



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**“POLIMORFISMOS T27496G Y C28143G EN EL  
GEN DE LA LIPOPROTEÍNA LIPASA Y SU  
RELACIÓN CON DISLIPIDEMIAS EN FAMILIAS  
CON OBESIDAD”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

PRESENTA

SALVADOR MUÑOZ BARRIOS

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ISELA PARRA ROJAS

CO-DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSÉ FRANCISCO MUÑOZ VALLE

CHILPANCINGO DE LOS BRAVO, GRO., SEPTIEMBRE DEL 2010

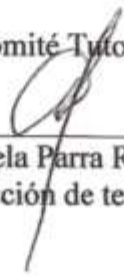


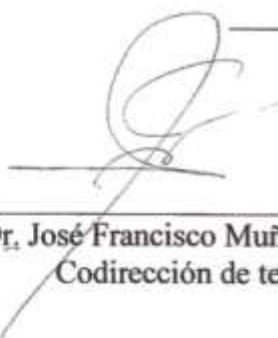
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE GUERRERO**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE MEDICINA**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**


**APROBACIÓN DE TESIS**

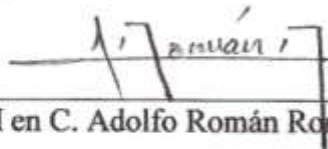
En la ciudad de Chilpancingo, Guerrero, siendo los 1 días del mes de septiembre de dos mil diez, se reunieron los miembros del Comité Tutorial designado por la Academia de Posgrado de la Maestría en Ciencias Biomédicas, para examinar la tesis titulada **“Polimorfismos T27496G y C28143G en el gen de la lipoproteína lipasa y su relación con dislipidemias en familias con obesidad”**, presentada por el alumno Salvador Muñoz Barrios, para obtener el Grado de Maestría en Ciencias Biomédicas. Después del análisis correspondiente, los miembros del comité manifiestan su aprobación de la tesis, autorizan la impresión final de la misma y aceptan que, cuando se satisfagan los requisitos señalados en el Reglamento General de Estudios de Posgrado e Investigación Vigente, se proceda a la presentación del examen de grado.

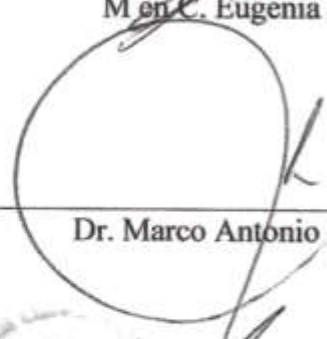
El Comité Tutorial

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Isela Parra Rojas  
Dirección de tesis


  
\_\_\_\_\_  
Dr. José Francisco Muñoz Valle  
Codirección de tesis

  
\_\_\_\_\_  
M en C. Eugenia Flores Alfaro


  
\_\_\_\_\_  
M en C. Adolfo Román Román

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Marco Antonio Leyva Vázquez

  
\_\_\_\_\_  
Vo. Bo

  
Dra. Isela Parra Rojas  
Coordinadora del Posgrado en Ciencias  
Biomédicas

  
\_\_\_\_\_  
Vo. Bo

  
Dra. Berenice Illades Aguiar  
Directora de la Unidad Académica de Ciencias  
Químico Biológicas

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Investigación en Obesidad y Diabetes de la Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas dependiente de la Universidad Autónoma de Guerrero, México.

Bajo la dirección de

**Dra. Isela Parra Rojas**

y la asesoría de

**Dr. José Francisco Muñoz Valle**

**M. en C. Eugenia Flores Alfaro**

**M. en C. Adolfo Román Román**

**Dr. Marco Antonio Leyva Vázquez**

Durante el periodo en que se cursó la Maestría en Ciencias Biomédicas, el C. Salvador Muñoz Barrios, recibió beca del CONACYT con número (CVU/Becario): 272967/222251

## AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis **Dra. Isela Parra Rojas** por su tiempo dedicado a lo largo de este trabajo, por todos sus consejos, por la paciencia empleada en el desarrollo del mismo y sobre todo por creer y confiar en mí para llevar a cabo la culminación del mismo.

A mi codirector de tesis **Dr. José Francisco Muñoz Valle** por su gran apoyo en la realización de este trabajo de investigación, pero sobre todo por compartir conmigo un poco de su experiencia y conocimientos.

A mis sinodales **M. en C. Eugenia Flores Alfaro, M. en C. Adolfo Román Román y Dr. Marco Antonio Leyva Vázquez** por todas las sugerencias hechas para el enriquecimiento del trabajo, por el apoyo incondicional para la realización de esta tesis y por su tiempo dedicado a la mejora de la misma.

Al **Dr. Lorenzo Salgado Goytia, Med. Cir. Adrián García Carreón y Q.B.P. Aralia Berenice Salgado Bernabé** por su invaluable apoyo en la obtención de todo el material, sugerencias y ayuda en las técnicas para la realización de este trabajo.

Al **M. en C. José Rafael Villafán Bernal** por todos sus comentarios y sugerencias en la realización de este trabajo.

## DEDICATORIAS

A **Dios** por permitirme vivir un sinfín de experiencias únicas, por permitirme llegar en donde estoy, por darme la grandiosa familia con la que cuento, por permitirme culminar una etapa más en la vida.

A mis padres **Mario Salvador Muñoz Castillo** y **Aida Barrios Casarrubias** por darme la vida, por creer en mí y apoyarme de manera incondicional a lo largo de mi vida. No hay palabras que expresen lo suficiente para decirles lo agradecido que estoy por no haberme dejado caer en los momentos más difíciles. Este trabajo es también suyo, sin sus consejos esto hubiera sido imposible de realizar.

A mis hermano **Omar Muñoz Barrios †** por estar conmigo cuidándome desde el cielo. Este trabajo está dedicado especialmente a ti.

A mis hermana **Haydeé Muñoz Barrios** por estar conmigo siempre en las buenas y en las malas, por todos estos años llenos de momentos inolvidables y por tu confianza.

A mi sobrina **Dania Mendoza Muñoz** por volver a llenar de vida, alegría y luz la casa.

A **toda mi familia** por todos sus consejos, apoyo a lo largo de mi vida y ser parte importante de ella.

A **Atenas Castrejón Curiel** por estar siempre a mi lado durante todo este tiempo, por tus palabras de aliento cuando las necesite, por todo tu apoyo al no dejarme caer y por todo tu amor.

A **todos mis profesores**, que han contribuido con sus enseñanzas y consejos en mi formación profesional.

A mis **compañeros de la maestría** por estos dos años en que convivimos, suerte y éxito para cada uno de ustedes.

A **todos mis amigos** que he conocido a lo largo de la vida y que afortunadamente son tantos que prácticamente necesitaría varias páginas. Por todo lo que hemos compartido, por lo que hemos vivido y por su apoyo.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
Resumen	<i>ii</i>
Abstract	<i>iii</i>
Introducción	1
Material y métodos	8
Resultados	12
Discusión	18
Referencias	24

### **FIGURAS**

1	Polimorfismo T27496G en el gen de la <i>LPL</i>	10
2	Polimorfismo C28143G en el gen de la <i>LPL</i>	10
3	Prevalencia de los niveles de CT y TGs por género	12

### **TABLAS**

1	Características somatométricas y clínicas en las familias guerrerenses	13
2	Relación del CT y TGs con otras variables	13
3	Distribución de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos T27496G y C28143G del gen de la <i>LPL</i> en las familias estudiadas	14
4	Relación entre variables clínicas y los genotipos de los polimorfismos T27496G y C28143 del gen de la <i>LPL</i> en familias guerrerenses	15
5	Efecto del genotipo TT del polimorfismo T27496G y genotipo CC del polimorfismo C28143G del gen de la <i>LPL</i> sobre las mediciones analizadas en las familias guerrerenses	16
6	Asociación de factores de riesgo cardiovascular con los genotipos de los polimorfismos T27496G y C28143G en el gen de la <i>LPL</i>	17

## RESUMEN

Varios estudios en familias han demostrado que el componente genético juega un papel central en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad como las dislipidemias, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y enfermedades cardiovasculares (ECV). La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima clave en el metabolismo de los lípidos y está asociada a las dislipidemias. Los polimorfismos en el gen de la *LPL* pueden estar implicados en el desarrollo de las dislipidemias. **Objetivo:** Analizar la asociación de los polimorfismos T27496G y C28143G en el gen de la *LPL* con las dislipidemias en familias guerrerenses con obesidad. **Material y métodos:** El análisis se realizó a partir de la base de datos y la genoteca de 30 tríos de familias, a los cuales se les realizó la genotipificación para los polimorfismos T27496G y C28143G utilizando PCR-RFLP. **Resultados:** Las familias estudiadas mostraron una elevada prevalencia de obesidad y sus comorbilidades, siendo más frecuentes las dislipidemias. La distribución de las frecuencias genotípicas para el polimorfismo T27496G fueron 57.8% TT, 40% TG y 2.2% GG. Las frecuencias alélicas fueron 77.8% T y 22.2% G. Para el polimorfismo C28143G, las frecuencias de los genotipos CC, CG y GG fueron 80%, 20% y 0%, respectivamente, y las frecuencias de los alelos C y G fueron 90% y 10%, respectivamente. En los progenitores, las frecuencias genotípicas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg para ambos polimorfismos. El genotipo TT del polimorfismo T27496G se asoció con presión arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg (OR=1.2; IC95% 1, 1.4;  $p=0.011$ ) y con un aumento en la presión arterial sistólica ( $p=0.002$ ), mientras que el genotipo CC del polimorfismo C28143G también se asoció con presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg (OR=1.2; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ), presión arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg (OR=1.3; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ), con la DMT2 (OR=1.3; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ) y con aumento de colesterol total ( $p=0.031$ ). **Conclusiones:** Los polimorfismos T27496G y C28143G en el gen de la *LPL* no se encontraron asociados con las dislipidemias en las familias guerrerenses. Sin embargo, pueden conferir susceptibilidad para el desarrollo de la hipertensión y DMT2 en estas familias.

