

ARTÍCULO ORIGINAL

Distribución del polimorfismo rs693 en el gen de la apolipoproteína B en una muestra caribeños colombianos.

Distribution of polymorphism rs693 of ApoB gene in a sample of Colombian Caribbeans.

Evelyn Mendoza-Torres¹ , Nicole Samuel Pereira Sanandrés² , José Luis Villarreal Camacho^{2,3} , Xilene Mendoza Sánchez^{4,5} , César De La Espriella Pérez² , Lourdes Luz Varela Prieto²  and Daniel Antonio Villanueva Torregrosa² 

1 Universidad Libre, Grupo de Investigación Avanzada en Biomedicina, Barranquilla, Colombia. 2 Universidad Libre, Grupo de Investigación en Bioquímica Patológica (GRUBIOPAT). Barranquilla, Colombia. 3 Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. 4 Universidad Metropolitana, Grupo de Investigación en Medicina Traslacional (GIMET), Barranquilla, Colombia. 5 Corporación Universitaria Rafael Núñez, Programa de Enfermería, Barranquilla, Colombia.

*evelyn.mendozat@unilibre.edu.co

Resumen

Introducción:

Varios estudios han informado que el polimorfismo de un solo nucleótido rs693 del gen de la apolipoproteína B se asocia con altos niveles de lípidos plasmáticos e índice de masa corporal, los cuales son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. La distribución de este polimorfismo y su asociación con el fenotipo dependen del antecedente genético de cada población. La población caribeña colombiana es producto de la mezcla de tres grupos étnicos principales: africano, amerindio y caucásico.

Objetivo:

Evaluar la distribución del polimorfismo rs693 y su asociación con el perfil lipídico y el índice de masa corporal en una muestra de sujetos caribeños colombianos.

Métodos:

Fueron incluidos en este estudio 108 sujetos adultos de ambos sexos y no relacionados. Se determinaron el índice de masa corporal y el perfil lipídico; de éste se incluyó colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteína de alta densidad. El polimorfismo rs693 se determinó mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa del ADN genómico seguida por digestión con la enzima de restricción XbaI. Se utilizó la prueba de ji cuadrado para analizar la distribución del genotipo de rs693 y se evaluó la asociación genotipo-fenotipo a través de diferentes modelos de herencia.

Resultados:

Las frecuencias genotípicas para rs693 fueron CC (45.0%), TT (16.5%) y TC (38.5%). Las frecuencias alélicas fueron C (64.0%) y T (36.0%). El polimorfismo rs693 estaba en equilibrio de Hardy-Weinberg en la muestra estudiada y no presentó asociación con el perfil lipídico ni con el índice de masa corporal ($p > 0.05$).

Conclusión:

No existe asociación significativa del polimorfismo rs693 con el índice de masa corporal ni con el perfil lipídico en una muestra de caribeños colombianos.



ACCESO ABIERTO

Citation: Mendoza-Torres E, Pereira SNS, Villarreal CJL, Mendoza SX, De La Espriella PC, Varela PLL, Villanueva TDA. Distribution of polymorphism rs693 of ApoB gene in a sample of Colombian Caribbeans Colomb Med (Cali). 2019; 50(3): 153-62 <http://dx.org/1025100/cm.v50i2.4048>

Recibido: 30 oct 2018

Revisado: 15 mar 2019

Aceptado: 13 jul 2019

Palabras clave:

Apolipoproteína B, perfil lipídico, índice de masa corporal, polimorfismo, genotipificación.

Keywords:

Apolipoproteína B, lipid profile, body mass index, polymorphism, genotyping

Copyright: © 2019. Universidad del Valle.



Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Agradecimientos:

Los autores agradecen al Laboratorio Clínico Continental de Barranquilla, Colombia, quienes colaboraron en la determinación de los perfiles lipídicos así como a Roche® Colombia por su apoyo con los reactivos y el equipo para determinar los parámetros del perfil de lípido. También a la Universidad Libre de Barranquilla, Colombia, por la financiación del estudio. N.S.P.S. obtuvo una beca para jóvenes investigadores y E.M.T. una beca de doctorado de COLCIENCIAS, Colombia

Financiación:

Universidad Libre, Barranquilla, Colombia (CONV-INT-2011-P001). N.S.P.S.
Beca joven investigador de COLCIENCIAS, contrato PS-2012-000353 (N.S.P.S)

Abstract

Introduction:

Several studies have reported that the single nucleotide polymorphism rs693 of Apo lipoprotein B gene is associated with high levels of plasma lipids and high body mass index, which are risk factors for cardiovascular diseases. The distribution of this single nucleotide polymorphism and its association with the phenotype depend on the genetic background of each population.

Objective:

To evaluate the distribution of single nucleotide polymorphism rs693 and its association with lipid profile and body mass index in a sample of Colombian Caribbeans.

Methods:

108 non-related adult subjects of both gender were included in this study. Body mass index and lipid profile that included total cholesterol, triglycerides, Low Density Lipoprotein and High Density Lipoprotein were determined. The single nucleotide polymorphism rs693 was determined by Polymerase Chain Reaction/Restriction Fragment Length Polymorphism from genomic DNA followed by digestion with the restriction enzyme XbaI. The chi-square test was used to analyze the genotype distribution of rs693 and the genotype-phenotype association was evaluated through different inheritance model.

