no se reduce el colesterol HDL, sino que incluso lo aumenta. También se ha comprobado que se incrementa la concentración de apolipoproteína A-I, a la que se le atribuye y se les ha reconocido un papel anti-aterogénico muy importante.

En resumen, las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados son las que producen el perfil lipídico más favorable para la prevención de las ECV.

3.5.2. Ácidos grasos poliinsaturados. Los ácidos grasos poliinsaturados son aquellos que en su estructura contienen dobles enlaces. Algunos de estos ácidos grasos no pueden ser sintetizados por el organismo humano y lo cual los hace esenciales, por lo que deben ser aportados por la dieta. Por igual son precursores de ácidos grasos de mayor longitud, como también de hormonas, entre otras. Se diferencian de los no esenciales (ácidos grasos saturados y monoinsaturados), porque el organismo puede metabolizarlos a partir de las proteínas, glúcidos y alcoholes. Los ácidos grasos poliinsaturados se clasifican en ácidos grasos ω -3 y ω -6 según la posición del doble enlace, en la molécula.

El principal ácido graso es el linoléico (ω -6), que se encuentra principalmente en los aceites de orígenes vegetales extraídos de cierto tipo de semillas (maíz, soja, girasol, etc.).

Los ácidos grasos ω -3 se encuentran en pequeñas cantidades en algunos aceites vegetales, pero su fuente principal son los animales marinos (pescado y marisco). Los principales son los ácidos grasos linolénico, el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico.

Los estudios de poblaciones que consumen grandes cantidades de grasa de pescado y animales marinos han mostrado siempre una baja incidencia en ECV. El efecto de los ácidos grasos ω -3 más llamativo y claramente demostrado es la disminución de los niveles VLDL y LDL en sujetos humanos. Esta reducción se debe a la disminución de la síntesis en el hígado de triglicéridos y de VLDL. Sin embargo los efectos de los ácidos grasos ω -3 sobre los niveles de LDL y HDL depende del tipo de paciente, sus características y peculiaridades y de su perfil lipídico. Así, en algunos pacientes ω -3 disminuyen el C-LDL y el colesterol total, si a la vez se disminuye el consumo de grasas saturadas. El efecto sobre las HDL varía desde una ligera disminución, que es lo más frecuente, a un ligero aumento

en pacientes con los niveles de los triglicéridos plasmáticos que estén elevados (Abeywardena MY, et al 2011), (Buckley R, et al 2004).

Además de la modificación del perfil lipídico, el consumo de ácidos grasos ω -3 da lugar a una inhibición de la agregación plaquetaria, principalmente al disminuir la formación de tromboxano A₂. Esto supone un impedimento para la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos y su adherencia al endotelio, lo cual es un importante factor protector frente a la ocurrencia de los factores iniciadores de las enfermedades cardiovasculares o (ECV).

Por si todo esto fuera poco, se ha comprobado también que este tipo de grasas reducen la presión arterial por modificación de la función del endotelio y disminuye en grado la viscosidad sanguínea.

Estos son los motivos por los que siempre se recomienda aumentar el consumo de pescado frente al de carnes y otros tipos de alimentos de origen animal para reducir el riesgo de la aparición de las enfermedades cardiovasculares (Abeywardena MY, et al 2011), (Buckley R, et al 2004), (Campbell,PN.2006). (Jacobson, TA., et al 2008)

3.5.3. Ácidos grasos trans. en la salud. Las grasas trans son ácidos grasos insaturados que se forman cuando los aceites vegetales se procesan industrialmente y se transforman en más sólidos o en un líquido más estable. Este proceso se llama hidrogenación, un proceso que provoca la formación de ácidos grasos trans a partir de los cis. Las grasas trans también se encuentran naturalmente en algunos alimentos. La mayoría de las grasas trans provienen de los alimentos procesados. Aproximadamente 1/5 de las grasas trans de nuestra dieta proviene de fuentes animales como por ejemplo, ciertas carnes y productos lácteos.

La mayoría de las grasas y aceites naturales contiene sólo dobles enlaces cis. La mayoría de las margarinas contienen hasta un 30% de ácidos grasos trans. El más común es el ácido graso elaídico, que es el correspondiente forma isómerica del ácido oleico.

El efecto de los ácidos grasos trans sobre los lípidos y lipoproteínas en el organismo humano es similar al de las grasas saturadas. A pesar de las campañas publicitarias de muchos productos que contienen este tipo de grasas hidrogenadas, nunca se puede recomendar su consumo frente al de las grasas vegetales sin manipular cuando se trata de prevenir las enfermedades cardiovasculares.

3.6. LA FUNCIÓN DE PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE DE LAS VITAMINAS

La oxidación de las lipoproteínas de alta densidad LDL tiene un importante papel en el inicio y desarrollo de la arteriosclerosis. El oxígeno es imprescindible para que nuestras células respiren, pero si no es perfectamente controlado durante su transporte tiene efectos letales para los componentes de nuestro organismo. Durante la respiración celular se producen radicales libres de oxígeno que pueden lesionar las proteínas de las células y alterar sus membranas. También actúan sobre las lipoproteínas transportadas por la sangre. Los sistemas biológicos se

protegen contra las lesiones oxidativas producidas por los radicales de oxígeno mediante antioxidantes naturales que trabajan en las estructuras celulares.

Las lipoproteínas LDL oxidadas se comportan de una manera totalmente diferente de las normales. Cuando una célula de la pared arterial capta una LDL oxidada se convierte en una célula espumosa que capta grasa hasta alcanzar varias veces su tamaño normal. Esto da lugar a estrías grasas en las paredes arteriales. También actúan sobre los macrófagos inhibiendo su movilidad, hacen disminuir la producción de óxido nítrico (factor relajante del endotelio), estimulan la proliferación de células musculares lisas y aumentan la agregación plaquetaria. Todos estos procesos son determinantes para la formación inicial de las placas de ateroma.

Determinados nutrientes, como las vitaminas E y C y los betacarotenos son antioxidantes, estudios han comprobado que cuando se consume una cantidad suficiente de estas vitaminas, la mortalidad originada por causas de las enfermedades cardiovasculares disminuye.

Debemos asegurarnos que nuestra dieta contenga los suficientes elementos antioxidantes. El consumo de aceite de palma ha demostrado efectividad para contener los procesos de oxidación en los aceites de las lipoproteínas del plasma, de allí que se ha recomendado su consumo. (Balasundram N, et al 2005).

También se ha comprobado que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados producen unas LDL más susceptibles de ser oxidadas, debido a la mayor presencia de las insaturaciones, con relación a las LDL producidas a partir de ácidos grasos monoinsaturados como el oleico.

- **Vitamina E.** Es una mezcla isómeros liposolubles que poseen un anillo aromático de cromanol y una cadena lateral de 16 carbonos. Los tocoferoles poseen una cola de hidrocarburo saturada mientras que los tocotrienoles una cola isoprenoide insaturada. El número y posición de los grupos metilo en el anillo de

cromanol da lugar a los diferentes α -, β -, γ -, y δ -tocoferol e isómeros del tocotrienol. Los aceites vegetales contienen grandes cantidades de tocoferol. El aceite de palma y el aceite de salvado de arroz son fuentes de tocotrienoles. (FAO/OMS.1997).

- **Carotenoides.** Los carotenoides son hidrocarburos liposolubles altamente insaturados derivados del poliisopreno, precursores de la vitamina A. Están presentes en grasas animales y vegetales, dando el color amarillo a rojo intenso a frutas, hortalizas y cereales. Los más comunes son los carotenos α , β (mayor actividad de provitamina A), γ , licopina, luteína y xantofilas.
- **Vitaminas A y D.** La vitamina A se encuentra en la manteca y la D en los aceites de pescado. Las margarinas se enriquecen muchas veces con vitaminas A y D.
- **Esteroles.** Los principales esteroles de las plantas son el β -sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, y se encuentran libres o esterificados con ácidos grasos, glucósidos o ácido ferúlico.
- **Alcoholes derivados del metilesterol y del triterpeno.** El aceite de salvado de arroz y el aceite de sésamo presentan los niveles más elevados de esteroles metilados. Del mismo modo el aceite de salvado de arroz posee la concentración más elevada de alcoholes triterpénicos.
- **Escualeno.** Es el hidrocarburo predominante en las grasas alimentarias. Intermediario en la síntesis del esteroles a partir del acetato. Se encuentra en aceites de pescado y de oliva.

- **Orizanoles.** Compuestos de ácido ferúlico esterificado con varios esteroides vegetales y con alcoholes triterpénicos. Se encuentran en el salvado de arroz crudo y el aceite de lino. (FAO/OMS.1997).

3.7. LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Son complejos macromoleculares compuestos de una parte central de lípidos hidrófobos (colesterol esterificado, triglicéridos) y una parte periférica de fosfolípidos y proteínas (apolipoproteínas). Se han identificado cinco clases principales de lipoproteínas, las cuales se clasifican basándose en parámetros como lo son; el tamaño de las partículas, la composición química, las características fisicoquímicas, los patrones de flotación y la movilidad electroforética. En orden a su índice de densidad están; los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL). (FAO/OMS.1997), (Celaya, J. et al. 2007).

- **Quilomicrones.** Los quilomicrones son grandes partículas producidas por el intestino, muy ricas en triglicéridos (del 85 al 95%), de origen exógeno, son de bajo contenido en colesterol libre y fosfolípidos, y que contienen de 1 a 2% (por peso) de proteínas. Debido a la elevada proporción lípidos: proteínas, el quilomicron es considerablemente menos denso que el agua. Las Apolipoproteínas contenidas en los quilomicrones incluyen la ApoB-48, la ApoC, la ApoA, y la ApoE. La interacción de los quilomicrones con la Lipoproteinlipasa da por resultado una partícula de menor contenido en triglicéridos y elementos superficiales como; colesterol no esterificado, fosfolípidos, apoproteína A y C, pasando a ser denominado quilomicron residual. Los QM se forman en el intestino. Contienen Apo B48, Apo A1 y A2. Su componente lipídico son los triglicéridos y el colesterol de la dieta (1/3 del colesterol que se absorbe). Se absorben por vía linfática y en la circulación

reciben Apo C y E desde las HDL. En la pared vascular de los tejidos (especialmente adiposo y muscular) son hidrolizados por la lipasa lipoproteica periférica, liberando ácidos grasos y glicerol. Estos son captados a nivel tisular, originándose partículas denominadas remanentes de quilomicrones, con un contenido proporcional menor de triglicéridos. Estos transfieren Apo C y entregan Apo A1 a las HDL y son captados por los receptores hepáticos B48:E, en donde continúan su catabolismo por acción de la lipasa lipoproteica hepática.

- **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).** Las partículas de las VLDL, son más pequeñas que los quilomicrones y son también ricas en triglicéridos, aunque en menor grado. Tienen una proporción lípidos: proteínas mas disminuida. Al igual que con los quilomicrones las partículas son suficientemente grandes para dispersar los rayos de luz, así ante una cantidad excesivamente grande de VLDL en plasma, este luce turbio y opaco a la luz. Los triglicéridos de los VLDL, son de origen endógeno principalmente hepáticos y constituyen alrededor de 60% de la masa de las partículas. El colesterol y los fosfolípidos constituyen alrededor del 30% (15% cada uno respectivamente de las partículas) y alrededor del 10% de la masa de las proteínas, principalmente ApoB-100, ApoC y algo de ApoE. Las VLDL, Se forman en el hígado. Su síntesis está regulada por la formación de Apo B100 y por los triglicéridos sintetizados en el hígado. Contienen Apo B100, C y E y en circulación reciben Apo C y E desde las HDL. Al igual que los quilomicrones son hidrolizadas en los tejidos extrahepáticos por el sistema de lipasa lipoproteica periférica. Una proporción aproximadamente del 70%, son rápidamente captadas como remanentes de VLDL por los receptores hepáticos Apo B100:E y otra parte sigue hidrolizando sus triglicéridos y pierde Apo E, transformándose en LDL. Las VLDL, Se forman en el hígado. Su síntesis está regulada por la formación de Apo B100 y por los triglicéridos sintetizados en el hígado. Contienen Apo B100, C y E y en circulación reciben Apo C y E desde las HDL. Al igual que los quilomicrones son hidrolizadas en los tejidos extrahepáticos por el sistema de lipasa lipoproteica periférica. Una proporción aproximadamente del 70%, son rápidamente captadas

como remanentes de VLDL por los receptores hepáticos Apo B100:E y otra parte sigue hidrolizando sus triglicéridos y pierde Apo E, transformándose en LDL.

- **Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL).** Las LDL constituyen alrededor del 50% de la masa total de lipoproteínas en el plasma sanguíneo. Las partículas son mucho más pequeñas que las lipoproteínas ricas en triglicéridos, e incluso las concentraciones aumentadas de LDL no dispersan la luz ni enturbian el plasma. El colesterol en su mayor parte esterificado representa, alrededor de la mitad de la masa de la LDL. Alrededor del 25% de la masa de la LDL es proteína principalmente ApoB-100 (Ginsberg, N. Henry; Todd. James.1993; Scriver, R. C., 2001). Las LDL, Son el producto del catabolismo de las VLDL. Contienen sólo Apo B100 y son ricas en colesterol libre y esterificado. Son principalmente captadas a nivel hepático por los receptores B100:apo E en competencia con las IDL y por los receptores periféricos de B100. Los receptores la internalizan y permiten su catabolismo celular, liberando colesterol libre que causa inhibición de la hidroximetilglutaril CoA reductasa (HMGCoAR), enzima clave para la síntesis de colesterol en células periféricas. El colesterol liberado reduce la síntesis de receptores y estimula la acyl colesterol acyl transferasa (ACAT) que lo esterifica. En esta forma se regula la concentración del colesterol a nivel celular. Aproximadamente, entre 20% a 30% de las LDL son captadas por receptores inespecíficos de los macrófagos (*Scavenger Receptor SR-A*), que no tienen capacidad de retroalimentación negativa, capacidad de captar e internalizar las LDL por los receptores específicos (FAO/OMS.1997).

- **Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL).** La HDL, es una pequeña partícula que consta de un 50% de proteína; ApoA-I y ApoA-II, pero también algo de ApoC y ApoE, el 20% está representado en colesterol, esterificado, un 30% de fosfolípidos y solo indicios de triglicéridos. La HDL, puede ser de dos clases: HDL₂ y HDL₃, que varían según su densidad, su tamaño, composición y posiblemente su papel fisiológico. Los estudios han demostrado una fuerte correlación inversa entre los

niveles sanguíneos de HDL y la ocurrencia de ACV. También se ha demostrado que niveles altos de HDL son indicados para proteger contra la progresión de la placa ateromatosa, por mecanismos aun desconocidos. Por igual las HDL, se les ha comprobado tener efectos antioxidantes, antitrombotico y antiinflamatorios. (5). Las HDL, son fundamentales en el transporte reverso del colesterol desde los tejidos hacia el hígado, único órgano capaz de excretarlo (por la vía biliar). Sintetizadas por el intestino e hígado. Su forma naciente (HDLn) es una bí-lámina de fosfolípidos y ApoA. Interactúa con los sistemas transportadores transmembrana de colesterol (*ATP Binding Cassette* – ABCA1 y G1/G4). El colesterol libre posicionado en la superficie de la molécula, es esterificado e internalizado por acción LCAT, dejando nuevos sitios para captar más colesterol, transformándose en partículas esféricas HDL3 y luego HDL2. El colesterol captado por las HDL puede dirigirse hacia el hígado para su excreción como ácidos biliares por la bilis (FAO/OMS.1997).

La captación de colesterol por las HDL se puede dar por dos vías principales:

- 1) Por acción de la CEPT transfieren el colesterol esterificado hacia las VLDL y LDL que entregan así el colesterol a receptores hepáticos B100: apoE.
- 2) Por captación selectiva de colesterol a través del receptor *scavenger* SR-B1. La HDL no es catabolizada y vuelve a la periferia para captar más colesterol. Los receptores SR-B1 se encuentran principalmente en hígado, suprarrenales, ovarios y testículos. Cuando existe un incremento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, la CEPT condiciona un flujo de triglicéridos de VLDL hacia HDL y se transfiere el colesterol éster desde las HDL hacia las VLDL y LDL. Se generan HDL pequeñas, ricas en triglicéridos, más afines a la lipasa lipoproteica hepática y que van preferentemente a catabolismo terminal y excreción de la ApoA1 por vía renal. Esto explica la frecuente asociación observada en clínica, de triglicéridos altos y colesterol de HDL bajo. Este mismo fenómeno sucede con las LDL, enriquecidas

en TG, se hacen más densas, más pequeñas y más oxidables, además poco afines a los receptores fisiológicos para las LDL, son entonces captadas por los receptores de macrófagos SR-A (que no regulan el colesterol intracelular). Los macrófagos acumulan más lipoproteínas oxidadas con colesterol y se transforman en células espumosas características del daño vascular aterosclerótico (Grinberg, H. et al 1996), (Wang Y, et al 2011).

3. LAS APOLIPOPROTEÍNAS

Las Apolipoproteínas representan la parte proteica de las lipoproteínas. Cada lipoproteína tiene una composición apolipoproteica muy específica, particular y relativamente constante. Las lipoproteínas desempeñan roles importantes en la labor fisiológica; para el transporte de los lípidos, activando o bien inhibiendo enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos, también actúan como ligandos uniendo lipoproteínas a los receptores de las lipoproteínas de la superficie celular.

Las apolipoproteínas se han designado como: apolipoproteína A (ApoA), que consta de la ApoA-I, la ApoA-II y la ApoA-IV. La apolipoproteína B (ApoB), que es de dos tipos; la ApoB-48 (intestinal) y la ApoB-100 (hepática); la apolipoproteína C (ApoC), que comprende los subtipos, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III y la otra apolipoproteína importante es la apolipoproteína E (Apo E). Esta última, juega un rol central en el metabolismo del colesterol y de los triglicéridos. Es una de los mayores constituyentes de los quilomicrones, remanentes de quilomicrón, VLDL, IDL y HDL. Estas proteínas sirven como ligandos para la captación de las lipoproteínas por los receptores hallados en las superficies de las células. Existen receptores hepáticos y periféricos. Los receptores hepáticos son afines a Apo E, entre estos se mencionan: el receptor de remanentes de quilomicrones (E: B48); el LDL *related protein* (LRP); el receptor compartido de los remanentes de VLDL (IDL) y LDL (E:B100) y el receptor *scavenger* (residuos) de HDL2 (SR-B1). A nivel celular, existen receptores de LDL (B100) y de HDL (A1), de remanentes de quilomicrones y de VLDL y los scavenger SR-A para LDL modificadas (acetiladas, oxidadas o glicosiladas) presentes en los macrófagos y los SR-B1. En humanos ApoE es una proteína polimórfica, codificada por un gen con diferentes alelos que son designados como ApoE2, ApoE3 y ApoE4 (Ginsberg, N. Henry; Todd. James.1993; Scriver, R. C., 2001).

Apolipoproteínas A (ApoA)

Apolipoproteína A-I, es la apoproteína principal de la lipoproteína de alta densidad (HDL) en el plasma y, constituye alrededor del 75% de la ApoA de las HDL. El rol de la ApoA-I, es actuar como un activador de la enzima Lecitin:Coolesterol-Aciltransferasa (LCAT), que es responsable de la formación de la mayoría de los ésteres del coolesterol de las lipoproteínas del plasma. La ApoA-I promueve el flujo del coolesterol desde los tejidos periféricos al hígado para la excreción., Las cadenas aminoacídicas para La Apolipoproteína A-I, son sintetizadas en el hígado e intestino delgado (Law et al., 1983).

La ApoA-II, constituye alrededor de 20% de la ApoA en la HDL, representa la segunda proteína en la HDL. La proteína es relativamente abundante en el plasma con una concentración de 1,0-1,5 mg/mL. El gen para la APOA-II se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 (q21-23). La cadena polipeptídica madura de la APOA-II, es una sola cadena del polipéptido con 243 residuos aminoacídicos en la secuencia primaria y tiene un peso molecular de 17.000 D.A. En el ser humano cada molécula de ApoA-II consta de dos péptidos idénticos enlazados por un puente disulfuro único. La ApoA-II además de estar en la HDL, esta también presente en pequeñas cantidades en los quilomicrones intestinales.

La Apolipoproteína A-IV (ApoA-IV), El gen mide 1.961 pbs., ha sido asignado al cromosoma 11 región 11q23 y contiene tres exones separados por dos intrones. La proteína consta de 245 aminoácidos, con un peso molecular de 23.800D.A., Es una apoproteína que regula la acción de la enzima Lipoproteína lipasa, también se le ha asociado con un papel clave en la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina E. (Norum RA, Kalkier JB, et al 1982), (Ordovas JM. et al 1989)

ApoE-IV, actúa también como estabilizador de la LCAT y se ha observado que activa el eflujo de coolesterol en cultivos celulares, por lo que se ha atribuido a ApoE-IV, facilitar el transporte del coolesterol reverso, es decir en dirección al hígado, desde los tejidosmperiféricos, hecho este que esta basado además en

situaciones como que ApoE-IV abunda mas en partículas ricas en la LCAT y PTEC, y por otra parte su abundante presencia en el tejido intersticial (Von Eckardstein A, Huan Y., et al 1995)

Los genes para las ApoA-I, los ApoC-III y los ApoA-IV, forman un cluster o grupo de genes en el cromosoma 11 región 11q23.

- **Apolipoproteína B (ApoB).** Apolipoproteína B (ApoB) es la apolipoproteína principal de los quilomicrones y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La proteína se halla en las lipoproteínas del plasma en 2 isoformas principales; ApoB-48 y ApoB-100. La primera es sintetizada exclusivamente por el intestino la segunda por el hígado. Las formas intestinales (B-48) y hepática (B-100) de ApoB son expresadas por un mismo gen y por un único proceso postranscripcional (proceso de edición del RNAm). Al gen se la ha dado la asignación al cromosoma N°2 región 2p24. Mide 42644 pbs.

Como fue señalado, la ApoB, es el principal constituyente proteico de las LDL (95%) y constituye también alrededor del 40% de la parte proteica de la VLDL y de los quilomicrones. La ApoB-100, con un peso molecular aproximado de 549.000 D.A., Es sintetizada por el hígado y se encuentra en las lipoproteínas de origen endógeno (VLDL y LDL). Se admite que la ApoB-100 es una de las proteínas más largas conocidas, que consta de una cadena única de 4536 aminoácidos y es sintetizada por el hígado. La ApoB-100 es la señal de reconocimiento de la LDL con el Receptor-LDL.

La ApoB-48, con un peso molecular aproximado de 264.000Da, es de origen intestinal y se encuentra principalmente en los quilomicrones, portando grasas de origen exógeno. La síntesis tanto de la ApoB-48, como de la apoB-100 es dirigida por el mismo gen. Estudios señalan que la composición de la ApoB-48 es la misma que la porción aminoterminal de la ApoB-100. La porción aminoterminal de ApoB-100 y ApoE, que interactúan con el receptor de las LDL, está ausente en la ApoB-

48, por lo cual esta Apoproteína no actúa como ligando al receptor LDL. Se ha señalado que la ApoB-48 es un componente indispensable para la estabilización estructural y para la emisión del quilomicrón por el enterocito.

- **Apolipoproteína C (ApoC).** El gen ha sido localizada en el cromosoma 11 región 11q23. El gen mide 3157 pbs. La ApoC, es el componente proteico principal de la VLDL y los quilomicrones, y también un constituyente menor de la HDL y la LDL. Existen tres tipos diferentes de la ApoC: La ApoC-I. Esta, consta de 57 aminoácidos y tiene un peso molecular de 6.500 DA. Es un constituyente de los quilomicrones y de las proteínas VLDL y HDL.

ApoC-II. La ApoC-II, tiene un peso molecular de 8.800 DA. y consta de 79 aminoácidos. Constituye del 5% al 10% de la proteína de la VLDL, y menos del 2% de la HDL. La ApoC-II, es un potente activador de la enzima Lipoproteinlipasa (LPL) activa a la LCAT.

La ApoC-III. Existen varias formas de ApoC-III, que difieren en el contenido molar de ácido síalico. La ApoC-III, es un componente proteico principal de la VLDL (25-30%). Su peso molecular es de 8750 y consta de 79 aminoácidos. El rol fisiológico de la ApoC-III puede estar implicado en la regulación de la aclaración de residuos de partículas lipoproteicas ricas en triglicéridos, así; ApoC-III inhibiría la Lipoproteinlipasa (LPL) y la Lipasa Hepática (HL); se señala que retrasa el catabolismo de partículas ricas en triglicéridos (Henry; Todd. James.1993; Scriver, R. C., 2001).

- **Apolipoproteínas Menores.** La ApoD, denominada algunas veces también como ApoA-III o “Apolipoproteína de Línea Fina”, es un constituyente menor de las HDL, abarcando cerca del 5% del total la lipoproteína. El gen para la ApoD, ha sido localizado en el Cromosoma, 3q26.2-qter., El gen se extiende 15289 pbs. Es una glicoproteína del peso molecular estimado de 33 Kd. La ApoD se asocia de

cerca a la enzima Lecitin:colesterol Aciltransferasa una enzima implicada en el metabolismo de las lipoproteínas. La ApoD está también presente en pequeñísimas cantidades en otras lipoproteínas. La ApoD, activa la reacción de LCAT, posiblemente sirviendo de portador específico de la Lisolectina.

4. LA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)

La Apolipoproteína E, es una de las apoproteínas principales de los remanentes de quilomicrón. Esta apoproteína se une a un receptor específico en las células del hígado y en las células periféricas. La ApoE es esencial para el catabolismo normal de las lipoproteínas ricas en triglicéridos; Quilomicrones y VLDL. El papel fisiológico de la ApoE se relaciona con la interacción y reconocimiento, como ligando de los remanentes de LDL, receptor de remanentes hepático de quilomicrones residuales y las IDL a los receptores de la LDL en la superficie celular, regular el transporte reverso del colesterol, ligando para receptores B / E, LRP. Los defectos en la apolipoproteína E dan lugar al trastorno metabólico conocido como; Disbetalipoproteinemia Familiar, o Hiperlipoproteinemia del Tipo-III (HLP-III), en la cual hay altos incrementos del colesterol y los triglicéridos plasmáticos ello a consecuencia de la separación tardía de los remanentes de quilomicrones y de las IDL, desde el plasma.

- **Estructura de la Apoproteína E.** La ApoE es una apoproteína rica en arginina, es un importante constituyente proteico de los remanentes de quilomicrón, de las VLDL, de las IDL, de las HDL y en grado menor de las LDL. La ApoE, existe en varias formas; estas pueden ser identificadas por enfoque Isoeléctrico y se designan isoformas E2, E3 y E4 (Utermann, 1987). El peso molecular de la ApoE, es de 34,2 KDa. y consta de 299 aminoácidos. Las diferencias de carga entre las diferentes isoformas de ApoE, son producidas por intercambios cisteína - arginina, en localizaciones bien caracterizadas a lo largo de la molécula (Scriver, R. C., 2001).

- **Genética de la Apolipoproteína E (ApoE) y bases genéticas del Polimorfismo.** La proteína ApoE humana es codificada por un gen único en el cromosoma 19, brazo largo región 19q13.2. Junto con los genes APOC-I, el pseudo gen APOC-I', y el gen APOC-II, el gen forma un “*cluster*” o grupo de genes en el brazo largo del Cromosoma 19. El gen tiene 3.597 pb. de largo y consta de cuatro exones y tres intrones, produce un RNAm de 1163 pb. El producto primario de la traducción de la ApoE o preproteína, es una cadena de 317 aminoácidos, cuyo péptido señal tiene una longitud de 18 aminoácidos, el cual es clivado intracelularmente para quedar conformado como un polipéptido maduro de 299 amino ácidos con un peso molecular de 34.200 Daltons. La proteína se sintetiza en varios órganos: Hígado, músculos, ovarios, Cerebro, Riñón, Glándula Adrenal, siendo el órgano de mayor síntesis el Hígado (Mahley, R. W. 1986). (Zannis, Mc, Golberg G, K, Breslow JL. 1984), (Shore B, S, 1973).

La ApoE posee una estructura secundaria con hélices alfa en un 62 por ciento, hojas beta 9 por ciento, giros beta 11 por ciento y estructuras al azar en 18 por ciento. Tiene dos dominios, uno aminoterminal de 22 kDa en los residuos 1 al 191 y un dominio carboxiterminal en los residuos 216 a 299 de 10 KDa. Estos dominios se unen por una región bisagra, ubicada entre los residuos 165-215. En la región del dominio aminoterminal se presenta el sitio de unión al receptor cercano a los residuos 136-150. En tanto que el dominio carboxiterminal es la región de unión a los lípidos (Wetterau JR, Aggerbeck LP, Rall Jr SC, Weisgraber K., 1988), (Weisgraber KH. 1990)

La ApoE es polimórfica y consta de 3 isoformas E2, E3 y E4. La biosíntesis de las isoformas para la proteína ApoE, está bajo control de tres alelos codominantes $\square 2$, $\square 3$ y $\square 4$, en un locus único en el cromosoma 19, brazo largo región 19q13.2. Las isoformas E2, E3 y E4, difieren en la secuencia en dos sitios; el residuo aminoacídico 112 (llamado el sitio *A*) y el residuo 158 (llamado el sitio *B*). En los sitios *A/B*, ApoE2, E3, y E4 contienen *cisteína/cisteína*, *cisteína/arginina*, y

arginina/arginina, respectivamente (Weisgraber et al., 1981). Las tres isoformas, E2, E3 y E4 de la apoE, definidas por enfoque isoeléctrico tienen cargas; 0, 1+, y 2+ respectivamente). La ApoE3 es el “*wildtype*” y es la isoforma más frecuente. Las variantes alélicas más comunes de la ApoE; ApoE2, ApoE3 y ApoE4, pueden ser diferenciadas por técnicas como las variantes en su punto isoeléctrico o bien técnicas de biología molecular con la utilización de endonucleasas que reconocen los puntos polimórficos y empleo posterior con amplificación por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), o por combinaciones de estas dos técnicas (Mahley, R. W. 1986).