**Palabras clave:** polimorfismos, lipoproteína lipasa, DMT2, hipertensión, familias.



## ABSTRACT

Several studies in families have demonstrated that genetic component play a central role to the development of the comorbidities associated to obesity, such as dyslipidemias, hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease (CVD). Lipoprotein lipase (LPL) is a key enzyme in lipid metabolism and is associated with dyslipidemias. *LPL* gene polymorphisms can be related with the development of dyslipidemias. **Aim:** To assess the association between the T27496G and C28143G polymorphisms in *LPL* gene with dyslipidemia in guerrerenses families with obesity. **Materials and methods:** Were analyzed the data base and the genomic library of thirty case-parents trios. The screening for both polymorphisms studied was performed by PCR-RFLP. **Results:** The studied families displayed a high prevalence of the obesity and its comorbidities, being dyslipidemias most frequent. The genotype frequencies of T27496G *LPL* gene polymorphism were 57.8% TT, 40% TG, and 2.2% GG. The T and G allele frequencies were 77.8% and 22.2%, respectively. For the C28143G *LPL* gene polymorphism, the frequencies of CC, CG and GG genotypes were 80%, 20% and 0%, respectively, and the C and G allele frequencies were 90% and 10%, correspondingly. In the parents both polymorphisms were in Hardy-Weinberg's equilibrium. The genotype 27496TT was associated with diastolic blood pressure  $\geq 85$  mmHg (OR=1.1;  $p=0.011$ ) and with increase in the systolic blood pressure ( $p=0.002$ ), whereas the genotype 28143CC was associated with systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg (OR=1.2; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ), diastolic blood pressure  $\geq 85$  mmHg (OR=1.3; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ), T2DM (OR=1.3; IC95% 1.1, 1.4  $p<0.001$ ); and with increase of total cholesterol ( $p=0.031$ ). **Conclusions:** The T27496G and C28143G *LPL* gene polymorphisms were not associated with dyslipidemias in guerrerenses families. However, may confer susceptibility for the development of hypertension and T2DM in these families.

**Key words:** polymorphisms, lipoprotein lipase, T2DM, hypertension, families.

## INTRODUCCIÓN

La vida sedentaria y la alimentación hipercalórica son cambios en el estilo de vida, que aunado a una probable susceptibilidad genética propia de poblaciones de origen amerindio, han repercutido en el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población mexicana. Estos cambios se han acompañado de un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas y sus comorbilidades asociadas con la obesidad como diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares (ECV) y algunos tipos de cáncer, especialmente cáncer de mama.<sup>(1)</sup>

Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades asintomáticas caracterizadas por concentraciones anormales de lipoproteínas séricas y son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, principalmente en los países desarrollados.<sup>(2)</sup> En México, la prevalencia general de hipercolesterolemia es de 26.5%, con 28.8% correspondiente a mujeres y 22.7% a hombres.<sup>(3)</sup> La prevalencia de hipertrigliceridemia a nivel nacional es de 21.3% para hombres y 12.1% para las mujeres.<sup>(4)</sup> En el caso del estado de Guerrero el diagnóstico médico previo de colesterol total (CT) alto fue referido por 6.3% de los adultos.<sup>(1, 3)</sup>

Las dislipidemias se clasifican como primarias o secundarias, considerando si es un padecimiento genético o si es debido a una enfermedad previa. Sin embargo, el traslape entre estas dos categorías es muy común.<sup>(5)</sup> Una forma de diferenciarlos es por la concentración de los lípidos séricos, ya que para una dislipidemia primaria, como la hipertrigliceridemia familiar, los niveles de TGs son  $\geq 500$  mg/dL, y para una dislipidemia secundaria, asociada con el síndrome metabólico, reportan cifras de 150-499 mg/dL. En el caso de la hipercolesterolemia familiar heterocigota, los niveles de CT son de 350-500 mg/dL, para la hipercolesterolemia familiar homocigota, los niveles de CT oscilan entre 700-1200 mg/dL, mientras en una hipercolesterolemia secundaria se presentan valores de 200-349 mg/dL.<sup>(6)</sup>

La principal consecuencia de las dislipidemias sobre la salud es la ECV secundaria al incremento de los niveles de CT en el plasma. Las alteraciones en los lípidos o lipoproteínas pueden contribuir a la progresión de la ECV, pancreatitis y en algunos casos raros de dislipidemias pueden estar asociadas con complicaciones como lo es la falla renal o anemia hemolítica.<sup>(5)</sup> Los niveles séricos altos de colesterol total (CT) o hipercolesterolemia es otro de los principales factores de riesgo para ECV. Los niveles de los lípidos séricos recomendados para evitar el desarrollo de las ECV son CT <200 mg/dL, TGs <150 mg/dL, LDL <100 mg/dL y HDL >40 mg/dL.<sup>(6)</sup>

La dislipidemia asociada con la obesidad incrementa aún más el riesgo de ECV en personas que las presentan. El fenotipo dislipidémico más comúnmente asociado con la obesidad se caracteriza por un incremento en los niveles de TGs, disminución de los niveles de HDL y un cambio de las LDL a una composición más aterogénica (LDL pequeñas y densas), también con una DMT2 descompensada o con resistencia a insulina (IR). En la IR, la insulina es incapaz de inhibir la lipólisis en los almacenes de grasa, por consiguiente, aumenta el flujo de ácidos grasos libres (AGL) al hígado, lo que contribuye a la acumulación de grasa dentro de este. Desafortunadamente, la IR también da lugar a una disminución en la activación de la lipoproteína lipasa (LPL) dentro del tejido vascular, contribuyendo a un aumento posterior en la circulación de los TGs y un aumento en los ácidos grasos no esterificados (AGNEs), como se observa en la obesidad y la hiperinsulinemia.<sup>(7)</sup> De todos estos componentes, el bajo nivel de HDL ha emergido como el factor de riesgo más importante para la aparición de ECV. El efecto ateroprotector de la HDL se atribuye a su papel en la ruta del transporte reverso del colesterol. En la última década, una amplia variedad de efectos protectores adicionales se le han atribuido a la HDL, como es la inhibición de la trombosis, de la oxidación de lípidos y de la inflamación vascular.<sup>(8)</sup> Se ha demostrado que a pesar de que la LDL se encuentre en un nivel menor a 70 mg/dL, el tener bajo nivel de la HDL se sigue manteniendo como un importante factor de riesgo para ECV.<sup>(9)</sup> De cualquier manera, la baja concentración de HDL no es el único desorden lipídico importante asociado a la obesidad. La alta concentración de TGs también tiene un valor predictivo de riesgo

para ECV por sí solo.<sup>(10-12)</sup> Se ha encontrado que las personas con altos niveles de TGs, también presentan LDL pequeñas y densas. Estas partículas son más propensas a ser glicosiladas y oxidadas, por lo tanto, son importantes en la iniciación del proceso de aterosclerosis.<sup>(13)</sup> Las personas con exceso de tejido adiposo visceral presentan TGs elevados y bajos niveles de HDL. Cerca del 80% de los hombres con una circunferencia de cintura de 90 cm o más y un nivel de TGs en plasma de 2 mmol/L o más, presentan simultáneamente una tríada de marcadores de riesgo cardiovascular: hiperinsulinemia y niveles incrementados de apoB y LDL pequeñas y densas.<sup>(14)</sup>

Los lípidos son transportados en complejos lipoproteínicos, con un núcleo que contiene ésteres de colesterol y TGs rodeados por una envoltura que contiene fosfolípidos y colesterol libre. Las apoproteínas se localizan en la monocapa superficial y sirven como cofactores para enzimas y como ligandos para receptores.<sup>(5)</sup> El transporte y metabolismo de lípidos involucra tres rutas generales: la ruta exógena, donde los quilomicrones son sintetizados por el intestino delgado, para que los TGs y el colesterol de la dieta sean transportados a varias células del cuerpo mediante la acción de la lipoproteína lipasa (LPL).<sup>(5)</sup> La ruta endógena, donde las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los TGs son sintetizados por el hígado para ser transportados a los diferentes tejidos mediante la acción de la LPL.<sup>(5)</sup> El transporte reverso del colesterol, donde la HDL en una serie de etapas facilita la remoción del colesterol de los tejidos periféricos para distribuirlo hacia el hígado y los órganos esteroideogénicos.<sup>(5)</sup>

Se conocen cuatro funciones de la LPL: 1) La LPL hidroliza las moléculas de TGs, los quilomicrones y las VLDL, proporcionando AGL a los tejidos músculo esqueléticos, cardíaco y adiposo, principalmente.<sup>(15)</sup> 2) La LPL es capaz de interactuar con las lipoproteínas independientemente de su actividad lipolítica, lo cual permite a la enzima anclar lipoproteínas a las paredes de los vasos y facilitar la hidrólisis de los TGs y la absorción de las partículas de lipoproteínas por medio de transcitosis mediado por caveolas.<sup>(15)</sup> 3) La LPL interactúa con el receptor de las LDL

y de otros miembros de la familia de receptores de las LDL, incluyendo el receptor de las VLDL, megalina y la proteína relacionada al receptor de las LDL, resultando en la captación de las lipoproteínas.<sup>(15)</sup> 4) La LPL puede mediar la absorción selectiva de lipoproteínas asociadas a lípidos (ésteres de colesterol) y vitaminas lipofílicas (A y E), sin la absorción concomitante de las partículas de lipoproteínas.<sup>(15)</sup> Por lo que la LPL tiene una función importante en el metabolismo de los lípidos, que la convierte en un candidato de susceptibilidad para el desarrollo de dislipidemias.