Results:

The genotype frequencies for single nucleotide polymorphism rs693 were CC (45.0%), TT (16.5%) and CT (38.5%). The allele frequencies were C (64.0%) and T (36.0%). The single nucleotide polymorphism was in Hardy-Weinberg equilibrium in the studied sample. No association of the single nucleotide polymorphism rs693 with lipid profile nor the body mass index was found ($p > 0.05$).

Conclusion:

There is no significant association between single nucleotide polymorphism rs693 and body mass index nor lipid profile, in a sample of Colombian Caribbeans.

Contribución del estudio

1) Por que se realizó este estudio?

Este estudio se realizó con el propósito de explorar la asociación del SNP C/T7673 con dislipidemias y sobrepeso/obesidad en una muestra de la población del Caribe Colombiano. El desarrollo de este estudio contribuyó al campo de potenciales biomarcadores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) en población colombiana.

2) Cuales fueron los resultados relevantes del estudio?

La distribución del SNP C/T7673 se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg en la población de estudio y las frecuencias genotípicas son similares a las reportadas por estudios realizados en otras poblaciones colombianas y países latinoamericanos. Finalmente, se sugiere que el SNP C/T7673 no influye sobre los parámetros del perfil lipídico y el IMC en la población estudiada.

3) Que aportan estos resultados?

En Colombia, existen escasos estudios sobre la posible asociación del polimorfismo C/T7673 con dislipidemias y sobrepeso/obesidad. Estos resultados aportan nuevo conocimiento sobre biomarcadores para la identificación de riesgo de ECV

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son reconocidas como la principal causa de muerte a nivel mundial; con una frecuencia del 30%, igual al reportado para Colombia^{1,2}. La obesidad y la dislipidemia son algunos de los principales factores de riesgo de las ECV³⁻⁵ y los respectivos indicadores son el Índice de Masa Corporal (IMC) y el perfil de lípidos. La determinación de estos indicadores es importante para la prevención, el diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad cardiovascular en un individuo⁶⁻⁸.

El perfil lipídico comprende la determinación de los triglicéridos (TG), el colesterol total (TC, *Total Cholesterol*), el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C, *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*) y el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, *High Density Lipoprotein-Cholesterol*)^{7,8}. El componente proteínico (apoproteína) juega un papel fundamental en la estructura y función de las lipoproteínas; por lo tanto, las variaciones en el gen que codifica la apoproteína pueden causar efectos estructurales o funcionales^{9,10}. La apolipoproteína B (ApoB) es el principal componente proteico de las LDL, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) y los quilomicrones¹¹. La ApoB es esencial para el ensamblaje y la secreción de VLDL en el hígado y tiene el dominio para unir las LDL a su receptor; por lo tanto, es la clave para el transporte y el metabolismo de los lípidos^{12,13}. La ApoB está codificada por un gen de 43 kpb situado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p24) y está compuesto por 29 exones y 28 intrones^{14,15}. Este gen es polimórfico^{16,17} y algunos polimorfismos están relacionados con dislipidemia¹⁸⁻²¹.

Uno de los polimorfismos más estudiados ha sido el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs693, también llamado XbaI y C/T₇₆₇₃²². Está localizado en el exón 26 del gen apoB en el codón 2488 y resulta de la sustitución de la citosina por timina en la tercera posición (ACC → ACT), creando una mutación silenciosa, ya que ambos codones codifican la treonina. La presencia de timina genera el sitio de restricción y da el nombre al alelo T resultante, también conocido como alelo X+. Sin embargo, en ausencia del alelo T, se identifica como alelo C o X-²³.

Aunque el SNP rs693 no implica un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína, se asocia con dislipidemia, obesidad y ECV en poblaciones de Brasil²³, China²⁴ y países europeos²⁵. La asociación favorecería la posibilidad de utilizar el SNP rs693 como predictor de riesgo de estas enfermedades en las poblaciones indicadas²³. Sin embargo, en otras poblaciones se ha encontrado una asociación muy baja, por ejemplo, en el norte de la India²⁶.

Las distribuciones genotípicas y alélicas de rs693 en la población colombiana no son completamente conocidas. Históricamente, esta población ha sido considerada como la mezcla de tres etnias principales: africanos, amerindios y caucásicos^{27,28}. En la población andina de Armenia-Colombia, Loango *et al.*²⁹, evaluaron la asociación de este polimorfismo con los lípidos plasmáticos en los niños y sus padres. Sin embargo, la mezcla entre las tres etnias tiene un alcance diferente en cada región de Colombia. Por ello, es pertinente el estudio de rs693 en una muestra de la población caribeña colombiana²⁸. Además, debido a que las implicaciones clínicas del polimorfismo rs693 sobre los factores de riesgo cardiovascular no son universales, es importante explorar esta variante en diferentes poblaciones²⁵. El presente estudio tiene como objetivo determinar la asociación del polimorfismo rs693 en apoB con el perfil lipídico y el IMC en una muestra de la población caribeña colombiana.