En los individuos sanos más del 10% de la variación de los niveles del colesterol plasmático es atribuido a estos polimorfismos. Los individuos portadores del alelo APOE2 (Arg.158 □ Cis.), reportan altos niveles de la proteína ApoE y bajos niveles de colesterol plasmático; colesterol de las LDL, ApoB y lipoproteína-a (Lp-a), mientras aquellos con el alelo APOE4 (Cis 112 □ Arg), muestran un patrón contrario al expuesto. La influencia moduladora de la ApoE en los niveles de lípidos es frecuentemente un indicio para considerar posibles riesgos en la aparición de lipidemias. Así, los individuos con el alelo E4 (Cis 112 □ Arg) tienen mayor riesgo en comparación con aquellos que son portadores del alelo APOE2 (Arg 158 □ Cis). Las variantes para la proteína ApoE, también se asocian con disbetalipoproteinemia. El defecto metabólico primario en estos pacientes, obedece a una forma mutante de la proteína ApoE, que lleva a un retiro poco eficiente de los remanentes de los quilomicrones e IDL por el hígado. Una gran cantidad de pacientes con disbetalipoproteinemia, resultan ser homocigóticos para el genotipo APOE2/E2 (Arg 158 □ Cis) (Knijff, de P. 1994, Utermann, G. 1987).

- **Otras variantes raras de la ApoE.** Basados en estudios incluyendo las formas más comunes en las variantes de la ApoE; totalmente se han caracterizado 30 variantes de la proteína. Acorde con la nomenclatura aceptada para las variantes más comunes, como lo son la ApoE2, ApoE3, ApoE4, las otras ApoE se

designan acorde con la posición relativa de su punto isoeléctrico.

- **Formas polimórficas sializadas de la Apolipoproteína E.** Paralelo a la existencia del polimorfismo genético para la ApoE, que genera las isoformas alelicas mas comunes; E2, E3, y E4, existen formas polimórficas de origen no genético, que obedecen a procesos de *sialización*, postransduccional y postranslacional de la proteína ApoE. En la sialización se agrega una cadena glucocídica de ácido siálico postransduccionalmente, a la cadena polipeptídica de la ApoE, en síntesis, en el residuo aminoacídico número 93, que corresponde a un triptófano, lo cual confiere propiedades acídicas, mayor peso molecular y altera el patrón de migración electroforético normal de la proteína madura. En el plasma humano existen formas no sializadas y sializadas de la proteína, representando las primeras alrededor del 80% de la totalidad de la proteína madura. Las formas alelicas sializadas se denominan “formas menores o poco frecuentes”, se representan, como; E2s, E3s, E4s (González, M. J. 2001).

5.1. RUTAS METABÓLICAS QUE INVOLUCRAN A LA APOLIPOPROTEÍNA E

Las vías metabólicas en que está involucrada la apolipoproteína E, podrían resumirse en tres grandes categorías de procesos, dos comprometidas con el transporte, metabolismo y funciones de lípidos, en tanto que la tercera se involucra menos con este tipo de funciones. Las categorías funcionales son:

- **Redistribución de lípidos entre células diferentes órganos.** El papel de ApoE es mediar y participar en el transporte de (colesterol y otros lípidos desde los sitios de síntesis, hasta puntos distantes; células, tejidos u otros órganos en los cuales los lípidos son usados, almacenados o excretados.
- **Función de ApoE no relacionada con el transporte de lípidos.** Diversos

estudios señalan el rol de ApoE en la inhibición de la estimulación mitógena de linfocitos, por unión de ApoE a sitios específicos de la superficie de los linfocitos. Estos son roles de ApoE en inmunología que hasta ahora comienzan a comprenderse (Mahley, 1986; Todd. J., 1993; Scriver, R. C., 2001).

5.2. POLIMORFISMO DE APO E Y LA HIPERLIPOPROTEINEMIA TIPO III

En los individuos normales los remanentes de quilomicrón y las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL, son rápidamente removidas de la circulación por endocitosis en el hígado previa captación por receptores de ApoB/E y los receptores relacionados con el receptor-LDL (LRP). El retraso en el aclaramiento de estas VLDL se ha asociado a la homocigosis para la apo E2, que es una forma de apo E que no es reconocida por los receptores B/E hepáticos.

En la disbetalipoproteinemia familiar (FD) o Hiperlipoproteinemia tipo-III (HLP-III), el colesterol y los triglicéridos plasmáticos son incrementados como consecuencia del retraso en el aclaramiento de las VLDL. La acumulación de los remanentes en plasma induce la expresión de manifestaciones como xantomatosis y riesgo de padecimiento de enfermedad cardiovascular prematura. La HLP-III puede deberse ya sea a un defecto primario hereditario en el metabolismo de la apolipoproteína E, en la cual la variante E2 se une menos eficientemente al receptor. Otra causal desde la cual puede derivar la condición es un defecto en el receptor para la ApoE en el hígado y células periféricas puede también llevar a disbetalipoproteinemia. Estudios han demostrado que la isoforma E2 de la ApoE humana la cual contiene residuos de Cisteína en vez de Arginina, en ambos puntos de los sitios variables (los codones 112 y 158), se une mas pobremente y menos eficientemente a los receptores de superficie, mientras que las formas E3 y E4, se unen muy bien, esto les llevo a postular que un residuo con carga positiva es esencial en el sitio variable 158 para la unión normal del ligando al receptor. También deriva la enfermedad, cuando coexiste una causa secundaria debido a una enfermedad metabolica

como la obesidad, la diabetes el hipotiroidismo, entre otras, en estas circunstancias la condición suele aparecer. En otras circunstancias por conjunción del alelo E2, también se genera la enfermedad. Muchos de los pacientes con HLP-III, son homocigóticos para la isoforma E2. Raramente el desorden ocurre en los fenotipos heterocigotos E3/E2 o E4/E2, reafirmando así este requerimiento de la condición homocigota. La isoforma E2, muestra unión defectuosa de los remanentes y retardo en la limpieza del plasma para esos remanentes. Factores genéticos y/o ambientales adicionales se deben requerir para el desarrollo del desorden, porque solamente 1-5% de los homocigotos E2/E2 desarrollan la disbetalipoproteinemia familiar. Puesto que el defecto en este desorden implica el sistema exógeno del transporte del colesterol, el grado de hipercolesterolemia es sensible al nivel del colesterol en la dieta. Incluso en una dieta normal, el paciente puede demostrar niveles elevados de colesterol y la acumulación en el plasma de remanentes de quilomicrón, VLDL e IDL. La presencia de estas lipoproteínas en el plasma se visualiza al análisis clínico por una banda con movilidad electroforética β en lugar de pre- β , como sería lo habitual en la electroforesis de lipoproteínas y que es llamada β -VLDL. Las VLDLs en general se encuentran aumentadas, mientras que las LDL se encuentran disminuidas. Los carbohidratos inducen o exacerban la hiperlipidemia, dando por resultado variabilidad marcada en los niveles plasmáticos de triglicéridos. Esta enfermedad se manifiesta después de los 40 años.

Los xantomas típicos en esta enfermedad son los xantomas planos estriados en las palmas y pliegues interdigitales, ellos dan una coloración amarillo-naranja a las líneas de la mano, También hay xantomas tuberoeruptivos.

Hay un fuerte riesgo de desarrollar aterosclerosis. El tipo de aterosclerosis que se observa en esta enfermedad implica sobre todo los vasos de los miembros periféricos (piernas) (Davignon J, Gregg, 1998; Omim; Upston, Joanne M. 1999).

- **Fenotipos de la apolipoproteína E, hiperlipoproteinemias y enfermedad cardiovascular** La ApoE juega un papel en las anomalías de los lípidos de la

sangre y en Enfermedad Cardiovascular (ECV) en individuos La isoforma E2 muestra menos afinidad de unión ante el receptor, en un orden de alrededor de 1%, en comparación con la isoforma E3. En sujetos homocigóticos E2/2, esto resulta en una modesta acumulación de lipoproteínas ricas en colesterol, remanentes de partículas de origen intestinal y hepáticos, o de partículas β -VLDL, lo cual por sí solo no es suficiente para elevar por encima de lo normal, los triglicéridos y colesterol plasmáticos. Sin embargo aquellos individuos cuya constitución genética los predispone a ciertos padecimientos hacen que la Hiperlipoproteinemia Tipo-III, aparezca cuando el genotipo se conjuga con factores ambientales. Algunos alelos de la ApoE están implicados en la aparición de ciertas formas de hiperlipoproteinemias En los sujetos con hiperlipidemia tipo V (niveles plasmáticos altos de VLDL y de Quilomicrones) y tipo IV, se ha observado una frecuencia alta del alelo β 4. (Davignon J, Gregg, 1998; Omim; Upston, Joanne M., 1999; Utermann, Gerd. 1987).

5. ENZIMAS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las principales complejos enzimáticos participantes en el metabolismo de los lípidos, están representados en: las enzimas lipolíticas, la lipoproteína lipasa (LPL) que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL. La enzima es sintetizada en los adipocitos, células del corazón, músculo esquelético lugares estos donde normalmente es localizada. La otra enzima es la lipasa hepática (HL). Esta enzima es derivada de la misma familia de la LPL, pero posee características propias como su lugar de síntesis, que es el hígado. La acción de la HL está limitada a las membranas celulares de los hepatocitos. La función de esta enzima está relacionada con la hidrólisis de los triglicéridos de remanentes; las IDL parcialmente catabolizados, por ello desempeña una función en la conversión de IDL en LDL.

La Lecitina: Colesterol-Aciltransferasa (LCAT), normalmente la enzima está presente en el plasma humano, esta enzima cataliza la esterificación del colesterol promoviendo la transferencia de los ácidos grasos de la Lecitina al colesterol, lo que da lugar a la formación de Liolecitina y ester de colesterol. La enzima es sintetizada en el hígado y circula en el plasma asociada a la HDL, que parece ser el sustrato preferido. La enzima es activada por la ApoA-I.

La Proteína de Transferencia de Ester de Colesterol (CETP), es sintetizada principalmente en el hígado y circula en el plasma vinculado a la HDL. La CETP, media el intercambio de ésteres de colesterol de HDL, por triglicéridos de los quilomicrones o VLDL (Ginsberg, N. Henry; Todd. James.1993).

6. RECEPTORES DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

- **Receptor de las Lipoproteínas de Baja Densidad (LDLR).** El gen ha sido mapeado en el cromosoma 19 región 19p13.2., presenta una extensión de 44358 pbs. El receptor de las lipoproteínas es una glucoproteína con un peso molecular de unos 160.000 Kd., está presente en la superficie celular de casi todos los tejidos corporales. El receptor de las lipoproteínas de baja densidad se sintetiza primero como precursor de la glicoproteína 120kDa., que luego experimenta el cambio a una glicoproteína madura de 160kDa., a través de la adición covalente de una proteína 40kDa). La proteína en su estado maduro contiene 839 aminoácidos y es rica en Cisteína.

La familia del gen de receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLR) consta de proteínas superficiales de la célula implicadas en la endocitosis de ligandos específicos mediado por el receptor. Las lipoproteínas de la baja densidad (LDL) son tomadas desde la membrana de la célula e incluidas al interior dentro de los lisosomas donde se degrada la proteína y el colesterol libre se hace disponible para la represión de la enzima microsomal, 3-Hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A Reductasa (HMG-CoA reductasa), este paso limita la síntesis del colesterol endógeno, y estimula la síntesis del éster del colesterol. Se ha definido la participación significativa del receptor en la regulación del metabolismo intracelular y corporal del colesterol. Los estudios han demostrado que el colesterol ingresado a la célula por acción del receptor sobre las LDL, regula la síntesis celular interna de nuevo colesterol, y la captación de más colesterol desde las LDL plasmáticas, mecanismo este que es mediado por la disponibilidad de los receptores de la membrana celular. Estas vías reguladoras de retroalimentación permiten que la célula conserve la homeostasis del colesterol. Con base en lo expuesto, la tardanza o captación pronta de colesterol plasmático vendrá determinada por disponibilidad de receptores de LDL, a su vez la presencia de ellos en la membrana vendrá regulado por el colesterol captado, y finalmente el colesterol captado por la

célula auto regulará la biosíntesis interna de más colesterol. De esta manera queda evidente el mecanismo como el colesterol en el plasma se puede incrementar en forma extraordinaria.

Todo el proceso está enmarcado como un típico caso de retroalimentación. Las mutaciones del gen causan el desorden dominante autosómico, conocido como Hipercolesterolemia familiar. Estas investigaciones adelantadas por Michael Brown y Joseph Goldstein, quienes demostraron que el receptor de LDL está sometido a un mecanismo de regulación tipo "*feedback*" niveles de colesterol alto libres en el hígado inhiben la expresión del gen del receptor. Cuando se incuban fibroblastos en un medio conteniendo LDL, disminuye la capacidad de las células de unir LDL debido a que disminuye el número de receptores en la superficie celular. Cuando el medio que baña las células es pobre en colesterol, se activa la HMG-CoA reductasa, la cual es dependiente de las concentraciones de colesterol, y por otra parte se incrementa el número de receptores, con el propósito de autoregular el colesterol celular. (Brown, M.S., Goldstein, J.L. 1983), (Franke, U., et al 1984).

- **Receptor de las Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDLR).** El gen se ha asignado al cromosoma 9 región 9p24., presenta una extensión de 32682 pbs., el gen del VLDLR contiene diecinueve exones. La organización de los exones - intrones del gen es casi idéntica a la del gen del LDLR, a excepción de un exón adicional que codifica una repetición adicional en el dominio obligatorio del ligando del receptor de VLDL. El receptor de VLDL tiene una especificidad de ligando y una distribución, muy específica y diferente de las del receptor de las LDL. El VLDLR es una proteína madura de 846 aminoácidos, precedida por un péptido señal de 27 residuos, presenta además una región en el dominio citoplásmico, que potencialmente sirve como señal para arracimar el VLDLR en hoyos revestidos. El gen se expresa altamente en corazón, músculo y tejido adiposo, que son activos en metabolismo de ácidos grasos; no se encuentra ninguna expresión en hígado (Sakai, J., et al 1994)

- **Receptor Relacionado con las Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (LRP8 o APOER2).** El gen está ubicado en el cromosoma 1 región 1p34 presenta una extensión de 82710 pbs. Este gene codifica para el receptor de la Apolipoproteína E, el gen es miembro de la familia del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDLR). Se ha divulgado que el gen APOER2 contiene diecinueve exones y abarca aproximadamente 60Kb. Los empalmes alternativos generan las formas múltiples de la proteína del receptor con diversos números de repeticiones ricas en cisteína en el dominio de unión al ligando. La proteína consta de 963 aminoácidos y contiene una secuencia señal acídica de 41 aminoácidos y cinco dominios funcionales que se asemejan a los de las LDLR y VLDLR (Myklebost O, et al .1989), (Kim DH, et al 1997).

7. METABOLISMO PLASMÁTICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

La función principal de las lipoproteínas plasmáticas es el transporte de los triglicéridos (TAG) y del colesterol exógeno, desde el intestino o del hígado, hasta los lugares de almacenamiento y utilización como fuente de energía. Este transporte se realiza en sentido contrario, desde los tejidos periféricos hasta el hígado, para el colesterol.

Los triglicéridos y el colesterol se transportan en el plasma en forma de partículas lipoproteicas ricas en triglicéridos (Quilomicrones y VLDL), que suministran ácidos grasos a los tejidos para requerimientos energéticos y el almacenamiento. La grasa exógena de la dieta es transportada desde su lugar de absorción intestinal en forma de quilomicrones. Los triglicéridos endógenamente sintetizados son transportados desde el hígado en las VLDL. Atendiendo al origen o procedencia de los lípidos plasmáticos; sean de procedencia endógena o exógena, encontraremos dos mecanismos de transporte y procesos bien diferenciados: el *transporte de lípidos exógenos* y el *transporte de lípidos endógenos* Ginsberg, N. H.; Scriver, R. C., 2001

- **Transporte de Lípidos Exógenos.** Son los lípidos que provienen de la dieta. Luego de una comida rica en grasas triglicéridos y colesterol, las células del intestino delgado absorben dichos lípidos en forma de ácidos grasos y colesterol. En el interior de la mucosa se produce la re-esterificación de los ácidos grasos en triglicéridos y el colesterol en ester de colesterol. Estos lípidos hidrófobos son incorporados en el núcleo central de los quilomicrones en formación. La capa superficial del quilomicron está hecha de fosfolípidos, colesterol libre, ApoB-48, y ApoA -I, A-II y A-IV. La presencia de la ApoB-48 es necesaria para la producción del quilomicron, desde el enterocito. El quilomicron partícula grasa, y 90% de su peso está compuesto por TAG, por lo cual su densidad es menor que la del agua. Luego de emitido desde los enterocitos, los quilomicrones circulan por el sistema

linfático, hasta que llegan a la vena cava superior, por el conducto torácico. Luego de ingresar al tejido linfático para luego pasar hasta el plasma, allí pasan por una serie de cambios fisicoquímicos y metabólicos. En primer lugar incorporan en su estructura la ApoC-II, la cual activa la Lipoproteína lipasa (LPL), cuando los quilomicrones interactúan con esta enzima en las superficies internas de las células endoteliales capilares, dentro del tejido vascular, tejido muscular; esta interacción inicia la hidrólisis de los TAG de la porción periférica de la lipoproteína. La falta de la LPL, hace que no se produzca la lipólisis de los TAG de los quilomicrones, con lo cual estas partículas cargadas con TAG abundan en el plasma, entonces surge la condición conocida como Hiperlipoproteinemia Tipo-I, por acumulación de Triglicéridos en plasma. En el curso de estos eventos la apoproteína ApoC-III es agregada a la superficie de los quilomicrones y puede modular la hidrólisis de los TAG gracias a su capacidad de inhibir la actividad de la LPL. ApoE también es incorporado como un componente de la superficie de los quilomicrones incluso más tarde que ApoC-II y ApoC-III, después que se haya hidrolizado gran parte de la porción central o núcleo de TAG. La ApoE interviene en forma determinante en el metabolismo de la partícula residual llamada remanente de quilomicron. La ApoE, interactúa con receptores en los hepatocitos (los LRP) con lo cual es retirado rápidamente el remanente desde la circulación por dichas células.

Sujetos con carencia de ApoE, o isoformas defectuosas de la apoproteína, acumulan restos de quilomicrones en exceso en el plasma. La ApoB-48 no interviene decisivamente en la depuración de los restos de quilomicrones. La presentación de estas apolipoproteínas en los quilomicrones es parte del reciclar continuo de proteínas y lípidos entre HDL y lipoproteínas ricas en TAG (quilomicrones y VLDL). De este modo, inicialmente ApoC-II, ApoC-III y ApoE, junto con colesterol y fosfolípidos. Son transferidas desde HDL a la superficie de los quilomicrones recién secretados. Después que se ha producido notable hidrólisis de TAG, los restos de quilomicrones que quedan, tienen abundancia relativa de éster de colesterol (de origen alimentario y de éster de colesterol proveniente de las HDL).

- **Transporte de Lípidos Endógenos.** Como fue mencionado el transporte de lípidos endógenos, se encarga de llevar dichas sustancias desde el hígado a los tejidos periféricos, y también del desplazamiento contrario. Con base en estas dos funciones diferentes y las características estructurales de las lipoproteínas que intervienen, puede dividirse en dos sistemas: el sistema de las apolipoproteínas ApoB-100 (VLDL, IDL, LDL) y el sistema de similar de ApoA-I (HDL).

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), son ensambladas y secretadas por hepatocitos. Los TAG sintetizados son los ácidos grasos que han sido captados desde el plasma o recién sintetizados en el hígado, y el colesterol, sintetizado a partir del acetato, o que llega del hígado llevado por los restos de los quilomicrones, son empacados junto con ApoB-100 y fosfolípidos, para generar VLDL. Las Apolipoproteínas ApoC-I, C-II, C-III y ApoE, que también están en VLDL, se agregan más bien después que la VLDL penetra al plasma.

El tamaño de la VLDL, depende en gran parte de la cantidad de TAG disponible y sintetizado en el hígado. Una VLDL grande revela actividad biosintética intensa de TAG por parte del hígado. En situaciones en que disminuye la disponibilidad de TAG, pero no de colesterol, el hígado puede secretar partículas similares a IDL o LDL. Una vez que las VLDL están en el plasma, interactúan con la LPL en una forma semejante a como lo hacen los quilomicrones. En la interacción mencionada son transformadas en remanentes, por procesos metabólicos. También se ha utilizado el término resto de VLDL, para describir este producto del catabolismo de TAG de las VLDL, y sugerir una correspondencia con el sistema del metabolismo de los quilomicrones. El catabolismo de las VLDL, a diferencia de los quilomicrones, culmina en la eliminación de algunas partículas restos VLDL, desde el plasma, otras serán metabolizadas hasta IDL o LDL. Con lo cual se afirma que en su metabolismo algunas VLDL hacen transito completo hasta LDL, pasando por IDL. Al parecer la actividad de LPL, es necesaria para la función normal de los eventos hidrolíticos desde VLDL a IDL y a LDL. Los individuos que no poseen LPL,

no producen LDL normal. La Trigliceridolipasa de hígado (HTGL) o Lipasa hepática (HL), también es crucial para la conversión de partículas IDL en LDL, las personas con deficiencia de la HL, acumulan IDL en el plasma.

Como en el caso de los quilomicrones, ApoE es también importante para la normal y eficaz eliminación de las partículas VLDL e IDL desde la circulación, a través de la captación por el hígado, en sujetos con carencia de ApoE o que son homocigotos para la isoforma mutante ApoE2, la cual no liga al receptor-LDL, se acumula IDL en el plasma. Formada la LDL, ApoB es la única proteína en la superficie de la partícula. La LDL en el plasma es captada por la actividad de los receptores de LDL. El 40-60% de LDL plasmática es captada principalmente por el hígado, y esta captación se hace por receptores LDL presentes en el hígado. Otros tejidos también captan LDL; como las glándulas adrenales, ovarios que concentran receptores LDL. Otro tanto de las LDL, entre 20% - 30% son captadas por receptores de los macrófagos (*Scavenger Receptor SR-A*), (Ginsberg, N. H.; Todd. J., 1993).

8. PAPEL DE LOS LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN LA ATEROGÉNESIS

El término arterioesclerosis procede de Lobstein, 1833, dado en principio al endurecimiento y pérdida de la elasticidad arterial sin estenosis significativamente su luz, sino que propendería a su dilatación y elongación, con los consiguientes depósitos lipídicos en la íntima arterial, que unido a otros procesos con lesiones complejas formarían la aterosclerosis.

- **Aterogénesis.** La Aterogenesis humana es un proceso patológico de origen multifactorial, compuesto de 2 fenómenos interrelacionados: la aterosclerosis, acumulación focal lipídica intracelular y extracelular, con formación de células espumosas y reacción inflamatoria, y la esclerosis, endurecimiento cicatrizal de la pared arterial, caracterizado por el aumento de miocitos, distrofia de la matriz extracelular, calcificación y necrobiosis con mayor infiltración inflamatoria. La evolución aterosclerótica es lenta, ya que comienza con el nacimiento, hasta desarrollar su lesión fundamental que es la placa de ateroma, (PACCAF, 2003), (Libby P. 1996) dada esta por una íntima arterial lesionada, acúmulos focales de lípidos especialmente lipoproteínas que contienen colesterol (sobre todo esterificado) entre el 65 y 85 % fosfolípidos, y triglicéridos en menor grado; también contienen carbohidratos complejos, sangre y sus productos, tejidos fibrosos y calcio. Dentro de la célula de músculo liso hay también conglomerados de células espumosas (lesión patognomónica de la Aterosclerosis). (PACCAF, 2003), (Liu ML, et al. 2002), (Berneis K, Krauss RM. 2002), En síntesis, la secuencia temporal de procesos que conducen al desarrollo aterosclerótico podría ser como sigue: disfunción endotelial con aumento de permeabilidad a las lipoproteínas, un exagerado ingreso del colesterol LDL en región sub-intimal, con captación de algunas moléculas de LDL en la matriz extracelular, oxidación de la LDL por especies reactivas de oxígeno y formación de LDL (modificadas) y vesículas, así estimulan a las células para que generen moléculas de adhesión a los monocitos

(factor de diferenciación de los monocitos), e inmunoglobulinas de adhesión como el *Vcam1* (moléculas de adhesión de las células vasculares) y *Mcp1* (atrayentes de monocitos), etc. Los monocitos son atraídos e inmovilizados en el endotelio e ingresan a la región subendotelial por diapédesis, ayudados por las fuerzas de tensión que desagregan las uniones intercelulares; así, los monocitos intraparietales se convierten en macrófagos que captan LDL vía receptores atípicos, y una vez cebados se convierten en células espumosas, las que intentan llegar nuevamente al torrente sanguíneo abriéndose camino con sustancias histolíticas (sub productos celulares), que desgarran el endotelio (colagenasas, elastasas, especies reactivas de oxígeno). Estas células espumosas secretan moléculas químio-atrayentes de monocitos, además de factores de crecimiento de las plaquetas (PDGF) que estimulan la migración, el crecimiento miocítico y la distrofia extracelular, así como sustancias prooxidantes que oxidan aun más las LDL y las atrapan. Este endotelio desnudo agrega más plaquetas y favorece la entrada de monocitos, los macrófagos mueren y su contenido lipídico queda en el espesor de la pared, con la consiguiente reacción inflamatoria y acúmulos de detritus, aparte de la reacción mitógena más la incorporación de calcio y células inflamatorias, y todo ello nos conllevaría al aumento de la placa ateromatosa, que al estar cargadas de lípidos se transforma a posteriori en lesiones viejas con fibras cicatrizales, que se pueden romper y dar origen a un trombo, que se incorpora a la placa o crece hacia la luz del vaso y lo ocluye por fibrosis. (Clair, RW. 1997), (Xu, XP, et al. 1999). Las lesiones iniciales aterósicas pueden ser reversibles, pero las cicatrices fibróticas difícilmente lo sean. La placa fibrolipídica es la verdadera lesión aterosclerosa, compuesta de acumulación lipídica y formación fibrosclerosa.

9. LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS Y LOS PROCESOS ATEROMATOSOS.

Los lípidos (fosfolípidos, triglicéridos y colesterol), al no ser solubles en un medio acuoso como el plasma, se unen a proteínas específicas (apoproteínas) para formar las lipoproteínas y ser transportados en sangre. Dentro de las apolipoproteínas se destacan la apo A-I, asociada a la HDL cuyo sitio de síntesis es el hígado y el intestino, y su función principal es la de activador de la enzima lecitin colesterol acetil transferasa (LCAT) y el transporte reverso de colesterol; la apo B-48, sintetizada en el intestino, se asocia a los quilomicrones para aumentar su secreción y ligar a receptores específicos; la apo E-2,4, sintetizada en el hígado, cuya función principal es también ligando a los receptores y se asocia a quilomicrones, a la HDL y a VLDL; por su parte, la apo B-100, se asocia a lipoproteínas de baja, muy baja e intermedia densidad (VLDL, LDL, IDL), actúa también ligando receptores y en la secreción de VLDL, y se sintetiza en el hígado; finalmente, la apo C-I que se asocia a quilomicrones, HDL y VLDL, también sintetizada en el hígado, actúa como cofactor de la lecitin colesterol acil transferasa (LCAT). (Wood D, et al 1998), (Liu ML, et al. 2002), (Berneis, K, et al 2002).

- **Las Defensas Antioxidantes.** Los organismos aerobios disponen de una batería de defensas antioxidantes, para protegerse frente a la producción de oxirradicales. Un antioxidante puede definirse como cualquier sustancia que presente a bajas concentraciones comparadas con las del sustrato, retrasa significativamente o previene la oxidación de dicho sustrato. El término "sustrato oxidable" incluye todo tipo de biomoléculas: glúcidos, lípidos, proteínas y DNA (Halliwell, B et al 1989).

Esencialmente, las defensas antioxidantes, se dividen en dos grandes grupos: los enzimáticos y los no enzimáticos:

- 1) Los enzimáticos están presentes en el organismo de los seres vivos y protegen frente a los RSOs producidos durante el metabolismo. Dentro de éstos, tenemos 3

principales: la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPX).

La SOD, cataliza la dismutación del anión superóxido, originando peróxido de hidrógeno. Existen distintas formas, dependiendo del metal del centro catalítico: Cu/Zn, Cu-SOD citosólica, la Mn-SOD mitocondrial y la EC-SOD extracelular de procariotes. (Fridovich, I. 1975).

La CAT es una enzima tetramérica que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua. Está presente en la mayoría de las células eucariotas, localizándose a nivel de los peroxisomas.

Por último, está la GPX, que también contribuye a la eliminación del peróxido de hidrógeno pero, a diferencia de la CAT, que usa el peróxido de hidrógeno como dador de electrones, utiliza el glutatión reducido. Existen dos formas: la selenio dependiente y la selenio independiente y, en vertebrados, se encuentran en el citosol y en las mitocondrias (Fridovich, I. 1975). Además, está la glutatión reductasa, que se encarga de mantener la proporción GSH/GSSG.

Los antioxidantes, no enzimáticos están *presentes en* la dieta ingerida por los seres vivos, sobre todo en las frutas y verduras. Sus principales características radica en que son sustancias capaces de neutralizar un único radical libre por molécula (cazadores estequiométricos), actúan a concentraciones elevadas.

Un primer grupo de antioxidantes no enzimáticos lo constituyen moléculas reductoras de pequeño tamaño e hidrosoluble. Dentro de ellas tenemos al glutatión reducido y el ascorbato o vitamina C. Pueden actuar tanto como pro o antioxidantes. Así pueden autooxidarse, especialmente en presencia de metales, para producir RSOs. Al ser hidrofílicos, no son efectivos, frente a la peroxidación lipídica (Kappus H. Y. et al 1981).

Los compuestos fenólicos pueden romper la cadena de reacciones por atrapamiento de radicales con la formación de productos no radicales estables y radicales feroxil, los cuales son relativamente no reactivos. Dentro de los agentes reductores de la vitamina E se han descrito, principalmente, el ascorbato y el glutatión. Por análisis y estudios de regeneración de tocoferol, se reveló que el ascorbato regenera la vitamina E por una vía no enzimática, mientras que el glutatión utiliza una vía enzimática. Se ha sugerido que la interacción con la vitamina C ocurre entre moléculas solubles en agua y lípidos de las membranas en la interfase membrana-citosol. En las membranas mitocondriales el radical tocoferoxil puede también ser reducido por un sistema enzimático ligado a la cadena de transporte de electrones, en el cual el $\text{NADH}+\text{H}^+$, succinato o citocromo c reducido se oxidan para dar TF. (Burton GW., et al 1981), (Chan AC. 1994).

Un segundo grupo de antioxidantes no enzimáticos son las vitaminas liposolubles. Aquí están el α -Tocoferol o vitamina E, que es capaz de neutralizar las reacciones, en cadena producidas por los radicales hidroperoxilo durante la peroxidación lipídica y el α -caroteno, que ofrece una protección eficaz frente al oxígeno singlet (Kappus H. Y. et al 1981), (Montero, M 1999).