La LPL se sintetiza en las células endoteliales y se libera hacia la superficie donde se une al proteoglicano heparán sulfato (HSPG). La LPL se encuentra principalmente en el tejido adiposo, músculo cardíaco y esquelético; su actividad ha sido detectada en macrófagos, cerebro, placenta, pulmón, bazo, células  $\beta$  pancreáticas y tejidos esteroideos.<sup>(15)</sup> Estructuralmente, la LPL es una proteína que existe como un dímero y consta de 475 aminoácidos, incluyendo un péptido señal de 27 aminoácidos. La LPL consta de un centro catalítico formado por tres aminoácidos, un sitio de oxianión, una cobertura polipeptídica, y un plegamiento  $\beta$ .<sup>(16, 17)</sup> Cuando la LPL se une a su substrato, ocurren cambios conformacionales que incrementan la hidrofobicidad de la región vecina del sitio catalítico, lo que atrae las cadenas laterales de los AGL al oxianión y permite el acceso de la cadena del glicerol para su hidrólisis.<sup>(17)</sup> La forma activa de la LPL es un homodímero unido no covalentemente, la disociación de este homodímero conlleva a una inactivación irreversible de la enzima. Presenta alta afinidad por la heparina,<sup>(17)</sup> esta interacción es mediada por varios dominios de unión a heparina, que han sido identificados tanto en la región N-terminal como en la región C-terminal.<sup>(17)</sup> La LPL requiere de la apoproteína CII para su máxima actividad y sin ella exhibe una catálisis muy reducida. El sitio de unión de la apoproteína CII se encuentra en la región N-terminal.<sup>(17)</sup> Otras regiones funcionales importantes incluyen varios residuos de cisteína que se encuentran involucrados en la formación de enlaces disulfuro y aminoácidos que son esenciales para la dimerización y estabilidad.<sup>(17)</sup> Para su unión a receptores celulares de superficie requiere aminoácidos que se encuentran en el extremo C-terminal.<sup>(17)</sup> Por

último, el correcto plegamiento  $\beta$  es importante para la función de puente de la LPL.<sup>(17)</sup>

El gen de la *LPL* contiene 10 exones y 9 intrones, tiene un tamaño de 29.6 Kb y se encuentra localizado en el cromosoma 8p22.<sup>(18)</sup> La transcripción es regulada por una gran variedad de moléculas como la insulina, glucocorticoides, catecolaminas, citocinas proinflamatorias, tiazolidinedionas, unión de oxisterol, LDL oxidadas, SP1, SREBP-1, PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ .<sup>(17, 19)</sup> La regulación de la expresión en los diferentes tejidos provee un mecanismo control de la ingesta de AGL, lípidos o lipoproteínas que resultan en una distribución efectiva de los nutrientes y lípidos a través de los tejidos.<sup>(15)</sup> Por lo que es importante considerar la expresión específica tisular de la LPL, ya que altos niveles de LPL en músculo esquelético y cardiaco están fuertemente asociados a un perfil lipoproteínico anti-aterogénico, por otro lado la alta expresión de LPL en macrófagos se asocia con el incremento de riesgo para desarrollar lesiones ateroscleróticas.<sup>(15)</sup>

Como la LPL es una enzima de velocidad limitada en la provisión de AGNEs a los músculos y al tejido adiposo, no es de sorprender que se encuentre implicada en la obesidad.<sup>(17)</sup> Esto ha sugerido que niveles relativos de la actividad de la LPL en el tejido adiposo, determina como los lípidos de la dieta son empleados, para almacenaje o utilización y eso lleva a la obesidad o pérdida de peso.<sup>(17)</sup> También se regula inversamente durante el ayuno, incrementando la actividad de la enzima en el tejido adiposo para mantener los niveles de lípidos.<sup>(17)</sup> El ejercicio también incrementa la oxidación de los AG estimulando selectivamente la actividad de LPL en el músculo, modulando el desarrollo de la obesidad.<sup>(17)</sup> Por otro lado, la proteína C reactiva (CRP) incrementa la expresión y secreción de LPL en los macrófagos en procesos aterogénicos, mediada por el estrés oxidativo e involucrando la activación de PKC y MAPK favoreciendo la aterogénesis, principalmente en pacientes con DMT2.<sup>(20)</sup>

En la actualidad se conocen más de 100 polimorfismos en el gen de la *LPL*, de los cuales el 20% se encuentran en regiones codificantes, mientras que el 80% se localizan en regiones no codificantes.<sup>(18, 21)</sup> La actividad catalítica, dimerización, secreción, y la unión a heparina son afectados diferencialmente y en ciertas combinaciones con respecto a estos polimorfismos, lo que refleja la naturaleza multifuncional de la *LPL*.<sup>(21)</sup> El grado de variabilidad depende del tipo de aminoácidos que son afectados de forma parcial o total en la estructura tridimensional de la *LPL*.<sup>(21)</sup> Sin embargo, de todos los polimorfismos que se han encontrado, solamente algunos de ellos tienen importancia en las propiedades funcionales y estructurales de la enzima. De estos, los polimorfismos T27496G y C28143G son los que más se han estudiado en diferentes poblaciones.

El polimorfismo T27496G (rs320) se genera del cambio de una timina por una guanina en el intron 8, lo que elimina el sitio de reconocimiento para la enzima *HindIII*, sin que se conozca de momento la implicación molecular sobre la proteína. Sin embargo, se ha demostrado que el polimorfismo se encuentra en desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo C28143G, además de que el alelo T se ha asociado con el incremento en los niveles de TGs y una disminución de los niveles de HDL, aunque el alelo G también se ha relacionado con una disminución de los niveles de TGs.<sup>(21-25)</sup>

El polimorfismo C28143G (rs328) resulta en un cambio de una citosina por una guanina en el exón 9, lo que lleva a una forma truncada de la *LPL*, debido a la pérdida de dos aminoácidos, una serina y una glicina, en el C-terminal, encontrándose diferencias funcionales entre las isoformas de la *LPL*, debido al aumento en la unión de los monómeros truncados a las lipoproteínas ricas en TGs que se encuentran en la superficie endotelial o a algunos de sus receptores, lo que altera la actividad lipolítica.<sup>(21, 26-34)</sup> Se ha demostrado que la estabilidad y actividad catalítica en la forma truncada es normal, pero puede estar en altas concentraciones en circulación, resultando una alta actividad de la *LPL*.<sup>(35)</sup> Sin embargo, este polimorfismo se ha considerado protector, ya que se ha asociado con la disminución

de los niveles de TGs y con el aumento de los niveles de HDL.<sup>(21, 34)</sup> Además, de que disminuye el riesgo de ECV.<sup>(34)</sup> Entre los efectos benéficos, registra un incremento en la actividad lipolítica y/o concentración en la circulación debido a una mayor estabilidad de los dímeros de LPL, una unión más estable a HSPG y lipoproteínas, promoción de la captación hepática de lipoproteínas y reducción de la captación mediada por LPL de lipoproteínas modificadas por los macrófagos.<sup>(34)</sup>

Las diferentes variantes genéticas son heredadas de padres a hijos, por lo que la susceptibilidad a las enfermedades se podrían evidenciar dentro de los núcleos familiares. Es por esto que el realizar estudios familiares como el de tríos casos-padres (TCP) resulta adecuado para evaluar asociaciones genotipo-enfermedad que, en un estudio de casos y controles, podría estar sujeto a un sesgo por estratificación genética de la población.<sup>(36)</sup> Por otro lado, es importante mencionar que la heredabilidad depende de cada población y su estimación no resta importancia al efecto de factores no genéticos sin importar el valor de dicha estimación.<sup>(37)</sup> Por lo anterior, el propósito de este estudio es conocer si estos polimorfismos se relacionan con la presencia de las dislipidemias en familias con obesidad del estado de Guerrero.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de asociación genética tipo casos y controles en familias (TCP), considerando como caso un hijo(a) mayor de 18 años y con un IMC mayor o igual a  $30 \text{ kg/m}^2$ , a partir de una base de datos y genoteca de 30 familias originarias del estado de Guerrero. Se incluyeron muestras de DNA genómico de los 90 integrantes de las familias estudiadas. Las familias que aceptaron participar en el estudio lo hicieron mediante el consentimiento informado, de acuerdo con la guía ética establecida en la declaración de Helsinki.

### **Mediciones somatométricas.**

La base de datos incluye todas las mediciones que se realizaron en un estudio previo. Donde se determinó la talla utilizando un estadímetro portátil BM-214 (SECA). El perímetro de cintura se midió con una cinta antropométrica y se consideraron con obesidad abdominal a las mujeres que presentaron un perímetro de cintura  $\geq$  a 88 cm y los hombres que presentaron una circunferencia de cintura  $\geq$  a 102 cm. La presión arterial se evaluó utilizando un baumanómetro automático HEM-712C (OMRON) considerándose valores  $\geq$  130 mmHg de presión sistólica (PAS) y  $\geq$  85 mmHg de diastólica (PAD) como diagnóstico de prehipertensión arterial.<sup>(6, 38)</sup> La determinación del peso y el IMC se realizó con el analizador de la composición corporal TBF-300A (TANITA).