Materiales y Métodos

Grupo de estudio

Este estudio analítico transversal se realizó a partir de un grupo inicial de 331 sujetos adultos no relacionados entre sí, de ambos sexos, diferentes edades y escolaridad, y nacidos en el Caribe colombiano al igual que sus antepasados hasta el tercer grado de consanguinidad. Luego de aplicar un cuestionario y realizar una entrevista médica en la Universidad Libre de Barranquilla, se excluyeron fumadores, vegetarianos, mujeres embarazadas, diabéticos y todos aquellos que estaban o habían estado bajo tratamiento farmacológico por enfermedad ECV, dislipidemia, hipertensión, cáncer, enfermedad hepática, trastornos endocrinos o enfermedad renal. Así, el grupo inicial se redujo a 108 sujetos (edad media 52 ± 11 años), 34 hombres (31.5%) y 74 mujeres (68.5%).

El estudio fue aprobado por el comité de ética local de la Universidad Libre de Barranquilla y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos del estudio antes de su participación.

Medidas antropométricas y perfil lipídico

Las mediciones antropométricas incluyeron el registro del peso y la altura por métodos estándar. El Índice de Masa Corporal (IMC) se determinó de acuerdo con la fórmula tradicional del Quetelet: peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura (Kg/m^2). Se tuvieron en cuenta los criterios de las guías clínicas del NIH-EE.UU. para clasificar a los sujetos según el IMC en dos categorías: peso normal (los valores van de 18.5 a 24.99 Kg/m^2) y sobrepeso/obesidad (valores $\geq 25 \text{ Kg}/\text{m}^2$)⁸.

Para los estudios bioquímicos, se extrajo una muestra de sangre por venopunción de una vena antecubital, después de un ayuno nocturno, de cada sujeto en estudio. Se recogió suero de todas las muestras después de la centrifugación a temperatura ambiente. Los niveles séricos de colesterol total (TC), triglicéridos (TGC), colesterol HDL (HDL-C) y colesterol LDL (LDL-C) se determinaron utilizando el equipo COBAS C501 (Roche®, Suiza), siguiendo las instrucciones del fabricante.

Genotipado del SNP rs693

Los ADN genómicos de todos los sujetos se extrajeron de 600 μL de sangre total con el Wizard® Genomic Kit (Promega®, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. El genotipado del SNP rs693 fue hecho por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguido de digestión con la enzima de restricción XbaI. El fragmento de ADN que contiene el SNP rs693 se amplificó utilizando un cebador sentido (5' GGAGACTATTCAGAAGCTAA 3') y un cebador antisentido (5' GAAGAGCCTGAAGACTGACT 3'). La reacción de PCR se realizó en un termociclador PTC-100 (MJ Research®, Canadá), en un volumen final de 25 μL que contenía 25 mM de cada primer, 5 μL de ADN y la mezcla maestra MangoMix (Bioline®, Inglaterra) que proporcionó MgCl_2 2.5 mM y 200 mM de dNTPs. Las condiciones de la PCR consistieron en un paso de desnaturalización inicial a 95° C durante 10 min, seguido de 30 ciclos de desnaturalización a 95° C durante 1 min, recocido a 49° C durante 1 min, y extensión a 72° C durante 1 min, con una elongación final a 72° C durante 8 min. El producto de la PCR fue una banda de 710 pb que fue digerida con la enzima XbaI (New England Biolabs®, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante de la enzima. A continuación, se visualizaron los productos de la digestión mediante electroforesis en gel con poliacrilamida al 8% y tinción con bromuro de etidio. Cuando el alelo T estuvo presente en el sitio de restricción, se obtuvieron dos bandas (433 pb y 277 pb). Si tras la digestión se obtuvo una sola banda de 710 pb se interpretó como genotipo CC; si se obtuvieron tres bandas (433 pb, 710 pb y 277 pb) se interpretó como genotipo CT, y si se obtuvieron dos bandas (433 pb y 277 pb) se interpretó como genotipo TT.

Control de calidad

La calidad de las pruebas bioquímicas se verificó utilizando suero comercial, controles normales y anormales (Roche, Suiza). Se utilizaron controles con reactivos en cada amplificación para controlar la contaminación en el análisis molecular. El genotipado se confirmó repitiendo al azar el 40% de los análisis realizados.

Tabla 1. Características antropométricas y perfil lipídico de los sujetos en estudio.

Variable	Género		(n=108) Mean \pm SD
	Femenino (n=74) Media \pm DS	Masculino (n=34) Media \pm DS	
Edad (años)	53 \pm 10	50 \pm 11	52 \pm 11
Estatura (m)	1.61 \pm 0.07	1.71 \pm 0,07	1.64 \pm 0.08
Peso (kg)	66.71 \pm 9.51	79.97 \pm 13.54	70.89 \pm 12.51
Colesterol total (mg/dL)	190.35 \pm 40.74	178 \pm 25.86	186.46 \pm 37.04
Lipoproteína-colesterol de alta densidad (mg/dL)	47.16 \pm 12.02	42.85 \pm 9.66	45.81 \pm 11.47
Lipoproteína-colesterol de baja densidad(mg/dL)	119.09 \pm 34.98	117.88 \pm 23.12	118.71 \pm 31.62
Triglicéridos (mg/dL)	158.91 \pm 128.72	131.74 \pm 58.76	150.35 \pm 111.94
Índice de masa corporal(Kg/m^2)	25.74 \pm 3.50	27.25 \pm 4.00	26.21 \pm 3.72

colesterol total en hombres) ≥ 170 ; en mujeres) ≥ 180

Triglicéridos ≥ 150 ;

lipoproteína-colesterol de alta densidad en hombres < 40 ; en mujeres < 50

lipoproteína-colesterol de baja densidad ≥ 100 fueron consideradas valores anormales.