10. HIPERLIPIDEMIAS EN NIÑOS

Los estudios adelantados han podido documentar la relación entre las isoforma E2 y E3 de la apoE y la aparición de algunas hiperlipidemias, sin embargo, los estudios sobre la ApoE, en la población infantil son escasos y con resultados variables en función de la edad y sexo (Sanz, A. Bercedo, 1998), (Estévez, D. Maria. 2001), (Sary, H., 2000).

Estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre niveles de colesterol en la edad infantil y lipidemias en la vida adulta, además se ha encontrado relación entre las lesiones preateromatosas en las edades juveniles y la presencia de diversos factores generadores de riesgo cardiovascular. (Celaya, J. Rodríguez, A., et al. 2007), (Marturet, A. Maria del R. 20001), (Ruiz J. M. Á. 2003). Existe el interés entre las autoridades de la salud y comunidaes academicas, por comprender en detalles el curso de la evolución temprana de la aterosclerosis, los niveles lipídicos elevados en la población infantil y aparición de hipercolesterolemia en la vida del adulto por ello el interés por detectar y tratar precozmente a los niños con hipercolesterolemia, con la finalidad de atenuar o evitar la evolución de la enfermedad cardiovascular en la vida adulta. (Sanz, A. Bercedo, 1998; Estévez, D. Maria. 2001; Sary, H., 2000).

11. ASPECTOS NUTRICIONALES DEL ACEITE DE PALMA

Dentro de las fuentes vegetales de lípidos a la alimentación, el aceite de palma ocupa el segundo lugar en producción y consumo a nivel mundial. Importantes efectos se le han atribuido al consumo de aceites de palma sobre la salud humana. El aceite de palma es obtenido de la palma de aceite *Elaeis guineensis jac.*, es fácilmente digerible, asimilable y aprovechable y es una fuente importante de energía y micronutrientes, tales como vitamina E y carotenos (Keat et al. 1999; FAO/OMS 1997). Es extraído del mesocarpio del fruto de la palma de aceite. Del aceite de palma se obtienen dos fracciones: la *oleína* (fracción líquida) y la *estearina* (fracción sólida), cada una de ellas con propiedades y usos alimenticios diferentes (Estudio FAO/OMS, 1997). Entre las fuentes vegetales de lípidos para la alimentación, el aceite de palma ocupa un lugar destacado a nivel mundial por los efectos beneficios brindados en bien de la salud humana. El aceite de palma podría clasificarse como insaturado ya que presenta una composición ideal de ácidos grasos con una relación de insaturados (AGI) / saturados (AGS) de 1 : 1, ya que contiene 35 - 40% de AGS, 30,5 – 17,5% de AGI . Al igual que otros aceites vegetales, el aceite de palma no contiene colesterol, ni ácidos grasos trans (FAO/OMS, 1997; Aguilera, C. M., 2001; Baracaldo, C. M., 2000a, 200b).

El aceite crudo de palma contiene de 600 a 1.000 ppm de vitamina E, resultado de una mezcla de Tocoferoles (T) y Tocotrienoles (T₃) siendo más abundantes éstos últimos. El aceite crudo de palma extraído desde la fruta de la palma *Elaeis guineensis*, contiene gran cantidad de tocotrienol muy por encima del orden de los 800 mg/kg, principalmente consistente en γ -tocotrienol y α -tocotrienol. (FAO/OMS 1997; Cottrel 1991). Entre las funciones de los tocotrienoles (T₃) se mencionan: intervenir en la mejora de la función inmunitaria, intervenir en la reparación de las membranas, participar en la regulación de la biosíntesis del colesterol por disminución de la acción de la HMG CoA reductasa (Pearce et al 1992, Pearce et al 1994). A los tocoferoles también se les ha atribuido intervenir en la formación de

prostaciclina para inhibir la agregación plaquetaria y con ello la posible formación de trombos (Chandan K. S. Savita 2006), (Chandan, K. S., Savita, K., Sashawati, R. 2006). Se ha asociado la utilización de Suplementos de Tocotrienoles con inhibición del crecimiento de células cancerosas, particularmente de seno, así como a reparación del daño debido a la exposición a la luz UV y otros agentes ambientales. Parece que inhiben la acción de la proteína Kinasa-C (PKC), enzima que está involucrada en la liberación de la especie reactiva del oxígeno. Evidencias han demostrado que en diabéticos los altos niveles de glucosa, producen el Diaciglicerol (DAG) que activa a la proteinasa K, la cual a su vez induce a la NADP(H) oxidasa a la producción de las especies reactivas ROS, lo que en últimas acelera el proceso aterosclerótico en los pacientes diabéticos (Rask-Madsen C., et al 2005).

Los Tocotrienoles también median la protección contra la oxidación inducida por la liberación del Oxido nítrico (NO), agente liberado por macrófagos, junto con el oxígeno activo para formar el Peróxido de nitrato durante las reacciones inflamatorias inducidas en la oxidación de los lípidos (Jialal., et al 1992). Este estudio parece demostrar que bajos niveles de Tocotrienoles podrían predisponer a aterosclerosis, por tanto la ingesta de estos brindan rol protector contra la aparición de enfermedades cardiovasculares (Jialal, et al. 1992). Otros estudios realizados tanto in vitro como in vivo han demostrado la reducción de la oxidación de las LDL por parte de los Tocotrienoles (Jialal. 1995b, Jialal. 2001a). Dietas suplementadas con Tocotrienoles disminuyen los F2-isoprostanos y la aterogénesis en ratones deficientes en vitamina E, efecto este que también ha sido comprobado en humanos con Diabetes e Hipercolesterolemia (Azzi, A., 2001; Jialal, I., 2001a y 1995b).

La tabla Numero uno a continuación muestra las concentraciones en partes por millón de tocoferoles y tocotrienoles para diferentes muestras de lípidos y grasa de uso doméstico.

Tabla 1. Concentraciones de Tocoferoles y Tocotrienoles en las Grasas, Determinado por HPLC*

GRASAS	TOCOFEROLES			TOCOTRIENOLES		
	P.P.M.			P.P.M.		
	A	β + γ	Δ	A	β + γ	Δ
MANTECA	2	4	0	0	0	0
ACEITE	92	0	0	277	469	64
PALMA RBD						
ACEITE	201	11	17	240	849	101
ROJO PALMA						
HIBRIDA						
GIRASOL	456	36	23	22	7	7
SOYA	96	894	640	0	0	0

*Corredor et al 2006.

12. OBJETIVOS

13.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la diferencia en concentración de tocotrienoles sobre los diferentes lípidos sanguíneos de niños a los que se les ha suministrado raciones alimenticias de galletas diarias preparadas con aceite crudo rojo de palma o con aceite de palma refinado y relacionar dicho efecto con los genotipos de la apoproteína E.

13.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los valores de los lípidos plasmáticos en los grupos de niños antes y después de recibir los alimentos preparados con los aceites de palma y correlacionarlo con los perfiles genéticos en los sujetos muestreados
- Establecer el efecto del aceite de palma rojo crudo, más rico en Tocotrienoles, y del aceite de palma refinado, que ha perdido tocotrienoles durante el proceso de refinación, sobre los lípidos y lipoproteínas plasmáticas en la muestra de niños en el estudio.
- Correlacionar las variaciones en las medidas del IMC en los niños con sus perfiles lipídicos y los consumos de raciones alimenticias de galletas preparadas con aceite crudo rojo de palma o con aceite de palma refinado
- Correlacionar las variaciones en las medidas del IMC en los niños con sus perfiles genéticos para la ApoE y los consumos de raciones alimenticias de galletas preparadas con aceite crudo rojo de palma o con aceite de palma refinado

13. METODOLOGÍA

El proyecto fue realizado en las siguientes etapas:

Primera etapa del proyecto. En esta etapa se caracterizaron, desarrollaron y evaluaron los alimentos preparados con el aceite de palma crudo rojo (APCR) y con aceite de palma blanqueado, refinado y desodorizado (APR). El producto elaborado fue una galleta fabricada por la firma NOEL S. A.®, mediante protocolo elaborado por CENIPALMA, con la colaboración de la carrera de nutrición y dietética de la Pontificia Universidad Javeriana. Para lo anterior se empleó un método de cocción que preservara el contenido de las vitaminas del aceite.

Tabla 2. Composición nutricional de la galleta suministrada preparada con aceite de palma crudo rojo

PESO TOTAL DE LA GALLETA	6 GRAMOS
CONTENIDO EN ACEITE	1GRAMO ≈ 3,1ml*
CONTENIDO EN GRASA	1,0%
CONTENIDO EN COLESTEROL	0,36%
CONTENIDO EN CARBOHIDRATOS	1,2%
CONTENIDO APROX. EN Vit. E	≈ 3,0mg. (4,47IU)**

*Contenido en tocoferoles en el aceite de palma; 600-1000ppm de Vitamina E mezcla de Tocoferoles y Tocotrienoles.

**1IU = 0,67mg.

Según la OMS un niño de 2-4 años requiere del 10% en calorías en el total de la dieta, 60% en Carbohidratos y 39% en Grasas. En promedio el niño de 2-4 años requiere diario de 1496 calorías y 24gr. en proteínas.

- **Procedencia de los niños.** Se procedió a la identificación de la población para aplicación del proyecto, implementación del formato de consentimiento.

La muestra total 95 niños, fue seleccionada al azar de una población de niños, desde una base de datos de los Hogares Comunitarios del Bienestar Familiar, ubicados en los sectores de la localidad de Suba de la ciudad de Bogotá. La muestra conformada por 95 niños, con rangos de edades entre 2 a 5 años, promedio de edad de 3,3 años o ~40,8 meses, en el grupo total. Entre el grupo estudio los niños registraron un promedio de edad de 3,5 años (~42 meses); mientras que en el grupo control el promedio fue de 3,2 años (~39,6 meses). La muestra total fue dividida en dos grupos; uno experimental; grupo al cual se le suministro alimentos preparados con aceite de palma crudo rojo (**APCR**), conformado por 48 niños (58.3%) y el grupo control al cual le fueron suministrados alimentos preparados con aceite de palma refinado (**APR**), conformado por 47 infantes (41.7).

- **Duración del estudio.** Durante 3 meses (de lunes a viernes), los 95 niños participantes del proyecto se les realizo una intervención dietaria, la cual se les suministro en las horas del descanso, con los refrigerios en los hogares comunitarios. El suministro de la ración alimentaria fue en forma diferencial, así; los del grupo APCR (n=48), recibieron una galleta horneada con aceite crudo rojo de palma. El otro subgrupo APR (n=47), recibieron una galleta preparada con aceite de palma blanqueado, refinado y desodorizado.

Segunda etapa.

En esta etapa se hicieron las valoraciones siguientes:

- Las encuestas demográficas para determinar los estratos socio económicos y nivel educativo
- Valoración antropométrica y nutricional
- Indicadores bioquímicos de CT, C-LDL, TG, C-HDL, al inicio y final de la intervención dietaria.

Determinación de medidas del índice de IMC. Se consideraran en el estudio las valoraciones del IMC en los niños, como una estimación de su estado nutricional, del crecimiento, desarrollo de la muestra de niños.

Se determinaron entre otras las mediciones siguientes para calcular y estimar el IMC:

- **Peso/Talla.** Que mide los efectos de un bajo consumo de alimentos en un periodo de tiempo
- **Peso/Edad.** Es una medida más global, también brinda datos sobre el estado nutricional y desarrollo
- **Talla/Edad.** Mide los efectos del bajo consumo de alimentos en un periodo de tiempo, puede dar indicio de desnutrición crónica

CATEGORIZACION PARA EL INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

La clasificación del indicador peso para la talla se efectuara por el método de las desviaciones estándar, conforme a las siguientes categorías establecidas y puntos de corte:

INDICADOR DE PESO/TALLA Y PESO/EDAD:

Exceso	> + 2DE
Normal	Entre -1DE y +2DE
Riesgo leve	Entre -1ADE y -2DE
Riesgo moderado	Entre -2DE y -3DE
Riesgo severo	< -3DS

INDICADOR TALLA/EDAD:

Normal	> - 1DE
Riesgo leve	< - 1 DE y ≥ -2DE
Riesgo medio	< - 2DE y ≥ -DE
Riesgo alto	< - 3DS

Las categorías riesgo medio y alto son definidas internacionalmente como estados de desnutrición en el sujeto.

Para realizar el correspondiente análisis y procesamiento de datos e información se consideraran las siguientes categorías o puntos de corte en el parámetro del IMC:

Puntos de corte para el IMC

Tabla 3. Valores referenciales para el IMC*.

CATEGORIAS	CLASIFICACION
> 95	Obesidad
85 a 95	Sobre peso
15 a 85	Peso normal
5 a 15	Deficiencia crónica de energía
< 5	Deficiencia severa de energía

*Referencias-IMC. Centro de Control de Enfermedades (CDC). USA.

Determinación del perfil lipídico. Col-T, C-HDL y TG. Se determinaron los indicadores bioquímicos como el CT, el colesterol-LDL, el colesterol-HDL y los Triglicéridos, al inicio y al final de la intervención dietaria, por los métodos enzimáticos colorimétricos (Será-Pak de laboratorios de Bayer S.A®).

Las muestras sanguíneas se tomaron mediante venipunción con agujas múltiples y tubos secos Venoject, evitando la extasis venosa.

Colesterol Total

Técnica: Kloses y Shumberger.

Los esteres de colesterol son hidrolizados por el colesterol ester hidrolasa a colesterol libre y acidos grasos. El colesterol libre producido or esta reacción es es oxidado por la colesterol osidasa a delta colestenoa y peróxido de hidrogeno; este en presencia de peroxidasa, oxida el cromógeno (4-minofenazona/acido 2-hidroxifeenilacetico) a un compuesto de color rojo (Pirazolidinona), el cual es directamente proporcional a la cantidad de colesterol presente en la muestra.

Colesterol ldl.

Técnica de Friedewald.

Se obtuvo indirectamente utilizando la fórmula ideada por Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{CT} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL}) * \text{Trigliceridos}/5$$

Las muestras se determinaron por duplicado utilizando una metodología automatizada en el instrumento Selectra Vitalab (Merck ®).

Trigliceridos

Técnica: Wahlefeld A.W.

El glicerol proveniente de la hidrólisis de los triglicéridos por las lipoproteínlipasa es convertido por la glicerolquinasa en glicerol 3-fosfato, el cual es oxidado por la glicerofosfato oxidasa a dihidrixiacetona fosfato y a peróxido de hidrogeno que oxida el cromógeno (acido 3,5-dicloro 2-hidroxibenzenesulfonico/ 4-aminofenazona) para obtener un compuesto de color rojo (Benzoquinona imino fenazona) que es directamente proporcional a la cantidad de triglicéridos en la muestra.

Colesterol-HDL.

Las HDL-C, son separadas de los quilomicrones, VLDL y LDL mediante separación selectiva utilizando ácido fosotungstico, cloruro de magnesio, adicionado al suero o al plasma. Después de centrifugar se determina el colesterol contenido en las HDL del sobrenadante, el cual se valora por el método de colesterol descrito anteriormente.

Como control de calidad se usaron sueros normales y anormales Sera-Chek de concentración conocida de la firma comercial de la casa de los laboratorio Bayer S.A. ®

Por igual para cada uno de los parámetros de perfil lipídico (CT, CT-LDL, CT-LDL, CT-HDL y los TG), considerados en el estudio se establecieron los puntos de corte o referenciales, tomados para la ejecución del estudio, estos valores son definidos a continuación en la siguiente tabla (tabla N 4):

Puntos de cortes para los parámetros de perfil lipídico

Tabla 4. Valores Referenciales para el Parámetros de Perfil Lipidico.

N	95	Valor de Referencia
EDAD (años)	3,3	-
Colesterol total (mg/dl)	146,5	≤ 165 (mg/dl)
C-LDL (mg/dl)	92,8	≤ 110 (mg/dl)
C-HDL (mg/dl)	37,4	≥ 35 (mg/dl)
Triglicéridos (mg/dl)	88,5	≤ 150 (mg/dl)

Genotipificación de los niños del estudio

- a) Procesamiento de muestras sanguíneas para extracción del ADN
- b) Extracción del ADN de las muestras sanguíneas
- c) Cuantificación y valoración de la calidad del ADN extraído
- d) Procedimiento de amplificación mediante la técnica de la PCR
- e) Genotipificación del producto amplificado
- f) Análisis, de resultados, procesamiento estadístico

Tercera etapa: procesamiento de las muestras sanguíneas.

Procedimiento de Extracción del DNA genómico. El DNA genómico fue extraído a partir de los leucocitos de sangre periférica. Los glóbulos rojos fueron lisados con un buffer T10E10 (Tris 10 mM, EDTA 10 mM). Después de centrifugación a 3000 rpm por 15 minutos, el sedimento conteniendo los leucocitos fue disuelto en el buffer T10E10 y digerido con proteinasa K de 5-12 horas a 37°C. Luego de este procedimiento las proteínas se aislaron por la técnica del Salting –out (Miller S. y col., 1988). El DNA fue precipitado en etanol absoluto frío y disuelto en buffer TE.

Verificación, cuantificación y visualización del ADN extraído. Lo cual tiene como finalidad la calidad en cuanto apureza, su alto peso molecular, por medio de técnicas espectrofotométricas y corrido en gel de Agarosa al 1%. La cuantificación de la concentración de DNA de las muestras se efectuó mediante la técnica de espectrofotometría, en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 260 nm. El DNA fue guardado a -20°C para los análisis subsecuentes. Este procedimiento de visualizado en gel de agarosa al 1%, permitió efectivamente verificar la calidad y cantidades del ADN extraído, su alto peso molecular, apto para ejecutar los procedimientos subsiguientes.

El ADN extraído fue sometido también al proceso de cuantificación, espectrofotométrica a una longitud de onda de 260 nm. El aparato realizó el

cálculo para la determinación de la pureza de la muestra, mediante la razón ADN/proteínas. Se midió los índices de absorbencia para cuantificar la concentración del ADN en el rango de los 260 nm. De igual manera se quiso cuantificar la abundancia relativa de proteínas residuales en los extractos procesados, procediéndose a hacer la medición de la absorbencia en el rango de los 280 nm. Los cocientes de la medición estuvieron en promedio en el orden de ~1,7 a 2,0, comprobándose así la buena calidad y pureza del ADN extraído. El DNA fue guardado a -20°C para los análisis posteriores

Determinación del genotipo de la apolipoproteína E. Para la determinación de los alelos para el gen de la ApoE se utilizó a la combinación de dos técnicas moleculares, como lo son; la amplificación en cadena por la polimerasa (PCR), que consiste en ciclos múltiples de amplificación de secuencias específicas de DNA por el método de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) y la posterior aplicación de la técnica de los *Polimorfismos de Fragmentos de Longitud Variable* (RFLP's) por sometimiento del ADN a la acción de la enzima de restricción

Proceso de amplificado del ADN. Las muestras del ADN extraído se sometieron al proceso de amplificado. En total se amplificaron 91 de las muestras.

Para la amplificación del DNA se utilizaron dos oligonucleótidos de síntesis con las secuencias: F6: 5' TAA-GCT-TGG-CAC-GGC-TGT-CCA-AGG-A 3' y F4 5' ACA-GAA-TTC-GCC-CCG-GCC-TGG-TAC-AC 3' de 25 y 26 bases, situados en los lados 5' y 3' de un fragmento de 244 pares de bases del exon 4 del gen de la Apo E donde se encuentran las bases con los puntos polimorficos que dan origen a los diferentes alelos de la Apo E (Hixon y Vernier, 1990). Los *primers* son de diseño de la casa comercial *Invitrogen* y suplidos por la firma *Analisis Y Representaciones Cientificas Ltda*, cuyo Nit es; 800.224.833-2, con ubicación residencial en la Calle 81 N 74 a 05, Tel: 2760014- 5371648. Bogotá. La mezcla de reacción de un volumen final de 50 μ l incluye 200 ng de DNA genómico, 0,4 μ Mol de cada matriz,

0.8 mM de una mezcla conteniendo los 4 dNTP, 1.5 mM de MgCl₂ y 2.5 unidades de Taq polimerasa. Los ciclos de amplificación se efectuaron en un termociclador (MyCycler Thermal Cycler de BIO-RAD) y consistieron de 30 ciclos: un ciclo inicial de desnaturalización a 95°C por 5 min. y 29 ciclos cada uno incluyendo, un ciclo de desnaturalización a 95°C por 50seg., un ciclo de alineación de las matrices a 60°C por 30 s y un ciclo de extensión a 72°C por 1 min., al final de los 30 ciclos se hizo un ciclo final de extensión a 72°C por 10 min.

Caracterización de los diferentes alelos del gen de la Apo E. PCR-RFLP's. La caracterización de los diferentes alelos del gen de la ApoE se hizo mediante identificación de las bandas provenientes del producto de la amplificación de la PCR (Polymerase Chain Reaction). Se procedió a utilizar la técnica de electroforesis en gel de poliacrilamida 10% (PAGE), las muestras del producto de la amplificación fueron sometidas a la acción de una enzima de restricción la Hha-I (*Haemophilus parainfluenzae*), para que escindiera en los puntos dianas polimorficos de su reconocimiento para la incisión. Para lo cual el mix estuvo conformado por; 50µ de ADN mezclados con 10µ del enzima incubado a 24 horas, para facilitar la acción total del enzima sobre el ADN. En la caracterización de las diversas bandas de la ApoE, se aplicó la técnica de los Fragmentos de Restricción de Longitud Variables (RFLP's), (Hixson y Vernier, 1990).

Se empleó un marcador de peso molecular empleado como escalera indicadora de las masas moleculares (*de talla 50pb*), de los fragmentos visualizados en el gel de *Page*, para la identificación del tamaño de cada uno de los fragmentos originados por los diferentes alelos en el gen de la apolipoproteína E. Después de la tinción del gel con el agente *Bromuro de etidio*, los fragmentos fueron visualizados sobre una fuente de luz ultravioleta en el rango de los 312 nm (*Transilluminator*).

Conformación y complementación de la Base de Datos. Con los datos arrojados en la genotipificación y caracterización de Alelos de la ApoE, se procedió

a complementar la información de la base de datos y se prosiguió a realizar los análisis estadísticos, procesamiento de datos y escrituración de las etapas finales de la investigación.

Para el análisis estadístico se aplicaran:

- Prueba T – student, para análisis de las medias
- Determinación del Average o porcentaje (%) de Cambio
- Anova
- Pruebas de contingencia

La herramienta estadística empleada; *Sistema Statistico SPSS* Versión 11.0.1.

14. RESULTADOS

El estudio se oriento a determinar los efectos del consumo de unas raciones alimenticia de galletas preparadas con el Aceite crudo rojo de palma comparado con el suministro de otra ración de galleta, preparada con el aceite refinado de palma sobre el perfil lipídico y relacionarlo con el genotipos de la ApoE de los niños participantes.

A pesar de que se pudo procesar y extraer satisfactoriamente el ADN del total de las 95 muestras de sangre, solo se trabajaron 80; 46 del grupo en estudio y 34 del grupo de los controles, pues hubo casos en los cuales se obtuvo muy poca cantidad de sangre y no fue posible extraer suficiente ADN para determinar el genotipo para la ApoE.

Tabla 5. Discriminación por Sexos; Grupos Estudio (APCR) y Control (APR)

GRUPO ESTUDIO (APCR)				GRUPO CONTROL (APR)			
GENERO	(n)	(n)	(%)	GENERO	(n)	(n)	(%)
MASCULINO	20		58.3	MASCULINO	25		53.1
FEMENINO	28		41.7	FEMENINO	22		46.9
TOTAL	48		100	TOTAL	47		100

La tabla 5, resume la totalidad de los sujetos partícipes de la muestra y su clasificación por sub grupos aceite rojo (APCR) y aceite refinado (APR). Aparecen, además, las fracciones porcentuales por sexos.

Tabla 6. Frecuencias Genotípicas; Grupos Estudio y Control.

GRUPO ESTUDIO (APCR)			GRUPO CONTROL (APR)		
GENOTIPOS	(n)	(%)	GENOTIPOS	(n)	(%)
ε 3/3	38	82.6	ε 3/3	27	79.4
ε 3/2	4	8.6	ε 3/2	2	5.8
ε 4/3	3	6.5	ε 4/3	4	11.7
ε 4/4	1	2.1	ε 4/4	1	2.9
N=46			N=34		

Tabla 7. Frecuencias Alelicas, Grupos Estudio y Control.

GRUPO ESTUDIO (APCR)			GRUPO CONTROL (APR)		
ALELOS	N	%	ALELOS	N	%
ε3	38	82%	ε3	27	79,4%
ε2	4	8,6%	ε2	2	5%
ε4	4	8,6%	ε4	5	14,7%

La tabla 7, muestra las frecuencias de los genotipos encontrados. El genotipo más frecuente en ambos subgrupos, estudio y control, es el E3/3, (Grupo estudio: 82,6% y Grupo control: 79,4%). Para el genotipo E3/2 (Grupo estudio: 8,6% y grupo control de: 5,8%). Los resultados arrojados para el genotipo E4/3 (grupo estudio), fueron de 6,5% y para el grupo control de 11,7%. Los resultados para el genotipo E4/4 (del grupo estudio fueron de 2,1% y para el caso del grupo control de 2,9%). En las muestras procesadas no se encontraron los genotipos E2/2 ni tampoco el E4/2. Las frecuencias y porcentajes para los genotipos encontrados en el estudio, concuerdan con las cifras de estudios reportados en los contextos nacional e internacional. Así para el grupo de los genotipos E3, los valores corresponden a rangos del ~70-80%, para los grupos E4 los valores son ~12-16% y para E2, son

~6-8%(Vincent, M 1998, Ordovas, J. 1994). Apréciase la reducida frecuencia para los sujetos con genotipos agrupados en los genotipos E4 y E2. La tabla anexa numero 8, resume las frecuencias halladas en estudios a nivel nacional. (Tobar, L., Torres, A, Guerra, M, et al, 2003), (Landázuri, P., et al. 2009), (Callas, N., Poveda E., Baracaldo, C., Castillo, C., Guerra M. 2002), (Mosquera, M., et al 2008), (Moreno, A., Torres, A., Cartagena, A., et al 2006), (Torres, A., Guerra, M., et al. 2005), (Villarreal, Elsa, Bermúdez, Antonio. 2004).

Tabla 8. Perfiles Lipidicos Iniciales y Finales en los dos Grupos del Estudio (APCR Y APR)

GRUPO	N	PARAMETRO	VAL. INICIAL	VAL. FINAL	VARIACION	P
APCR	40	CT	146.3 ±25.6	131 ± 22	-15(10%)	.001
APR	30	CT	136.2 ±27	141.1±28.2	+4.9 (1.2%)	NS
APCR	40	LDL	95.2 ± 25	74.6 ± 20	-20.4 (22%)	.001
APR	30	LDL	82.3 ±22.2	80.1 ± 26	-2.2 (3%)	NS
APCR	40	TG	80.1 ± 43	84.1 ± 33	+ 4,0 (5%)	NS
APR	30	TG	81.2 ± 41	97 ± 39	+15.8 (19%)	NS
APCR	40	HDL	35.3 ± 10	39 ± 10	+3.7 (10%)	NS
APR	30	HDL	37.5 ± 12	42.3 ± 11	+ 4.8(1.2%)	NS

1= APCR. 2=APR*

La tabla 8, muestra los promedios de las concentraciones de los valores iniciales y post intervención para el perfil lipídico en la muestra total en estudio (grupos **APCR** y grupo **APR**). La columna cinco, corresponde a los porcentajes de las diferencias para los parámetros de perfil lipídicos entre los estados inicial y final, en los dos

subgrupos de trabajo. Los signos “+” y “-”, denotan respectivamente la variación en el sentido de aumentar o disminuir el parámetro posterior a la intervención dietaria. Se observa la disminución en los valores de la media para el parámetro CT y LDL en el grupo estudio (**APCR**); disminución ésta que es del orden de un 10% (**CT-1: - 10%**). Caso contrario en el mismo parámetro para el grupo control (**APR**) revela un incremento leve de la media al final del orden del 1,2% (**CT-2: + 1,2%**). En el caso de las LDL, en el grupo experimental se denota también una reducción muy favorable del parámetro del 22% en el grupo estudio (**LDL-1: - 22%**), en tanto que en el grupo control la reducción alcanzó un valor del 4,6% (**LDL-1: - 4,6%**).

A su vez el parámetro de las HDL muestra tendencia al aumento con valores del 14% (**HDL-1: +14%**), en tanto que el mismo registro para el grupo control fue tan solo del 7,5% (**HDL-1: + 7,5%**). En ambos grupos las TG aumentan al final pero indudablemente las mayores cifras son observadas en el grupo control; TG grupo estudio; +6,1% (**TG-1: + 6,1%**) y grupo control: +14,2% (**TG-2: + 14,2%**).

Tabla 9. Prueba T de muestras relacionadas análisis de los cambios (antes/después) en cada uno de los grupos.

GRUPO	T	Sig. Bilateral
APCR		
TG1-TG2	-.737	NS
CT1-CT2	3.50	.001
HDL1-HDL2	-2.02	.NS
LDL1-LDL2	4.80	.001
APR		
TG1-TG2	-2.47	NS
CT1-CT2	-1.43	NS
HDL1-HDL2	-2.26	NS
LDL1-LDL2	.561	NS

En la Tabla No.9, se encuentran los resultados de la prueba T de Student para los datos anteriores. Como se puede observar, las únicas diferencias estadísticamente significativas son las que se obtuvieron en el caso del CT y LDL en los niños que consumieron galletas con aceite rojo, posterior a la intervención, arrojaron valores significativos. Así en el grupo experimental *CT*; $p < 0.001$ y para *LDL*; $p < 0,0001$

15. ANALISIS DE PARAMETROS POR GENOTIPOS GRUPOS ESTUDIO (APCR) Y CONTROL (APR) ANTES-DESPUES

En la secuencia de tablas siguientes se analizan valores de parámetros de perfiles lipídicos, basales y postintervención, contrastados con los conjuntos de genotipos, para lo cual los genotipos fueron asociados por grupos como sigue; (E3 = (3/3), E2 = (3/2), E4 = (4/4, 4/3), en los grupos APCR y APR.