### **Mediciones bioquímicas.**

En la base de datos también se incluyen las mediciones bioquímicas realizadas en un estudio previo. A partir del suero obtenido del tubo sin anticoagulante, se realizaron las mediciones bioquímicas de glucosa por el método de glucosa oxidasa GOD-PAP, CT por CHOD-PAP, y TGs por GPO-PAP, en el analizador semiautomatizado Cobas Mira (ROCHE).

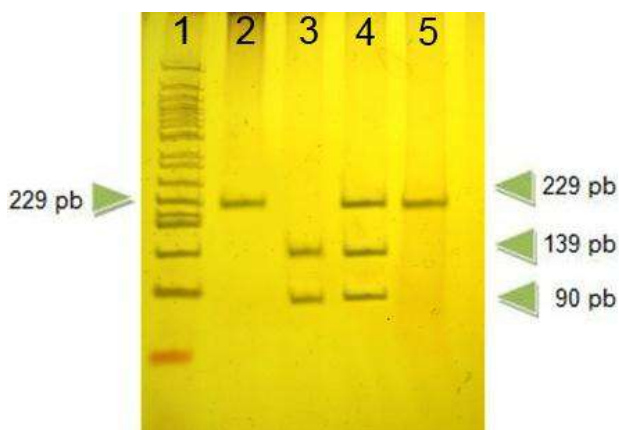
## Identificación de los polimorfismos.

Del tubo con EDTA al 10%, se obtuvo el paquete globular a partir del cual se extrajo el DNA genómico mediante la técnica de Miller. Los polimorfismos T27496G y C28143G se identificaron por reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLPs)

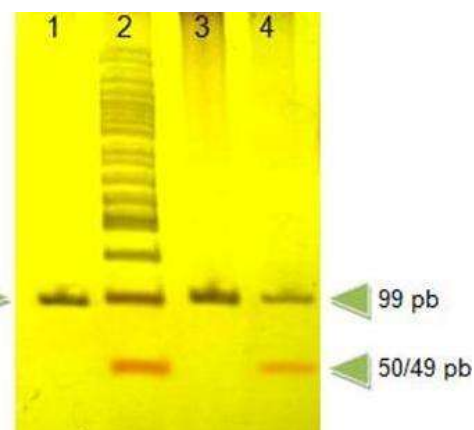
Para la amplificación del polimorfismo T27496G, el iniciador sentido fue 5'-AGATGCTACCTGGATAATCAAAG-3' y el iniciador antisentido fue 5'-AATTTGTCAATCCTAACTTAGAG-3'. La mezcla de reacción incluyó 0.2 µM de cada iniciador, buffer 1X, 2.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.15 mM de dNTPs, 1 U de *Taq* polimerasa y 0.1 µg de DNA. El protocolo de amplificación fue una desnaturalización a 94 °C por 5 minutos, seguido de 30 ciclos de 30 segundos de desnaturalización a 94 °C, 20 segundos de alineamiento a 60 °C y 30 segundos de extensión a 72 °C y una extensión final a 72 °C por 5 minutos, obteniendo un producto de 229 pares de bases (pb). Los productos de PCR fueron digeridos con la enzima *HindIII* (New England Biolabs), utilizando 10 U de enzima, buffer 1X y 3 µL del producto de la PCR a 37 °C por 3 horas, generando un patrón de restricción de 139 y 90 pb para el genotipo TT, 229, 139 y 90 pb para el genotipo TG y 229 pb para el genotipo GG.

Para la amplificación del polimorfismo C28143G, el iniciador sentido presenta la siguiente secuencia: 5'-AGGAAAGGCACCTGCGGTAT-3', y el iniciador antisentido: 5'-CAGGATGCCAGTCAGCTTTA-3'. La mezcla de reacción incluyó 0.1 µM de cada iniciador, buffer 1X, 1.75 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.15 mM de dNTPs, 1 U de *Taq* polimerasa y 0.1 µg de DNA. El protocolo de amplificación fue una desnaturalización a 94 °C por 5 minutos, seguido de 30 ciclos de 30 segundos de desnaturalización a 94 °C, 30 segundos de alineamiento a 66 °C y 30 segundos de extensión a 72 °C y una extensión final a 72 °C por 5 minutos, obteniendo un producto de 99 pb. Los productos de PCR fueron digeridos con la enzima *MnII* (Vivantis), utilizando 8 U de enzima, buffer 1X y 3 µL del producto de la PCR a 37° C por 5 horas, generando un patrón de restricción de 99 pb para el genotipo CC, 99, 50 y 49 pb para el genotipo CG y 50 y 49 pb para el genotipo GG.

Para la PCR de los polimorfismos T27496G y C28143G se utilizó el termociclador TC-412 (TECHNE). La visualización de los productos amplificados de la PCR y de la digestión se hizo en un gel de poliacrilamida al 6% (Figura 1 y 2).



**Figura 1. Polimorfismo T27496G en el gen de la LPL.** Carril 1: Marcador de peso molecular de 50 pb. Carril 2: Producto de PCR. Carril 3: Genotipo TT. Carril 4: Genotipo TG. Carril 5: Genotipo GG. Electroforesis en gel de poliacrilamida al 6%.



**Figura 1. Polimorfismo C28143G en el gen de la LPL.** Carril 1: Producto de PCR. Carril 2: Marcador de peso molecular de 50 pb. Carril 3: Genotipo CC. Carril 4: Genotipo CG. Electroforesis en gel de poliacrilamida al 6%.

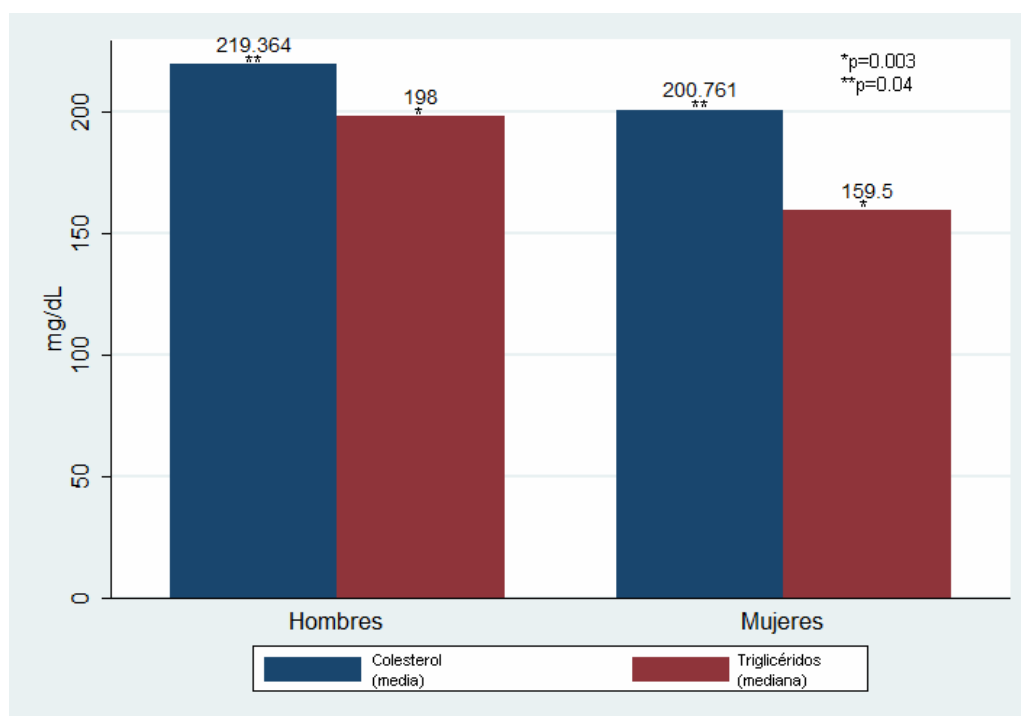
### **Análisis estadístico.**

Los resultados de la encuesta, de las mediciones antropométricas, de las pruebas bioquímicas y del análisis molecular fueron capturadas en una plantilla del programa SPSS v 16.0. Se determinaron las frecuencias absolutas para las variables cualitativas, media y desviación estándar para las cuantitativas simétricas, mediana y percentil 5 y 95 para las cuantitativas no simétricas. Las diferencias entre los valores de las determinaciones cuantitativas se hicieron por ANOVA de un factor y prueba de Kruskal Wallis y las diferencias de las variables cuantitativas entre los genotipos por t de Student y Mann Whitney. Las frecuencias genotípicas y alélicas para los dos polimorfismos se determinaron en los integrantes de las familias estudiadas y el equilibrio de Hardy Weinberg se determinó en los progenitores. La asociación entre los genotipos de los polimorfismos con las mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas, se realizó por modelos de regresión lineal generalizada para datos correlacionados, basados en ecuaciones de estimación generalizada (GEE). El

análisis estadístico se realizó con el paquete STATA v 9.2 y un valor de  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

En este estudio, encontramos que existen diferencias significativas en la medición del CT y los TGs entre los hombres y las mujeres ( $p=0.04$  y  $p=0.003$ , respectivamente) siendo mayor los niveles en los hombres (figura 3).