Tabla 2. Frecuencia de IMC y perfil lipídico anormales con respecto al género.

Variables	Sexo	
	Femenino n=74 (%)	Masculino n=34 (%)
Índice de masa corporal	40 (54.1)	23 (67.6)
Triglicéridos	26 (35.1)	8 (23.5)
Colesterol total	44 (59.5)	23 (67.6)
Lipoproteína-Colesterol de alta densidad	38 (51.4)	18 (52.9)
Lipoproteína-Colesterol de baja densidad	53 (71.6)	27 (79.4)

Tabla 3. Comparación de las frecuencias genotípicas y alélicas en el presente estudio con otras poblaciones latinoamericanas.

Genotipo	Caribeños colombianos (presente estudio) n= 108	Población brasilera ²³ n= 192	Población mexicana ³¹ n=246	Colombianos de la región Andina en Armenia ²⁹ n= 148
CC 7673	45%	33%	47%	28%*
CT 7673	38.5%	50%	38%	65%*
TT 7673	16.5%	17%	15%	7%
Alelos				
C 7673	65%	58%	66%	61%
T 7673	35%	42%	34%	39%

*p <0.05 comparación con Caribeños-Colombianos (presente estudio)

Análisis estadístico

Se utilizó el Statistical Package for Social Studies SPSS versión 20.0 para realizar todos los análisis de datos. La población total se agrupó según los valores del perfil lipídico (sujetos con niveles normales y anormales) y el IMC (peso normal y sobrepeso/obesidad). Los datos obtenidos se presentan como media \pm SD o porcentajes. Para comparar las medias se utilizó la prueba de la t de Student y para comparar las proporciones se aplicó la prueba Ji cuadrado.

Las frecuencias del genotipo y el Hardy-Weinberg se determinaron con el programa Arlequin versión 3.11³⁰. Además, los datos se agruparon según los tres genotipos del SNP rs693. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para analizar la distribución del genotipo rs693 y se evaluó la asociación genotipo-fenotipo a través de diferentes modelos de herencia: codominante, dominante, recesivo y aditivo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Aprobación ética y consentimiento para participar

La aprobación ética de este estudio se obtuvo del comité de ética de la Universidad Libre de Barranquilla. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos del estudio antes de su participación.

Resultados

Características antropométricas y perfil lipídico

Las características antropométricas y el perfil lipídico de los sujetos de estudio clasificados por género se presentan en la Tabla 1. Al comparar las medias con la prueba de la t de Student, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el peso promedio ($p = 0.007$) y la altura ($p = 0.008$) entre hombres y mujeres; pero no se encontró diferencia entre la edad promedio ($p = 0.06$). El índice de masa corporal promedio ($n = 108$) fue de 26.21 ± 3.72 Kg/m² y no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el IMC promedio de las mujeres (25.74 ± 3.50 Kg/m²) y el de los hombres (27.25 ± 4.00 Kg/m²), ($p = 0.3435$).

En cuanto al perfil lipídico, los promedios de los parámetros evaluados en todos los individuos se presentan en la Tabla 1. Los sujetos fueron agrupados de acuerdo con las recomendaciones de la National Lipid Association⁷. Después de utilizar la prueba de chi-cuadrado, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres al comparar las frecuencias correspondientes para cada parámetro del perfil lipídico ($p > 0.05$) (Tabla 2).

Genotipo y frecuencias alélicas del SNP rs693

De los 108 sujetos genotipados, 49 (45.0%) presentaron genotipo CC; 41 (38.5%) presentaron genotipo CT y los 18 restantes (16.5%) presentaron genotipo TT. Estos datos muestran que el alelo C fue mayoritario; de hecho, las frecuencias alélicas fueron 139 (64%) para el alelo C y 77 (36%) para el alelo T. La distribución de las frecuencias del genotipo se halló en equilibrio Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). Las frecuencias del genotipo y de los alelos se compararon con las de otras poblaciones latinoamericanas (Tabla 3).

Tabla 4. Análisis de la asociación entre el genotipo y las alteraciones en el perfil lipídico y el IMC, según el modelo de herencia*.