Tabla 10. Análisis Simple de los Promedios de los Parámetros del Perfil Lipídico por Grupos de Genotipos, Antes/Después en los dos Subgrupos (Experimental o APCR y Control o APR)

GENOT PARAM.		E3				E2				E4			
		N	BASAL	FINAL	P	N	BASAL	FINAL	P	N	BASAL	FINAL	P
A P C R	TG	33	86.1 (±46.6)	84.4 (±34.6)	NS	4	65.2 (±21.22)	92.7 (±35.2)	NS	4	84.1 (±30.2)	111.0 (±21.8)	NS
	CT	33	146.5 (±26.2)	127.1 (±21.8)	0.001	4	151.5 (±13.2)	147.0 (±10.2)	NS	4	155.7 (±19.2)	153.3 (±5.0)	NS
	LDL	33	94.3 (±26)	69.8 (±16.6)	NS	4	101.4 (±16.0)	90.7 (±12.5)	NS	4	103.2 (±15.1)	97.0 (±8.0)	NS
	HDL	33	34.9 (±10.7)	42.2 (±10.2)	NS	4	35.2 (±4.2)	39.7 (±8.0)	NS	4	35.7 (±10.1)	35.5 (±3.1)	NS
A P R	TG	22	85.5 (±44.1)	98.4 (±40.7)	NS	2	69.2 (±62.2)	86.0 (±73.5)	NS	5	70.4 (±23.5)	100.4 (±40.8)	NS
	CT	22	139.8 (±27.8)	141.1 (±28.1)	NS	2	99.5 (±38.8)	124.0 (±29.6)	NS	5	146.4 (±26.8)	149.4 (±43.3)	NS
	LDL	22	84.5 (±20.0)	79.5 (±22.0)	NS	2	53.2 (±26.8)	64.0 (±35.3)	NS	5	86.9 (±19.2)	76.7 (±38.3)	NS
	HDL	21	36.0 (±12.7)	39.8 (±10.4)	NS	2	32.5 (±4.2)	42.5 (±20.5)	NS	5	45.4 (±12.9)	49.6 (±12.8)	NS

E3* = (3/3), E2* = (3/2)

E4* = (4/4, 4/3)

Para los siguientes análisis, debe quedar claro que sólo se puede obtener significancia en el genotipo E3 que incluye 40 niños que consumieron aceite rojo y 30 que consumieron aceite refinado de palma. Para el caso del genotipo E2, solamente hay 4 niños que consumen aceite rojo y 3 aceite refinado. De la misma manera, en el caso del genotipo E4, sólo 4 niños consumieron aceite rojo y 5, aceite refinado. Por consiguiente, no se pueden hacer análisis estadísticos con este número de sujetos y nos referiremos sólo a tendencias observables pero sin implicar otra cosa que un posible indicativo de las variaciones encontradas.

La tabla 9, Para el grupo de aceite rojo (**APCR**) notamos que los E4 muestran mayores valores de CT y LDL, (antes: $CT; 155.7 \pm 19.2$ y $LDL; 103.2$) y (después: $CT; 153.0$ y $LDL; 97.0$) en comparación con los grupos E2 y E3, tanto antes como después de la intervención dietaria. En tanto que para el parámetro TG, los E3 y E4, registran mayores valores de TG, comparados con el grupo E2 antes de la intervención dietaria, pero después de la intervención, los E2 superan a los E3 en este parámetro.

Los valores de las HDL se muestran un tanto homogéneos para los tres genotipos, antes y después de la intervención. Los E3 superan en el promedio a los otros dos genotipos.

Haciendo el mismo análisis para el grupo que consumió aceite refinado se observa que el CT para los genotipos E4 es mayor que para los otros genotipos, antes ($CT = 146.4$) y después de la intervención dietaria ($CT = 149.4$). La misma tendencia a aumentar se encuentra para los TG antes ($TG = 70.4$) y después ($TG = 100.4$). Obsérvese que en los tres grupos de genotipos (E2, E3, E4) los valores de los parámetros CT, TG y HDL muestran tendencias a incrementar desde antes de la intervención dietaria hasta el final del experimento.

Es importante resaltar el hecho de que en ambos sub grupos de estudios (APCR) y (APR), se incrementaron los valores de HDL, lo que se podría bien atribuirse a la presencia de tocotrienoles en ambos aceites tomados para la preparación de la galleta, sin desconocer que los resultados más favorables en forma global se obtienen en el grupo APCR.

16. ANALISIS DEL COMPORTAMIENTO DEL PERFIL LIPIDICO POR GENEROS

A continuación se procede a describir los resultados hallados en el estudio, al comparar los perfiles lipídicos con los géneros y los genotipos del gen de la ApoE.

Tabla 11. Comparación de parámetros por géneros, separados, antes después en el grupo estudio (APCR).

<i>Femenino</i> <i>n=25</i>				<i>Masculino</i> <i>n=19</i>		
Parámetros	Antes	Después	p	Antes	después	P
CT	143,2±30,7	133,5±23,2	NS	150,2±17,1	128,5±19,8	<0,001
LDL	91,0±29,1	75,6±20,1	NS	99,3±17,2	72,8±19,6	NS
TG	84,6±41	92,2±36	NS	78,7±46,2	78,2±28,8	NS
HDL	35,6±9,4	39,2±10,5	NS	35,1±11,3	40,0±8,4	NS

Tabla 12. Comparación de parámetros por géneros, separados, antes después en el grupo control (APR).

Femenino <i>n=19</i>				Masculino <i>n=21</i>		
parámetro	Antes	después	<i>p</i>	Antes	Después	<i>P</i>
CT	138,2±32,8	146,1±29,9	NS	139,4±20,8	136,1±26,2	NS
LDL	84,4±26,3	84,2±28,2	NS	83,2±18,2	75,8±23,2	NS
TG	98,6±50,6	97,3±39,6	NS	69,2±24,5	91,1±39,5	NS
HDL	34,6±9,9	42,4±9,5	NS	42,3±14,5	42,11±12,4	NS

El estadístico de la tabla 11, se oriento a determinar diferencias significativas entre los parámetros de perfil lípidicos en los conjuntos de géneros masculinos y femeninos, en el grupo APR, antes y después de la intervención dietaria. Los mayores valores de los parámetros antes de la intervención se encontraron en el conjunto de los varones, en los parámetros; CT (~**150,2**) y LDL (~**99,3**), en comparación con las niñas cuyos valores son CT (~**143,2**) y LDL (~**91,0**). Solo en el parámetro de los TG las niñas superan a los varones con la cifra superior de (~**84,6**), ante los varones de (~**78,7**). La tendencias de estas cifras se alteran después de la intervención, siendo las niñas quienes registran los mayores valores para CT (~**133,5**), LDL (~**75,6**) y los TG (~**92,2**), comparadas con las cifras de los varones; CT (~**128,5**), LDL (~**72,8**) y TG (~**78,2**). No existen diferencias para las HDL, en los dos grupos antes de la intervención. Sin embargo, en ambos conjuntos de géneros las HDL, muestran tendencias al aumento, sin arrojar valores significativos en uno u otro grupo. Como en el caso de la muestra total, el único parámetro que mostró significancia estadística fue el CT de los niños. Aunque la ingesta de aceite rojo causó una disminución en el CT de las niñas, el efecto no fue significativo.

Los resultados de los perfiles lipídicos basales del conjunto de los niños en este estudio discrepan de los reportados en otras publicaciones por algunos investigadores, quienes han encontrado que los perfiles lipídicos tienden a ser marcadamente mayores en las niñas o adolescentes mujeres, en comparación con los valores en los niños de edades similares (Landazuri, P. et al 2009), (Poveda, E., Callas, N. et al 2007), (Bercedo, Sanz, A., et al.1998), (Gómez-C, D. et al 999), (Johnson CL, et al. 1993). Sin embargo, los resultados aquí mostrados son concordantes con los arrojados por los trabajos de Landazuri y cols, en cuanto a las HDL, ya que esos autores no encontraron variaciones entre los valores de las HDL entre géneros. Un análisis de los datos obtenidos muestra en primer lugar que los grupos son muy homogéneos entre si aunque los varones tienen valores de CT (~**139,3**), LDL (~**86,0**), mayores que las niñas, CT (~**138,3**), LDL (~**83,3**). Por el contrario, las niñas muestran valores de TG mayores (~**88,4**), que los varones (~**78,4**). Los valores para las HDL están por igual en ambos grupos de géneros (~**37,4**). Estas diferencias de valores, aunque ligeras, en los perfiles de lípidos sanguíneos en varones ya ha sido reportadas por estudios por estudios adelantados por investigadores en diversos contextos.

En la tabla 12, se hace el correspondiente análisis por géneros, contra perfiles lipídicos, antes después, en el grupo control. Al análisis por sexos, de los parámetros en el grupo control (APR), mostró una tendencia más irregular con los valores y con los registros de la literatura, donde prevalecían los registros mayores de perfiles lipídicos al inicio en las niñas, para las LDL (~**84,4**) y los TG (~**98,6**) y menores valores en el CT (~**138,2**) y HDL (~**34,6**). Posterior a la intervención los resultados son muy parecidos a los reportados en las diversas investigaciones, donde las niñas superan a los niños en los valores de estos parámetros. Se destaca el hecho de que las variaciones en el grupo control no arrojaron cifras significativas en ninguno de los parámetros.

Posteriormente se quiso explorar si existían diferencias significativas entre parámetros de perfil lipídico por distinción de géneros, es decir; parámetros de varones –vs- parámetros de hembras, lo que se ilustra en las tablas siguientes.

Tabla 13. Comparación por géneros; masculinos-vs- femeninos, de los perfiles lipídicos en el grupo estudio (APCR).

PARAMETRO	CRUCE DE VARIABLES ENTRE GENEROS; MASC. -VS- FEM.	P
CT	CT-M -VS- CT-F	NS
LDL	LDL-M -VS- LDL-F	NS
TG	TG-M -VS- TG-F	NS
HDL	HDL-M -VS- HDL-F	NS

Tabla 14. Comparación por géneros; masculinos-vs- femeninos, de los perfiles lipídicos, en el grupo control (APR).

PARAMETRO	CRUCE DE VARIABLES ENTRE GENEROS; MASC. -VS- FEM.	P
CT	CT-M -VS- CT-F	NS
LDL	LDL-M -VS- LDL-F	NS
TG	TG-M -VS- TG-F	NS
HDL	HDL-M -VS- HDL-F	NS

Los resultados obtenidos se muestran en la secuencia de tablas anteriores. Las pruebas estadísticas aplicadas no encontraron diferencia significativa alguna al comparar parámetros entre los grupos por géneros. La ausencia de valores significativos, para esta prueba, nos muestra que al inicio los dos grupos mostraron

un comportamiento homogéneo. Como lo señalamos la razón corresponde a que son grupos de escolares que comparten unas características socioeconómicas muy similares, hábitos alimenticios son muy similares, sus estilos de vidas por su condición de infancia aun no son muy disímiles.

Las tablas 13 y 14, Muestran los resultados para una prueba T pareada por sexos, que compara los promedios iniciales y finales para las variables entre los grupos y discriminados por sexos. La prueba se orientó a determinar si existían diferencias significativas entre los promedios de los estados inicial y final de las variables de los conjuntos; APCR y APR, en el estudio.

Tabla 15. Prueba T pareada para el análisis de los parámetros, agrupados por el sexo femenino, en los dos subconjuntos; estudio (APCR)* y control (APR), confrontados.

	FEMENINO	
	APCR	APR
TG:	<i>NS</i>	<i>NS</i>
CT:	<i>NS</i>	<i>NS</i>
HDL:	<i>NS</i>	<i>NS</i>
LDL:	<i>.002</i>	<i>NS</i>

Tabla 16. Prueba T pareada para el análisis de los parámetros, agrupados por el sexo masculino, en los subconjuntos; estudio (APCR)* y control (APR)*.

	MASCULINO	
	APCR	APR
TG:	<i>NS</i>	<i>NS</i>
CT:	<i>.002</i>	<i>NS</i>
HDL:	<i>NS</i>	<i>NS</i>
LDL:	<i>.001</i>	<i>NS</i>

*Grupo1= alimento suministrado; elaborado con aceite de palma crudo rojo (APCR)

Grupo 2= alimento suministrado; elaborado con aceite de palma refinado (APR o RBD)

En las tablas anteriores 15 y 16, el análisis muestra que en el grupo de estudio (APCR), para el sexo femenino la variable que muestra un cambio en la reducción posterior a la intervención dietaria (valor positivo en la diferencia de medias), es la LDL pos intervención. Dentro del conjunto de sexo masculino, muestran también cambios favorables en la reducción de las variables de CT y LDL, en el grupo estudio, que se aprecia con valores de significancia de ($P=0,002$) y ($0,001$) respectivamente. En el grupo control para este mismo sexo se observan aumentos en los valores de TG.

Las similitudes para los perfiles lípidicos, obedecen en parte a las similitudes en los promedio de edades en estos niños (4,5 años o ~55 meses). Solo hasta después de la adolescencia y progresivo con el desarrollo comienzan a perfilarse las diferencias metabólicas y hormonales, entre uno y otro sexo.

17. COMPORTAMIENTOS DEL PERFIL LIPIDICO (ANTES/DESPUES), EN GRUPOS, ESTUDIO (APCR) Y CONTROL (APR), SEGUN LAS CATEGORÍAS ESTABLECIDAS; DE VALORES ALTOS, NORMALES Y ALTERADOS.

Se procedió a realizar el análisis estadístico del perfil lipídico en los grupos estudio (APCR) y control (APR), considerando las tres categorías establecidas de valores para los parámetros de perfil lipídicos: *altos*, *normales* y *alterados*.

Situación inicial:** CT

Tabla 17. Tabla contingencia para el comportamiento del colesterol en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.

CT1	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm.	37	34	71
% de grupo	84.1%	85.0%	84.5%
Alto	6	5	11
% de grupo	13.6%	12.5%	13.1%
Alter.	1	1	2
% de grupo	2.3%	2.5%	2.4%
TOTAL	44	40	84
	100%	100%	100%

** Grupo estudio=1, grupo control=2.

Situación al final:

Tabla 18. Tabla contingencia para el comportamiento del colesterol en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.

CT2	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm.	41	27	68
% de grupo	93.2%	79.4%	87.2%
Alto	3	6	9
% de grupo	6.8%	17.6%	11.5%
Alter.		1	1
% de grupo		2.9%	1.3%
TOTAL	44	34	78
	100%	100%	100%

** Grupo estudio=1, grupo control=2.

Como se aprecia en la tabla 16, al inicio en ambos grupos estudio y control los miembros de la muestras predominan con valores *normales* de CT, plasmático; con un **84,5%** dato total, el porcentaje restante; **15.5%** es distribuido entre los que registran valores *alterados* y *altos*.

Situación inicial CTG1 *

Tabla 19. Tabla contingencia para el comportamiento de los TG en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.

TG1	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm. % de grupo	41 93.2%	36 90.0%	77 91.7%
Alto % de grupo	3 6.8%	4 10.0%	7 8.3%
Alter. % de grupo			
TOTAL	44 100%	40 100%	84.0 100%

Situación al final CTG2 *

Tabla 20. Tabla contingencia para el comportamiento de los TG en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.

TG2	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm. % de grupo	42 95.5%	32 94.1%	74 94.9%
Alto % de grupo	2 4.5%	2 5.9%	4 5.1%
Alter. % de grupo			
TOTAL	44 100%	34 100%	78.0 100%

Lo ilustran las tablas 18 y 19. Al inicio y al final, para TG, en ambos grupos estudio y control, anterior y postintervención, los miembros de la muestra predominan con valores *normales* de TG, plasmáticos; con valores de **91,7%** al inicio y **94,9%** al final en los datos totales, los porcentajes restantes; **8.3%** al inicio y **5,1%**, al final son distribuidos entre los que registran valores *alterados* y *altos*, datos totales ver tabla adjunta.

:

Tabla 21. Tabla contingencia para el comportamiento de las LDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.

Situación inicial para LDL *

LDL1	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm.	35	35	70
% de grupo	79.5%	87.5%	83.3%
Alto	6	4	10
% de grupo	13.6%	10.0%	11.9%
Alter.	3	1	4
% de grupo	6.8%	2.5%	4.8%
TOTAL	44	40	84.0
	100%	100%	100%

Tabla 22. Tabla contingencia para el comportamiento de las LDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.

Situación al final (postintervención) para LDL *

LDL2	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm.	43	30	73
% de grupo	97.7%	88.21%	93.9%
Alto	1	2	3
% de grupo	2.3%	5.9%	3.8%
Alter.		2	2
% de grupo		5.9%	2.6%
TOTAL	44	34	78.0
	100%	100%	100%

** Estudio=1, control=2.

En las tablas 21 y 22 los valores de LDL, al inicio y al final, en grupos estudio y control, anterior y postintervención, predominan los valores *normales* de LDL plasmáticos, con valores de **83,3%** al inicio y **93,6%** al final en los datos totales. Los porcentajes restantes son distribuidos entre los que registran valores *alterados* y *altos*. Hay homogeneidad en los grupos al inicio y final.

Tabla 23. Tabla contingencia para el comportamiento de las HDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, antes de la intervención.

Situación inicial HDL.

HDL1	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm.	13	12	25
% de grupo	29.7%	30.0%	29.8%
Alto	7	11	18
% de grupo	15.9%	27.5%	21.4%
Alter.	24	17	41
% de grupo	54.5%	42.5%	48.8%
TOTAL	44	40	84.0
	100%	100%	100%

Tabla 24. Tabla contingencia para el comportamiento de las HDL en las tres categorías definidas, entre los grupos estudio y control, post-intervención.

Situación al final CHDL2

HDL2	GRUPO		TOTAL
	1	2	
Norm.	15	11	26
% de grupo	34.1%	32.41%	33.3%
Alto	12	13	25
% de grupo	27.3%	38.2%	32.8%
Alter.	17	10	27
% de grupo	38.6%	29.4%	34.6%
TOTAL	44	34	78.0
	100%	100%	100%

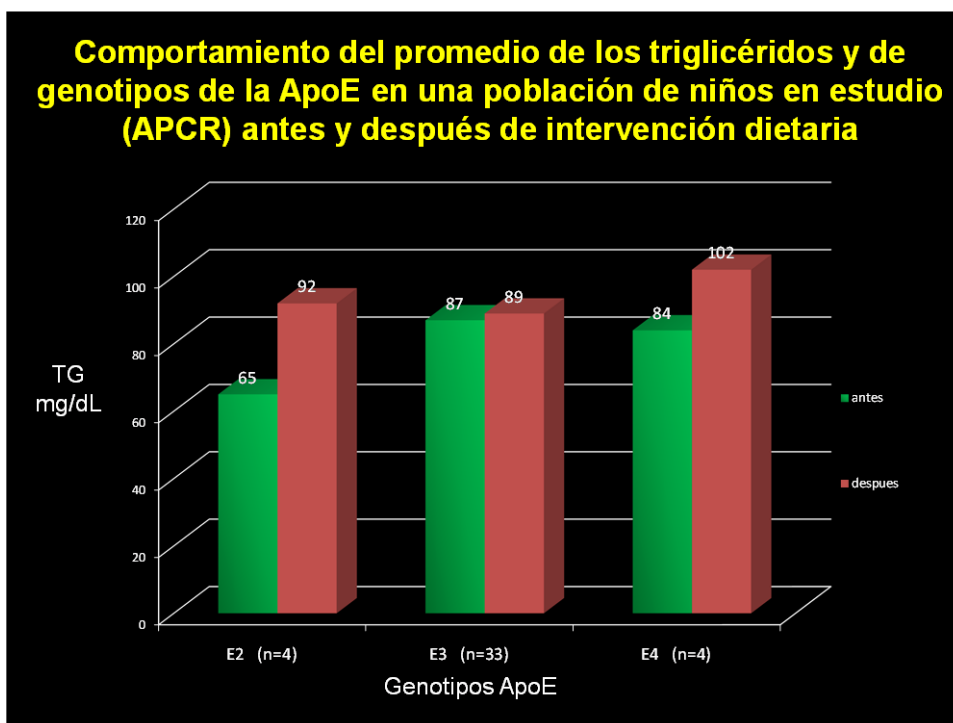
Las tablas 23 y 24 con las tendencias de Valores de HDL, al inicio y al final, en grupos estudio y control, anterior y postintervención, a diferencia de los casos anteriores, predominan los valores *alterados* de HDL, plasmáticos; con valores de **48,8%** al inicio y **34,6%** al final en los datos totales, los porcentajes restantes; son distribuidos entre los que registran valores *alterados* y *altos*. Los grupos registran comportamiento homogéneo.

18. COMPORTAMIENTO DE LOS LIPIDOS, LIPOPROTEINAS Y APOLIPOPROTEINAS, ANTES/DESPUES, SEGÚN LOS CONJUNTOS DE GENOTIPOS PARA LA APOE

Las graficas a continuación ilustran las tendencias que siguieron los parámetros de perfil lipídicos, antes/después de la intervención dietaria, confrontados por cada uno de los grupos de genotipos. Los genotipos fueron agrupados en los conjuntos como sigue; el sub conjunto formado por: E3*=(3/3), el subconjunto E2, integrado por E2*=(3/2) y el subconjunto E4, conformado por E4*=(4/4, 4/3). Los datos en el eje de la ordenada corresponden a los valores promediados de cada parámetro.

19.1. ANALISIS DE GENOTIPOS DE APOE CONTRA TG

Figura 1. Comportamiento del promedio de los triglicéridos y de genotipos de la ApoE en una población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria



La figura 1. Muestra que en el grupo de estudio (APCR), al analizar los promedios de los valores plasmáticos de TG, contra los genotipos registrándose en forma regular una tendencia a aumentar entre los grupos de genotipos, siendo más notoria en los sujetos de genotipos E2 y los E4, y moderada en los E3. Apreciándose los mayores incrementos en los sujetos de genotipos E2 de incrementos del (41%), y para los sujetos E4 valores de (20%).

Las tendencias en los parámetros de perfil lipídicos, se describen como sigue. Se aprecia en el grupo control (APR), pero estos incrementos son muchísimo más acentuados en E4 (antes; **74,1** y después; **100,4**), E2 (antes; **69,2**, y después; **86,0**), y E3 (antes; **85,5** y después; **98,4**). En este estudio los más altos valores en promedios de perfil lipídico para TG los tuvieron los sujetos con genotipos E4 (~ **102,5**), en el grupo de estudio en comparación con los sujetos 3/3 y los 3/2. En tanto que en el grupo control los mayores valores en promedio fueron para los sujetos con genotipos E3 (~**91,9**), comparados con los E2 y E4.

Estas tendencias mostradas al incremento para los TG y en el grupo de los genotipos E4 (grupo APCR) y E3 (grupo APR) son bastantes contrarios a algunos estudios ya reportados en algunos contextos internacionales, los cuales la tendencia del parámetro TG es a disminuir y reportar mayores valores en sujetos del conjunto E2 confrontados ante los E3 y los E4. En nuestro caso concreto los mayores valores en el parámetro los obtuvieron sujetos del genotipo E4. Así, por ejemplo, los resultados del grupo en estudio (APCR), son discrepantes de los obtenidos por un meta-análisis adelantado por Dallongeville y colaboradores, quienes en un estudio en el cual se orientaron a comprobar cómo los fenotipos de ApoE estaban relacionados con los TG, encontraron que los valores de TG fueron significativamente mayores en los sujetos del conjunto E2; 2/2, 3/2, E4; 4/3 y E 4/2 que en los ApoE 3/3, y muestran diferencias para el grupo control en quienes la tendencia para TG fue E4>E3>E2, (J. Dallongeville, S. et al. 1992). Nótese que en este metaanálisis se incluyeron estudios con adultos de diferentes edades. Otros

reportes en este mismo sentido son los trabajos al noreste de Grecia, desarrollados por Liberopoulos (Liberopoulos, E. et al. 2004).

En una investigación Zaiden y Cols, encuentran que los efectos de los Tocotrienoles, sobre el colesterol circulante, los TG y las lipoproteínas han sido en algunos casos contradictorios. (Zaiden, Y. et al 2010), (Mensink RP, V. et al 199), (O'Byrne D, et al 2000).

En una publicación de un estudio adelantado por Callas, N. y colaboradores, 2007, en la ciudad de Bogota, sobre los Polimorfismo de la ApoE ante las concentraciones plasmáticas de lípidos y apolipoproteínas en escolares del centro oriente colombiano, reportaron no encontrar ninguna relación entre los genotipos de ApoE y los Triglicéridos (Callas, N, et al. 2007).

En otro estudio realizado por Torres y colaboradores, en el cual se analizaba el efecto de la ApoE sobre lípidos plasmáticos en Bogota, hallaron que los niveles de triglicéridos seguían una tendencia hacia niveles más altos en los individuos con el genotipo apo E4/3 al compararlos con los genotipos apo E3/3 3/2, no arrojando diferencias significativas. (Torres, et al. 2007). Algo parecido también a lo reportado por Tovar, L. et al 2009, en estudio adelantado en Bogotá. El grupo de trabajo de Tovar, analizando los efectos de la dieta contra niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas en adultos con diferentes genotipos la ApoE, halló que en sujetos normolipémicos, los valores promedio de los lípidos y lipoproteínas para sujetos normolipidémicos presentaron una tendencia a niveles de TG, más alta para el grupo de sujetos con el genotipo 3/3 en comparación con el resto de los subgrupos de los genotipos ApoE, aunque el grupo reporto diferencia no significativa (Tobar, L, et al 2009).

Otro estudio interesante en el territorio nacional que muestra apartarse de la tendencia regular reportada, con los genotipos E2 de liderar altos valores de TG,

fue el realizado por Landazuri y colaboradores, con un conjunto de niños que al ser agrupados por géneros encontró que en los niños, los niveles de Triglicéridos se distribuyeron en un orden de mayor a menor valor como sigue; $E4 > E2 > E3$, , en tanto que el correspondiente en las niñas, los Triglicéridos se distribuyeron así: $E3 > E2 > E4$, siendo estadísticamente significativo en ambos géneros (Landazuri, P, et al 2009).

Estos resultados nos permiten expresar que hay variaciones que se pueden presentar entre los parámetros de TG al ser modulados por la ApoE, en diferentes contextos y de un estudio a otro. En algunos estudios se ha afirmado que la asociación de los alelos de ApoE, con los niveles de TG, no ha mostrado consistencias de un estudio a otro. (Flaim E, et al 1981),

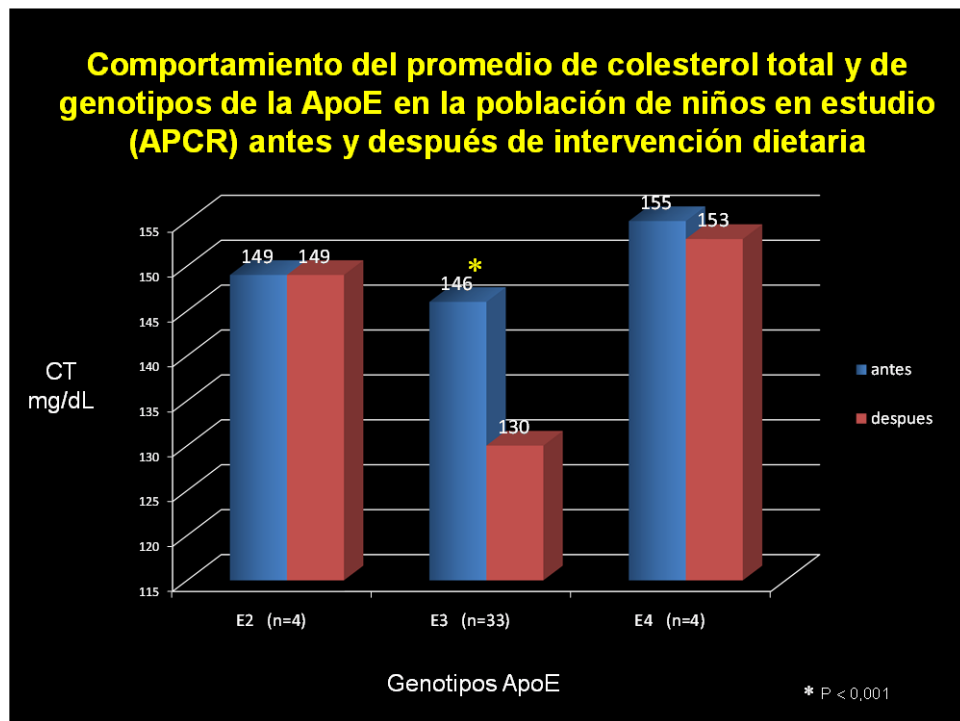
Los altos valores de TG en los genotipos E4, sería explicable porque ApoE4 se asocia preferentemente con VLDL, ApoE4 interfiere con la actividad de la lipasa y con el sistema de remoción de los TG desde las VLDL, lo que se traduce en una lipólisis retardada y/o retiro de TG. (Phillippa, J.T. et al 1991). Considérese también que los TG varían muy ampliamente dentro y entre individuos es tan amplia la variabilidad que podría enmascarar los efectos de la ApoE. Lo anterior hace que sea poco perceptible el efecto hipolipemiante del aceite de palma sobre los TG. El alelo E4 se asocia con valores altos de TG, lo explicable por fallas en el retiro de las VLDL y los QM, y fallas en la lipólisis de las VLDL efecto conferido al alelo E2, todo lo anterior genera un cuadro de hiperlipoproteinemia en sujetos con alelo E4. (Dallongeville, J. et al 1992).

Los efectos de los alelos de la ApoE sobre los TG, son menos consistentes y/o evidentes lo mismo para con las HDL, se sugiere que al parecer los sujetos E2 tienden a tener altos valores de TG en relación con los E3 y los E4 (Marshall, et al.

1996). Los sujetos E2 responden menos a las dietas comparativamente con los E3 y E4. Los comentarios anteriores son ilustrados en la figura 16.