**Figura 3.** Prevalencia de los niveles de CT y TGs por género.

Al comparar las determinaciones somatométricas entre todos los integrantes de las familias, se encontraron diferencias significativas en la circunferencia de cintura ( $p=0.003$ ), se observó un incremento de esta en los hijos, hijas y madres. También, se observa una diferencia significativa en la medición de la PAS ( $p=0.018$ ), siendo mayor en los hijos, las madres y los padres. Así mismo, se encontró en los grupos de padres e hijos varones un aumento significativo en los niveles de TG ( $p=0.004$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características somatométricas y clínicas en las familias guerrerenses

Característica	Padres n=30	Madres n=30	Hijos n=14	Hijas N=16	$p^{*a}$
Edad (años)	53(46-77)	51(40-71)	25.5(21-51)	26(18-47)	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
Peso (kg)	79.4±11.5	80±12.5	98.0±11.9	81.8±10.4	0.886*
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	29.7±4.2	30.7±4.5	33.0±2.8	33.4±2.9	0.117*
Circunferencia de cintura (cm)	100(87-116)	96(83-110)	103.5(98-132)	98(90-115)	<b>0.003<sup>a</sup></b>
PAS (mmHg)	128.2±18.9	126.1±22.1	124.8±9.1	110.8±14.8	<b>0.018<sup>a</sup></b>
PAD (mmHg)	80.2±10.9	75.3±11.6	79.2±9.7	71±14.1	0.531*
Glucosa (mg/dl)	100(69-267)	97.5(71-287)	91.5(69-148)	85(70-193)	0.097 <sup>a</sup>
CT (mg/dl)	217 ±48.5	208.6 ±44.6	222.6 ±31.7	186.1 ±32.9	0.198*
TGs (mg/dl)	200(87-600)	165.5(83-382)	189(125-444)	133.5(67-307)	<b>0.004<sup>a</sup></b>

Se muestran medias ± desviación estándar, mediana(percentil 5-percentil 95). IMC (índice de masa corporal) PAS (Presión arterial sistólica) PAD (Presión arterial diastólica) CT (Colesterol total) TGs (Triglicéridos). \*ANOVA de una vía <sup>a</sup>Kruskall-Wallis.

En el análisis de correlación de los niveles séricos de los lípidos con otras variables, se encontró una correlación positiva entre el CT con la PAS ( $p=0.02$ ), la PAD ( $p=0.019$ ) y la glucosa ( $p=0.037$ ). Los TGs se relacionaron con la circunferencia de la cintura ( $p=0.007$ ), la PAS ( $p=0.043$ ), la PAD ( $p=0.001$ ) y los niveles de glucosa ( $p=0.013$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Relación del CT y TGs con otras variables

Característica	CT		<sup>log</sup> TGs	
	$r^{\&}$	$p$	$r^{\&}$	$p$
Peso	0.1	0.364	0.09	0.407
<sup>log</sup> Cintura	0.13	0.218	0.28	<b>0.007</b>
<sup>log</sup> PAS	0.25	<b>0.02</b>	0.21	<b>0.043</b>
PAD	0.25	<b>0.019</b>	0.27	<b>0.001</b>
<sup>log</sup> Glucosa	0.22	<b>0.037</b>	0.26	<b>0.013</b>

<sup>log</sup>Cintura (Circunferencia de la cintura con transformación logarítmica), <sup>log</sup>PAS (Presión arterial sistólica con transformación logarítmica), PAD (Presión arterial diastólica), <sup>log</sup>glucosa (Glucosa con transformación logarítmica) CT (Colesterol total), <sup>log</sup>TGs (Triglicéridos con transformación logarítmica). <sup>&</sup> Coeficiente de correlación de Pearson.

En la distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas para el polimorfismo T27496G del gen de la *LPL* en las familias estudiadas, se encontró mayor frecuencia del genotipo TT, seguido del heterocigoto TG y homocigoto GG. El alelo T tuvo una frecuencia de 77.8% (140) y del alelo G de 22.2% (40). En el caso del polimorfismo C28143G, se encontró con mayor frecuencia el genotipo CC en los integrantes de las familias, seguido del heterocigoto CG y no se encontró ningún homocigoto GG. El alelo C tuvo una frecuencia de 90% (162) y 10% (18) del alelo G. Las frecuencias genotípicas se encontraron en equilibrio génico de Hardy Weinberg en los

progenitores para ambos polimorfismos ( $\chi^2=0.59$ ,  $p=0.44$  para el polimorfismo T27496G y  $\chi^2=1.11$ ,  $p=0.29$  para el polimorfismo C28143G) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos T27496G y C28143G del gen de *LPL* en las familias estudiadas

	Total n=90	Padres n=30	Madres n=30	Hijos n=14	Hijas n=16
<b>T27496G</b>					
<b>Genotipos % (n)</b>					
TT	57.8 (52)	50 (15)	66.7 (20)	50 (7)	62.5 (10)
TG	40 (36)	46.7 (14)	30 (9)	50 (7)	37.5 (6)
GG	2.2 (2)	3.3 (1)	3.3 (1)	0 (0)	0 (0)
<b>Alelos n (%)</b>					
T	77.8 (140)	73.3 (44)	81.7 (49)	75 (21)	81.3 (26)
G	22.2 (40)	26.7 (16)	18.3 (11)	25 (7)	18.7 (6)
<b>C28143G</b>					
<b>Genotipos n (%)</b>					
CC	80 (72)	83.3 (25)	73.3 (22)	71.4 (10)	93.8 (15)
CG	20 (18)	16.7 (5)	26.7 (8)	28.6 (4)	6.2 (1)
GG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Alelos n (%)</b>					
C	90 (162)	91.7 (55)	86.7 (52)	85.7 (24)	96.9 (31)
G	10 (18)	8.3 (5)	13.3 (8)	14.3 (4)	3.1 (1)

Al relacionar las variables somatométricas, clínicas y bioquímicas con los genotipos del polimorfismo T27496G de la *LPL*, en el que se agruparon los genotipos TG y GG, se observaron diferencias significativas en la PAS, en donde los individuos portadores del genotipo TT presentaron un aumento (127.4 vs 119.1 mmHg;  $p=0.038$ ) en comparación con los individuos portadores de los genotipos TG+GG. Mientras que para el polimorfismo C28143G, se observaron diferencias significativas en la PAS, en donde los individuos portadores del genotipo CC presentaron un aumento (78.1 vs 71.3 mmHg;  $p=0.029$ ) y en la glucosa (96 vs 84 mg/dl;  $p=0.017$ ) en comparación con los individuos portadores de los genotipos CG (Tabla 4).

**Tabla 4.** Relación entre variables clínicas y los genotipos de los polimorfismos T27496G y C28143G del gen de *LPL* en familias guerrerenses

Característica	Polimorfismo T27496G		$p^{*/a}$	Polimorfismo C28143G		$p^{*/a}$
	TG+GG n=38	TT n=52		CG n=20	CC n=70	
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	31.7±4.1	30.9±4.3	0.316*	30.5±3.8	31.4±4.3	0.484*
PAS (mmHg)	119.1±16.1	127.4±20.4	<b>0.038<sup>a</sup></b>	122.6±14.6	124.2±20	0.94 <sup>a</sup>
PAD (mmHg)	75.1±13	78±11	0.267*	71.3±6.9	78.1±12.5	<b>0.029*</b>
Glucosa (mg/dl)	95(70-303)	93(74-267)	0.925 <sup>a</sup>	84(71-173)	96(70-270)	<b>0.017<sup>a</sup></b>
CT(mg/dl)	211±43.7	209±43.8	0.833*	193.9±39.9	213.8±43.7	0.082*
TG (mg/dl)	184.5(79-557)	173.5(95-444)	0.784 <sup>a</sup>	164.5(79-358)	178.5(87-487)	0.217 <sup>a</sup>

Se muestran medias ± desviación estándar, mediana y percentil 5 y 95. IMC (índice de masa corporal) PAS (Presión arterial sistólica) PAD (Presión arterial diastólica) CT (Colesterol total) TGs (Triglicéridos). \* t de Student, <sup>a</sup> Mann Whitney

Al examinar el efecto del genotipo TT del polimorfismo T27496G del gen de la *LPL* sobre las mediciones somatométricas, clínicas y bioquímicas, se encontró un incremento de la PAS ( $\beta=10.1$  mmHg;  $p=0.002$ ) y de la PAD ( $\beta=4.5$  mmHg;  $p=0.053$ ), también se ve un aumento importante de los niveles de los TGs ( $\beta=12.9$  mg/mL) aunque no fue significativo ( $p=0.57$ ), en un modelo ajustado por algunas variables. Para el genotipo CC del polimorfismo C28143G se encontró un incremento en la PAD ( $\beta=7.6$  mmHg,  $p=0.008$ ), glucosa ( $\beta=35.6$  mg/mL,  $p=0.008$ ) y CT ( $\beta=23.6$  mg/mL;  $p=0.03$ ) (Tabla 5).