Variable (N=108)	Modelo	Genotipo	n	%	OR	IC (95%)	
Índice de masa corporal (n=63)	co-dominante	CC7673	26	41.3	1		
		CT7673	26	41.3	0.712	0.321-1.579	
		TT7673	11	17.5	0.871	0.309-2.453	
	co-dominante	CC7673	26	41.3	1		
		CT7673/ TT7673	37	58.7	0.672	0.311-1.452	
	Recesivo	CC7673/ CT7673/ TT7673	52	82.5	1		
			11	17.5	0.871	0.309-2.453	
	aditivo				0.719	0.239-2.164	
	Triglicéridos (n=34)	co-dominante	CC7673	13	38.2	1	
			CT7673	16	47.1	0.574	0.251-1.314
TT7673			5	14.7	1.236	0.402-3.797	
dominante		CC7673	13	38.2	1		
		CT7673/ TT7673	21	61.8	0.653	0.285-1.496	
Recesivo		CC7673/ CT7673	29	85.3	1		
		TT7673	5	14.7	1.236	0.402-3.797	
aditivo				0.939	0.280-3.151		
Colesterol total (n=67)		co-dominante	CC7673	30	44.8	1	
			CT7673	29	43.3	0.542	0.237-1.241
	TT7673		8	11.9	2.379	0.852-6.639	
	dominante	CC7673	30	44.8	1		
		CT7673/ TT7673	37	55.2	0.939	0.430-2.048	
	Recesivo	CC7673/ CT7673	59	88.1	1		
		TT7673	8	11.9	2.379	0.852-6.639	
	Aditivo				1.974	0.662-5.888	
	Lipoproteína-Colesterol de alta densidad (n=56)	co-dominante	CC7673	25	44.6	1	
			CT7673	24	42.9	0.648	0.295-1.419
TT7673			7	12.5	1.878	0.667-5.284	
dominante		CC7673	25	44.6	1		
		CT7673/ TT7673	31	55.4	0.941	0.441-2.008	
Recesivo		CC7673/ CT7673	49	87.5	1		
		TT7673	7	12.5	1.878	0.667-5.284	
Aditivo				1.637	0.544-4.921		
Lipoproteína-Colesterol de baja densidad (n=80)		co-dominante	CC7673	33	41.3	1	
			CT7673	34	42.5	0.451	0.172-1.182
	TT7673		13	16.3	1.12	0.360-3.486	
	dominante	CC7673	33	41.3	1		
		CT7673/ TT7673	47	58.8	0.527	0.220-1.258	
	Recesivo	CC7673/ CT7673	67	83.8	1		
		TT7673	13	16.3	1.12	0.360-3.486	
	Aditivo				0.793	0.241-2.612	

*Los datos se presentan como frecuencias y porcentajes de sujetos con valores anormales. $p < 0.05$ comparación con Caribeños-Colombianos (presente estudio)

Frecuencias de genotipo según el perfil lipídico y el IMC

Las frecuencias del genotipo con respecto al perfil lipídico y al IMC se muestran en la Tabla 4. Ninguno de los modelos de herencia mostró un aumento significativo de las probabilidades de alteraciones en los parámetros de IMC o perfil de lípidos. Tampoco hubo diferencias significativas en estos resultados cuando se incluyeron las variables de sexo y edad en estos modelos (Tabla 4).

Discusión

Los polimorfismos en genes asociados con dislipidemia u obesidad pueden ser predictores genéticos de ECV en poblaciones donde la asociación es obvia²¹⁻²⁴. En este estudio, se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas para el SNP rs693 y su relación con el perfil lipídico y el IMC en una muestra de la población caribeña colombiana, producto de la mezcla ancestral de africano, amerindio y blanco europeo²⁸.

El análisis genotípico del polimorfismo reveló: primero, que en la muestra estudiada la distribución de genotipos no fue significativamente diferente de la distribución esperada para una población en equilibrio de Hardy-Weinberg; segundo, que todos los genotipos posibles para rs693 (TT, TC y CC) estaban presentes; y tercero, que el genotipo TT presentaba una frecuencia menor. Además, el análisis alélico reveló que el alelo C era mayoritario (64%) versus el alelo T (36%).

La frecuencia del alelo T encontrada en este estudio está de acuerdo con las reportadas en una muestra de población mestiza andina colombiana de Armenia-Colombia por Loango *et al.*²⁹, en una muestra de brasileños estudiados por Scartezini *et al.*²³, y en una muestra de mexicanos estudiada por Gallegos-Arreola *et al.*³¹. Sin embargo, existen diferencias notables con respecto a las frecuencias alélicas encontradas en las poblaciones europeas, asiáticas y africanas. En las poblaciones europeas, la frecuencia del alelo T es mayor (~ 53%)³²⁻³⁵, excepto los noruegos (~ 27%)³², mientras que es menor en los asiáticos (~12%)³⁶⁻³⁹ y Africanos (~21%)⁴⁰⁻⁴².

La distribución de genotipos en los caribeños colombianos fue diferente en comparación con la reportada para colombianos de la región andina ubicados en la ciudad de Armenia²⁹. Las frecuencias de los genotipos CT y CC fueron más altas en los colombianos de la región andina y se encontró una diferencia significativa cuando se comparó la distribución del genotipo entre estas dos poblaciones. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de genotipos al comparar los caribeños colombianos con otras poblaciones latinoamericanas (brasileños y mexicanos)^{23,31} (Tabla 3). Este fenómeno es típico en la población colombiana y es producto de los eventos históricos que lo originaron⁴³. La mezcla entre las poblaciones europeas, africanas y amerindias tiene un alcance diferente en cada región de Colombia. En el centro y este de Colombia, incluida Armenia, predominan los antepasados europeos y amerindios; en las regiones costeras, incluida la población caribeña del presente estudio, los antepasados europeos, amerindios y africanos contribuyeron significativamente a esta población⁴⁴.