19.2. ANALISIS DE GENOTIPOS DE APOE CONTRA CT

Figura 2. Comportamiento del promedio de colesterol total y de genotipos de la ApoE en la población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria



En la figura 2, al analizar los promedios de los valores plasmáticos de CT, contra los genotipos registran mayores valores en el parámetro los individuos con genotipo del grupo E4 (~155,7), en segundo lugar los sujetos del genotipo E2 (~149,4). En el caso concreto de los sujetos E3 muestran una tendencia a la reducción con valores significativos a la prueba estadística. Esta tendencia

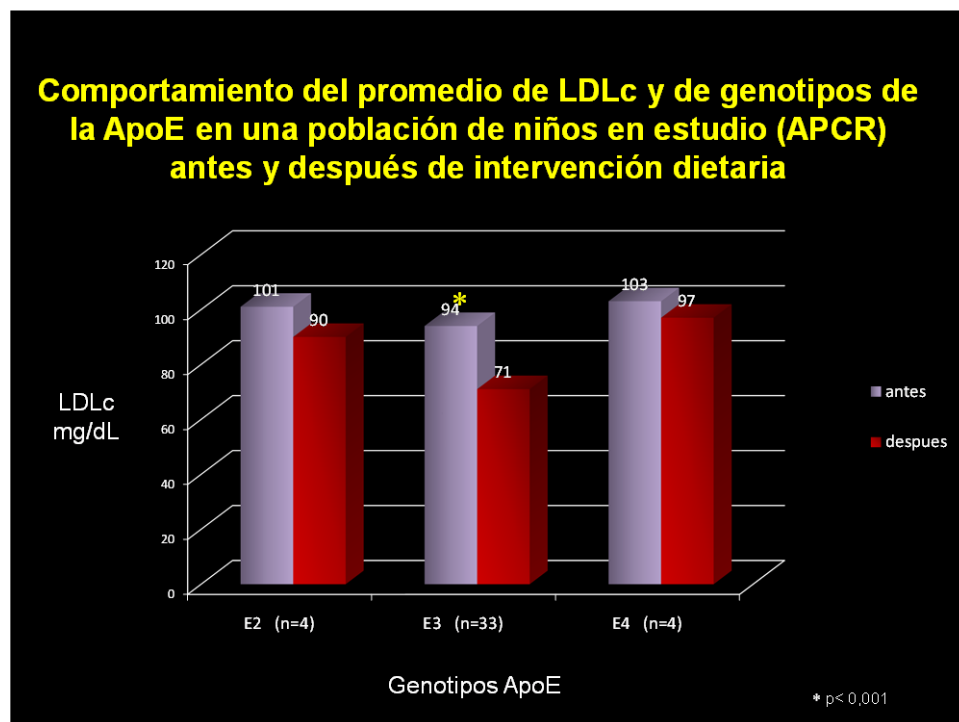
encontrada para el CT-C, en este estudio concuerda con los registros reportados en numerosas publicaciones de investigaciones realizados por comunidades de estudiosos (Ehnholm, C. et al. 1986), (Callas N, et al 2007), Se aprecia también que hay tendencia en los sub conjuntos de genotipos E3 y E4 a disminuir los valores promedios de CT, luego de la intervención. Los valores más altos del parámetro CT en el grupo de genotipos E4, obedecería a fallas en el retiro de las LDL-C, se explica en la desregulación de los receptores hepáticos y la lipólisis retardada de las VLDL efecto conferido al alelo E4, al interferir con la lipasa, como en el caso anterior genera un cuadro de hiperlipoproteinemia. (Dallongeville, J. 1992). En los sujetos E2 los valores altos de CT y LDL; es explicable por la unión poco eficiente al receptor, este daño de ApoE en mediar la captación de partículas, disminuye la captación de remanentes LDL, por el hígado esto finalmente entorpece la expresión del receptor LDL en la superficie hepática lo que se traduce en una desregulación en la asimilación de remanentes lipoproteicos lo cual incrementa finalmente la tasa de CT y LDL plasmáticos, por alta captación de los mismos. En los sujetos E4 se absorbe más eficientemente CT dietario, ello sumado a una captación por el hígado de los remanentes (E4 es más afín por el receptor, por las arg-arg, en las posiciones 112 y 158), produce el efecto opuesto, captación por el hígado de las LDL, lo que se traduce en desregulación de la expresión de receptores LDL, la baja de estos se traduce en CT y LDL plasmáticos altos (Srinivason, .R. et al 1993). Nuestros resultados concuerdan con lo publicado en el estudio adelantado por Ehnholm y colaboradores, quienes hallaron Las más altas concentraciones de LDL, en los sujetos con el genotipo homocigotico E4/4. (Ehnholm, C. et al. 1986), lo mismo afirmado por Ruixing, Y, et al (Ruixing, Y. et al 2008), (Liberopoulos, E et al. 2004), (Callas N, et al 2007), (Torres, A. et al. 2004)

Sin embargo los resultados en este estudio discrepan en parte, para lo hallado por este grupo de investigadores en los sujetos de genotipos E2, quienes encontraron que los sujetos heterocigotos E2 (E 4/2 y E 3/2) registraron los valores mas bajos del colesterol LDL, en comparación con los del genotipo E3. Como se ha

reafirma, este no es el caso en nuestro estudio, estas discrepancias han sido atribuida a ciertos factores ambientales, hábitos dietarios, estilos de vida. (Ruixing, Y. et al 2008). Nuestros resultados son aun mas discordantes al ser comparados con lo publicado en el estudio por Tobar, L y colaboradores, quien en su estudio con niños normolipemicos, reporto que los valores más altos de concentraciones de CT, LDL la tenían los sujetos del genotipo E3/3 (Tobar, L. et al 2009), siendo habitualmente reportado que estos sujetos E3 son los valores, más bajo y referenciales en relación con los genotipos E2 y E4.

19.3. ANALISIS DE GENOTIPOS APOE CONTRA LDL

Figura 3. Comportamiento del promedio de LDLc y de genotipos de la ApoE en una población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria



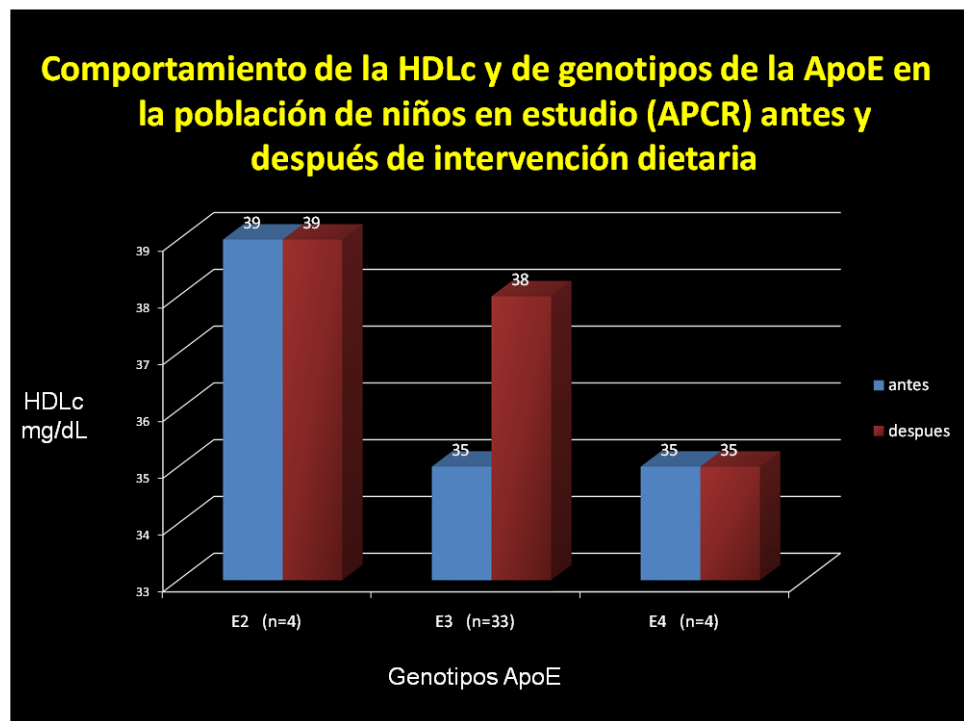
La figura 3, se destaca la reducción sostenida de los niveles del parámetro para las LDL, en cada uno de los tres grupos de genotipos, arrojando la reducción también en este caso un valor significativo de P; ($P=0.000$) en sujetos de genotipo E3. Nótese que los valores más altos registrados para el parámetro en los momentos anterior y posterior a la intervención, corresponden al grupo de genotipos E4, seguido por los sujetos de genotipos E2 y en el último plano los valores más bajos para los sujetos E3. Estos resultados son algo disconcordantes con reportados en la literatura científica.). En estudios realizado por investigadores como; Ward, 2009, Dallongeville, et al 1992, e igualmente Davignon, G et al, quienes encontraron que los sujetos de genotipo E2, al ser comparados con los del genotipo E3/3 muestran tendencia a tener disminución marcada de las LDL (Ward, H. et al 2009), (Davignon, G et al, 1986). Este mismo resultado también fue reportado por Bennet, A y colaboradores, quienes haciendo una relación lineal de los genotipos ApoE, al ser ordenados desde los E2 pasando por los E3, hasta los E4 (E2/2, E2/3, E2/4, E3/3, E3/4, E4/4), hallaron los valores crecientes del colesterol LDL, seguían esta tendencia. (Bennet, A, et al. 2007), (Dallongeville J, et al 1992). Ha sido bastante documentada, los efectos de los Tocotrienoles para bajar los niveles de lípidos plasmáticos en diversas publicaciones, (Parker, P. et al 1993), (Qureshi AA, et al 1991, 1995, 2001), (Tan DT, K. et al 1991), ello argumentado una reducción en la biosíntesis del colesterol hepático por mecanismos que involucran desde una reducción en síntesis de la enzima 3 Hidroxy 3-Metil Glutaryl CoA Reductasa a una alta tasa de degradación de la misma.

La razón está en el retiro retardado de las LDL desde el plasma, por la baja en la expresión de los receptores. En los sujetos E4 la prolongada permanencia de las VLDL en el plasma (por baja regulación de los receptores), conlleva a que las VLDL se incrementen y sean metabolizadas a LDL, lo cual explica los altos valores de LDL plasmáticos en estos sujetos.

En un estudio adelantado por Ward, y colaboradores, encontró que los sujetos de genotipo E2, comparados con los del genotipo E3/3 muestran tendencia a tener disminución de las LDL. Por otra parte en las publicaciones resultados de estudios el alelo E4 ha sido asociado con altos niveles de LDL-C, comparados con los sujetos E2. Sin embargo los E4 en relación con los E3, las diferencias son muy moderadas y matizadas evidenciando diferencias no significativas. Los sujetos con E4 en general muestran tendencias hacia LDL-C, elevado, lo que ha sido explicado por una tasa baja en la catálisis de la ApoB-100, junto con una alta síntesis de bioconversión de VLDL a LDL, sumado además a una alta tasa de absorción de colesterol intestinal en los sujetos del genotipo E4, lo cual fue esbozado por, Kesaniemi, et al (citado por Minihane et al 2007).

19.4. ANALISIS DE GENOTIPOS APOE CONTRA HDL

Figura 4. Comportamiento de la HDLc y de genotipos de la ApoE en la población de niños en estudio (APCR) antes y después de intervención dietaria

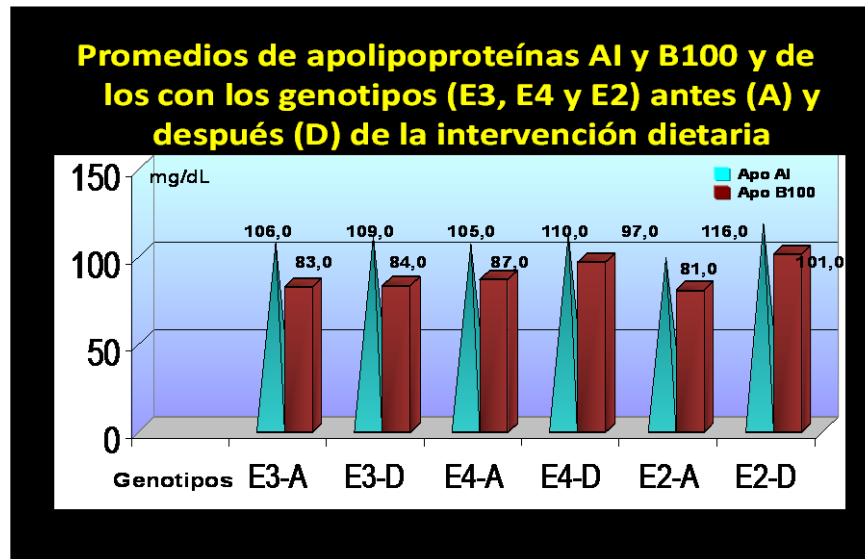


En este estudio la articulación de las lipoproteínas HDL con los genotipos de ApoE y con los δ -Tocotrienoles, fue una tendencia al incremento en los sujetos E3 y manteniéndose constante las cifras en los sujetos E2 y E4. En el estudio se observó siempre en ambos sub conjuntos de muestra, estudio (APCR) y control (APR), una tendencia tenue en las HDL a aumentar en algunos genotipos entre los momentos inicial y final del estudio. Se diría que el genotipo más notorio por su respuesta a incrementar las HDL fue el E3. Este resultado contrasta con los resultados obtenidos en los estudios de Zaiden y Cols, en donde mientras los δ -Tocotrienoles redujeron los niveles de Colesterol y los TG, las HDL permanecieron con valores estables (Zaiden, Y. et al 2010).

El comportamiento del incremento de los valores de HDL, postintervención se evidencia en los gráficos. La tendencia hacia el aumento se observa mejor en los grupos de genotipos E2 y E3, en tanto que en el grupo E4 hay una progresión a disminuir muy leve. Los estudios realizados en Hámster confirmaron la tendencia aquí mostrada, que el ácido palmítico, ácido graso saturado, el cual es componente del aceite de palma, favorece el anabolismo de las HDL al incrementar la actividad y disposición de la ApoA-I (Lindsey, J. et al 1990), lo que explicaría los incrementos de las HDL en los dos grupos.

Mirando en parte las fracciones del estudio mostró que hubo aumentos de los niveles séricos de las HDL en un 5,0%.

Figura 5. Comparación de los valores promedios para las apolipoproteínas-vs-los genotipos en la muestra en estudio, antes-después.



La figura 5, resume el análisis aplicado en el cual se comparan las tendencias de las apoproteínas A y la apoproteína B, contra los genotipos de la ApoE. Los tres conjuntos de genotipos muestran incrementos de las apoproteínas A y B, después de la intervención dietaria. Las ApoA, muestran una tendencia a los incrementos aceptables en los tres genotipos E3, E2 y E4. Sin embargo al hacer una mirada a las ApoB, la magnitud del incremento de estas es bastante considerable después de aplicada la intervención dietaria en los sujetos de los genotipos E2 y E4, (con valores; en los E4 variando de: antes **87.3** a **97.7** y para los E2, cifras de; antes **81.4** a **101.7**). Estos incrementos no arrojaron valores significativos al aplicar la prueba estadística.

Estos valores incrementados de la ApoB en los sujetos E2 y E4 guardan correspondencia con los mayores valores registrados en ellos para los parámetros del CT y LDL, tal como lo han reportado en la literatura científica, la disponibilidad de ApoB se correlaciona con mayor expresión del hígado de las VLDL (Davignon, et al 1988).

19. COMPORTAMIENTO DE LOS PERFILES LIPIDICOS SEGÚN LAS DIFERENTES CATEGORIAS DEL IMC

En el siguiente apartado se analizan los comportamientos de los parámetros de los perfiles lipídicos; lipoproteínas apoproteínas, según las diversas categorizaciones del IMC.

Tabla 25. IMC AL INICIO CON CT. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, antes de la intervención.

		CT1			Total
		Norm.	Alto	Alter	
IMC1	<5	6 75.0%	2 25.0%		8 100.0%
	5 a 85	45 90.0%	4 8.0%	1 2.0%	50 100.0%
	86 a 95	7 70.0%	3 30.0%		10 100.0%
	>95	4 100.0%			4 100.0%
Total		62 86.1%	9 12.5%	1 1.4%	72 100.0%

Tabla 26. IMC AL FINAL CON CT. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, después de la intervención.

		CT2			Total
		Norm.	Alto	Alter	
IMC1	<5	3 100.0%			3 100.0%
	5 a 85	53 86.9%	8 13.1%		61 100.0%
	86 a 95	10 90.9%		1 9.1%	11 100.0%
	>95	2 100.0%			2 100.0%
Total		68 88.3%	8 10.4%	1 1.3%	77 100.0%

Las tablas 25 nos muestran que al inicio en las categorías de los percentiles >5, de 5 a 85 y de 86 a 95, se presentan sujetos con valores de colesterol altos hacia alterados; 25.0%, 8.0% y 30.0% respectivamente. Hacia el final, en la tabla 26, muestra que los porcentajes de sujetos en estas categorías de valores de colesterol altos y alterados referidos muestran tendencias a la reducción de los porcentajes de estos sujetos, presentandon ausencia de sujetos con colesterol alto, en las categorías de percentiles >5, de 86 al 95 e incrementandose de 8.0% a solo el 13.1% en la categoría de IMC de 5 a 85. La prueba estadística no nos permite inferir que exista una correlacion directa entre las categorías percentiles del IMC y los valores plasmáticos del Colesterol total.

Tabla 27. IMC AL INICIO CON LDL. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, antes de la intervención.

		LDL1			Total
		Norm.	Alto	Alter	
IMC1	<5	6 75.0%	2 25.0%		8 100.0%
	5 a 85	44 80.0%	4 8.0%	2 4.0%	50 100.0%
	86 a 95	6 60.0%	3 30.0	1 10.0%	10 100.0%
	>95	4 100.0%			4 100.0%
Total		60 83.3%	9 12.5%	3 4.2%	72 100.0%

Tabla 28. IMC AL FINAL CON LDL. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, después de la intervención.

		LDL2			Total
		Norm.	Alto	Alter	
IMC1	<5	3 100.0%			3 100.0%
	5 a 85	57 93.4%	3 4.9%	1 1.6%	61 100.0%
	86 a 95	10 90.9%		1 9.1%	11 100.0%
	>95	2 100.0%			2 100.0%
Total		72 93.5%	3 3.9%	2 2.6%	77 100.0%

Al análisis de las categorías de los percentiles del IMC, contra las categorías de valores de las LDL, al inicio la tabla 27, muestra que un alto porcentaje de los sujetos para los diversas categorías del IMC, (<5, 5 a 85, 86 a 95, >95), tienen valores de colesterol normal (83.3%). Sin embargo se registran que en entre los percentiles; <5, 5 a 85, 86 a 95 hay sujetos con valores de LDL altos, así: 25.0%, 8.0% y 30.0% respectivamente. En esta misma tabla en el percentil 5 a 85, el 4.0% de sujetos tienen valores alterados para el LDL, en tanto que en el percentil 86 a 95, el 10.0% de sujetos tienen cifras en este mismo orden para el LDL. Hacia el final Tabla 28, muestra que globalmente aumentan los porcentajes de sujetos con valores normales de LDL, en las categorías del IMC, y en las categorías de IMC: 5 a 85, 86 a 95, se reducen los porcentajes con valores altos y alterados del parámetro, en tanto que en el percentil <5, desaparecen los reportados inicialmente con valores altos del LDL.

Tabla 29. IMC AL INICIO CON TG. Porcentajes de sujetos en las subcategorías para el IMC, antes de la intervención.

Crosstab

			CT G1		Total
			a.norm	b.alt	
IMCC1	a.<5	Count	8		8
		% within IMCC1	100.0%		100.0%
	b.5 a 85	Count	47	3	50
		% within IMCC1	94.0%	6.0%	100.0%
c.86 a 9	Count	8	2	10	
	% within IMCC1	80.0%	20.0%	100.0%	
d.>95	Count	3	1	4	
	% within IMCC1	75.0%	25.0%	100.0%	
Total	Count	66	6	72	
	% within IMCC1	91.7%	8.3%	100.0%	

Tabla 30. IMC AL FINAL CON TG. Porcentajes de sujetos en las subcategorías para el IMC, después de la intervención.

Crosstab

			CT G2		Total
			a.norm	b.alt	
IMCC2	a.<5	Count	3		3
		% within IMCC2	100.0%		100.0%
b.5 a 85	Count	58	3	61	
	% within IMCC2	95.1%	4.9%	100.0%	
c.86 a 9	Count	10	1	11	
	% within IMCC2	90.9%	9.1%	100.0%	
d.>95	Count	2		2	
	% within IMCC2	100.0%		100.0%	
Total	Count	73	4	77	
	% within IMCC2	94.8%	5.2%	100.0%	

Al analizar las tablas de los TG antes y pos intervención, de 60 (**83,3%**) niños en la categoría normal para los percentiles de IMC, pasan a 72 (**93,2%**) posterior de la intervención dietaria. Se registra por igual un incremento de niños con valores plasmáticos normales de TG desde el estado basal, hasta después de la intervención dietaria, con variaciones de 66 niños (**91,7%**) hasta 73 (**94,8%**). En la columna de reportes con TG alto se dan reducciones de la tasa de niños con el TG alto bajando desde 6 (**8,3%**) hasta 4 (**5,2%**) (Ver tablas 4 y 5 de, Anexos).

Similares cambios encontramos al detallar las tablas para los cambios antes y postintervención en la variable HDL. Al analizar las tablas de los HDL; antes y pos intervención, de 60 (**83,3%**) niños en la categoría de referencia normal para los percentiles de IMC, pasan a 72 (**93,2%**) posterior de la intervención dietaria. Las columnas para los porcentajes de niños con valores referenciales de HDL catalogados como normal, alto y alterado, sufren incrementos del orden de 20 (**27,8%**) a 26 (**33,8%**), entre el porcentaje de niños con cifras plasmáticas de HDL normales, 15 (**20,8%**) a 24 (**31,2%**), entre la categoría de valores altos y 37 (**51,4%**) a 27 (**35,1%**), para la categoría de valores alterados. Como en los casos anteriores los valores de $P \leq 0.05$, nos revelan que los parámetros TG y HDL no se comportan diferentes entre las categorías de los percentiles para los IMC. (Ver tabla 2, 3, 4 y 5 de sección anexos que muestran los comportamientos entre los IMC y los perfiles lipídicos HDL y TG).

20. COMPORTAMIENTO DE LOS IMC ANTE LOS GENOTIPOS DE LA APOE

La finalidad de estas pruebas estuvo encaminada a determinar cual era el comportamiento de los Índices de Masa corporal (IMC), según los conjuntos de genotipos de la ApoE y los parámetros de perfiles lipídicos, se analizan en las tablas seguidamente.

Tabla 31. IMC AL INICIO CON GENOTIPO. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, antes de la intervención.

		Genotipos			Total
		E2	E3	E4	
IMC1	<5		7 11.1%	1 11.1%	8 10.3%
	5 a 85	3 50.0%	44 69.8%	8 88.9%	55 70.5%
	86 a 95	2 33.3%	9 14.3%		11 14.1%
	>95	1 16.7%	3 4.8%		4 5.1%
Total		6 100.0%	63 100.0%	9 100.0%	78 100.0%

Tabla 32. IMC AL FINAL CON GENOTIPO. Porcentajes de sujetos con los subconjuntos de genotipos de ApoE (E2, E3, E4), en cada una de las categorías para el IMC, después de la intervención.

		Genotipos			Total
		E2	E3	E4	
IMC2	<5		3 4.8%		3 3.8%
	5 a 85	4 66.7%	52 82.5%	6 66.7%	62 79.5%
	86 a 95	2 33.3%	6 9.5%	3 33.3	11 14.1%
	>95		2 3.2%		2 2.6%
Total		6 100.0%	63 100.0%	9 100.0%	78 100.0%

Al cruzar las variables IMC con los genotipos, la expectativa era verificar la correspondencia de los sujetos con mayores índices de IMC (sobre peso, obesos;

>95) entre los genotipos E2 y E4, de acuerdo a reportes de la literatura. El escaso tamaño de la muestra, la falta de información entre algunos grupos nos impide llegar a confirmar la expectativa y deducir conclusiones validas. La tabla 29, nos muestra que de 78 sujetos en total 66 de ellos (**84,6%**), están entre los percentiles (5 a 85 y 86 a 94) con un IMC normal. Vemos que al inicio sujetos con índice IMC por encima del percentil 95 (sobre peso, obesos; IMC >95), hay registrados un total de cuatro, distribuidos entre los genotipos E2 (con 1) y E3 (con 3), estos representan una fracción del **5,1%** del total de la muestra (tabla 29). La tabla 30 muestra los resultados posteriores a la intervención dietaria para las tendencias en el IMC. Se aprecia la reducción de sujetos con un percentil de IMC por encima de 95 (IMC>95), pasando a solo 2 sujetos fracción que equivale al al **2,6%**. Una posible explicación a este evento estaría en el hecho del favorecimiento de la movilidad plasmática y captación posterior hacia la excrecion de las lipoproteínas pre- β (VLDL, IDL) y las β - lipoproteínas (LDL); cargadas con TG y colesterol, estos eventos permitirían que los sujetos con sobre peso y obesidad al movilizar y eliminar lipidos corporales reducirían su masa corporal. En sujetos el riesgo relativo de sufrir enfermedad cardiovascular y obesidad ha sido bien documentado, encontrándose una proporción mayor a medida que aumenta el IMC (Manson JE, Colditz GA,. et al. 1990).

Aquellos sujetos en el estudio, que son dos en total en los percentiles con obesidad, después de la intervención dietaria, (ver Tablas; 24 a 28, que relacionan Perfil lipidico con IMC y Tablas 29 y 30, que se analizan Genotipos contra IMC), en quienes podrían confluír en forma simultánea ciertos factores genéticos, mas factores de índole ambiental como: índice de masa corporal aumentada, resistencia a la Insulina, alteración del metabolismo lipidico; con altos valores de LDL y por otro lado disminución de las HDL, entre otras, están en riesgo de padecer El Síndrome Metabólico (*SM*), denominado también como Síndrome Plurimetabólico, Síndrome de Resistencia a la Insulina, el cual es referenciado como una entidad clínica que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición

endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales (Stanner, 2004). En mas detalles la condición se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia, asociados a trastornos del metabolismo hidrogenocarbonato, cifras elevadas de la presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del cHDL, presencia de LDL, aumento de ácidos grasos libres y lipemia) y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico. (NCEP ATP-III 2001), (*American Heart Association 2005*). De un total de cuatro sujetos reportados con sobre peso antes del la intervención dietaria, solo dos persistían en esta categoría de riesgo, de conjugarse en ellos todo el cuadro fenotípico para la aparición del síndrome metabólico.

21. DISCUSIÓN

Concentraciones elevadas de colesterol total y de LDL han sido asociadas como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Meigs JB, D, et al 1997), (Hopkins PN, *et al.* 2003), (Chan DC, et al 2004) que puede ser modificado por factores genéticos tales como ciertos alelos de la apoE o la presencia de la apo(a), (Miettinen, T, et al 1991)

Si bien los factores genéticos se consideran no modificables, es posible disminuir o incrementar a través de la dieta y del estilo de vida la colesterolemia. Los ácidos grasos saturados (AGS) de la dieta, incrementan el colesterol sérico en todas las fracciones lipoprotéicas (LDL-C, CT, VLDL-C) posiblemente activando la CETP y se les ha atribuido, además, reducir la expresión de los receptores hepáticos LDL, por *minus-regulación* (regulación substractiva de receptores) al disminuir su tasa de expresión en la membrana hepática. Los PUFAS, contrariamente a lo expresado para los ácidos grasos saturados, reducen los valores de lípidos plasmáticos (Woollett, et al. 1992), (Jim, I. et al 1997).

En los últimos años se ha demostrado que los tocotrienoles, vitámeros insaturados de la VitE, reducen la síntesis de colesterol hepático a través de incremento en la degradación de la α -OH- α -metil reductasa y disminuyen el riesgo de ECV al inhibir la expresión de proteínas de adhesión en la membrana de las células endoteliales ()

Desde hace más de 30 años, los autores concuerdan en que la prevención de la aterosclerosis coronaria se debe iniciar desde la infancia. (Rodríguez, E., et al 2011). La prevención precoz de la arterioesclerosis fue preconizada en 1985 por la Academia Americana de Pediatría y se hace necesario prevenirla en la edad pediátrica (Kwiterovich, Jr. PO: 1986). (Ladino, L. et al 2009). Belamarich y cols,

consideran alarmante que en la infancia se presenten concentraciones de colesterol total y LDL colesterol superior a 200 y 135 mg/dl, (Belamarich, PF Et al 1990).

La Apolipoproteína E, es una de las apoproteínas principales de los remanentes de quilomacrón. Esta apoproteína se une a un receptor específico en las células del hígado y en las células periféricas. La ApoE, existe en varias formas; estas pueden ser identificadas por enfoque Isoeléctrico y se designan como isoformas E2, E3 y E4 (Utermann,1987). La ApoE3 es el “*wildtype*” y es la isoforma más frecuente. La isoforma E4 se relaciona con colesterol alto. En los sujetos con hiperlipidemia tipo V (niveles plasmáticos altos de VLDL y de Quilomicrones) y tipo IV, se ha observado una frecuencia alta del alelo ϵ 4. (Davignon J, Gregg, 1998; Omim; Upston, Joanne M., 1999; Utermann, Gerd. 1987).

En este estudio se pretendió hacer una genotipificación de apoE en niños de edad preescolar y tratar de relacionar los genotipos con posibles alteraciones de Colesterol sérico y Triglicéridos en las diferentes lipoproteínas, con el género y con el IMC. Teniendo en cuenta que entre los aceites vegetales sólo el aceite de palma tiene cantidades significativas de tocotrienoles y que el refinado del aceite disminuye los tocotrienoles presentes [Caron, White et al 2001], se hizo una intervención de tres meses durante los cuales a los niños se les suministró dos veces al día una galleta que contenía aceite rojo o aceite refinado de palma con el objeto de determinar si la diferencia en tocotrienoles presentes en las galletas modificaban significativamente lípidos sanguíneos y si la modificación se podía relacionar con el genotipo apoE determinado.

Se pudo realizar la genotipificación de los 95 individuos participantes del estudio, 47 del grupo estudio (APCR) y 48 del grupo (APR), que tomamos como control. Se procedió a estudiar de qué forma los perfiles lipídicos podían ser modificados por los genotipos de APOE. En cuanto a las distribuciones de las frecuencias

genotípicas y alélicas, halladas en el estudio son coincidentes con los resultados obtenidos en otros estudios de esta misma naturaleza, en los contextos nacional e internacional para las poblaciones humanas en el gen de la ApoE. En estas distribuciones se ve reflejadas el fenómeno del mestizaje o mezclas inter-étnicas de los grupos Caucásicos, Afro y Aborigen. Se nota la prevalencia del alelo $\epsilon 3$, preponderante en los grupos de origen Europeo, coincidiendo con la región geográfica (andina) del país de donde provienen las muestras de los niños tomados para el estudio. Los restantes porcentajes del gen de ApoE se redistribuyen entre los $\epsilon 2$ y los $\epsilon 4$, de origen aborigen y afrodescendiente respectivamente. Estas frecuencias de apoE, revelan la prevalencia del origen europeo en los niños muestreados en el estudio.