**Tabla 5.** Efecto del genotipo TT del polimorfismo T27496G y genotipo CC del polimorfismo C28143G del gen de *LPL* sobre las mediciones analizadas en las familias guerrerenses

Característica	Modelo sin ajuste		Modelo ajustado <sup>§</sup>	
	<sup>§</sup> β (IC95%)	<i>p</i>	<sup>§</sup> β (IC95%)	<i>p</i>
<b>T27496G<sup>a</sup></b>				
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	-0.9(-2.6, 0.8)	0.307	-0.2(-1.22, 0.76)	0.65
PAS (mmHg)	8.3(0.6, 16.1)	<b>0.035</b>	10.1(3.62, 16.66)	<b>0.002</b>
PAD (mmHg)	2.8(-2.1, 7.7)	0.258	4.5(0.06, 9.09)	<b>0.053</b>
Glucosa (mg/dl)	-0.9(-24.6, 22.8)	0.941	-0.9(-24.25, 22.49)	0.941
CT(mg/dl)	-2(-20.1, 16.1)	0.83	1.5(-16.33, 19.23)	0.873
TG (mg/dl)	-1.6(-49.4, 46.1)	0.947	12.9(-31.66, 57.54)	0.57
<b>C28143G<sup>b</sup></b>				
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	0.8(-1.4, 2.9)	0.477	-0.1(-1.3, 1.1)	0.85
PAS (mmHg)	1.6(-8.2, 11.4)	0.753	5.5(-2.9, 13.9)	0.199
PAD (mmHg)	6.8(0.9, 12.7)	<b>0.025</b>	7.6(2, 13.1)	<b>0.008</b>
Glucosa (mg/dl)	29.2(0.5, 57.8)	<b>0.046</b>	37.6(9.7, 65.4)	<b>0.008</b>
CT(mg/dl)	20(-2, 41.9)	0.075	23.6(2.1, 45)	<b>0.031</b>
TG (mg/dl)	40(-18.3, 98.4)	0.179	50.5(-3.7, 104.8)	0.068

IMC (índice de masa corporal) PAS (Presión arterial sistólica) PAD (Presión arterial diastólica) CT (Colesterol total) TGs (Triglicéridos). <sup>§</sup> Ajustado por edad, género y circunferencia de cintura. <sup>§</sup> β= Coeficiente de regresión (Ecuación de estimación generalizada); IC95%; intervalo de confianza del 95%. <sup>a</sup> Categoría de referencia genotipo TG+GG. <sup>b</sup> Categoría de referencia CG

Los individuos portadores del genotipo TT del polimorfismo T27496G del gen de la *LPL*, se asociaron con una PAD  $\geq$  85 mmHg (OR=1.2; IC95% 1, 1.4;  $p=0.011$ ). Por otro lado, se encontró asociación significativa entre los individuos con el genotipo CC del polimorfismo C28143G del gen de la *LPL* con la presencia de una PAS  $\geq$  130 mmHg (OR=1.2; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ), PAD  $\geq$  85 mmHg (OR=1.3; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ) y con la DMT2 (OR=1.3; IC95% 1.1, 1.4;  $p<0.001$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6.** Asociación de factores de riesgo cardiovascular con los portadores de los polimorfismos T27496G y C28143G en el gen de *LPL*.

			Modelos sin ajustar		Modelos con ajuste <sup>&amp;</sup>	
			OR (IC95%)	<i>p</i>	OR (IC95%)	<i>p</i>
<b>T27496G</b>	* TG+GG n(%)	TT n(%)				
PAS						
<130 mm de Hg	28(73.7)	35(67.3)	1.1 (0.9, 1.4)	0.387	1.1 (1, 1.3)	0.083
≥130 mm de Hg	10(26.3)	17(32.7)				
PAD						
<85 mm de Hg	32(84.2)	38(73.2)	1.2 (0.9, 1.3)	0.192	1.2 (1, 1.4)	<b>0.011</b>
≥85 mm de Hg	6(15.8)	14(26.8)				
Diabetes						
no	29(76.3)	37(71.1)	1.05 (0.88, 1.26)	0.58	1 (0.9, 1.2)	0.496
si	9(23.9)	15(28.9)				
<b>C28143G</b>	* CG n(%)	CC n(%)				
PAS						
<130 mm de Hg	14(77.8)	49(68.1)	1.1 (0.9, 1.4)	0.387	1.2 (1.1, 1.4)	<b>&lt;0.001</b>
≥130 mm de Hg	4(22.2)	23(31.9)				
PAD						
<85 mm de Hg	17(84.2)	53(73.6)	1.2 (1.1, 1.4)	<b>0.005</b>	1.3 (1.1, 1.4)	<b>&lt;0.001</b>
≥85 mm de Hg	1(15.8)	19(26.4)				
Diabetes						
no	16(88.9)	50(69.4)	1.2 (1, 1.5)	<b>0.034</b>	1.3 (1.2, 1.4)	<b>&lt;0.001</b>
si	2(11.1)	22(30.6)				

PAD (Presión arterial diastólica) PAS (Presión arterial sistólica). <sup>&</sup> Ajustado por edad de riesgo (hombres ≥ 55 años; mujeres ≥ 65 años), género y obesidad abdominal (circunferencia de cintura: hombres ≥ 102 cm; mujeres ≥ 88 cm). OR= Razón de momios (Ecuación de estimación generalizada). IC95%; intervalo de confianza del 95%. \* Categoría de referencia.

## DISCUSIÓN

En las familias estudiadas se encontró una alta prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares, principalmente la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, esto debido a que comparten el estilo de vida dentro del núcleo familiar aunado al componente genético que heredan los padres a los hijos. La prevalencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia fue mayor en los hombres que en las mujeres, y concuerdan con las diferencias por género que han sido reportadas anteriormente<sup>(2, 39-41)</sup>. Sin embargo, las prevalencias obtenidas son más elevadas a las medias nacionales reportadas, debido a que las diferentes encuestas solamente reportan el diagnóstico previo de dichas patologías.<sup>(3, 4)</sup>

Al analizar las medidas de composición corporal entre los integrantes de las familias, se observó que las hijas, los hijos y las madres presentaron un mayor porcentaje de obesidad abdominal, este es un dato muy importante debido a que se sabe que el aumento de la circunferencia de cintura, independientemente del IMC, se relaciona con una mayor concentración de los niveles de CT, TGs y lipoproteínas, convirtiéndose en un mejor marcador de riesgo para dislipidemias y ECV.<sup>(42)</sup> También se observan diferencias en los valores de la PAS, que se presentaron incrementados en el grupo de los padres, las madres y los hijos, sin que se encuentren arriba del límite, lo cual es de suma importancia, ya que se sabe que el incremento de la PAS, independientemente de la PAD, se ha asociado con un incremento similar para el riesgo de ECV.<sup>(43)</sup> Por otro lado, se observó mayor frecuencia de hipertrigliceridemia en los varones de las familias, esto es de gran relevancia, ya que se ha asociado a la hipertrigliceridemia con la obesidad central y resistencia a la insulina, como consecuencia del aumento en la producción de la VLDL hepática insulino-dependiente por un incremento en la movilización de los AGL del tejido adiposo, por lo que es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de DM2 y ECV.<sup>(44)</sup> Aunque no son enfermedades ligadas al sexo, es probable que los padres influyan de manera importante en la heredabilidad de los diferentes factores de riesgo, aportando a su descendencia mayor riesgo para el desarrollo de las dislipidemias,

independientemente de los factores ambientales, ya que existe evidencia que sugiere que la heredabilidad estimada es alta, incluyendo valores de 40-60% para HDL, 40-50% para LDL y 35-48% para TGs.<sup>(40)</sup>

Las frecuencias genóticas y alélicas para ambos polimorfismos son reportadas por vez primera en México. Sin embargo, estos polimorfismos han sido estudiados en diferentes poblaciones alrededor del mundo. Para el polimorfismo T27496G las frecuencias obtenidas en nuestro estudio son muy similares a las reportadas en población asiática,<sup>(45)</sup> hindú,<sup>(46)</sup> en canadienses,<sup>(28)</sup> en hispanos,<sup>(21)</sup> y México-americanos.<sup>(33)</sup> En el caso del polimorfismo C28143G, se obtuvieron frecuencias muy parecidas a las reportadas en población asiática,<sup>(25)</sup> griega,<sup>(47)</sup> hindú,<sup>(46)</sup> española,<sup>(41)</sup> en hispanos,<sup>(21)</sup> y México-americanos.<sup>(48)</sup> Se realizó la determinación del equilibrio de Hardy-Weinberg en los progenitores porque no se encuentran emparentados genéticamente, ya que esta prueba asume independencia entre las observaciones y no cuidar dicha independencia, puede llevar a conclusiones espurias,<sup>(49, 50)</sup> encontrándose que ambos polimorfismos se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg, lo cual indica que después de varias generaciones de entrecruzamientos al azar, los diferentes genotipos o variantes alélicas de dichos polimorfismos se han segregado de manera aleatoria en las familias guerrerenses, de una generación a otra. Las diferencias encontradas entre las familias con otras poblaciones para ambos polimorfismos, se explican porque tienen un origen étnico diferente, debido a que la población mexicana se origina a partir de una mezcla de población europea y africana, principalmente, con los grupos étnicos de México, por lo que se considera una población mestiza, debido a su diversidad genética, inclusive entre los diferentes estados de nuestro país.<sup>(51)</sup>

Al analizar las variables somatométricas, clínicas y bioquímicas por genotipo, se encontró que los individuos portadores del genotipo TT del polimorfismo T27496G presentaron un aumento en la medición de PAS y PAD en comparación con los portadores de los genotipos TG+GG y se encontró una asociación con el aumento de la presión arterial diastólica. Tu *et al.*<sup>(52)</sup> previamente reportaron un aumento en la

PAS y la PAD en los portadores del genotipo TT, comparado con los genotipos TG y GG, sin embargo no fueron significativas estas diferencias. Asimismo, demostraron que existe un riesgo mayor de hipertensión para los portadores del alelo T.