Por otro lado, en la muestra estudiada, el SNP rs693 no parece influir en los niveles de lípidos plasmáticos. De hecho, no hubo asociación significativa con los genotipos TT y CT, o el alelo mutante T7673; El valor *p* siempre fue >0.05. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Loango *et al.*²⁹, en otro estudio colombiano, cuando no encontraron diferencias estadísticamente significativas (TC *p*= 0.47, HDL-C *p*= 0.23; LDL-C *p*= 0.40; TG *p*= 0.10). También está de acuerdo con los hallazgos de Srivastava *et al.*²⁶, en una muestra de la población brasileña, y las de Misra *et al.*⁴⁵, en indios; en estos casos, en todas las comparaciones *p*>0.05.

En contraste, nuestros resultados difieren de otros hallazgos: Bogari *et al.*⁴⁶, quienes informaron asociación del alelo T con niveles elevados de colesterol (*p*= 0.041) y LDL-C (*p*= 0.021) en egipcios; Tsunoda *et al.*³⁸, quienes, en una población de Mongolia, encontraron una asociación significativa con los niveles de triglicéridos ya que estos fueron significativamente más altos en hombres con genotipo CT7673 que en hombres con genotipo CC (*p*= 0.047); Liu *et al.*³⁷, quienes informaron en China que los portadores del genotipo CT tienden a tener niveles altos de LDL, pero niveles bajos de HDL-C (*p* <0.05) y, finalmente, los resultados de Hu *et al.*⁴⁷, también en China, que informaron que los sujetos con alelo T exhibieron niveles significativamente más altos de LDL-C, TC y TG, en comparación con los sujetos con alelo C (*p* <0.05).

Con respecto al IMC, nuestros resultados no mostraron una asociación significativa ni con los genotipos ni con el alelo T mutante (*p* >0.05). Este resultado concuerda con el reportado por Loango *et al.*²⁹, quienes, en mestizos colombianos, no encontraron diferencias significativas (*p*= 0.08) entre los sujetos con alelo T y los sujetos con alelo C. Nuestro estudio concuerda con el de Bogari *et al.*⁴⁶, quienes no encontraron diferencias significativas en el IMC de sujetos egipcios con genotipos TT, CT y CC y el de Srivastava *et al.*²⁶, quienes informaron falta de asociación (*p* >0.05). Sin embargo, nuestro resultado es discordante con los hallazgos de Hu *et al.*⁴⁷, en China, quienes encontraron valores significativamente más altos (*p* <0.05) en sujetos con alelo T que en sujetos con alelo C.

En este estudio también se estudió la asociación genotipo-fenotipo con respecto al alelo C de tipo salvaje (X-). A diferencia de los hallazgos de Scartezini *et al.*²³, y Bohn *et al.*⁴⁸, que informaron una asociación positiva de este alelo con enfermedad de la arteria coronaria e infarto de miocardio, respectivamente, en este estudio no se encontró asociación (*p* >0.05).

La similitud de nuestros resultados con los de otro estudio realizado en Colombia, en un área geográfica lejana y diferente, nos lleva a inferir que la mezcla ancestral característica de las dos muestras estudiadas fue el factor clave para reproducir el resultado, a pesar de los factores ambientales y el estilo de vida.

Los factores ambientales pueden contribuir a las diferencias que se deben principalmente a la variabilidad étnica. De hecho, los fenotipos bioquímicos, como los niveles de lípidos plasmáticos,

los parámetros antropométricos como el peso, las variables demográficas como el sexo y la edad, las condiciones ambientales como el consumo de alimentos o cigarrillos y los factores específicos del estudio como el tamaño de la muestra o los criterios de inclusión y exclusión, puede influir en las diferencias entre los resultados de este estudio y otros ya mencionados.

En este estudio, existieron limitaciones tales como el amplio rango de edad de los sujetos, las diferencias en el estilo de vida y el tamaño de la muestra. Sin embargo, los resultados de este trabajo exploratorio deben validarse en un futuro estudio con una muestra representativa de la población del Caribe colombiano, bajo el diseño de casos y controles.

Conclusión

Este estudio sugiere que no hay influencia del polimorfismo en los parámetros del perfil lipídico o en el IMC.