En el presente estudio se encontró una tendencia hacia la disminución de valores de CT y de las LDL y al aumento de las HDL y de los TG en el grupo que consumió aceite rojo. La diferencia en tocotrienoles en el aceite rojo y el refinado se debe a que durante la refinación (desodorización, refinado y almacenamiento de los aceites y a lo largo de la preparación de los alimentos, ocurren pérdidas considerables en el contenido de los vitámeros de la vitamina E, siendo los procesos de fritura, asado o cocción a fuego lento aquellos en los que se producen las mayores pérdidas de esta vitamina, al existir un mayor contacto con el calor y el oxígeno (Mataix y Ochoa, et al 2003). (Quiles, et al. 2002). Se ha señalado que durante el proceso de blanqueo y desodorización se pierde aproximadamente el 43% del Tocotrienol del aceite vegetal crudo (Corredor, et al. 2003). En este mismo sentido se han expresado investigadores como Caron White y cols, al señalar que los resultados de un estudio a otro bien pueden presentar variaciones dependiendo de las calidades de los aceites empleados.

Hayes & col., mostraron que la dieta rica en aceite de palma produce un incremento significativo en la producción de RNAm de proteínas receptores en la membrana hepática. Hays atribuye esta acción a los ácidos grasos mono y

poliinsaturados del aceite de plama para favorecer la captación de las LDL, lo que explicaría la disminución del colesterol-LDL (Hayes, K.C., et al 1995). (García M. F., et al 2007). Otros autores han mostrado que la contribución del aceite de palma al CT plasmático es no significativa. Otra posibilidad es que ya que dietas ricas en grasas inhiben las enzimas reguladoras de la lipogénesis *de novo* por lo que la incorporación de precursores a lípidos está disminuida el aceite de palma tendría este efecto. La inhibición ocurriría a nivel de la transcripción para importantes enzimas involucradas en la biosíntesis de lípidos tales como; Piruvato kinasa, La Acetil CoA carboxilasa, el complejo ácido graso sintasa, enzimas implicadas en la disponibilidad de NADPH+ (6-Fosfogluconato deshidrogenasa, Enzima málica, Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa). (Gonzáles. 2001), (García M. F., et al 2007).

En cuanto a los efectos de los alelos de ApoE sobre los TG, han habido numerosos reportes contradictorios. Las razones están entre otras en que: los TG varían ampliamente dentro y entre individuos (alrededor de un $\approx 20\%$), es tan amplia la variabilidad que podría enmascarar el efecto de la ApoE, sobre los niveles de TG plasmáticos, la alta heterogeneidad de lipoproteínas y residuos de las mismas que contienen TG (QM, VLDL, IDL, remanentes de estas), se afirma además con fines terapéuticos que una sola muestra de TG plasmática no refleja los niveles reales del analito (NIH Consensos 1993), en ciertos estudios se muestran relaciones de proporcionalidad de los TG con otras lipoproteínas en otros casos o son contradictorios los resultados o son irreproducibles hallazgos anteriores. El alelo E4 se asocia con valores altos de TG, explicable por fallas en el retiro desde el plasma de las VLDL y los QM y fallas en la lipólisis efectiva de las VLDL, efecto conferido al alelo E2, todo lo anterior genera un cuadro de hiperlipoproteinemia (Dallongeville, J. et al 1992), (Castelli, et al 1992). Ante las la falta de concordancia en los estudios publicados se ha intentado encontrar un patrón de comportamiento guía de los TG contra las HDL, en el sentido que, si están aumentados los TG las HDL estarán bajas y viceversa. Algunos autores han expresado que los efectos de los alelos de la ApoE sobre los TG, son menos

consistentes y/o evidentes lo mismo para con las HDL, y que se requieren más estudios concluyentes. Se ha sugerido por Marshall y cols, que los sujetos E2 y E4 tienden a tener altos valores de TG en relación con los E3.

En este estudio los mayores valores de Colesterol los registraron los sujetos con genotipos E4, seguidos por los E2, en comparación con los E3. El grupo estudio (APCR) mostró tendencia a la disminución en los tres conjuntos de genotipos. Estudios adelantados por Qureshi et al., 1986, 1991 y 1995 y Theriault, 2000, demostraron que los Tocotrienoles en cereales y aceites de palma reducen el colesterol sérico en animales y en seres humanos. También demostraron que este efecto es independiente de la acción antioxidante que comparten con los tocoferoles. Esta acción es posiblemente debida al incremento en la degradación de la β -hidroximetil- β - metil-glutaril CoA reductasa y al incremento en la degradación de la apoproteína B, lo cual resulta en una disminución en la disponibilidad de colesterol y apoproteína B para síntesis de VLDL. El efecto sobre la reductasa, según experimentos reportados por Parker et al., en 1993, puede ser mediado por la cadena isoprenoide que se encuentra en la posición C2 del anillo cromanol, debido a que los Tocotrienoles afectan la vía del mevalonato produciendo aumento del farnesol celular, el cual regula la enzima mediante cambios postranscripcionales (Corredor. C. et al 2003).

Como se discutió más arriba, los componentes del aceite de palma redujeron la concentración de CT y las LDL en todos los subconjuntos de apoE, siendo ésta más notoria en los sujetos de genotipos de los grupos E3 y E2, en comparación a aquellos de genotipos E4. En muchos estudios el alelo E4 ha sido asociado con altos niveles de LDL, comparado con los sujetos de genotipos E2 y E3. Esta tendencia en los sujetos con E4 ha sido explicado entre otras razones a una tasa baja de catálisis de la ApoB-100, junto con una alta síntesis de VLDL y metabolización a LDL. A esto se le puede sumar los altos índices de absorción de colesterol intestinal en los sujetos del genotipo E4 (Kesaniemi, YA, et al 1987),

(Minihane, A. et al 2007) que harían disponible una mayor concentración de colesterol en hígado para la síntesis de VLDL. Por otro lado, sujetos con el alelo E4 muestran una menor actividad de la lipasa y del sistema de remoción de los TG desde las VLDL, lo que se traduce en una lipólisis retardada de los TG. (Phillippa, J.T. et al 1991). A los argumentos expuestos se suma el hecho de que en los sujetos E4 la prolongada permanencia de las VLDL en el plasma conlleva a que las VLDL se incrementen, y se metabolicen hasta LDL, lo cual explica los altos valores de LDL plasmáticos en estos sujetos. En la variante de ApoE4 la carga positiva que confiere la Arginina al alelo en el residuo aminoacídico 112 incrementa la afinidad de la lipoproteína por el receptor, esto conlleva a que las lipoproteínas sean captadas más ávida y rápidamente, con absorción más eficiente, por el hígado, lo que en últimas baja la regulación y actividades del receptor. Esto explicaría el incremento plasmático del CT, por acúmulo de lipoproteínas VLDL y LDL (Bergerson, N et al. 1996), (Srinivason, S.R. et al 1993).

Grundy y colaboradores llegaron a comprobar que la máxima respuesta hipercolesterolémica a los AGS se percibe en los genotipos E4. En este sentido los sujetos con alelos E4 son quienes mejor responden tanto positiva como negativamente a las dietas (Grundy et al. 1992). Esta observación está de acuerdo con los resultados de este estudio, ya que los niños que respondieron menos a la intervención fueron los del genotipo E4.

En el estudio todos los parámetros para el CT y las LDL estuvieron debajo de los valores referenciales normales de acuerdo con cada uno de los grupos de genotipos. Sin embargo en el inicio de estudio al registrar los valores del parámetro CT, los sujetos del genotipo E4, presentaron los mayores valores (CT= 155,7), en comparación de este mismo parámetro con los otros dos genotipos; E2 y E3, (151,5) y (146,5) respectivamente. Quienes mejor responden a la intervención dietaria son los sujetos del genotipo E3, que mostraron el mayor índice en la reducción del parámetro postintervención (~19,4). Además, según otros reportes

estos sujetos registran valores intermedios entre los tres genotipos para el CT (Celaya, A. Et al 2007). La tendencia mostrada para las LDL en los diferentes los genotipos fue similar a la encontrada para el CT.

Según la literatura solo el 2% de los sujetos con genotipos E2/E2, desarrollan el trastorno HLP-III, lo que explica que además de los factores genéticos existen interacciones de otros factores, como los ambientales (estilos de vida, patrones culturales) y de tipo orgánicas (Diabetes, Hipotiroidismo, obesidad entre otras) que suman a la aparición del trastorno. El genotipo E2/E2, es una condición necesaria, mas no lo suficiente para la expresión de la HLP-III. (Stone, N. J. et al 2001). De acuerdo con lo anterior otros factores como dietas, edad raza, genero, contextura, aspecto genético modulan la respuesta al colesterol dietario. En los sujetos portadores del alelo E2, la lipoproteína se une poco eficientemente al ligando. Además de la falla en la lipólisis de las VLDL, efecto conferido al alelo E2, todo lo anterior genera un cuadro de hiperlipoproteinemia (Dallongeville, J. et al 1992).

El aceite de palma contiene una composición relativamente balanceada de ácidos grasos saturados (AGS) y ácidos grasos insaturados (AGI) de 1:1,2. Teniendo en cuenta que esta relación entre AGS y AGI no explica el efecto sobre el colesterol del aceite de palma se tendría que atribuir sus otros componentes y particularmente a los tocotrienoles. El efecto hipolipemiente puede ser debido, como aparece más arriba, a la reducción de la actividad de la HMG-CoA reductasa, aunque pueden intervenir otros factores tales como el efecto antioxidante. (Prior, W. et al 2000). Esta vitamina actúa como antioxidante rompiendo las reacciones peroxidativas en cadena para prevenir la propagación de los radicales libres. La vitamina E, protege particularmente los ácidos grasos poliinsaturados, tanto dentro de los fosfolípidos de las membranas celulares como de las lipoproteínas plasmáticas.

Los valores plasmáticos para las HDL-C se incrementaron tanto en el grupo estudio como en el control siendo mucho más notorios en el primero. El efecto posiblemente obedecería a los Tocotrienoles contenidos en el aceite de palma como lo señalaron Aster y cols, quienes encontraron que los incrementos de las HDL podrían explicarse por el efecto inducido por el aceite de palma cuya diferencia fundamental con otros aceites comestibles es la presencia en el aceite de palma de Tocotrienoles [Aster y col., 2004]. El presente estudio confirma lo encontrado en estudios realizados en hámsters en el sentido de que el ácido palmítico, principal ácido graso saturado del aceite de palma favorece el anabolismo de las HDL y la expresión de las ApoA (Lindsey, J. et al 1990). Esta observación explica la tendencia al incremento de las HDL en los dos grupos de niños, siendo más notoria en el grupo con aceite rojo que contiene mucho más tocotrienoles. Las HDL, además de viabilizar el retorno del colesterol al hígado, posibilitan la excreción de los QM, LDL, IDL, VLDL y remanentes de estas partículas al transferir ApoE y ApoC a estas lipoproteínas. Los mayores registros para las HDL se notaron en los sujetos portadores del alelo E3, seguido por los niños con alelos E2.

En forma global lo que encontramos en el estudio fue que el alelo que mejor respondió en todos los parámetros; CT, LDL, HDL, en el sentido de reducir los registros luego de la intervención dietaria fue el alelo E3 y el que más se incrementó luego de la misma para los TG fue el E2.

Al analizar las tendencias de las apoproteínas A y B, contra los genotipos de la ApoE, se encontró que se dieron valores de incrementos en estas apoproteínas en los tres genotipos después de aplicada la intervención dietaria. La ApoA en los tres genotipos mostro unas tendencias al incremento de valores aceptables. Sin embargo al hacer el mismo análisis para la ApoB, estos valores de incrementos fueron mucho mayores en los genotipos E4 y el E2 (del orden de E4: antes: **87.3** hasta **97.7** y para E2, cifras de; antes: **81.4** a **101.7**), respectivamente. Estos

incrementos no arrojaron valores significativos al aplicar la prueba estadística. Estos incrementos de las ApoB en los sujetos E2 y E4 guardan correspondencia con los mayores valores registrados en ellos en los parámetros del CT y LDL, dado que la disponibilidad y síntesis de la ApoB, es un requerimiento para la expresión del hígado de las VLDL (Davignon, et al 1988).

En algunos estudios (Cuestas Montañés, E; et al 2007), (Maffeis C, P, et al 2001) el IMC se ha correlacionado con el perfil lipídico asociándose los valores de CT, TG y LDL con sobrepeso. Esta correlación no fue corroborada en este estudio dado que los IMC (≥ 95), no se correlacionaron directamente con valores altos y alterados de los perfiles Lipídicos. En su mayor parte los sujetos con IMC en percentiles ≥ 95 , se encontraron con valores de perfiles lipídicos normales. (Cuestas, M. et al 2007), (Maffeis C, P. et al 2001). Este es un resultado inesperado, pues generalmente la obesidad se asocia con niveles incrementados de Colesterol y Triglicéridos. Es posible que en el caso de los niños en edad preescolar, con niveles de actividad superior a la que se encuentra en sujetos mayores, el ejercicio y otros factores ambientales permitan que el perfil lipídico se mantenga dentro del rango normal.

Al analizar en conjunto las tendencias de las variaciones de las tablas para las categorías de los percentiles de los IMC, contra las variables de perfil lipídico, antes y después de la intervención dietaria, se evidencia una tendencia a reducir el número de sujetos con valores superiores al percentil 95 (≥ 95). Es posible que este efecto se deba a los efectos moduladores de los tocotrienoles del aceite de palma, que incrementan la concentración plasmática de las HDL, con lo cual se favorece el transporte reverso del colesterol, y también al favorecer la expresión de los receptores hepáticos; todo ello, en últimas, contribuye a la movilización, la eliminación y la excreción del colesterol y TG desde los tejidos, volviendo la tendencia de las masas corporales de los niños hacia valores normales. Por otra parte esta misma tendencia a disminuir es observada, en el número de sujetos

reportados con valores altos o alterados en los parámetros del CT, LDL y TG, desde los estados inicial al final.

A partir de estudios clínicos, los tocotrienoles son considerados como excelentes candidatos en un modelo de prevención contra la aparición de todos los factores asociados con el síndrome metabólico. Los Tocotrienoles han mostrado ser efectivos frente a las tres amenazas de la dislipidemia aterogénica: reducción de los niveles de triglicéridos, aumento moderado de colesterol HDL y la reducción del colesterol LDL. Además, existe evidencia en estudios en animales que los tocotrienoles reducen la presión arterial (Khosla P. et al 1992), (Newaz, M.A., et al. 2003), placas ateromatosas (Qureshi, A.A., et al. 1991), (Hayes, K.C. et al 1991), las moléculas de adhesión (Naito, Y., et al., 2005), (Ahrens, E.H., 1957) y reducir la glucosa sanguínea (Qureshi, A.A. et al 2002), (Kohlmejer, L.. et al. 1997), entre otros, estos signos del síndrome metabólico.

Al análisis por sexos de la muestra en estudio se encontraron datos que revelan la homogeneidad de los dos géneros, para esta edad. La razón a esta situación estaría en la condición fisiológica, de similitud para los valores de perfiles lipídicos entre los niños impúberes de ambos sexos, que corresponde a la situación de los niños en nuestro estudio. En ellos, no hay aun efectos hormonales propios de la madures, que son diferentes entre géneros y que pueden ejercer un efecto diferencial en los perfiles lipídicos. Solo hasta la llegada de la pre- adolescencia y llegada de la adolescencia, comenzaran a perfilarse cambios metabólicos y hormonales que podrían dejar ver estos efectos e influencias. La tendencia registrada en los estudios y señalado por la literatura con los valores de perfiles lipídicos en las niñas es mayor que los de los varones. Y entonces los estrógenos conferirán protección a las mujeres y los efectos de la ApoE sobre los lípidos plasmáticos en las mujeres serán menos visibles. Entre las mujeres premenopáusicas los efectos del polimorfismos de la ApoE son muy matizados por los estrógenos, anticonceptivos y estados de gravidez y solo se hacen más

evidentes después de la menopausia. En efecto, los estrógenos brindan un papel protector al inhibir la oxidación de las LDL. En el caso de los varones estos retiran con más eficacia los remanentes de lípidos plasmáticos que las mujeres. Sin embargo, los niveles altos de TG representan mayor riesgo en mujeres con relación a los hombres (Xu, Philippa. et al 1991), (Austin , et al 1994).

En los niños sin distinción de sexos hay niveles similares de HDL hasta la pubertad; pasada esta etapa en mujeres habrá 10mg/dl por encima del valor en comparación con los valores plasmáticos en varones.

Indudablemente los factores ambientales son determinantes en aspectos como los estados saludables o patológicos de los individuos y los procesos metabólicos y fisiológicos operados en ellos y por supuesto para la respuesta de los genes ante ciertas circunstancias. En este sentido también se deben considerar además de los genéticos en la modulación de lípidos y lipoproteínas plasmáticas factores ambientales; hábitos, estilos de vida, roles laborales, además de dietas, edad raza, genero, contextura, entre otros.

Debido al tamaño de la muestra del estudio no es posible demostrar diferencias significativas en los parámetros estudiados particularmente en los grupos E2 y E4. Por esta razón, nosotros presentamos los hallazgos como tendencias. De hecho, las únicas diferencias significativas encontradas fueron la disminución de Colesterol Total y de LDL debidas a la intervención dietaria con aceite rojo. Los demás hallazgos reportados y discutidos son tendencias que muestran que la intervención tiene un efecto que posiblemente podría ser significativo si la muestra hubiera sido mayor y se hubieran por tanto encontrado un número más grande de sujetos E4 y E2.

La notable diferencia en cuanto a las frecuencias de los alelos E3 vs los E4 y E2 podría ser explicada a partir de los registros que afirman que la isoforma $\epsilon 3$ es la variante original y las demás evolucionaron a partir de sta. También podría ser

explicable por el hecho de que una gran presión evolutiva pudo haber favorecido la mejor difusión del alelo $\epsilon 3$ por ser el que mejor modula los perfiles lipídicos, generándose en los devenires evolutivos con los cambios de hábitos y estilos de vida una gran presión de selección sobre el mismo. Además esta isoforma $\epsilon 3$, no genera los riesgos por metabolismo lipídico que son conferidos a los otros dos alelos.

En general los individuos de la muestra revelaron valores de perfil lipídicos entre los valores referenciales normales, además exhibieron una gran homogeneidad, la razón obedecería a la localización socioeconómica de todo el conjunto en el mismo estrato, la pertenencia a la misma comunidad escolar comparten aspecto de tipo socio cultural muy similares, en últimas no existen muchas diferencias marcadas en cuanto a patrones de alimentación.

CONCLUSIONES

Los parámetros de perfil Lipídicos determinados en el estudio en general estuvieron entre los valores referenciales normales en la mayoría de los niños muestreados, salvo algunos casos en los cuales los valores se encontraron por encima de los valores referenciales. La situación expuesta no impidió que se percibiera el objetivo del estudio que era determinar el efecto modulador de los alelos de ApoE sobre lípidos plasmáticos y las concentraciones diferenciales de tocotrienoles de los dos aceites de palma.

Cuando se analiza el perfil lipídico y el genotipo de la ApoE, se observa una tendencia en los sujetos de genotipo E4 y E2 a presentar niveles más altos de CT y LDL, en relación con los sujetos de los sujetos del conjunto de genotipo E3. Así mismo se aprecia la tendencia en los sujetos de genotipos E4 y E3 a reducir cifras, luego de aplicada la ración alimenticia, no aconteciendo lo mismo con los sujetos E3. Siempre se percibió una tendencia del CT y las LDL a reducir valores, entre los momentos inicial y final en el grupo APCR. Por otra parte se ha percibido una tendencia en las HDL a aumentar, siendo el efecto más evidente en el grupo APCR, en los sujetos de genotipos E3. En cuanto al grupo control o APR, no se hacen tan evidentes estos efectos a disminuir las cifras de los parámetros, por el contrario la tendencia era a aumentar.

La síntesis de ApoB100, se corresponde con expresión de VLDL hepáticas, ello podría explicar las tendencias de los incrementos de los TG (Grundy. 1998)

En cuanto a los TG, estos mostraron una tendencia a aumentar en el estudio entre los dos subgrupos estudiados siendo más notorio el efecto en el grupo APR. Las tendencias al aumento se apreciaron más en los genotipos E4 y E2, mientras que en el genotipo E3 hubo una tendencia muy tenue al aumento.

El estudio permitió mostrar la tendencia en los efectos de los genotipos de la ApoE para responder de forma diferencial a las concentraciones de los lípidos plasmáticos. En este estudio el genotipo que mejor respondió a reducir el CT fue el E3, seguido de E2. Esta misma tendencia ocurrió para las LDL.

Las tendencias en las variaciones de las categorías de los IMC, contra el perfil lipídicos, muestra una tendencia a la mejora de cifras al incrementar las poblaciones de niños con valores normales para los parámetros luego de instaurada la intervención dietaria.

No fue posible corroborar la relación directa entre los índices de IMC elevados con los valores altos y alterados de los parámetros de perfil Lipídicos, dado que la mayoría de los niños estuvieron en categorías de IMC medios y parámetros de periles Lipídicos normales

Al analizar por *géneros*; los valores plasmáticos de los lípidos entre niños impúberes no difieren, ello a consecuencia de los estados de inmadurez de los sistemas hormonales que de alguna forma atenúan los efectos de ApoE.

En términos generales las cifras de los diferentes parámetros de perfil lipídico mostraron tendencia a reducir cifras y obtener valores favorables en el grupo APCR, en relación con el subgrupo APR, este efecto obedecería a las concentraciones diferenciales en los contenidos de Tocotrienoles. El aceite refinado de palma, contiene menos cantidad de Tocotrienóles que el aceite crudo de palma (Mataix y Ochoa, et al 2003).

RECOMENDACIONES

Muy promisorios los efectos del aceite de palma sobre la regulación de lípidos plasmáticos y modulación del metabolismo de las lipoproteínas, continuar la senda de los trabajos en esta línea.

Ampliar la base de la muestra en futuros estudios, lo cual daría más carácter de confiabilidad al estudio y permitiría hacer más efectivo las pruebas estadísticas dando más veracidad a las mismas.

Más rigor en control de las intervenciones dietárias entre los grupos estudios y control

Ampliar las concentraciones del aceite de palma en los alimentos preparados para la intervención dietária.

Diseñar estudios en los cuales se realicen intervención dietárias con diferentes concentraciones y dosis de Tocoferoles, para constatar a que concentraciones es mejor los efectos hipolipemiantes de los tocoferoles.

Incrementar en tiempo los estudios para hacer más evidentes los efectos hipolipémicos del aceite de palma.

Profundizar aun más en los efectos regulatorios de las dietas sobre los lípidos plasmáticos

Adelantar estudios con otros marcadores genéticos involucrados en la ruta reguladora metabólica de los lípidos como; las enzimas, los receptores, proteínas reguladoras al nivel intracelular, entre otras.

Extender los estudios a otras regiones de la geografía nacional para establecer referentes o registros nacionales en programas de prevención epidemiológicas futuros, basados en programas de prevención precoces entre población joven y adulta con índices de riesgo futuros hacia los trastornos cardiovasculares.

Los resultados del estudio presagian aspectos de interés en la comprensión de los mecanismos metabólicos para los lípidos y las lipoproteínas, la aparición de trastornos cardiovasculares, los factores que se conjugan sobre los aspectos expuestos, y con miras a aplicaciones futuras en prevención y tratamiento de estados patológicos. Por tanto es de interés continuar y potenciar estos trabajos para una mejor comprensión de la temática analizada.

BIBLIOGRAFÍA

Ahrens E.H., Jr. Hirsech J., Insull W., Jr. Tsaltas T.T., Blomstrand R. and Peterson M.L. (1957). The influence of dietary fats on serum lipid levels in man. *Lancet* 1:943-953.

Abeywardena MY, Patten GS. 2011. Role of ω 3 Longchain Polyunsaturated Fatty Acids in Reducing Cardio-Metabolic Risk Factors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*.

Asaf A Qureshi, Julia C Reis, Christopher J Papasian, David C Morrison, and Nilofer Qureshi. 2010. Tocotrienols inhibit lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokines in macrophages of female mice. *Lipids Health Dis*. 2010; 9: 143

Aster M, Scorza T, Gallardo L, Hamana N. 2004. Alteraciones bioquímicas en conejos alimentados con aceite de palma y maíz y su relación con los hallazgos morfológicos. *Revista de la Facultad de Medicina*; 27(1)

Azen, Stanley P.; Qian, Dajun.; Wendy J.; Sevanian, Alex.; Selzer, Robert H.; Liu, Chao-Ran.; Liu, Ci-Hua.; . Hodis, Howard. Effect of Supplementary Antioxidant Vitamin Intake on Carotid Arterial Wall Intima-Media Thickness in a Controlled Clinical Trial of Cholesterol Lowering. *Circulation*. 1996;94:2369-2372.

Azzi, Angelo I., Breyer, Isabel Maria F. Nonantioxidant Functions of α -Tocopherol in Smooth Muscle Cells. *Journal of Nutrition*. 2001;131:378S-381S.

Azzi A, Gysin R, Kempna P, Ricciarelli R, Villacorta L, Visarius T, et al. 2002. Regulation of gene and protein expression by vitamin E. *Free Radic Res*; 36:30-35.

Balasundram N, Ai TY, Sambanthamurthi R, Sundram K, Samman S. 2005. Antioxidant properties of palm fruit extracts. *Asia Pac J Clin Nutr*. 14(4):319-24.

Bays HE, Tighe AP, Sadovsky R, Davidson MH. 2008. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Mar;6(3):391-409.

Belamarich PF & Deckelbaum RJ: 1990. Hypercholesterolemia in children: when to treat. *Drug Therapy*; 41-52.

Baracaldo B, Cesar Mauricio., Castro de Navarro, Lucia., Mora G, Olga Lucia. 2002. Efecto del Consumo de Alimentos Preparados con Aceite de Palma Crudo / rojo en los Niveles Plasmáticos de Retinol en Niños Preescolares De La Ciudad de Bogotá D.C. *Informe de proyecto de Investigacion INAS (Instituto Nacional de Salud)*, Subdireccion de Nutricion. Bogotá D.C. Colombia, 25 paginas. Octubre de 2001a.

Baracaldo B, Cesar Mauricio., Ballesteros Noy Visitación., Guerra de Muñoz., Martha. Efecto del Consumo de Aceites Vegetales, Sobre el Sistema Antioxidante y el Perfil Lipídico en Ratas. *INAS* . Bogotá D.C., julio de 2002b.

Barrett, P. Hugh R. 2010. Effect of apolipoprotein E genotype on apolipoprotein B-100 metabolism in normolipidemic and hyperlipidemic subjects. *Lipid Res*. 51 :(8) 2413-2421.

Barringer. 2001. Dietary fats in the prevention of coronary heart disease: the need for more clinical trials *Eur Heart J Suppl* 3(suppl D): D79-D84 doi:10.1016/S1520-765X(01)90125-7

Blé-Castillo, Jorge Luis, Díaz-Zagoyab, Juan C. y Méndezc, José D.. 2008. Suplementación con vitamina E, ¿benéfica o dañina?. *Gac Méd Méx* Vol. 144 No. 2.

Bennet, Anna, Di angelanonio, Emmanuelle, Ye Zhen, et al. 2007. Association of Apolipoprotein E Genotypes With Lipid Levels and Coronary Risk .*JAMA*. 298:(11) 1300-1311

Bercedo, Sanz, A., D. González-Lamuño, P. Muñoz Cacho, M. Albajar Molera, J. C. Rodríguez Rey, S. Braga Fernández, S. Málaga Guerrero, M. García Fuentes. 1998. Asociación entre el perfil lipídico y genotipo de la apoproteína E en niños españoles (8 - 15 años). *An Esp Pediatr* ;49:120-124.

Bernhard Schieffer, Elisabeth Schieffer, Denise Hilfiker-Kleiner, Andres Hilfiker., Petri T. Kovanen, Maija Kaartinen, Jörg Nussberger, Wolfgang Harringer, and Helmut Drexler . Expression of Angiotensin - II and Interleukin 6 in Human Coronary Atherosclerotic Plaques : Potential Implications for Inflammation and Plaque Instability . *Circulation* 2000 101: 1372 – 1378.

Berneis K, Krauss RM. 2002. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. Sept;43 (9):1369-79.

Brigelius - Flohé R, Traber M .1999. Vitamin E: function and metabolism». *FASEB J* 13 (10): pp. 1145 – 55

Buckley R, Shewring B, Turner R, Yaqoob P, Minihane AM. 2004. Circulating triacylglycerol and apoE levels in response to EPA and docosahexaenoic acid supplementation in adult human subjects. *Br J Nutr.*92(3):477-83.

Bursell SE, King GL. 1999. Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the ;45:169-182.

Burton GW, Ingold KU. 1981. Autoxidation of Biological Molecules 1: the antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidant *in vitro*. *J Am Chem Soc*; 103(21):6472-7.

Callas N, Poveda E, Baracaldo C, Hernández P, Castillo C, Guerra M. 2007. Polimorfismo genético de la apolipoproteína E en un grupo de escolares del centro oriente colombiano: comparación con las concentraciones plasmáticas de lípidos y apolipoproteínas. *Biomédica*; 27(4).

Campbell, P.N. 2006. *Bioquímica ilustrada: bioquímica y biología molecular en la era posgenómica*. Edit. Elsevier. España.

Cann JA, Register TC, Adams MR, St Clair RW, Espeland MA, Williams JK.. 2008. Timing of estrogen replacement influences atherosclerosis progression and plaque leukocyte populations in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. Nov;201(1):43-52. Epub 2008 Feb 21.

Carmena J., Rafael., Ordoñas, M Jose. 1999. *Hiperlipemias*. Edit. Mediterraneo-Doyma. Barcelona, España. Pags: 14-15, 24-25, 88- 90, 118-122, 198-199.

Caron M, White M. 2001. Evaluation of the antihyperlipidemic properties of dietary supplements. *Pharmacotherapy*; 21(4)

Celaya, J., Rodriguez, A., Michelle, P., Arends, A. 2007. Estudios de Polimorfismo del gen (ApoE) de la Apolipoproteína E y su relación con niveles elevados de Colesterol total, Lipoproteínas y Triglicéridos séricos en Niños en Edad Escolar. *Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Perez de Leon*.

Cenipalma, (Centro de Investigación en palma de aceite), <http://www.cenipalma.org/index.php>

Clarkson, Priscilla M. and Thompson, Heather S. Antioxidants : What Role do They Play in Physical Activity and Health?. *American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 72, No. 2, 637S - 646s, August 2000.