En este estudio, los individuos portadores del genotipo CC del polimorfismo C28143G presentaron un aumento en la medición de la PAD, de la glucosa y el colesterol en comparación con los portadores de los genotipos CG y se encontró una asociación significativa del genotipo CC con la DMT2, la PAS y la PAD. Clee *et al.*<sup>(53)</sup> demostraron por primera vez que los portadores del genotipo CC presentan un incremento en la PAD en comparación con los portadores de los genotipos CG y GG, sugiriendo que el alelo G puede influir en el tono vascular, independientemente del perfil de lípidos séricos, debido a que la LPL está anclada al endotelio vascular por HSPG y es posible que pueda alterar la señalización celular, aumentando la producción de óxido nítrico. Posteriormente, Talmud, *et al.*<sup>(54)</sup> encontraron que existe un riesgo mayor para la hipertensión en los portadores del alelo C y encontraron asociación del alelo G con una disminución del 50% para ECV en pacientes normotensos. Además, sugiere en los portadores del alelo C un efecto cardíaco en el que la disponibilidad de los AGL puede afectar la función cardíaca, esto llevando a un crecimiento del corazón, como efecto compensatorio e incrementando el riesgo para las ECV. En el caso de la asociación del genotipo CC con la DMT2, Komurcu-Bayrak *et al.*<sup>(55)</sup> reportaron que el genotipo CC se asocia con un aumento en los niveles de glucosa en ayuno en comparación con los genotipos CG y GG, además de que reportaron al alelo G como protector para la ECV. Como evidencia de la relación del polimorfismo CC con los niveles de colesterol, AshokKumar *et al.*<sup>(46)</sup> encontraron niveles séricos incrementados en los portadores del genotipo CC, sobre los portadores de los otros genotipos.

Goodarzi *et al.*<sup>(56)</sup> muestran evidencia de que el gen de la *LPL* tiene un papel determinante en la resistencia a la insulina en población México-americana. Por otro lado existen reportes que sugieren que la sobreexpresión continua de la *LPL* puede generar resistencia a la insulina a través de mecanismos no muy claros. Estas

controversias sugieren que la asociación entre la LPL y la DMT2 puede ser tejido específica. Cruz *et al.*<sup>(57)</sup> indican que los ácidos grasos libres pueden ser liberados hacia las células  $\beta$  del páncreas por incremento de la actividad de la LPL, alterando su función y promoviendo la apoptosis en pacientes con hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y DMT2. La hipertrigliceridemia prioriza la utilización de TGs como fuente de energía, inhibiendo la captación y oxidación de la glucosa;<sup>(27)</sup> los metabolitos intracelulares de los ácidos grasos interfieren con la propagación de la cascada de señalización de la insulina;<sup>(58)</sup> y libera a los ácidos grasos libres hacia las células  $\beta$  del páncreas, lo que altera su función y promueve la apoptosis.<sup>(57)</sup> Estos descubrimientos aclaran en parte la asociación entre la LPL y la DMT2.

Se conoce desde hace tiempo que el desarrollo de la hipertensión se relaciona con la historia familiar, sobrepeso, dislipidemias y al consumo de sal en la dieta.<sup>(59)</sup> Los mecanismos implicados son complejos, e involucran trastornos de múltiples sistemas, que incluye el incremento del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la actividad del sistema nervioso central, resistencia a la insulina, o bien, por cambios estructurales en los riñones, que pueden llevar a enfermedad renal crónica y posteriormente a incrementar la presión sanguínea.<sup>(60)</sup> La obesidad se asocia con el incremento de la reabsorción del sodio renal, natriuresis alterada y expansión del volumen. Igualmente, las alteraciones en las adipocinas, en los ácidos grasos libres, en la función endotelial, la inflamación sistémica y la apnea del sueño promueven la hipertensión y ECV.<sup>(61)</sup> Por otro lado, la hiperlipidemia se encuentra frecuentemente asociada con la DMT2 y resistencia a la insulina, esto principalmente por la correlación que existe entre el nivel de insulina y la producción de lipoproteínas ricas en TGs,<sup>(44,62)</sup> por lo que resulta lógico que el gen de la LPL sea analizado como candidato para la hipertensión. Yang *et al.*<sup>(63)</sup> asociaron los polimorfismos T27496G y G28143C del gen de la *LPL* con la PAD en familias chinas.<sup>(31)</sup> Otro estudio demostró asociación entre el marcador D8S261 con la PAD y la PAS.<sup>(63)</sup> La asociación de la LPL con la hipertensión también fue encontrada por Tu *et al.*<sup>(52)</sup> en chinos Han, indicando que un polimorfismo en el intrón 8 de la LPL puede ser una variante de riesgo para la hipertensión. Estos descubrimientos no han sido reportados en

población caucásica y sugiere que la LPL puede tener un papel relevante para el desarrollo de la hipertensión de acuerdo a la raza. Los mecanismos subyacentes podrían incluir el efecto de niveles elevados de los TGs en la hemodinámica, la reabsorción de sodio, la retención y la hipertrofia vascular,<sup>(64)</sup> y el papel de la LPL en la regulación de la rigidez arterial.<sup>(65)</sup>

Se ha descrito que la resistencia a la insulina y la hipertensión son factores de riesgo para las ECV, por lo que la LPL es un buen marcador genético asociado a estas enfermedades. Socquard *et al.*<sup>(23)</sup> encontraron una prevalencia de ECV del 18% en población francesa, pero se incrementaba en un 29% en los portadores del genotipo TT del polimorfismo T27496G del gen de la LPL. Bos *et al.*<sup>(66)</sup> descubrieron que la baja actividad de la LPL y la alta concentración de TGs son determinantes para la formación de LDL pequeñas, y fue asociado con un incremento en el riesgo para las ECV.<sup>(67)</sup> La presencia del alelo G del polimorfismo C28143G genera un incremento de la función lipolítica de la LPL y puede reducir el riesgo de ECV comparado con los portadores del alelo C.<sup>(34)</sup> Todas estas observaciones sugieren que la LPL podría estar involucrada en la etiología de las ECV. Sin embargo el esclarecimiento de los mecanismos implicados es complejo y tejido específico. La sobreexpresión de la LPL en los macrófagos induce una desregulada captación de AGNEs y 2-monoglicerol y son reesterificados en TGs.<sup>(68)</sup> Los macrófagos saturados de lípidos se convierten en células espumosas y penetran el endotelio hacia la capa media de la pared vascular.<sup>(69)</sup> Además, la LPL puede inducir las células del músculo liso y generar células espumosas a partir de las células del endotelio vascular.<sup>(70)</sup> Por otro lado, en el tejido adiposo y músculo esquelético, la LPL actúa de forma protectora porque ayuda al aclaramiento de las partículas de lipoproteínas circulantes a través de su almacenamiento o utilización.<sup>(71)</sup>

Con base en los resultados obtenidos en este estudio; se observa que los individuos portadores de los genotipos TT del polimorfismo T27496G y CC del polimorfismo C28143G del gen de la *LPL*, están relacionados con el aumento de la PAD y la DMT2. Por ello se propone utilizar los polimorfismos T27496G y C28143G

del gen de la *LPL* como marcadores genéticos de susceptibilidad para el desarrollo de hipertensión y DMT2 en familias guerrerenses.



## REFERENCIAS.-

1. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa, Guerrero. Cuernavaca, Morelos, México: INSP-SSA2007.
2. Aude-Rueda O, Aguilar-Nungaray G, Villa-Romero A, Cruz-Bautista I, Aguilar-Salinas CA. El diagnostico de hiperlipidemia basado en el fenotipo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009 ;47(2):121-8.
3. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos, México: INSP; 2006.
4. Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, Torres JM, Gomez Perez FJ, Rull JA, et al. High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001;42(8):1298-307.
5. Hachem SB, Mooradian AD. Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs* 2006;66(15):1949-69.
6. NCEP, NHLBI, NIH. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
7. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(3):623-33.
8. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function: recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1792-8.
9. Castelli W. Lipoproteins and cardiovascular disease: biological basis and epidemiological studies. *Value Health* 1998;1(2):105-9.
10. Onat A, Sari I, Yazici M, Can G, Hergenc G, Avci GS. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006;108(1):89-95.
11. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298(3):309-16.

12. Jacobson TA, Miller M, Schaefer EJ. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. *Clin Ther* 2007;29(5):763-77.
13. Younis N, Sharma R, Soran H, Charlton-Menys V, Elseweidy M, Durrington PN. Glycation as an atherogenic modification of LDL. *Curr Opin Lipidol* 2008;19(4):378-84.
14. Yuan H, Wong LS, Bhattacharya M, Ma C, Zafarani M, Yao M, et al. The effects of second-hand smoke on biological processes important in atherogenesis. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:1.
15. Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hammerle G, Zechner R. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(5):471-81.
16. Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res* 2002;43(12):1997-2006.
17. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002;80(12):753-69.
18. Wright WT, Young IS, Nicholls DP, Graham CA. Genetic screening of the LPL gene in hypertriglyceridaemic patients. *Atherosclerosis* 2008;199(1):187-92.
19. Zhang Y, Repa JJ, Gauthier K, Mangelsdorf DJ. Regulation of lipoprotein lipase by the oxysterol receptors, LXRalpha and LXRbeta. *J Biol Chem* 2001;276(46):43018-24.
20. Maingrette F, Li L, Renier G. C-reactive protein enhances macrophage lipoprotein lipase expression. *J Lipid Res* 2008;49(9):1926-35.
21. Razzaghi H, Aston CE, Hamman RF, Kamboh MI. Genetic screening of the lipoprotein lipase gene for mutations associated with high triglyceride/low HDL-cholesterol levels. *Hum Genet* 2000;107(3):257-67.
22. Long S, Tian Y, Zhang R, Yang L, Xu Y, Jia L, et al. Relationship between plasma HDL subclasses distribution and lipoprotein lipase gene *HindIII* polymorphism in hyperlipidemia. *Clin Chim Acta* 2006;366(1-2):316-21.
23. Socquard E, Durlach A, Clavel C, Nazeyrollas P, Durlach V. Association of *HindIII* and *PvuII* genetic polymorphisms of lipoprotein lipase with lipid metabolism

and macrovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006;32(3):262-9.