Referencias

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M, *et al.* Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132:1667-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720.
2. Bolívar-Mejía A, Vesga-Angarita BE. Chapter 19 Burden of cardiovascular disease in Colombia. In: Rodríguez-Morales AJ. *Current Topics in Public Health*. Intech-Open; 2013. doi:10.5772/53280.
3. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011; 95: 919-37. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.005.
4. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, *et al.* The Science of obesity management: an Endocrine Society Scientific statement. *Endocr Rev*. 2018; 39(2):79-132. doi: 10.1210/er.2017-00253.
5. Tietge UJ. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(1): 94-5. doi:10.1097/MOL.000000000000051.
6. Dyrbus K, Osadnik T, Desperak P, Desperak A, Gasior M, Banach M. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in Tertiary Cardiological Center (TERCET) Registry. *Pharmacol Res*. 2018;132:204-210. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.015.
7. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, *et al.* National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1- executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014;8(5):473-88. doi: 10.1016/j.jacl.2014.07.007.
8. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report*. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>
9. Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis*. 2009; 206(1):17-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.004.
10. Shatwan IM, Winther KH, Ellahi B, Elwood P, Ben-Shlomo Y, Givens I, *et al.* Association of apolipoprotein E gene polymorphisms with blood lipids and their interaction with dietary factors. *Lipids Health Dis*. 2018; 17(1): 98. doi: 10.1186/s12944-018-0744-2.
11. Packard CJ, Demant T, Stewart JP, Bedford D, Caslake MJ, Schwertfeger G, *et al.* Apolipoprotein B Metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res*. 2000; 41(2): 305-18.
12. Martínez-Oliván J, Arias-Moreno X, Velázquez-Campoy A, Millet O, Sancho J. LDL receptor/lipoprotein recognition: endosomal weakening of ApoB and A poE binding to the convex face of the LR5 repeat. *FEBS J*. 2014;281(6):1534-46. doi: 10.1111/febs.12721.
13. Twisk J, Gillian-Daniel DL, Tebon A, Wang L, Barrett PHR, Attie AD. The role of the LDL receptor in apolipoprotein B secretion. *J Clin Invest*. 2000; 105:521-32.
14. Blackhart BD, Ludwig EM, Pierotti VR, Caiati L, Onasch MA, Wallis SC, *et al.* Structure of the human apolipoprotein B gene. *J Biol Chem*. 1986; 261(33): 15364-67.

15. Knott TJ, Rall SC Jr, Innerarity TL, Jacobson SF, Urdea MS, Levy-Wilson B, *et al.* Human apolipoprotein B: Structure of carboxyl-terminal domains, sites of gene expression and chromosomal localization. *Science*. 1985; 230(4721): 37-43.
16. Ng TW, Ooi EM, Watts GF, Chan DC, Barrett PH. Genetic determinants of apolipoprotein B-100 kinetics. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21(2): 141-7. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283378e5a.
17. Li YY. ApoB gene Splns/Del, XbaI polymorphisms and myocardial infarction: a meta-analysis of 7169 participants. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014; 15(9): 717-26. doi: 10.2459/JCM.0b013e328364be64.
18. Gu W, Zhang M, Wen S. Association between the APOB XbaI and EcoRI polymorphisms and lipids in Chinese: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 123. doi: 10.1186/s12944-015-0125-z.
19. Timirci O, Darendeliler F, Bas F, Arzu EH, Umit Z, Isbir T. Comparison of lipid profiles in relation to APOB EcoRI polymorphism in obese children with hyperlipidemia. *In Vivo*. 2010;24(1):65-9.
20. Niu C, Luo Z, Yu L, Yang Y, Chen Y, Luo X, *et al.* Associations of the ApoB rs693 and rs17240441 polymorphisms with plasma ApoB and lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 166. doi: 10.1186/s12944-017-0558-7.
21. Al-Bustan SA, Alnaqeeb MA, Annice BG, Ebrahim GA, Refai TM. Genetic association of APOB polymorphisms with variation in serum lipid profile among the Kuwait population. *Lipids Health Dis*. 2014;13:157. doi: 10.1186/1476-511X-13-157.
22. Daneshpour MS, Faam B, Hedayati M, Eshraghi P, Azizi F. ApoB (XbaI) polymorphism and lipid variation in Teharnian population. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2011; 113: 436-40. doi: 10.1002/ejlt.201000346
23. Scartezini M, Zago MA, Chautar-Freire-Maia EA, Pazin-Filho A, Marin-Neto JA, Hotta JKS, *et al.* The X-X-/E+E+ genotype of the XbaI/EcoRI polymorphisms of the apolipoprotein B gene as a marker of coronary artery disease in a Brazilian sample. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36(3): 369-75. doi: 10.1590/S0100-
24. Zhang L, Zeng Y, Ma M, Yang Q, Hu Z, Du X. Association study Between C7673T polymorphism in apolipoprotein B gene and cerebral infarction with family history in a Chinese population. *Neurol India*. 2009; 57(5): 584-8. doi: 10.4103/0028-3886.57805.
25. Turner PR, Talmud PJ, Visvikis S, Ehnholm C, Tiret L. DNA polymorphisms of the apoprotein B gene are altered plasma lipoprotein associated with concentrations but not with perceived risk of cardiovascular disease: European Atherosclerosis Research Study. *Atherosclerosis*. 1995; 116(2): 221-34. doi: 10.1016/0021-9150(94)05550-3
26. Srivastava N, Prakash J, Srivastava A, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. Association of apolipoprotein B gene polymorphism XbaI and lipid profile in northern Indian obese. *Indian J Hum Genet*. 2013; 19(1): 26-31. doi: 10.4103/0971-6866.112880.
27. Bedoya G, Montoya P, García J, Soto I, Bourgeois S, Carvajal L, *et al.* Admixture dynamics in Hispanics: A shift in the nuclear genetic ancestry of a South American population isolate. *PNAS*. 2006; 103: 7234-9. doi: 10.1073/pnas.0508716103
28. Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortiz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, *et al.* Strong Amerind/Caucasoid gender bias and evidence of a contribution sephardic among the founders of a population in North West Colombia. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 1287-95. doi: 10.1016/S0002-9297(07)62956-5
29. Loango N, B Restrepo Torres AL, Landázuri P. Plasma lipids and XbaI polymorphism on apob-100 gene in a group of children and their parents. *Rev Invest Univ Quindío*. 2010; 20:179-86.
30. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin see. 3.0: an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online*. 2005; 1: 47-50.
31. Gallegos-Arreola MP, Valdez Y, Zúñiga-Corona M, Figuera LE, Arnaud-López L, Robles-Cervantes JA, *et al.* Association between the Xba I polymorphism of APOB gene and plasma lipid level in Mexican patients with coronary artery disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012; 21(2): 312-8.
32. Delghandi M, Thangarajah R, Nilsen M, Grimsgaard S, Bønaa KH, Tonstad S, *et al.* DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene (XbaI, EcoRI, and MspI RFLPs) in Norwegians at risk of atherosclerosis and healthy controls. *Acta Cardiol*. 1999; 54: 215-25.
33. Horvath A, Chorbov V, Zaharova B, Ganey V. Five polymorphisms of the apolipoprotein B gene in healthy Bulgarians. *Hum Biol*. 2003; 75: 69-80. doi: 10.1353/hub.2003.0022