Chan, AC. 1994. Partners in Cuesta, Montanes, E Archaval, Geraud, A. Garces, Sardina, N. Larraya Bustos, 2007. Circunferencia de cintura, dislipidemia e hipertensión arterial en prepúberes de ambos sexos. *An Pediatr (Barc)*.;67:44-50. - vol.67 núm 01 defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol*. 71(9):725-31.

Chan DC, Barrett HP, Watts GF. (2004).Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*4,227–246

Chandan K. Sen, Savita Khanna, and Sashwati Roy. 2006. Tocotrienols: Vitamin E Beyond Tocopherols. *Life Sci*. March 27; 78(18): 2088–2098.

Chandan K. Sen, Savita Khanna, and Sashwati Roy. 2007. Tocotrienols in health and disease: the other half of the natural vitamin E family. *Mol Aspects Med*; 28(5-6): 692–728.

Corredor, Carlos, Cortés, Lilia Y., Echeverri, D., Guerra, Martha y Delgado, Wilman. 2003. Efecto de los tocotrienoles sobre el perfil lipídico y la formación de placa

ateromatosa en conejos alimentados con una dieta aterogénica. LECTURAS SOBRE NUTRICIÓN. 10 (4): 35-50

Dallongeville J, Lussier-Cacan S, Davignon J. 1992. Modulation of plasma triglyceride levels by apo E phenotype: A metaanalysis. J. Lipid Res. 33:447-454.

Davignon, RE Gregg and Sing, CF.1988.;8;1-21J Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*

De Nigris F, Franconi F, Maida I, Palumbo G, Anania V, Napoli C. 2000. modulation by alpha and gamma-tocopherol and oxidized low-density lipoprotein of apoptotic signaling in human coronary smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol*;59:1477-1487.

Departamento Nacional de Planeación —UDS— Misión Social. Sistema de Indicadores sociales y demográficos. Proyecciones basadas en Censos de 1985 y 1993 y Encuestas de Hogares del DANE. Ministerio de Salud. Análisis de Resultados de Calidad del agua de 744 municipios, enero a septiembre de 2000. DGSP, 2001

Despres JP, Moorjani S, Tremblay A et al. 1989. Relation of high plasma triglyceride levels associated with obesity and regional adipose tissue distribution to plasma lipoprotein lipid composition in premenopausal women. *Clin Invest Med*; 12: 374-380.

Ehnholm C, Lukka M, Kuusi T, Nikklä E, Utermann G. 1986. Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to lipoprotein concentrations. *J Lip*;27:227-235.

Elson CE, Qureshi AA. 1995. Coupling the cholesterol- and tumor-suppressive actions of palm oil to the impact of its minor constituents on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids*;52 (2–3):205–207.

Esther M. M., Janus, Edward D., Grant, Susan J. , Sinclair, Lucia M. T. and Davignon, RE Gregg and CF Sing. 1988. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;8;1-21J.

Eto M, Watanabe K, Ishii K 1989 Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipoproteinemia in obesity. *Int J Obesity* 13:433-440.

Evangelos Liberopoulos, George Miltiadous, Marilena Hatzivassiliou, Navsika Ayrton, Eleni Bairaktari, Marios Cariolou and Moses Elisaf. 2004. Apolipoprotein E Polymorphism in Northwestern Greece: Frequency and Effect on Lipid Parameters. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 34:347-354

Flaim E; Ferreri LF; Thye FW; Hill JE; Ritchey SJ .1981. Plasma lipid and lipoprotein cholesterol concentrations in adult males consuming normal and high cholesterol diets under controlled conditions. *Am J Clin Nutr*; 34 (6):1103-8, Jun.

FAO/OMS. 1997. *Graas Y Aceites En La Nutrición Humana*, Consulta FAO/OMS De Expertos (Estudio FAO Alimentacion y Nutricion – 57).

Francke, U., Brown, M. S., Goldstein, J. L. 1984. .Assignment of the human gene for the low density lipoprotein receptor to chromosome 19: synteny of a receptor, a ligand, and a genetic disease. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 81: 2826-2830,

Fridovich, I. En. Free Radicals in Biology. Pryor. W.A, (ed) New York, Academic Press, 1976; (1), pp. 239-277.

Fuhrman B, Aviram M. 2001. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 12:41-48.

Fumeron F, Rigaud D, Bertiere MC, Bardon S, Dely C, Apfelbaum M .1988. Association of apolipoproteine $\epsilon 4$ allele with hypertriglyceridemia in obesity. *Clin Genet* 34:258-264.

Gale, Catharine R., Ashurst E, Hazel, Powers, Hilary J and Martyn, Christopher N. Antioxidant Vitamin Status and Carotid Atherosclerosis In The Elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 74, No. 3, 402-408, September 2001.

García M. Francisco J.. 2007. . Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga en la nutrición clínica. *Nutrición clínica en medicina*. Vol. I - Número 3, pp. 203-218

GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: The Lancet, Volume 354, Issue 9177, 447-455.

Gomes-Coronado, Diego., Alvarez, J. J., Entrala, A., Olmos, J.M. Herrera, E., Lasunciona, M. 1999. Apolipoprotein E polymorphism in men and women from a Spanish population: allele frequencies and influence on plasma lipids and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 147 (1999) 167–176.

Gonzalez, M. Jose., Medina, M. Jose. 2001. Patología Molecular. Mc Graw-Hill-Interamericana. Madrid, España. Pags: 437-439.

Grinberg H. 1996. Diabetic dyslipidemia: basic mechanism underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol level. *Diabetes* 1996; 45 (suppl 3) : S.27 - S.30

Grundy SM. 1994. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr.* Dec; 60 (6 Suppl):986S-990S.

Hayes, KC, Pronczuk A, Lindsey S, Diersen-Schade D. 1991. Dietary saturated fatty acids (12:0, 14:0, 16:0) differ in their impact on plasma cholesterol and lipoproteins in nonhuman primates. *Am J Clin Nutr.* 1991 Feb;53(2):491-8.

Halliwel B, Gutteridge JMC. 1999. *Free radicals in biology and medicine.* 2nd edition. New York: Oxford University Press.

Halliwel, B y Gutteridge J.M.C. 1989. *En: free radicals in biology and Medicine.* 2nd. edition Clarendon Press OxfordUK.

Hayes, K.C., Pronczuk, A., and Khosla, P. (1995). A rationale for plasma cholesterol modulation by dietary fatty acids: Modelling the human response in animals. *J. Nutr. Biochem.*, 6:188-194.

Hayes, K.C., Pronczuk, A., Lindsey, S. and Diersen-Schade, D. (1991). Dietary saturated fatty acids (12:0, 14:0, 16:0) differ in their impact on plasma cholesterol and lipoproteins in human primates. *Am. J. Clin. Nutr.* 53:491-498.

Heart and Stroke Facts: 1995 Statistical Supplements. American Heart Association. 1995.

He Hu, Grant N. Pierce, and Guangming Zhong. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J. Clin. Invest.* 1999 103: 747- 753.

Hixson, James E, Vernier, Daniel T. 1990. Restriction isotyping of human Apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with *Hha-I*. *Journal of Lipid Research*. Vol.31:545-548.

Hodis Hn, Mack Wj, Sevanian. A. Antioxidant Vitamins And Atherosclerosis. in: Bendich a, Deckelbaum Rj, eds. Primary and Secondary Preventive Nutrition. Totowa, Nj: Humana Press; N Engl J Med. 2000: 91–115a.

Hodis, Howard N., Mack, Wendy., LaBree, Laurie., Mahrer, Peter., Sevanian, Alex., Liu, Chao-ran., Liu, Ci-hua.; Hwang, Juliana., PharmD, Selzer, Robert H., Stanley P. Azen, for the VEAPS Research Group. Alpha-Tocopherol Supplementation in Healthy Individuals Reduces Low-Density Lipoprotein Oxidation but Not Atherosclerosis The Vitamin E Atherosclerosis. Prevention Study (VEAPS). *Circulation*. 2002;106:1453b.

Holub B.J., Sicilia F., and Mahadevappa V.G. (1989) Effect tocotrienol derivatives on collagen and ADP-induced human platelet aggregation. Presented at PORIM International Palm Oil Development Conference, Sept 5-6, Kuala Lumpur.

Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC *et al.* (2003). Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case–control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation*108,519–523

Jacobson TA. 2008. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. Jun; 87(6):1981S-90S.

Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S. 1995. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease: a critical review of epidemiological and clinical trial data. *Ann Intern Med*;123:860-872.

Jialal, Ishwarlal., Devaraj, Sridevi and Kaul. Nalini. The Effect of α -Tocopherol on Monocyte Proatherogenic Activity. *Journal of Nutrition*. 2001;131:389S-394Sa.

Jialal, Ishwarlal; Fuller, Cindy J.; Huet., Beverley A.. The Effect of α -Tocopherol Supplementation on LDL Oxidation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1995;15:190-198b.

Kamal-Eldin A., Appelqvist L.-A. 1996. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids*;31:671-693.

Kim DH, Magoori K, Inoue TR, Mao CC, Kim HJ, Suzuki H, Fujita T, Endo Y, Saeki S, Yamamoto TT. 1997. Exon/intron organization, chromosome localization, alternative splicing, and transcription units of the human apolipoprotein E receptor 2 gene. *J Biol Chem*. Mar 28;272(13):8498-504.

Kappus H. Y Sies, H. 1981. *Experientia* :37:1233- 1241

Katerina and Cokkinos, Dennis V.. 2005. Apolipoprotein E Genotype in Matched Men and Women with Coronary Heart Disease *.Annals of Clinical & Laboratory Science, vol. 35, no. 4,*

Kerstena, Sander. 2001. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. Nutrition, Metabolism and Genomics Group, Wageningen University 15;2(4):82–286

Kesaniemi YA, Ehnholm C & Miettinen TA (1987) Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *Journal of Clinical Investigation* 80, 578–581.

Khor H., Chieng D. 1996. Effect of dietary supplementation of tocotrienols and tocopherols on serum lipids in the hamster. *Nutr. Res.*;16:1393-1401.

Khosla P. and Hayes K.C. (1992). Comparison between effects of dietary saturated (16:0), monounsaturated (18:1) and polyunsaturated (18:2) fatty acids on plasma lipoprotein metabolism in Cebus and Rhesus monkeys fed cholesterol-free diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 55:51-62.

Khosla P. and Hayes K.C. (1994). Cholesterolaemic effects of the saturated fatty acids of palm oil. *Food Nutr. Bull.* 15:119-125.

Kohlmeier L., Simonsen N., Veer, P., et al. (1997). Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European community multicenter study on antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.* 6:705-710

Knijff, Peter and Havekes, Louis. 1996. Apolipoprotein E as risk factor for coronary heart disease: a genetic and molecular biology approach. *Current opinion in Lipidology.* 7: 59-63a.

Knijff, de Peter, Maagdenberg van den, Arn M.J.M., Frants, Rune R., and Havekes, Louis. 1994. Genetic heterogeneity of Apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein levels. *Human Mutation* : 178-194b.

Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, et al. 2001. Lyon Diet Heart Study: benefits of a Mediterranean-lifestyle, National Cholesterol Education

Program/American Heart Association Step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation*. 103: 1823–1825.

Kolovou, Genovefa D., Anagnostopoulou, Katherine K., Salpea, Klelia D. Panagiotakos, Demosthenes B., Hoursalas, Ioannis S., Cariolou, Marios A. Koniavitou, Kita T, Yokode M, Ishi K, Kume N, Nagano Y, Arai H et al. 1992. The role of oxidized lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* ; 19(Suppl 20): 37-42.

Kromhout, D. 2001. 'Protective nutrients' and up-to-date dietary recommendations *Eur Heart J Suppl 3(suppl D): D33-D36 doi:10.1016/S1520-765X(01)90116-6*.

Landázuri, Patricia, Loango, Nelsy, Gallego, Martha Lucía et al. 2009. Diferencias de sexo, edad y lípidos plasmáticos asociadas al polimorfismo de la apolipoproteína E en un grupo de escolares de Quindío, Colombia. *Biomédica*, Setp, vol.29, no.3, p.382-391.

Lauber RP, Sheard NF. The American Heart Association Dietary Guidelines for 2000: A Summary Report. *Nutr Rev* 2001; 59 (9): 298-306.

Law, S. W., Gray, G., Brewer, H. B., Jr. 1983. cDNA cloning of human apoA-I: amino acid sequence of preproapoA-I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 112: 257-264.

Libby P. 1996. Atheroma: more than much. *Lancet*. ;348 (supl I): s4-s6.

Liu ML, et al. 2002. Susceptibility of LDL to oxidation in vitro and antioxidant capacity in familial combined Hiperlipidemia: comparison of patients with different lipid phenotypes. *Ann Med*. ;34 (1): 48-54.

Lorgeril M, de Renaud S, Mamelle N, et al. 1994. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*;343:1454–1459

Lund-Kats S, Wehrli S, Zaiou M, Newhouse Y, Weisgraber KH, Phillips MC. 2001. Effect of polymorphisms on the microenvironment of the LDL receptor - binding region of human apo E. *J Lipid Res*;42: 894-901.

Madrazo Ríos, J. M., Madrazo, A. M. 2005. Papel de los lípidos y lipoproteínas en la aterogénesis. Facultad de Ciencias Médicas “Comdte. Manuel Fajardo”

Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. 2001. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res*. Mar;9(3):179-87.

Mahley, Robert W. 1986. Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein With Expanding Role in Cell Biology. *Science*, vol 240: 622-632.

Manson JE, Colditz GA, Stampfer et al. 1990. A prospective study of obesity and risk coronary heart disease in women. *N Engl J Med*; 332: 882-889.

Marturet, A. Maria del R. 2001. Estudio del Genotipo de la Apoproteína E APOE, en Escolares con Niveles Elevados de el Colesterol, y/o Tríglicéridos Sericos en una Población Costera Venezolana. Escuela de Bioanálisis Facultad de Medicina. Caracas-Venezuela.

Mataix J, Quiles JL, Huertas JR, Ochoa JJ, Battino M, Mañas M. 2003. Dietary fat (virgin olive oil or sunflower oil) and physical training interactions on blood lipids in the rat. *Nutrition*. 2003 Apr; 19 (4):363-8.

Manson, JE et al. 1990. A prospective Study Of Obesity And Risk Of Coronary Heart Disease In Women. *N Engl J Med* 322:882.

Martinez, Alfredo., Ariño, Arturo. 1994. *Nutricion Dietetica y Dietoterapia*. Universidad de Navarra, Facultad de Farmacia Universidad de Pamplona. Ediciones Universidad de Navarra. Pamplona, España. Pgs: 185-215

Mathews, Christopher K., Holde, Van, K. E. 2001. *Bioquimica*. 2a edición. McGraw- Hill- Interamericana. Madrid-España. Pg. 687- 727.

Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Cupples LA, Nathan DM, Singer DE. (1997). Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes*46,1594–1600

Meng CQ. BO-653. Chugai. 2003. *Curr Opin Investig Drugs*; 4: 342-346.

Mensink RP, van Houwelingen AC, Kromhout D, Hornstra G: A vitamin E concentrate rich in tocotrienols had no effect on serum lipids, lipoproteins, or platelet function in men with mildly elevated serum lipid concentrations. *Am J Clin Nutr*, 1999; 69: 213-219

Menotti A. Diet, cholesterol and coronary heart disease: a perspective. 1999. *Acta Cardiol*. 54: 169–172.

Meydani M. 1995. Vitamin E. *Lancet*; 345:170-175.

Meydani D. 1999. Dietary antioxidants modulation of aging and immune-endothelial cell interaction. *Mech Ageing Dev*; 11: 123-132.

Micheletta; L. Luliano; F., Maranghi; M., Diczfalusy , Violy, L. F. Bioavailability of Vitamin E as Function of Food Intake in Healthy Subjects: Effects on Plasma Peroxide – Scavenging Activity and Cholesterol - Oxidation Products *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:e34.

Miettinen, TA. 1991. Impact of ApoE phenotype on the Regulation of cholesterol metabolism. *Ann Med*; 23:181-6.

Minihane AM, Jofre-Monseny L, Olano-Martin E, Rimbach G. 2007. ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Proc Nutr Soc*. 66(2):183-197

Ministerio de Salud y la Organización Panamericana de la Salud. 2001. Documento “Situación de Salud en Colombia – Indicadores Básicos 2001”. Bogota-Colombia.

MIQUEL J. Y RAMÍREZ-BOSCÁ A. 2004. Oxidative stress and antioxidant diet supplementation in ageing, atherosclerotic and immune dysfunction processes. *Ars Pharm*; 45 (2): 91-109.

Montero Torreiro, M.F. 1995. Tesis de Licenciatura. Universidad de Santiago de compostela.

Morel D, DiCorleto P, Chisolm G. Endotelial and smooth muscle cells alter low density lipoprotein in vitro by free radical oxidation. *Arteriosclerosis*. 1984; (4): 357-64

Moreno Balladares, Adriana; Torres, Ana Lucia; Cartagena, Alvaro; Herrera, Maria Helena. 2006. Determinación de la asociación del polimorfismo de la

Apolipoproteína E (Apo E) relacionada con la presencia de placa aterosclerótica coronaria. NOVA publ. 4(5):27-38, jun. 2006

Mosquera, Mildrey., Aguilar, Cecilia., Pradilla, Alberto. 2008. Genotipo APO E y asociación con el perfil lipídico en sujetos de 18 a 39 años. Departamento de Ciencias Fisiológicas Universidad del Valle, Cali, Colombia. Revista Colombia Médica Vol. 39 N° 2 (Supl 2), 2008 (Abril-Junio)

Munteanu A, Zingg JM, Azzi A. 2004. Anti-atherosclerotic effects of vitamin E- myth or reality? J Cell Mol Med; 8:59-76.

Myklebost O, Arheden K, Rogne S, Geurts van Kessel A, Mandahl N, Herz J, Stanley K, Heim S, Mitelman F .1989. The gene for the human putative apoE receptor is on chromosome 12 in the segment q13-14. Genomics. Jul;5(1):65-9.

Naito, Y., et al., 2005. Tocotrienols reduce 25-hydroxycholesterol-induced monocyte-endothelial cell interaction by inhibiting the surface expression of adhesion molecules. Atherosclerosis, 2005. 180(1): p. 19-25.

National Cholesterol National Cholesterol Education Program (NCEP). 2001. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. May 16; 285(19):2486-97

National Colesterol Education Program: Report Of The Expert Panel On Blood Colesterol In Children And Adolescent . U.S. Dept Of Healt And Human Services # 91 -2732. September 1991.

National Colesterol Education Program: Report Of The Expert Panel On Blood Colesterol In Children And Adolescent . NHLBI, USDHHS, NIH Publ,Bethseda, MD: NIH. U.S. 1991.

Nesaretnam K, Stephen R, Dils R, Darbre P. 1998. Tocotrienols inhibits the growth of human breast cancer cells irrespective of estrogen receptor status. *Lipids*.;33(5):461–469. doi: 10.1007/s11745-998-0229-3.

Newaz, M.A., et al., 2003. Nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats: antioxidant protection by gamma-tocotrienol. *J Physiol Pharmacol*, 54(3): p. 319-27.

Norum RA, Kalkier JB, Goldstein S, Angel A, Goldberg RB, Block WD et al. 1982. Deficiency apolipoprotein A-I and C-II and precocious coronary artery disease . *N engl J Med*. 306: 1513-1519

O'Byrne D, Grundy S, Packer L, Devaraj S, Baldenius K, Hoppe PP, Kraemer K, Jialal I, Traber MG: 2000. Studies of LDL oxidation following alpha-, gamma-, or delta-tocotrienyl acetate supplementation of hypercholesterolemic humans. *Free Radic Biol Med*. 29: 834-845.

Ordovas JM. Cassidy DK, Civeira F, Bisgaier CL Schaefer Ej. 1989. Familial apolipoprotein A-I, C-III and A-IV deficiency and premature atherosclerosis due to deletion of a gene complex on chromosome 11. *J. Biol Chem*. 264; 16339-16342

OPS Colombia. OPS Colombia. Situación del desplazamiento y retos para 2001. Publicación en línea en www.col.ops-oms.org/desplazados/estudios, diciembre 2000.

Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud, Grasas y aceites en la nutrición humana. *Consulta FAO/OMS de expertos*. (Estudio FAO Alimentación y Nutrición – Cuadernillo n° 57). Roma, 1997.

PACCAF. 2003. Programa de actualización continua para cardiología. Aterosclerosis y sus precursores. Factores de riesgo (PACCAF).

Parker RA, Pearce BC, Clark RW, Gordon DA, Wright JJ. 1993. Tocotrienols regulate cholesterol production in mammalian cells by post-transcriptional suppression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Journal of Biological Chemistry*;268 (15):11230–11238.

Parlier, G.; Thomas, G.; Bereziat, G.; Fontaine, J. L.; Girardet, J. (2009). Relation of Apolipoprotein E Polymorphism to Lipid Metabolism in Obese Children. *in vivo* 23: 33-40.

Paul M. Ridker., Charles H. Hennekens, Julie E., Buring. And Nader Rifai, 2000. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction Cardiovascular Disease in Women. . *N Engl J Med* . Vol. 342, # 12: 36-843.

Pearce BC, Parker RA, Deason ME, Qureshi AA, Wright JJK. 1992. Hypocholesterolemic activity of synthetic and natural tocotrienols. *J Med Chem.*;35:3595–3606. doi: 10.1021/jm00098a002

Pratico, D., Tangirala, R. K., Rader, D. J., Rokach, J., FitzGerald, G. A. (1998) Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nat. Med.* 4, 1189-1192

Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Ramírez-Tortosa MC, Cassinello M, Mataix J, Lopez-Frias M, Mañas M. 2002. The intake of fried virgin olive or sunflower oils differentially induces oxidative stress in rat liver microsomes. *Br J Nutr.* Jul; 88(1):57-65.

Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. 1987. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*;84:2995-2998.

Qureshi AA, Bradlow BA, Brace L, Manganello J, Peterson DM, Pearce BC, Wright JJ, Gapor A, Elson CE: 1995. Response of hypercholesterolemic subjects to administration of tocotrienols. *Lipids*. 30: 1171-1177

Qureshi AA, Sami SA, Salser WA, Khan FA. 2002. Dose-dependent suppression of serum cholesterol by tocotrienol-rich fraction (TRF25) of rice bran in hypercholesterolemic humans. *Atherosclerosis*. Mar;161(1):199-207.

Qureshi AA, Pearce BC, Nor RM, Gapor A, Peterson DM, Elson CE. 1996. α -Tocopherol attenuates the impact of δ -tocotrienol on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in chickens. *J Nutr.*;126:389–394.

Qureshi AA, Mo H, Packer L, Peterson DM. 2000. Isolation and structural identification of novel tocotrienols from rice bran with hypocholesterolemic, antioxidant and antitumor properties. *J Agr Food Chem.*;48:3130–3140. doi: 10.1021/jf000099t.

Qureshi AA, Peterson DM, Hasler-Rapacz JO, Rapacz J. 2001. Novel tocotrienols of rice bran suppress cholesterol synthesis in hereditary, hypercholesterolemic swine. *J Nutr.*;131:223–230.

Qureshi AA, Qureshi N, Wright JJ, Shen Z, Kramer G, Gapor A, Chong YH, DeWitt G, Ong A, Peterson DM, and et al: 1991. Lowering of serum cholesterol in hypercholesterolemic humans by tocotrienols (palmvitee). *Am J Clin Nutr.* 53: 1021S-1026S

Qureshi AA, Qureshi N, Hasler-Rapacz JO, Weber FE, Chaudhary V, Crenshaw TD, Gapor A, Ong AS, Chong YH, Peterson D. 1991a. Dietary tocotrienols reduce concentrations of plasma cholesterol, apolipoprotein B, thromboxane B2, and platelet factor 4 in pigs with inherited hyperlipidemias. *American Journal of Clinical Nutrition*;53 (4 Suppl):1042S–1046S.

Qureshi AA, Sami SA, Salser WA, Khan FA. . 2001. Synergistic effect of tocotrienol-rich fraction (TRF₂₅) of rice bran and lovastatin on lipid parameters in hypercholesterolemic humans. *J Nutr Biochem*;12:318–329. doi: 10.1016/S0955-2863(01)00144-9.

Qureshi, A.A., S.A. Sami, and F.A. Khan, 2002. Effects of stabilized rice bran, its soluble and fiber fractions on blood glucose levels and serum lipid parameters in humans with diabetes mellitus Types I and II. *J Nutr Biochem*, 13(3): p. 175-187.

Qureshi N, Qureshi AA. In: Vitamin E in health and disease. Packer L, Fuchs J, editor. Marcel Decker: New York; 1993. Tocotrienols, novel hypocholesterolemic agents with Antioxidant properties; pp. 247–268.

Rask-Madsen C, King GL.2005. Proatherosclerotic mechanisms involving Protein Kinase C in Diabetes and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 25(3):487-96.

Regnstrom J, Nilsson J, Tornvall P, Landou C, Hamsten A. 1992. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man.*Lancet* ;339:1183-1186.

Reziosi, Paul., Galan, Pilar., Herbeth, Bernard., Valeix, Pierre., Roussel, Anne - Marie., Malvy, Denis., et al.1998. Effects of Supplementation with an

Combination of Antioxidant Vitamins and Trace Elements, at Nutritional Doses, on Biochemical Indicators and Markers of the Antioxidant System in Adult Subjects. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 17, No. 3, 244-249.

Ricciarelli, Roberta.,Sing, Jean-marc and Azzi, Angelo.Vitamin E: protective role of a Janus molecule. *The FASEB Journal*. 2001;15:2314-2325.)

Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssonen K, Salonen J. Atherosclerosis and coronary heart disease. *Exp Biol Med*. 2002; (10): 900-7

Ross R. 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*;362:801-809.

Ruixing Yin, Shangling Pan, Jinzhen Wu, Weixiong Lin and Dezhai Yang.2008. Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Serum Lipid Levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han Populations *Exp.Biol.Med*.2008;233:409-418

Ruiz J. M. Á. 2003. Factores de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes. Ediciones Díaz de Santos. Madrid-España.

Sakai, J., Hoshino, A., Takahashi, S., Miura, Y., Ishii, H., Suzuki, H., Kawarabayasi, Y., Yamamoto, T. 1994. Structure, chromosome location, and expression of the human very low density lipoprotein receptor gene. *J. Biol. Chem*. 269: 2173-2182,

Sambrook, J., Fritsch, E. F, Maniatis, T. 1998. *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*. 2^a edition. Edited Cold Spring Harbor, Laboratory Press. USA. Vol. 1,2,3.

Serbinova EA, Packer L. 1994. Antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Methods Enzymology*.;234:354–366.

Serbinova E, Kagan V, Han D, Packer L. 1991. Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Free Radical Biol Med.*;10(5):263–275. doi: 10.1016/0891-5849(91)90033-Y.

Shafiee M, Carbonneau M, d’Huart J, Descomps B, Legar C. 2002. Synergistic antioxidative properties of phenolics from natural origin toward low-density lipoproteins depends on the oxidation system. *J Med Food Summer.*; (2): 69-78

Schaefer, Ernest J., Fava - Lamon, Stefania, B., Steven Johnson, Ordovas, M. Jose, Schaefer, Mary, Castelli, William, Wilson, Peter. 200 .Effects of Gender and Menopausal Status on the Association of Apolipoprotein - E Phenotypes With Plasma Lipoprotein Leves. *Arteriosclerosis and Thrombosis*. Vol. 14. Pp. 1105 - 1113.

Shafiee M, Carbonneau M, d’Huart J, Descomps B, Legar C. 2002. Synergistic antioxidative properties of phenolics from natural origin toward low-density lipoproteins depends on the oxidation system. *J Med Food Summer.*; (2): 69-78.

Schulz S, Birkenmeier G, Schagdarsurengin U, Wenzel K, Müller-Werdan U, Rehfeld D, Süß T, Kabisch A, Werdan K, Gläser C 2003. Role of LDL receptor-related protein (LRP) in coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*. Dec;92(2-3):137-44.

Scriver, R. Charles. C, Beaudet, L. Arthur., Sly, S. William., Valle, David., Childs, Barton., Kinzler, W., Keneth., Vogelstein, Bert. 2001. The Metabolic □ Molecular Bases of Inherited Diseases.8^a edition. Edited MC- Graw Hill. New- York USA.Vol. # 2. Pp.1667, 2705-2880.

Shui Quing, Ye and Peter O Kwiterovich. Jr. 2000. Influence Of Genetic polymorphisms on responsiveness to dietary fat and cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 72(suppl) 1275S-84S

Song BL, DeBosed-Boyed RA. 2005. Insig-dependent ubiquitination and degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase stimulated by δ - and γ -tocotrienols. *J Biol Chem.*;281 (35):25054–25061.

STANNER, S. 2005. Cardiovascular disease: Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors. Primera edición. British Nutrition Foundation. Londres, Inglaterra. 380 págs.

Steinberg D. 1991. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation*;84:1420-1425.

Steiner M. 1991. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* ;10:466-473.

Sundram K, Sambanthamurthi R, Tan YA. 2003. Palm fruit chemistry and nutrition. *Asia Pac J clin Nutr.*; (3): 355-62

Susuki YJ, Packer L.1993. Inhibition of NF-kappa B activation by vitamin E derivatives. *Biochem Biophys Res Commun*;193:277-283.

Tan DT, Khor HT, Low WH, Ali A, Gapor A: 1991. Effect of a palm-oil-vitamin E concentrate on the serum and lipoprotein lipids in humans. *Am J Clin Nutr.*, 53: 1027S-1030S

Terasawa Y, Ladha Z, Leonard SW, Morrow JD, Newland D, Sanan D, et al. 2000. Increased atherosclerosis in hyperlipidemic mice deficient in alpha-tocopherol transfer protein and vitamin E. *Proc Natl Acad Sci* 97:13830-13834.

Theriault A, Chao JT, Wang Q, Gapor A, Adeli K. 1999. Tocotrienol: a review of its therapeutic potential. Clin Biochem. Jul; 32(5):309-19.

Tobar-Vargas, Luisa F., Torres Ana L., y Guerra Martha. 2009. Relación de la dieta con los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas en sujetos adultos con diferentes genotipos del gen de la apolipoproteína E. Pontificia Universidad Javeriana

Todd. James.1993. Diagnostico y tratamientos clínicos por el laboratorio. Ediciones Científicas y Técnicas.S.A. Barcelona- España. Pg.195-219.

Torres, Ana L., Guerra, Martha., Alvarado, Martha., Lujan, Dilcia. 2000. Estudio de la Mutacion R3500Q y del Polimorfismo MspI del Gen de la Apolipoproteina B en sujetos Hipercolesterolemicos de Bogota D.C. Proyecto de Investigacion. Facultad de Ciencias, Departamento de Bioquímica Clínica, PUJ. Bogota D.C. Colombia. 190 paginas.