24. Li J, Huang A, Hu Y, Chen D. Association of the lipoprotein lipase gene T+495G polymorphism with central obesity and serum lipids in a twin study. *Ann Epidemiol* 2008;18(10):760-7.

25. Chen Q, Razzaghi H, Demirci FY, Kamboh MI. Functional significance of lipoprotein lipase *HindIII* polymorphism associated with the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008;200(1):102-8.

26. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Ellsworth DL, Boerwinkle E, Berenson GS. Influence of lipoprotein lipase serine 447 stop polymorphism on tracking of triglycerides and HDL cholesterol from childhood to adulthood and familial risk of coronary artery disease: the Bogalusa heart study. *Atherosclerosis* 2001;159(2):367-73.

27. Hallman DM, Srinivasan SR, Elkasabany A, Boerwinkle E, Berenson GS. The Ser(447)-Stop polymorphism of lipoprotein lipase is associated with variation in longitudinal serum high-density lipoprotein-cholesterol profiles: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2001;50(8):894-904.

28. Ukkola O, Garenc C, Perusse L, Bergeron J, Despres JP, Rao DC, et al. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family Study. *Atherosclerosis* 2001;158(1):199-206.

29. Talmud PJ, Berglund L, Hawe EM, Waterworth DM, Isasi CR, Deckelbaum RE, et al. Age-related effects of genetic variation on lipid levels: The Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics* 2001;108(3):E50.

30. Wittrup HH, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Effect of gender on phenotypic expression of the S447X mutation in LPL: the Copenhagen City Heart Study. *Atherosclerosis* 2002;165(1):119-26.

31. Skoglund-Andersson C, Ehrenborg E, Fisher RM, Olivecrona G, Hamsten A, Karpe F. Influence of common variants in the CETP, LPL, HL and APO E genes on LDL heterogeneity in healthy, middle-aged men. *Atherosclerosis* 2003;167(2):311-7.

32. Lee J, Tan CS, Chia KS, Tan CE, Chew SK, Ordovas JM, et al. The lipoprotein lipase S447X polymorphism and plasma lipids: interactions with APOE polymorphisms, smoking, and alcohol consumption. *J Lipid Res* 2004;45(6):1132-9.
33. Goodarzi MO, Wong H, Quinones MJ, Taylor KD, Guo X, Castellani LW, et al. The 3' untranslated region of the lipoprotein lipase gene: haplotype structure and association with post-heparin plasma lipase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4816-23.
34. Rip J, Nierman MC, Ross CJ, Jukema JW, Hayden MR, Kastelein JJ, et al. Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(6):1236-45.
35. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Molecular genetics of myocardial infarction. *Genomic Med* 2008;2(1-2):7-22.
36. Santos JL, Martinez JA, Perez F, Albala C. Epidemiologia genetica de la obesidad: estudios familiares. *Rev Med Chil* 2005;133(3):349-61.
37. Santos JL, Perez F, Carrasco E, Albala C. Uso de trios caso-padres en estudios epidemiologicos de asociacion entre polimorfismos geneticos y enfermedades complejas. *Rev Med Chil* 2002;130(11):1307-15.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
39. Chiu YW, Huang CT, Chuang HY, Chang YT, Wu MT, Liu HW. Sex differences in metabolic morbidities: influenced by diet or exercise habits? *Kaohsiung J Med Sci* 2009;25(12):647-55.
40. Weiss LA, Pan L, Abney M, Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nat Genet* 2006;38(2):218-22.
41. Ariza MJ, Sanchez-Chaparro MA, Baron FJ, Hornos AM, Calvo-Bonacho E, Rioja J, et al. Additive effects of LPL, APOA5 and APOE variant combinations on triglyceride levels and hypertriglyceridemia: results of the ICARIA genetic sub-study. *BMC Med Genet* 2010;11:66.

42. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366(9497):1640-9.
43. Kocemba J, Kawecka-Jaszcz K, Gryglewska B, Grodzicki T. Isolated systolic hypertension: pathophysiology, consequences and therapeutic benefits. *J Hum Hypertens* 1998;12(9):621-6.
44. Abbate SL, Brunzell JD. Pathophysiology of hyperlipidemia in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 9:S1-7.
45. Xu E, Li W, Zhan L, Guan G, Wang X, Chen S, et al. Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene are associated with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese. *Neuroscience* 2008;155(2):403-8.
46. AshokKumar M, Veera Subhashini NG, Kanthimathi S, SaiBabu R, Ramesh A, Cherian KM, et al. Associations for lipoprotein lipase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene and coronary artery disease in an Indian population. *Arch Med Res* 2010;41(1):19-25 e1.
47. Smart MC, Dedoussis G, Louizou E, Yannakoulia M, Drenos F, Papoutsakis C, et al. APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(1):26-33.
48. Goodarzi MO, Taylor KD, Scheuner MT, Antoine HJ, Guo X, Shah PK, et al. Haplotypes in the lipoprotein lipase gene influence high-density lipoprotein cholesterol response to statin therapy and progression of atherosclerosis in coronary artery bypass grafts. *Pharmacogenomics J* 2007;7(1):66-73.
49. Bourgain C, Abney M, Schneider D, Ober C, McPeck MS. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in samples with related individuals. *Genetics* 2004;168(4):2349-61.
50. Zhou JJ, Lange K, Papp JC, Sinsheimer JS. A heterozygote-homozygote test of Hardy-Weinberg equilibrium. *Eur J Hum Genet* 2009;17(11):1495-500.
51. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(21):8611-6.

52. Tu X, Tu J, Wen X, Wang J, Zhang D. A study of lipoprotein lipase gene intron 8 polymorphisms in Chinese Han race essential hypertension patients. *Int J Cardiol* 2005;99(2):263-7.
53. Clee SM, Loubser O, Collins J, Kastelein JJ, Hayden MR. The LPL S447X cSNP is associated with decreased blood pressure and plasma triglycerides, and reduced risk of coronary artery disease. *Clin Genet* 2001;60(4):293-300.
54. Talmud PJ, Flavell DM, Alfakih K, Cooper JA, Balmforth AJ, Sivananthan M, et al. The lipoprotein lipase gene serine 447 stop variant influences hypertension-induced left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007;112(12):617-24.
55. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Acharya J, Hergenc G, et al. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta* 2007;383(1-2):110-5.
56. Goodarzi MO, Guo X, Taylor KD, Quinones MJ, Saad MF, Yang H, et al. Lipoprotein lipase is a gene for insulin resistance in Mexican Americans. *Diabetes* 2004;53(1):214-20.
57. Cruz WS, Kwon G, Marshall CA, McDaniel ML, Semenkovich CF. Glucose and insulin stimulate heparin-releasable lipoprotein lipase activity in mouse islets and INS-1 cells. A potential link between insulin resistance and beta-cell dysfunction. *J Biol Chem* 2001;276(15):12162-8.
58. Pulawa LK, Eckel RH. Overexpression of muscle lipoprotein lipase and insulin sensitivity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(5):569-74.
59. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
60. Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11(2):107-11.

61. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(3):647-62, ix.
62. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992;71(1):169-80.
63. Yang WJ, Huang JF, Yao CL, Fan ZJ, Ge DL, Gan WQ, et al. Evidence for linkage and association of the markers near the LPL gene with hypertension in Chinese families. *J Med Genet* 2003;40(5):e57.
64. Jemaa R, Fumeron F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Arveiler D, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study. *Etude Cas Témoin sur l'Infarctus du Myocarde. J Lipid Res* 1995;36(10):2141-6.
65. Yang W, Huang J, Ge D, Yao C, Duan X, Shen Y, et al. Lipoprotein lipase gene is in linkage with blood pressure phenotypes in Chinese pedigrees. *Hum Genet* 2004;115(1):8-12.
66. Bos G, Scheffer PG, Vieira D, Dekker JM, Nijpels G, Diamant M, et al. The relationship of lipoprotein lipase activity and LDL size is dependent on glucose metabolism in an elderly population: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2004;27(3):796-8.
67. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95(1):69-75.
68. Xie C, Wang ZC, Liu XF, Yang MS. The common biological basis for common complex diseases: evidence from lipoprotein lipase gene. *Eur J Hum Genet* 2010;18(1):3-7.
69. Mamputu JC, Levesque L, Renier G. Proliferative effect of lipoprotein lipase on human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(10):2212-9.

70. Van Eck M, Zimmermann R, Groot PH, Zechner R, Van Berkel TJ. Role of macrophage-derived lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(9):E53-62.
71. Seip RL, Semenkovich CF. Skeletal muscle lipoprotein lipase: molecular regulation and physiological effects in relation to exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 1998;26:191-218.