34. De Benedictis G, Leone O, Falcone E, Rose G, Brancati C, Carotenuto L. RFLPs of the Apo B gene: comparative study between Greeks and southern Italian peoples. *Hum Biol.* 1993; 65(3): 401-11.
35. Series JJ, Gaffney D, Packard CJ, Shepherd J. Frequency of the XbaI, EcoRI, PvuII and MspI polymorphisms of the apolipoprotein B gene in relation to hypercholesterolemia in the general population. *Clin Chim Acta.* 1993; 215: 89-98. doi: 10.1016/0009-8981(93)90252-Y
36. Zaman MM, Ikemoto S, Yoshiike N, Date C, Yokoyama T, Tanaka H. Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in a Japanese rural population: The Shibata study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(12): 3495-504. Doi: 10.1161/01.ATV.17.12.3495
37. Liu YL, Zhang YB, Li Y, Ma RL, Cai WW, Lin-Jiang L, *et al.* Correlation between the Xba I polymorphism of apoB gene and serum lipid profiles in Li ethnic group. *Asian Pac J Trop Med.* 2014; 7(1): 63-6. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60193-5.
38. Tsunoda K, Harihara S, Tanabe Y, Dashnyam B. Polymorphism of the apolipoprotein B gene and association with plasma lipid and lipoprotein levels in the Mongolian Buryat. *Biochem Genet.* 2012; 50(3-4): 249-68. doi: 10.1007/s10528-011-9468-y.
39. Gajra B, Candlish JK, Heng CK, Mak JW, Saha N. Genotype associations among seven apolipoprotein B polymorphisms in a population of Orang Asli of western Malaysia. *Hum Biol.* 1997; 69(5): 629-40.
40. Kodogo V, Zhou DT, Oektedalen O, Duri K, Stray-Pedersen B, Gomo E. Apolipoprotein B Gene Polymorphisms and Dyslipidemia in HIV Infected Adult Zimbabweans. *Open AIDS J.* 2016; 10: 190-198. 10.2174/1874613601610010190
41. Anderson JL, Bunker CH, Aston CE, Kamboh MI. Relationship of two apolipoprotein B polymorphisms with serum lipoprotein and lipid levels in African blacks. *Hum Biol.* 1997; 69: 793-807.
42. Kallel A, Jemaa R, Feki M, El Asmi M, Souissi M, Sanhaji H, *et al.* XbaI polymorphism of apolipoprotein B gene in a Tunisian population: alleles frequencies and relationship with plasma lipid parameters. *Ann Biol Clin (Paris).* 2007; 65(3): 265-70. doi: 10.1684/abc.2007.0127
43. Rodas C, Gelvez N, Keyeux G. Mitochondrial DNA studies show asymmetrical Amerindian admixture in Afro-Colombian and Mestizo populations. *Hum Biol.* 2003; 75: 13-30. doi: 10.1353/hub.2003.0026
44. Rojas W, Parra MV, Campo O, Caro MA, Lopera JG, Arias W, *et al.* Genetic make-up and structure of Colombian populations by means of uniparental and biparental DNA markers. *Am J Phys Anthropol.* 2010; 143: 13-20. doi: 10.1002/ajpa.21270.
45. Misra A, Nishanth S, Pasha ST, Pandey RM, Sethi P, Rawat DS. Relationship of Xba1 and EcoR1 polymorphisms of apolipoprotein-B gene to dyslipidemia and obesity in Asian Indians in North India. *Indian Heart J.* 2001; 53(2): 177-83.
46. Bogari NM, Azza M, Abdel-Latif AM, Hassan MA, Fawzy A. Apolipoprotein B (XbaI) allele frequencies in an egyptian population: impact on blood lipids. *Int J Med Biol Res.* 2014; 5(2): 3981-7.
47. Hu P, Qin YH, Jing CX, Lu L, Hu B, Du PF. Effect of apolipoprotein B polymorphism on body mass index, serum protein and lipid profiles in children of Guangxi, China. *Ann Hum Biol.* 2009; 36(4): 411-20. doi: 10.1080/03014460902882475.
48. Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Berg K. XbaI polymorphism in DNA at the apolipoprotein B locus is associated with myocardial infarction (MI). *Clin Genet.* 1993; 44(5): 241-8. Doi: 10.1111/j.1399-0004.1993.tb03890.x