Torres, Ana Lucia, Guerra de Muñoz Martha, Segrera, Adriana, Wagner, Jenny, Alvarado, Martha. 2007 .Modulación de los niveles de lípidos y lipoproteinas por el polimorfismo de la apolipoproteina E en individuos sanos de Bogota D.C.

Torres, A., Guerra, M., Segrera, A., Wagner, J., Alvarado, M. 2005. Modulación de los niveles de lípidos y lipoproteinas por el polimorfismo de la apolipoproteina E en individuos sanos de Bogota. NOVA publ. 3(3):31-36, ene.-jun.

Tosca I Scorza, Holger Neptalí Ortiz, Oscar Rodríguez S, Candelaria Alfonso-Pérez. 2007. Efecto del consumo de aceite crudo de palma o maíz sobre la oxidación in vitro de la HDL plasmática de conejos. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica Volumen 26, número 2, 2007

Tracy M. Black, Ping Wang, Nobuyo Maeda and Rosalind A. Coleman. 2000. Palm Tocotrienols Protect ApoE +/- Mice from Diet-Induced Atheroma Formation. *Journal of Nutrition*.;130:2420-2426.

Upston, J. M., Terentis, A. C., and Stocker, R. (1999) Tocopherol-mediated peroxidation (TMP) of lipoproteins: implications for vitamin E as a potential antiatherogenic supplement. *FASEB J.* 13 In press.

Utermann, Gerd. 1987. Apolipoprotein E in health and disease. *American heart journal.* 113: #2. 433-440. 26 White, Bruce A. 1993. PCR – Protocols, Current Methods and Applications. Edited Human Press, Inc. New - Jersey. USA. pp.1 - 41.

Verlangieri AJ, Bush MU. 1992. Effects of d- α -tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* ;11:131-138.

Villarreal, Elsa, Bermúdez, Antonio. 2004. Análisis de polimorfismos de la APO-E en mujeres colombianas con osteoporosis y correlación con variables clínicas y sociales de riesgo. *Biomédica*; 24: 50-5.

Von Eckardstein A, Huan Y, Wu S, Sarmandi AS, Schwarz S, Steimetz A, et al. 1995 Lipoproteins contain lipoproteins A-IV but not apolipoproteins A-I take up and esterify cell-derived cholesterol in plasma. *Arterioscler Thromb Vascul Biol.* 15; 1755-1763.

Ward, Heater Panagiota N. Mitrou, Richard Bowman, Roberth Lubens, Nicholas J. Wareham, MB, Kay-Tee Khaww, Sheila Bingham. 2009. APOE Genotype, Lipids, and Coronary Heart Disease Risk A Prospective Population Study. *Arch Intern Med.* 169(15):1424-1429.

Watkins T., Lenz P., Gapor A., Struck M., Tomeo A., Bierenbaum M. 1993. γ -Tocotrienol as a hypocholesterolemic and antioxidant agent in rats fed atherogenic diets. *Lipids* 1993;28:1113-1118_Watkins T., Lenz P., Gapor A., Struck M., Tomeo A., Bierenbaum M. γ -Tocotrienol as a hypocholesterolemic and antioxidant agent in rats fed atherogenic diets. *Lipids* ;28:1113-1118

Weisgraber, KH. Apolipoprotein E distribution among human plasma lipoprotein: role of the Cysteine-arginine interchange at residuo 112. *J Lipid Res* 1990;31:1503-1511

Wetterau JR, Aggerbeck LP, Rall Jr SC, Weisgraber KH. Human Apolipoprotein E3 in aqueous solution. I. Evidence for two structural domains. *J Biol Chem*. 1988;263:6240-6248

Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350:1119-23.

Willcox B. J., Curb J. D. , et al 2008 Antioxidants in Cardiovascular health and Disease: Key lessons from Epidemiologic Studies. *American Journal of cardiology*. 101 (10 SUPPL).

WHO. Obesity and overweight. 2010.

Woollert, LA et al. 1992. Saturated And Unsaturated Fatty Acids Independently Regulate Low Density Lipoprotein Receptor Activity And Production Rate. *J Lipid Res*. 33:77.

Wu D, Hayek MG, Meydani SN. 2001. Vitamin E and macrophage cyclooxygenase regulation in the aged. *J Nutr*;131:382-388.

Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, et al. 1999. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. ;99:993-8.

Yoshikawa T, Yoshida N, Manabe H, Terasawa Y, Takemura T, Kondo M. 1998. Alpha tocopherol protects against expression of adhesion molecules on neutrophils and endothelial cells. *Biofactors*;7:15-19.

Yu SG, Thomas AM, Gapor A, Tan B, Qureshi N, Qureshi AA. 2006. Dose-response impact of various tocotrienols on serum lipid parameters in 5-week-old female chickens. *Lipids*. May;41(5):453-61.

Zannis VI McPherson J, Golberg G, Karathanasis SK, Breslow JL. Synthesis, intracellular processing and signal peptide of human apolipoprotein E. *J Biol Chem* 1984; 259: 5495-5499, Shore B, Shore VG. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins: Separation of species differing in protein components. *Biochemistry* 1973;12: 502-507

ANEXOS

Tabla anexa # 1. Tabla para los datos descriptivos en la “nueva” variable creada

Descriptivos									
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
PTG	1	17	.2599	.57734	.14003	-.0370	.5567	-.41	1.92
	2	23	.1498	.53534	.11163	-.0817	.3813	-.63	1.48
	3	16	.6058	.79179	.19795	.1839	1.0277	-.50	2.03
	4	14	.0975	.25733	.06877	-.0511	.2461	-.30	.55
	Total	70	.2703	.59536	.07116	.1283	.4123	-.63	2.03
PCT	1	17	-.1279	.14677	.03560	-.2033	-.0524	-.40	.20
	2	23	-.0503	.16438	.03428	-.1214	.0208	-.37	.19
	3	16	.0074	.16744	.04186	-.0818	.0966	-.43	.17
	4	14	.0970	.14446	.03861	.0136	.1804	-.10	.43
	Total	70	-.0265	.17239	.02060	-.0676	.0146	-.43	.43
PHDL	1	17	.2640	.63534	.15409	-.0626	.5907	-.38	2.36
	2	23	.1871	.45974	.09586	-.0117	.3860	-.46	1.71
	3	16	.0505	.29852	.07463	-.1086	.2096	-.32	.91
	4	14	.3929	.54716	.14624	.0770	.7088	-.13	1.87
	Total	70	.2157	.50032	.05980	.0964	.3350	-.46	2.36
PLDL	1	17	-.2441	.25008	.06065	-.3726	-.1155	-.61	.46
	2	23	-.1100	.24909	.05194	-.2177	-.0023	-.60	.27
	3	16	-.0516	.28495	.07124	-.2035	.1002	-.57	.61
	4	14	.0328	.22813	.06097	-.0989	.1645	-.31	.47
	Total	70	-.1007	.26647	.03185	-.1642	-.0371	-.61	.61
PLPA	1	15	5.8413	14.36534	3.70911	-2.1139	13.7966	-.76	48.71
	2	21	1.6343	2.79684	.61032	.3612	2.9074	-.82	9.87
	3	14	1.2880	2.72817	.72913	-.2872	2.8632	-.92	9.65
	4	12	1.8744	5.81412	1.67839	-1.8198	5.5685	-.77	20.02
	Total	62	2.6204	7.81098	.99200	.6368	4.6040	-.92	48.71
PAPOA	1	16	.2217	.70430	.17608	-.1536	.5970	-.36	2.57
	2	19	.0824	.28966	.06645	-.0572	.2220	-.37	.79
	3	14	-.0850	.30507	.08153	-.2612	.0911	-.73	.39
	4	14	.8344	1.40186	.37466	.0250	1.6438	-.20	5.04
	Total	63	.2477	.82899	.10444	.0389	.4565	-.73	5.04

Tabla anexa # 2. Tabla contingencia IMC AL INICIO CON TG

Crosstab

		CTG1		Total	
		a.norm	b.alt		
IMCC1	a.<5	Count	8	8	
		% within IMCC1	100.0%	100.0%	
	b.5 a 85	Count	47	3	50
		% within IMCC1	94.0%	6.0%	100.0%
	c.86 a 9	Count	8	2	10
		% within IMCC1	80.0%	20.0%	100.0%
	d.>95	Count	3	1	4
		% within IMCC1	75.0%	25.0%	100.0%
Total		Count	66	6	72
		% within IMCC1	91.7%	8.3%	100.0%

Tabla anexa # 3. Tabla contingencia IMC AL FINAL CON TG

Crosstab

			CTG2		Total
			a.norm	b.alt	
IMCC2	a.<5	Count	3		3
		% within IMCC2	100.0%		100.0%
	b.5 a 85	Count	58	3	61
		% within IMCC2	95.1%	4.9%	100.0%
	c.86 a 9	Count	10	1	11
		% within IMCC2	90.9%	9.1%	100.0%
	d.>95	Count	2		2
		% within IMCC2	100.0%		100.0%
Total		Count	73	4	77
		% within IMCC2	94.8%	5.2%	100.0%

Tabla anexa # 4. Tabla contingencia IMC AL INICIO CON HDL

Crosstab

			CHDL1			Total
			a.norm	b.alto	c.alter	
IMCC1	a.<5	Count	3	3	2	8
		% within IMCC1	37.5%	37.5%	25.0%	100.0%
	b.5 a 85	Count	14	11	25	50
		% within IMCC1	28.0%	22.0%	50.0%	100.0%
	c.86 a 9	Count	3		7	10
		% within IMCC1	30.0%		70.0%	100.0%
	d.>95	Count		1	3	4
		% within IMCC1		25.0%	75.0%	100.0%
Total		Count	20	15	37	72
		% within IMCC1	27.8%	20.8%	51.4%	100.0%

Tabla anexa # 5. Tabla contingencia IMC AL FINAL CON HDL

Crosstab

			CHDL2			Total
			a.norm	b.alto	c.alter	
IMCC2	a.<5	Count	1		2	3
		% within IMCC2	33.3%		66.7%	100.0%
	b.5 a 85	Count	21	21	19	61
		% within IMCC2	34.4%	34.4%	31.1%	100.0%
	c.86 a 9	Count	3	2	6	11
		% within IMCC2	27.3%	18.2%	54.5%	100.0%
	d.>95	Count	1	1		2
		% within IMCC2	50.0%	50.0%		100.0%
Total		Count	26	24	27	77
		% within IMCC2	33.8%	31.2%	35.1%	100.0%

Tabla anexa # 6. Prueba T de muestras relacionadas análisis de los cambios (antes/después) en cada uno de los grupos.

GRUPO	DIFERENCIAS RELACIONADAS				T	Sig. bilateral
	MEDIA	DESV. TIP.	95% Inter.Confianza			
			INFER	SUPER		
APCR TG1-	-4.30	36.91	-16.11	7.51	-.737	.466
TG2	14.18	25.57	5.99	22.36	3.50	.001
CT1-CT2	-4.03	12.58	-8.05	.00	-2.02	.050
HDL1-HDL2	19.06	25.10	11.03	27.08	4.80	.000
LDL1-LDL2						
APR TG1-	-16.87	37.29	-30.79	-2.94	-2.47	.019
TG2	-5.73	21.89	-13.91	2.44	-1.43	.162
CT1-CT2	-4.50	10.87	-8.56	-.44	-2.26	.031
HDL1-HDL2	2.14	20.88	-5.66	9.94	.561	.579
LDL1-LDL2						

Tabla anexa # 7. FRECUENCIAS ALELICAS; Grupos estudio y control

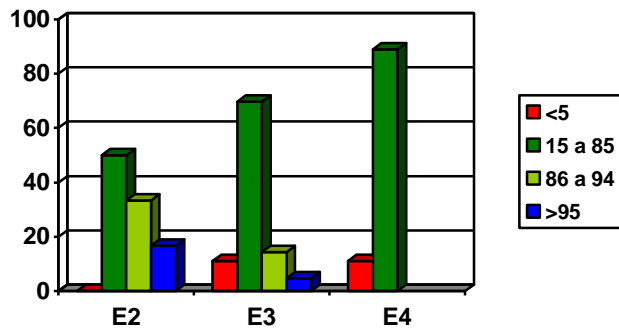
GRUPO ESTUDIO (APCR)				GRUPO CONTROL (APR)			
ALELOS	(n)	(n)	(%)	ALELOS	(n)	(n)	(%)
ε3	83		90.2	ε3	60		88.2
ε2	4		4.8	ε2	2		2.9
ε4	5		5.4	ε4	6		8.8
N=92				N=68			

Tabla anexa # 8. Cuadro comparativo de las frecuencias genotípicas hlladas en este estudio, comparadas con otros en el contexto nacional.

Genotipos ApoE	Resultados de este estudio	Villarreal, et al. 2004	Mosquera et al 2008	Torres, et al 2005	Valladares, et al. 2006	Landazuri et al 2009	Callas, et al 2002
3/3	82,6	83,3	75,3	77,1	85,6	90,8	86
3/2	0	0	---	8,2	7,5	5,6	---
2/2	0	0	6	---	0	0	4
4/3	6,5	12,5	18,7	2,3	5,0	3,2	8
4/4	1	3,1	---	1,6	2,5	0	8

Figura Anexa # 1. Gráficos para las tendencias de los IMC

IMC AL INICIO CON GENOTIPO



IMC AL FINAL CON GENOTIPO

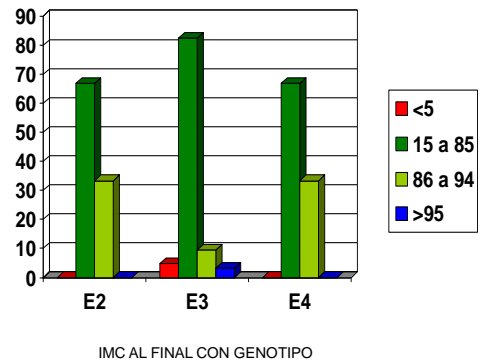
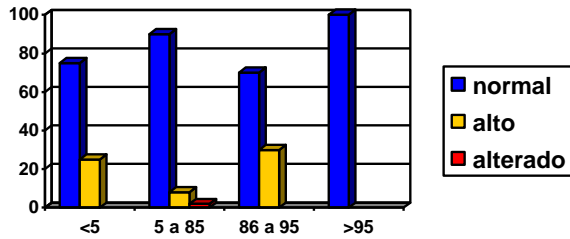


Figura Anexa # 2. Gráficos para las variaciones de CT

IMC AL INICIO CON CT



IMC AL FINAL CON CT

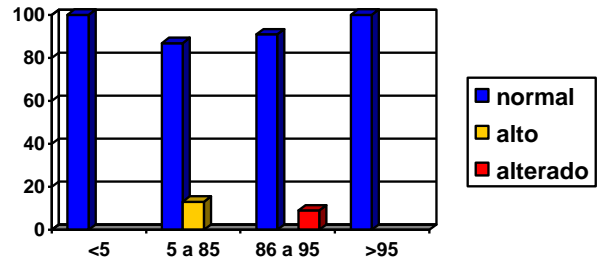
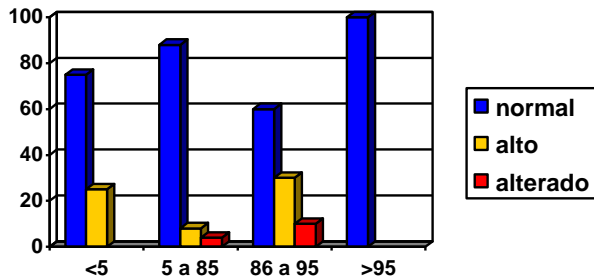


Figura Anexa # 3. Gráficos para las variaciones de LDL

IMC AL INICIO CON LDL



IMC AL FINAL CON LDL

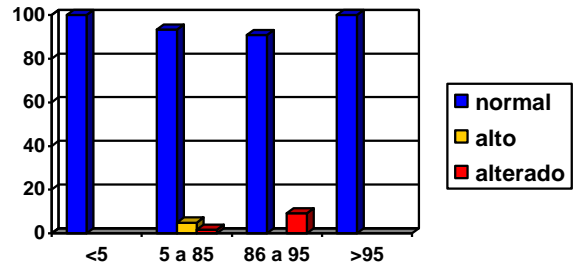
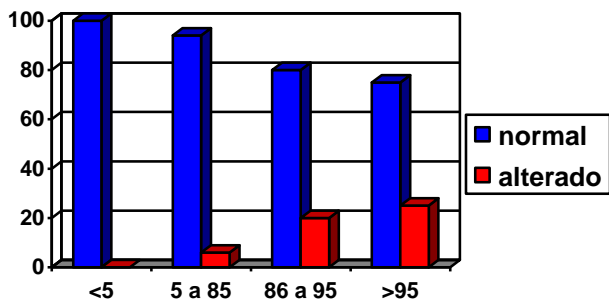


Figura Anexa # 4. Gráficos para las variaciones

IMC AL INICIO CON TG



IMC AL FINAL CON TG

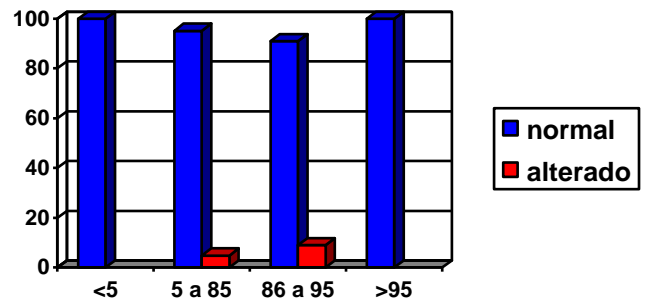


Figura Anexa # 5. Gráficos para las variaciones de HDL

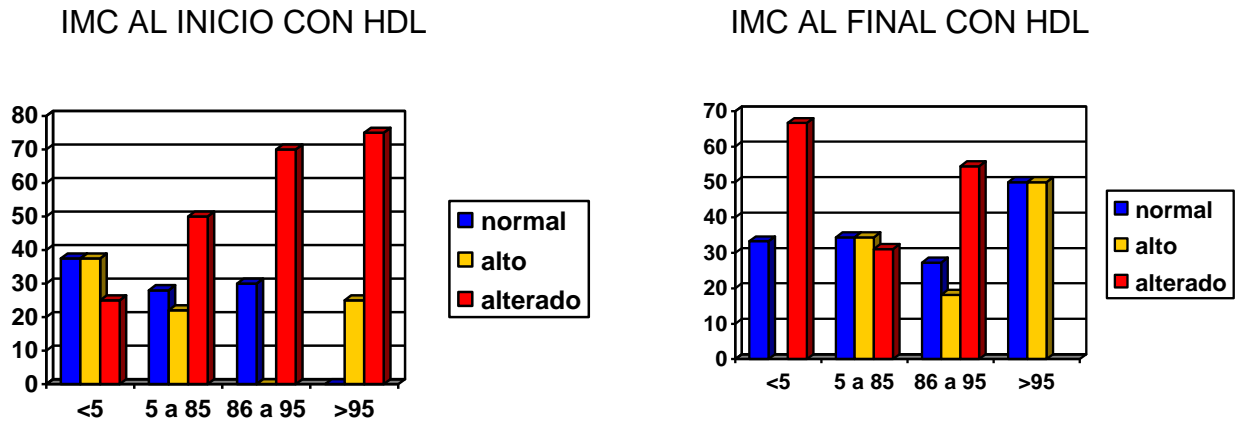
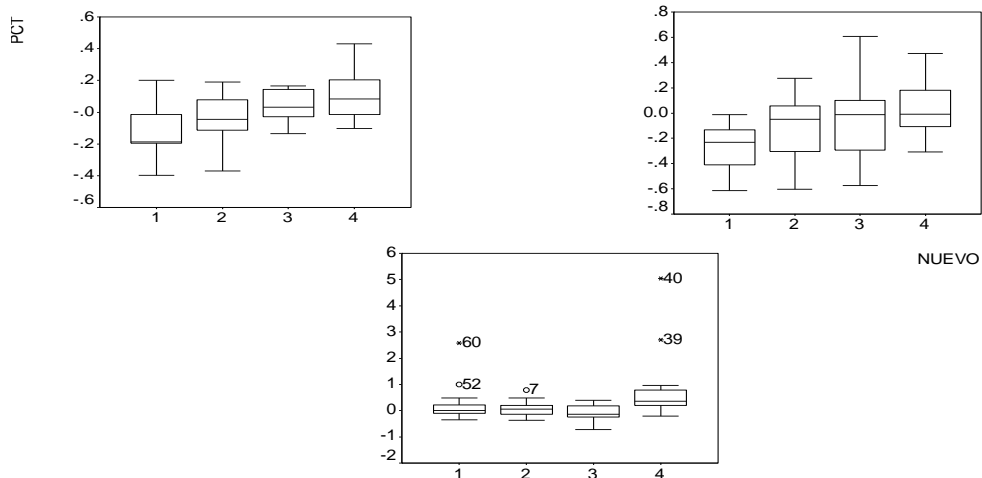


Figura Anexa # 6. Comportamientos de los los parámetros considerados en el estudio

Imágenes tipo *Box-plot*, las cajas centrales son los registros con valores promedios y las líneas superiores e inferiores a las cajas son valores desviados. Se ilustran los comportamientos de los análisis para los parámetros considerados en el estudio. Nótese comportamiento homogéneo para algunas de las variables entre los grupos experimental y control. Nótese las diferencias de los comportamientos post intervención, de las variables CT, LDL en los dos grupos.

Figuras secuenciales: 6 a 9. Comportamientos de los parámetros que se han venido considerando en el proyecto



Figuras Anexas 10 a 14. Comportamientos de los los parámetros considerados en el estudio

La secuencia de figuras, desde la 10 a la 14. Ilustran tendencias del perfil lipídico (antes/despúes), en los grupos de estudio (APCR), control (APR), considerando las categorías establecidas; de valores altos, normales y alterados, las imágenes, presentan de forma gráfica los comportamientos de los parámetros comentado (Véase el anexos para mayor información).

Figura Anexa # 7. Análisis: CT

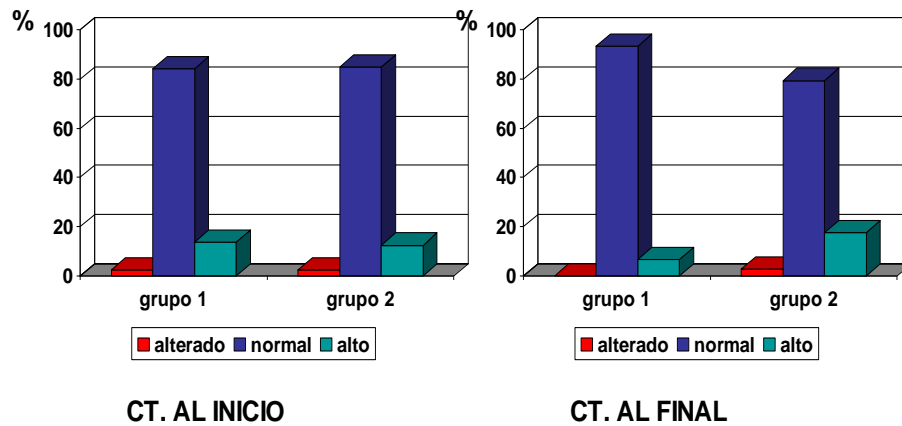


Figura Anexa # 8. Análisis: LDL

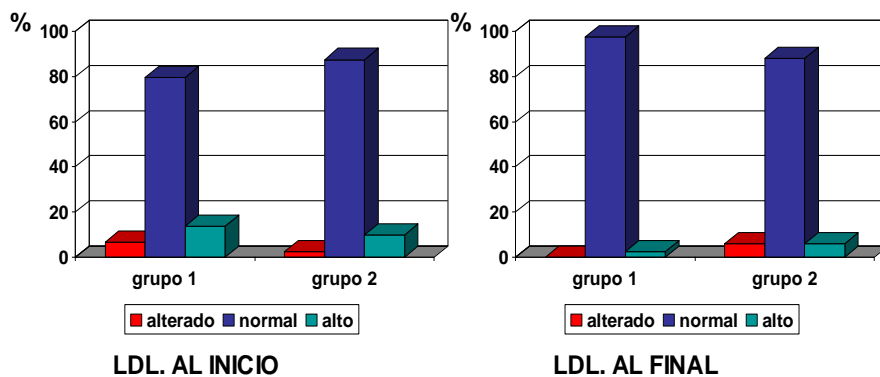
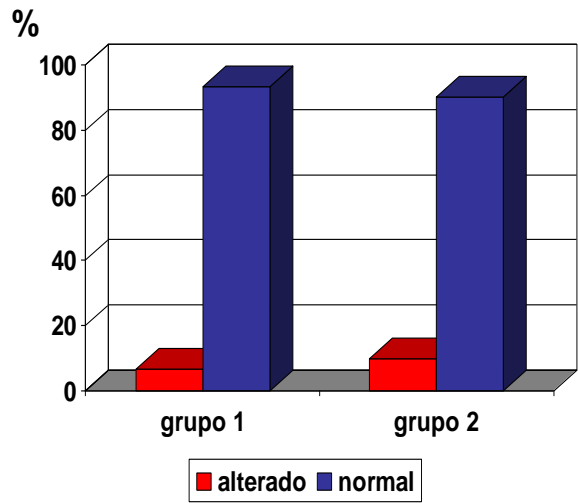
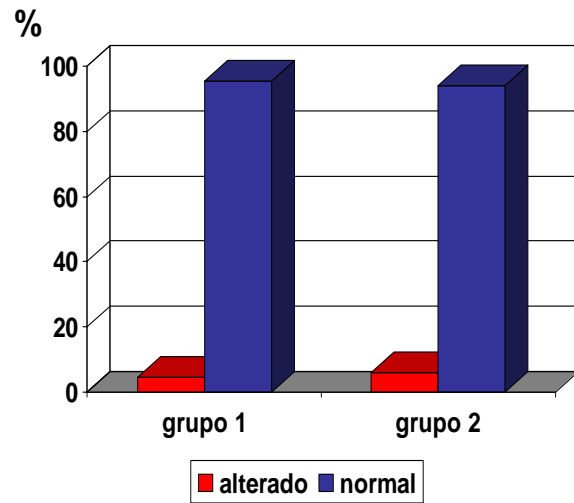


Figura Anexa # 9. Análisis TG

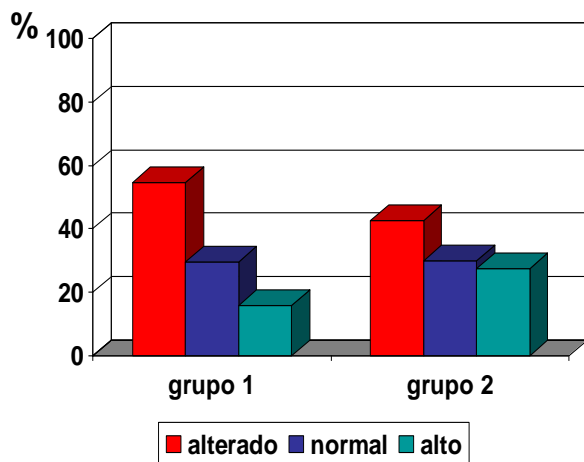


TG. AL INICIO

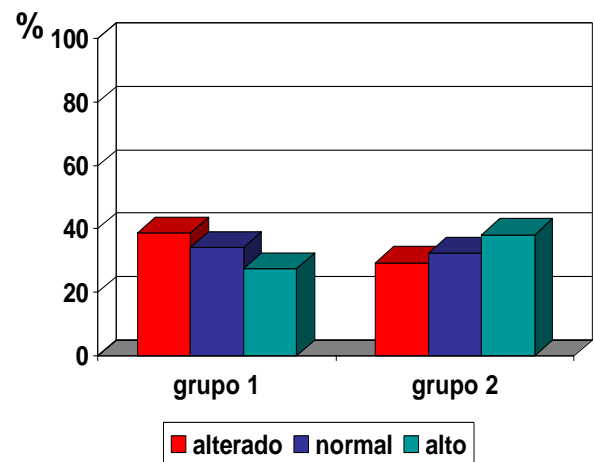


TG. AL final

Figura Anexa # 10. Análisis HDL

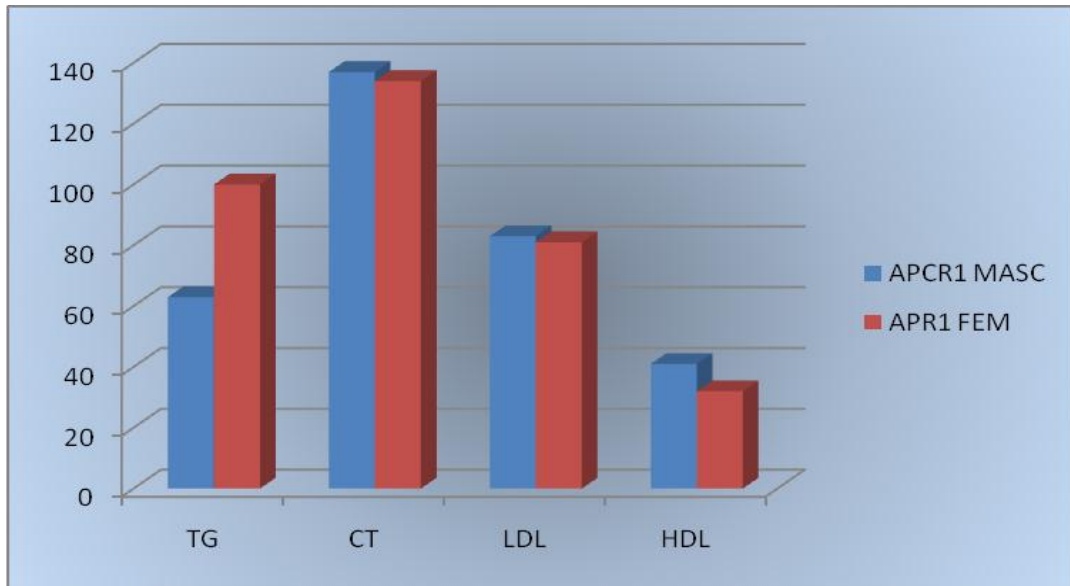


HDL. AL INICIO



HDL. AL FINAL

Figura Anexa # 11. Parámetros de Perfil lipídicos Intra Géneros



Comparación de Parámetros de Perfil Lipídicos por Géneros: Masculinos-Femeninos, Antes de Intervención Dietaria (inicio del estudio)